

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：異常タンパク伝播仮説に基づく神経疾患の画期的治療法の開発
2. 研究開発代表者： 長谷川成人（東京都医学総合研究所）
3. 研究開発の成果

本研究は、神経変性型の認知症や運動ニューロン疾患などの神経難病に認められる異常タンパク質がそのプリオン様の性質から、自身を鋳型にして正常分子を異常に変換し、線維連絡などを通じて他の細胞に広がることで病態が進行するという新しい考えを検証し、それを神経変性疾患の画期的治療法の開発に役立てることを主な目的とする。

平成25年度から27年度にかけて、公益財団法人東京都医学総合研究所を代表機関として、分担機関である国立大学法人新潟大学、国立大学法人筑波大学、国立大学法人群馬大学、国立大学法人東京医科歯科大学、学校法人愛知医科大学、地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター、及び公立大学法人首都大学東京と密接に連携し、研究開発を行った。

その主な成果は以下の通りである。

- 1)  $\alpha$  シヌクレインに関しては、線維化したリコンビナントヒト  $\alpha$  シヌクレイン、あるいはレビー小体型認知症患者脳の不溶性画分を接種すると、マウスの内在性  $\alpha$  シヌクレインが異常型に変換され、細胞内でリン酸化されて蓄積すること、またそれが神経回路を介して広がることを明らかにした (Masuda-Suzukake et al, Brain 2013, Acta Neuropathol Commun 2014)。
- 2) 患者脳に蓄積する異常 TDP-43 が、正常 TDP-43 を異常型に変換するプリオン様特性を有しており、培養細胞に導入することで、患者脳の病理とよく似た病変を培養細胞で再現するモデルを構築することに成功した (Nonaka et al, Cell Rep 2013)。またその責任領域はプリオンと相同性の高い配列の領域が関与していることを明らかにした (Shimonaka et al, 2016, Kametani et al, Sci Rep 2016)。
- 3) タウに関しては、患者脳の神経病理解析と異常型タウの生化学解析により、異常型タウの C 末端断片、およびそのトリプシン耐性バンドの解析によるタウオパチーの新しい疾患分類法を提唱し、実際の患者脳内においてもプリオンと同様の現象がみられることを提示した (Taniguchi-Watanabe et al, Acta Neuropathol 2016)。また AD 患者脳に蓄積するタウは 3R と 4R タウが 1:1 で重合したものが核となって PHF という特異的な形態の線維を形成していることを提示した (Hasegawa et al, ANP 2014, Dan et al, Acta Neuropathol Commun 2013)。
- 4) また、タウの伝播を促進する分子として AD の原因蛋白質である APP が線維化したタウに結合してそれを細胞内に取り込むことによってタウの凝集促進に関与する可能性を提示した (Takahashi et al, Acta Neuropathol 2015)。
- 5) FTLD の原因蛋白質の一つである PGRN の減少が、タウの異常病を促進する可能性があることをマウスモデルを用いて明らかにした (Hosokawa et al, J Neuropathol Exp Neurol 2015)。
- 6) 欧米で最も頻度の高い FALS の原因である C9ORF72 の変異について、国内で唯一の剖検例の神経病理解析報告がなされ、英国の症例と同様、C9ORF72 の翻訳産物 dipeptide-repeat proteins (DPRs) と異常 TDP-43 が脳内に蓄積していることが明らかとなった (Konno et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013, Mann et al Acta Neuropathol Commun 2013, Baborie et al, Neuropathol Appl Neurobiol 2015, Davidson et al, Neuropathol Appl Neurobiol 2016)。