
アルツハイマー病の タウ病理と治療法開発

Tau-based therapies for Alzheimer's disease

大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学寄附講座准教授

武田朱公*

はじめに

記憶障害から始まるアルツハイマー病の独特の臨床経過や認知機能障害の重症度は、神経原線維変化の脳内進展過程とよく相関することが知られている。タウを主な構成成分とする神経原線維変化 (NFT) が神経線維の連絡に沿った脳領域に次々と出現するという病理学的知見から、タウ病理が神経細胞間を移動するように脳内を広がるという「タウ伝播仮説」が唱えられるようになり、新しい治療のターゲットと考えられている。

タウは主に神経細胞に発現する微小管結合タンパクであり、微小管の重合や安定性の維持に関与している¹⁾。横断的な神経病理研究から、アルツハイマー病のタウ病理は神経線維の連絡に沿った脳領域間を定型的なパターンで進行することが示されている (Braak staging)²⁾。近年多くの研究結果から、病的構造変化を起こしたタウが細胞間を移動することで病理が拡散するという可能性が考えられている。「タウ伝播」と呼ばれるこの現象は、認知症の経時的な進行を説明する仮説として注目されている。

アルツハイマー病タウ病理の脳内進展様式

アルツハイマー病 NFT の最初の出現部位は内側側頭葉の経嗅内野や嗅内野である (Braak staging I~II)。その後海馬領域に進展し (Braak staging III~IV)、最終的に新皮質連合野や新皮質一次野に NFT が出現する (Braak staging V~VI)。一部の例外を除いてアルツハイマー病タウ病理はこの Braak staging に沿

った進展様式をとる。これらは神経線維の連絡で繋がった脳領域であることから、病的タウが神経細胞間を「伝播」するように拡散しているという病態メカニズムが考えられるようになった³⁾。

動物モデルにおけるタウの伝播

マウスモデルを利用した実験において、シード活性を持つタウをマウス脳内に注入すると脳内で新たな細胞内タウ凝集体が形成されることが示され、タウ伝播がマウスでも起こり得ることが証明された⁴⁾。その後、2012年に独立した複数の研究グループからほぼ同様のタウ伝播マウスモデルが報告された^{5,7)}。領域特異的プロモーターを利用してマウス嗅内皮質にのみヒト変異タウが過剰発現したマウスを作製したところ、まず嗅内皮質 (変異タウが過剰発現している部位) にタウ病理が出現し、さらに時間が経過すると、ヒト変異タウの発現が無い海馬歯状回の神経細胞にも新たにタウ病理が出現していた。このことから、嗅内皮質の神経細胞で生じたタウ病理がその軸索の主な投射部位である海馬歯状回の神経細胞に伝播した可能性が考えられた。また、フィブリル化したりコンビナントタウやトランスジェニックマウス脳由来のタウを病理のない別のマウス脳の特定の部位に注入すると、注入部位から離れた領域にタウ病理が新たに出現することが示された⁸⁾。タウ病理の出現部位は神経軸索の投射経路に依存していたことから、伝播がシナプス経路で起きたと考察されている。

* Shuko Takeda: Associate Professor, Department of Clinical Gene Therapy, Osaka University

タウ伝播のメカニズム

タウ細胞間伝播のプロセスは、①細胞外への病的タウの放出、②細胞外タウの次の神経細胞内への取り込み、③取込まれた病的タウによる新たな凝集体の形成、というプロセスに大きく分類される。細胞外へのタウの放出に関しては、変性を起こした細胞からの受動的な漏出や、細胞死を介さないタウの能動的な放出機構の関与が示唆されている⁹⁾。細胞外タウの細胞内への取り込みには、細胞膜表面からのエンドサイトーシス¹⁰⁾やシナプス部位での transmission が想定されている。一部の動物モデルや培養系での実験ではタウ伝播が神経線維連絡に沿って順行性と逆行性の両方向に生じていることから¹¹⁾¹²⁾、伝播が必ずしもシナプス部位に限定して生じる現象ではないことが予想される。この他、エクソソームの関与も報告されている¹³⁾。

タウ伝播仮説の将来展望

タウ伝播仮説は一般的な孤発性アルツハイマー病タウ病理の進展メカニズムを説明できる可能性があり、これに基づく診断法や治療法の開発に繋がるのが期待される。筆者らのグループは最近、アルツハイマー病患者の脳脊髄液中にシード活性を持つタウが存在することを報告しており¹⁴⁾、脳内タウ病理の進行をモニターするための病態バイオマーカーとして応用できる可能性がある。また近年、タウ抗体療法の有効性が複数のマウスモデルで報告されているが¹⁵⁾、なぜ細胞内のタウ病理に対して抗体療法が有効なのかは不明であった。この点において、細胞外へ病的タウが放出されることを想定するタウ伝播仮説は、抗体療法が有効であることの理論的根拠を与えられると思われる。タウ伝播に特定のタウ分子種が関与しているのであれば、より特異的な治療法の開発に繋がる可能性がある。

おわりに

アルツハイマー病タウ病理を標的とした治療法開発について、伝播仮説を中心に概説した。タウ伝播の詳細なメカニズムなど未解明な点も多いが、アルツハイマー病がなぜ時間の経過とともに特定の臨床経過を辿って進行してしまうのかという、病気の最も基本的な性格を説明しうる病態仮説として興味深い。今後の更なる研究が期待される。

文 献

- 1) Lewis, J. & Dickson, D.W. Propagation of tau

pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta neuropathologica* **131**, 27-48 (2016).

- 2) Braak, H. & Braak, E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica* **82**, 239-259 (1991).
- 3) Walker, L.C., Diamond, M.I., Duff, K.E. & Hyman, B.T. Mechanisms of protein seeding in neurodegenerative diseases. *JAMA neurology* **70**, 304-310 (2013).
- 4) Clavaguera, F., *et al.* Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nature cell biology* **11**, 909-913 (2009).
- 5) de Calignon, A., *et al.* Propagation of tau pathology in a model of early Alzheimer's disease. *Neuron* **73**, 685-697 (2012).
- 6) Liu, L., *et al.* Trans-synaptic spread of tau pathology in vivo. *PLoS one* **7**, e31302 (2012).
- 7) Harris, J.A., *et al.* Human P301L-mutant tau expression in mouse entorhinal-hippocampal network causes tau aggregation and presynaptic pathology but no cognitive deficits. *PLoS one* **7**, e45881 (2012).
- 8) Iba, M., *et al.* Synthetic tau fibrils mediate transmission of neurofibrillary tangles in a transgenic mouse model of Alzheimer's-like tauopathy. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **33**, 1024-1037 (2013).
- 9) Yamada, K., *et al.* In vivo microdialysis reveals age-dependent decrease of brain interstitial fluid tau levels in P301S human tau transgenic mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **31**, 13110-13117 (2011).
- 10) Holmes, B.B., *et al.* Heparan sulfate proteoglycans mediate internalization and propagation of specific proteopathic seeds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **110**, E3138-3147 (2013).
- 11) Ahmed, Z., *et al.* A novel in vivo model of tau propagation with rapid and progressive neurofibrillary tangle pathology: the pattern of spread is determined by connectivity, not proximity. *Acta neuropathologica* **127**, 667-683 (2014).
- 12) Takeda, S., *et al.* Neuronal uptake and propagation

- of a rare phosphorylated high-molecular-weight tau derived from Alzheimer's disease brain. *Nature communications* **6**, 8490 (2015).
- 13) Asai, H., *et al.* Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation. *Nature neuroscience* **18**, 1584-1593 (2015).
- 14) Takeda, S., *et al.* Seed-competent high-molecular-weight tau species accumulates in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease mouse model and human patients. *Annals of neurology* **80**, 355-367 (2016).
- 15) Yanamandra, K., *et al.* Anti-tau antibodies that block tau aggregate seeding in vitro markedly decrease pathology and improve cognition in vivo. *Neuron* **80**, 402-414 (2013).

この論文は、2019年4月13日（土）第22回中・四国老年期認知症研究会で発表された内容です。