

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

分担研究報告書

軸索輸送に注目した Perry 症候群とタウオパチーの関連についての検討

研究分担者： 服部 信孝 順天堂大学医学部神経学 教授

研究要旨 本分担研究では、タウ遺伝子変異の患者がPerry症候群と類似した症状を呈したことに注目した。シナプス機能や神経軸索輸送を可視化できる有用な実験動物としてショウジョウバエを用いて、タウ蛋白を発現する病因変異導入系統を樹立した。Perry症候群モデルのハエでは内在性TDP-43を減少させることで軸索輸送が改善することが報告されたが、タウを発現させたショウジョウバエモデルにおいても同様の現象が観察できるかを確認した。タウ発現モデルでは生存期間短縮や運動機能低下が見られ、タウオパチーのモデルとしての有用性が確認された。また、内在性TDP-43を減少させることで軸索の逆行性輸送と運動機能が軽度改善することを発見した。

研究の目的：

Perry 症候群は致死的な難病でありながら、その病態メカニズムは不明な点が多い。Perry 症候群と同様の軸索輸送障害を呈するタウオパチーとの関連を検討することで病態解明と治療法開発を目的とする。

研究方法：

タウ蛋白を軸索に発現するショウジョウバエモデル(タウモデル)を作成し、その行動解析や分子学的解析を行った。全長タウと、タウオパチーで見られるタウ断片を発現するタウモデルを作成した。これに内在性TDP-43遺伝子を1コピー減らしたショウジョウバエを掛け合わせることで、タウモデルで内在性TDP-43を減少させた新規モデルを作成した。その他、タウ蛋白をグリア細胞に発現させるモデルも作成した。これらの成虫を用いて生存期間と運動機能の測定や、複眼や腹部シナプスボタンの観察を行った。また3齢幼虫で神経軸索内の有芯小胞の輸送やシナプスボタンの肥大化の有無などを確認した。

(倫理面への配慮)

遺伝子組み換え実験については順天堂大学倫理委員会より承認を得た。

研究結果：

1) タウ蛋白を運動神経に発現させたショウジョウバエモデルでは加齢による運動機能低下が認められた。また成虫の腹部シナプスボタンの変性を認めた(図1)。

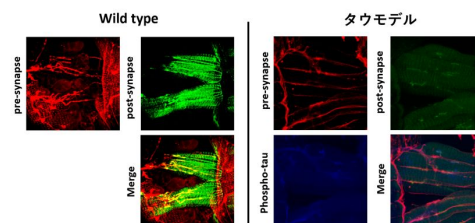


図1 運動神経に断片化タウ蛋白を発現させたハエの腹部シナプスボタンには変性が起る。

2) タウ蛋白をグリア細胞に発現させたモデルでは複眼にリン酸化タウの蓄積を認めた(図2)。

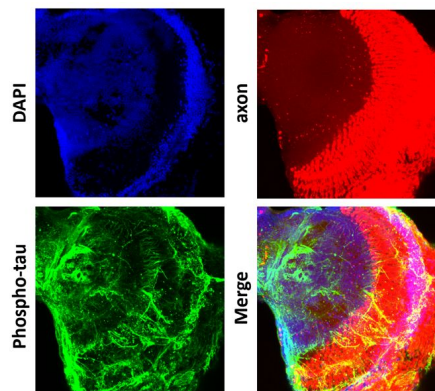


図2 グリア細胞にタウ蛋白(ON4R)を発現させたハエの複眼ではリン酸化タウが蓄積する。

3) 全長タウ (0N4R) を発現させたモデルに TDP-43 を遺伝子組み換えにより減少させることで、加齢による運動機能低下が軽度改善するがわかった (図 3A)。さらに、分子学的にはドパミントランスポーターである有芯小胞の軸索輸送が障害されていることを発見し、TDP-43 を減少させると逆行性輸送が軽度改善することを確認した (図 3B)。

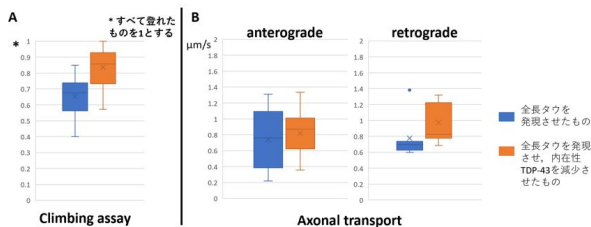


図3 運動神経にタウ蛋白を発現させたハエの内源性TDP-43発現量を減少させると、運動機能 (A) と、軸索輸送 (B) が軽度改善する。

考察：

進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症などのタウオパチーではタウ蛋白のみならず TDP-43 の合併病理が多いことが報告されている。また Perry 症候群においてもタウ蛋白が蓄積する症例が報告されている。共通の病態として軸索輸送障害が考えられるが、Perry 症候群での報告と同様に、タウモデルにおいても内源性 TDP-43 を減少させることで軸索輸送が軽度改善する可能性が示唆された。

結論：

タウオパチーのショウジョウバエモデルにおいて軸索輸送や運動機能が障害されるが、TDP-43 を減少させる事で症状が軽度改善する事を明らかにした。これらの結果よりタウオパチーと Perry 症候群に共通する病態メカニズムが存在する可能性が示唆された。今後は、他のタウのアイソフォームでの再現性を検討し、ヒトにおけるタウオパチーと Perry 症候群に共通する神経変性機構を明らかにする事で病態解明を目指す。

研究危険情報：

分担研究者報告書のため記載の必要なし。

研究発表

- ・論文発表
- 未発表
- ・学会発表

1) Daisuke T, Masashi T, Taku H, Nobutaka H: Glial three repeat tau accumulation in progressive supranuclear palsy. International

Congress of Neuropathology, Tokyo, Sep 24, 2018.

2) Daisuke T, Taku H, Koji K, Ayami O, Masaaki H, Shigeki A, Notutaka H: Neuromelanin Imaging and Midbrain Volumetry In Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's disease. International congress of Parkinson's disease and movement disorders, HongKong, Oct 6, 2018.

知的財産権の出願・取得状況：

- ・特許取得
なし
- ・実用新案登録
なし
- ・その他
なし

