

アルツハイマー病の悪性化に関わるタンパク質の発見
—タウタンパク質の凝集と脳の萎縮を加速する—

理化学研究所（理研）の研究チームは、「CAPON」というタンパク質がアルツハイマー病の悪性化に関わることを発見しました。本研究成果により、今後、新たな CAPON の機能を阻害するような薬剤（手法）が開発されれば、アルツハイマー病の進行を抑制できると期待できます。

アルツハイマー病の病理形成機構としては、アミロイドβペプチド（Aβ）の沈着（アミロイド病理）が引き金となって、タウタンパク質が凝集する神経原線維変化（タウ病理）の形成、神経細胞死に至るという「アミロイドカスケード仮説」が支持されています。しかし、アミロイド病理からタウ病理、神経細胞死への遷移機構は不明でした。

今回、研究チームはインタラクトーム解析により、CAPON がタウタンパク質と結合することを見いだしました。そして、ヒトのアミロイド病理を再現するモデルマウスの脳で CAPON を強制発現させると、タウ病理と神経細胞死に伴う脳の萎縮が促進されること、逆に、タウ病理と神経細胞死を再現するモデルマウスで CAPON 遺伝子を欠損させると、脳の萎縮が抑制されることが明らかになりました。このことから、CAPON はアミロイド病理下において、タウ病理、神経細胞死を誘導する重要な因子であると考えられます。

本研究は、英国のオンライン科学雑誌『Nature Communications』（6月3日付け）に掲載されました。

研究チームはまず、タウ病理形成に関わるタンパク質を調べるために、インタラクトーム解析を行った結果、CAPON（C-terminal PDZ ligand of nNOS）というタンパク質がタウタンパク質に結合することを見いだしました。CAPON は nNOS（神経型一酸化窒素合成酵素）と結合し、NMDA 受容体を介した興奮毒性などに関わることなどが知られていましたが、AD における機能は不明でした。

そこで、アミロイド病理を再現する AppNL-G-F ノックイン（KI）マウスの脳において、CAPON の発現を解析したところ、海馬の錐体細胞層に CAPON が蓄積していることが分かりました。AD 患者の脳でも同様であることが報告されていることから、アミロイド病理下における CAPON の海馬での蓄積がその後の AD 病理に影響を及ぼすと考えられます。

次に、マウスでヒトの脳と同じ様式でタウタンパク質を発現する MAPT KI マウス（ヒト

型タウ KI マウス) を作製しました。そして、AppNL-G-F KI マウスと MAPT KI マウスを掛け合わせたダブル KI マウスにおいて、アデノ随伴ウイルスベクターを用いて CAPON を過剰発現させました。すると、タウ病理および神経細胞死が誘導され、海馬が萎縮することが分かりました (図 1)。

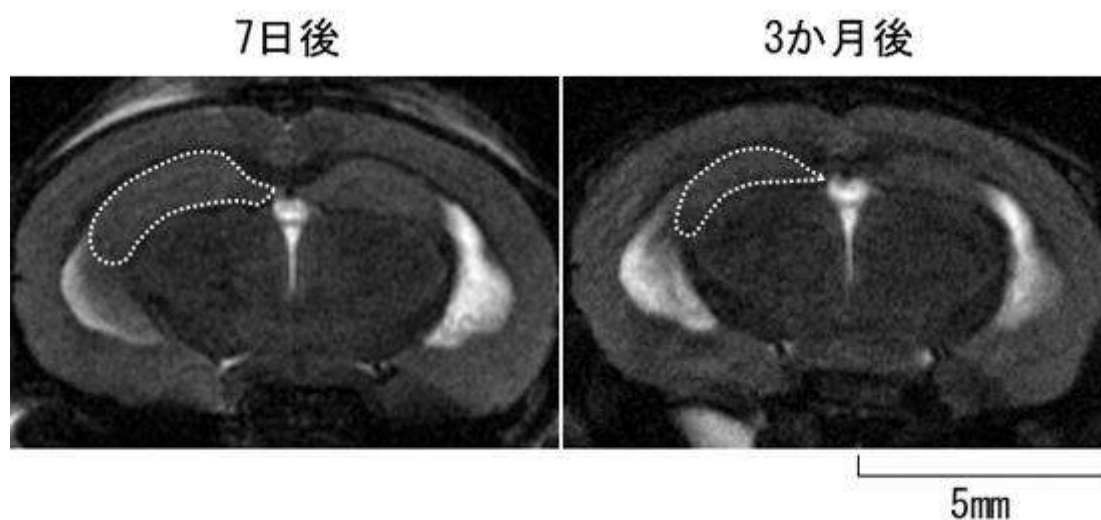


図 1 CAPON 過剰発現マウス脳の MRI 画像

AppNL-G-F KI と MAPT KI のダブルノックインマウスに、アデノ随伴ウイルスを用いて CAPON 遺伝子を過剰発現させ、7日後と3か月後に MRI の撮像を行った。CAPON を過剰発現させて3カ月経つと、有意に海馬が萎縮していることが認められた。

さらに、どのような機構で神経細胞死が誘発されるのか調べたところ、プログラムされた細胞死のアポトーシスマーカーだけではなく、炎症性細胞死のパイロトーシスマーカーの上昇も認められました。このことから、単一の経路ではなく、複雑なメカニズムを経て神経細胞死が誘発されると考えられます。

また、タウ病理と神経細胞死を再現する P301S-タウトランスジェニックマウス (P301S-Tau-Tg) において、CAPON 遺伝子をノックアウト (欠損) すると、脳の萎縮が抑制されることが分かりました (図 2)。

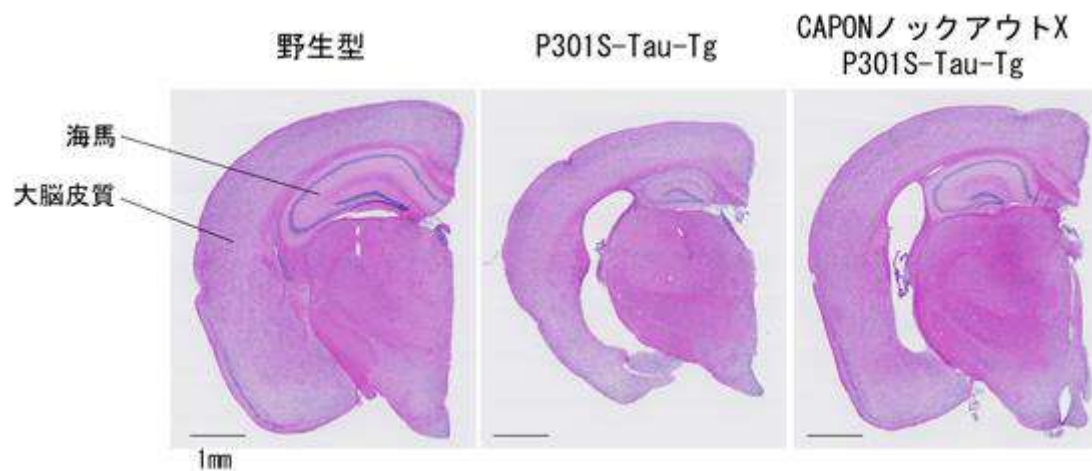


図 2 CAPON ノックアウト X P301S-Tau-Tg マウスの脳

右の画像は、CAPON ノックアウトマウスと P301S-Tau-Tg マウスを掛け合わせたマウスの脳切片 (H&E 染色画像)。P301S-Tau-Tg マウス (中央の画像) で見られる脳の萎縮が、CAPON の欠損によって有意に抑制されていることが分かる。また右画像では、神経細胞死が起きて白く見える部分が減少し、かつ海馬や大脳皮質の大きさや厚みが中央画像ほど縮小していないことが分かる。

以上の結果から、CAPON はアミロイド病理下において、タウ病理、神経細胞死を誘導する重要な因子であると考えられます。

(日文全文 http://www.riken.jp/pr/press/2019/20190604_2/)