

家族性認知症 iPS 細胞を樹立し、分化させた神経細胞から異常を検出  
ー タウタンパク質の異常による疾患の治療薬開発に期待ー

慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授、中村真理准訪問研究員、同総合医科学研究センターの塩澤誠司特任講師らを中心とする研究グループは、家族性の前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration、以下、FTLD) の患者より iPS 細胞を樹立し、神経細胞へと分化させることで、その病態メカニズムの一端を解明しました。

本研究では、家族性前頭側頭葉変性症の原因遺伝子の一つである微小管結合蛋白質タウ (以下、MAPT) 遺伝子の R406W という変異 (以下、タウ R406W 変異) に注目しました。この変異を持つ場合にはアルツハイマー病 (認知症) によく似た症状が現れます。

比較対象として、ゲノム編集技術によってタウ R406W 遺伝子変異を正常型に修正した細胞株及びタウ R406W 変異を両側の遺伝子にもつ細胞株を樹立しました。さらにそれぞれの iPS 細胞から、脳オルガノイドと呼ばれる脳に類似した組織 (神経細胞) を作製し、これらを比較することにより、タウ R406W 変異による神経細胞の異常を検証しました。

その結果、タウ R406W 変異を持つ iPS 細胞由来神経細胞では、タウタンパク質のリン酸化や局在に異常があり、神経軸索の変性などが認められました。さらに、これらの表現型は微小管安定化剤によって抑制されることが明らかになりました。タウタンパク質は、アルツハイマー病をはじめとするさまざまな神経変性疾患に関与することが知られており、今回発見したメカニズムは、これらの異常を抑えるのに有効な微小管安定化剤をはじめとした新しい治療薬の開発につながる新たな病態モデルになると期待されます。

FTLD は、老年期に脳の前頭葉や側頭葉の神経細胞死によって起こる認知症の一つです。アルツハイマー病では記憶の障害が主であるのに対して、FTLD では人格の変化や行動異常などが引き起こされることを特徴としています。いずれの認知症でも、病理学的には異常なタウタンパク質の蓄積が認められており、病気の発症と関連があると考えられていますが、詳細なメカニズムは不明でした。

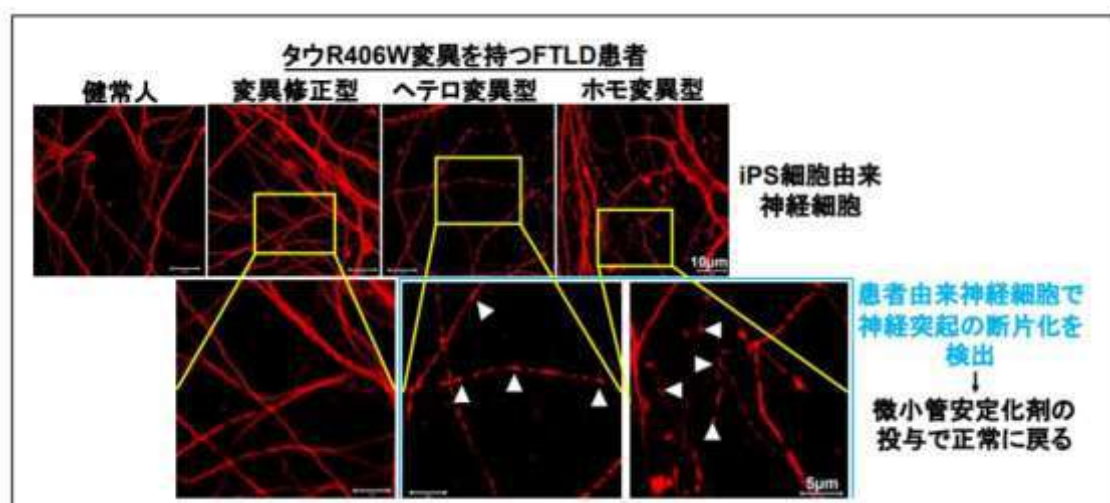
2/4 家族性の FTLD では、このタウタンパク質をコードする MAPT 遺伝子に遺伝子変異を有していることがあり、さまざまな変異が報告されていますが、その中でもタウ R406W というアミノ酸変異を持つ場合には、アルツハイマー病によく似た症状を示すことが知られています。

本研究では、この MAPT 遺伝子の片側のみタウ R406W 変異を持つ患者由来の iPS 細胞

(ヘテロ変異型)を樹立しました。比較対象として、変異を持たない人の iPS 細胞 (健康人)、ゲノム編集技術を用いてヘテロ変異型患者由来の変異を修正した iPS 細胞 (変異修正型)、及びタウ R406W 変異を両側の遺伝子に持つ iPS 細胞 (ホモ変異型)も樹立しました。これらの iPS 細胞から、脳オルガノイドと呼ばれる脳に類似した組織をそれぞれ作成し、その神経細胞を詳しく分析しました。

その結果、タウ R406W 変異の神経細胞では、①タウタンパク質が異常な低リン酸化状態になっていること、②タウ R406W 変異を持たない対照群に比べて断片化されたタウタンパク質が増えていること、③このタウタンパク質の断片化は、タンパク質切断酵素であるカルパインによる切断であることを明らかにしました。

また通常、タウタンパク質は神経細胞の軸索と呼ばれる部分に存在しますが、この変異を持つ患者の iPS 細胞由来神経細胞では細胞体及び樹状突起に存在する比率が増加していました。さらに、タウ R406W 変異を持った神経細胞では軸索が細切れになっており (図 1)、細胞内小器官の一つであるミトコンドリアの輸送に異常が生じていることを明らかにしました。このミトコンドリア輸送異常は微小管安定化剤を加えることで正常になったことから、微小管の不安定化によるものであると考えられました。

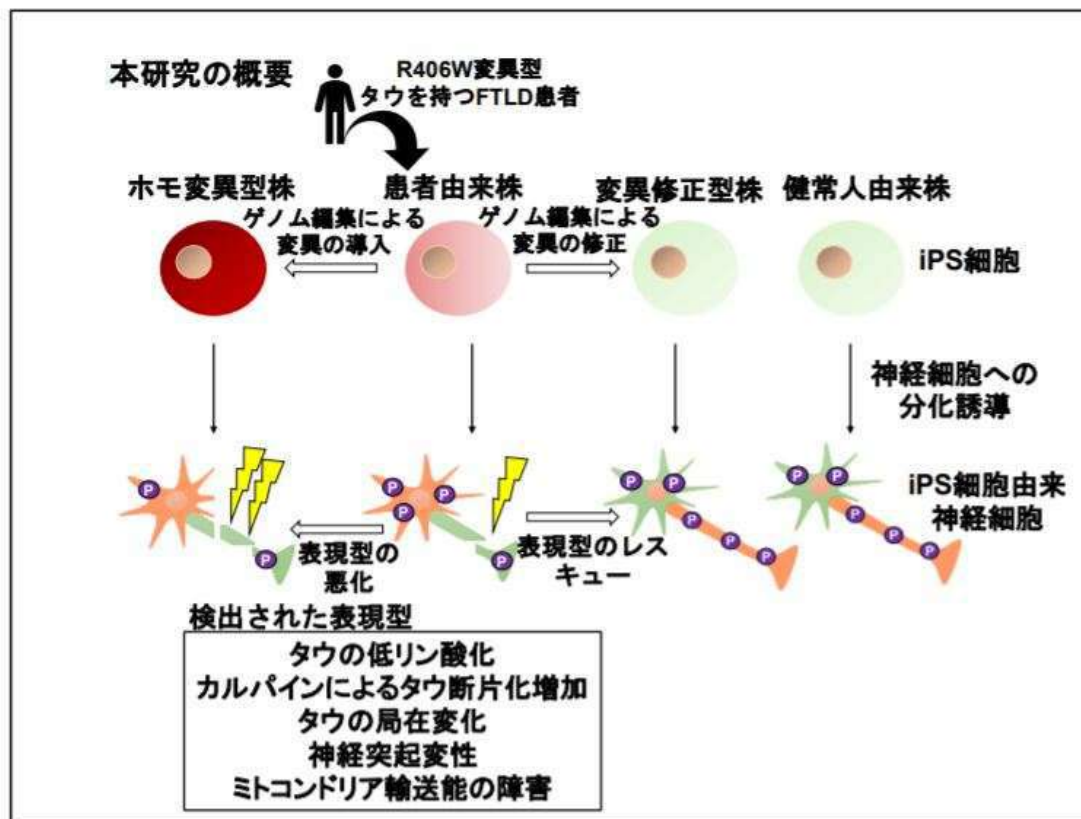


【図 1】赤い染色部分が軸索

今回の研究結果により、神経細胞のタウタンパク質の異常やミトコンドリアの輸送異常が、タウ R406W 変異を持つ FTLD の病態の一端になっていると考えられました。

本研究によって、タウタンパク質をコードする MAPT 遺伝子のタウ R406W 変異を持つ神経細胞に生じる異常を明らかにしました (図 2)。タウタンパク質の異常は、アルツハイマー病をはじめとした多くの神経変性疾患に関わることが知られています。本研究の成果

によって、タウタンパク質が原因となる病気の治療薬や病気の進行を抑える薬の開発に役立つことが期待されます。



【図 2】 タウタンパク質をコードする MAPT 遺伝子のタウ R406W 変異を持つ神経細胞に生じる異常

本研究成果は 2019 年 9 月 19 日に、国際幹細胞学会 (ISSCR) の公式ジャーナルである『Stem Cell Reports』のオンライン版に掲載されました。

論文タイトル : Pathological progression induced by the frontotemporal dementia-associated R406W tau mutation in patient-derived iPSCs

日文新聞发布全文 <https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/files/2019/9/20/190920-1.pdf>