

新潟大学脳研究所
「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」
共同利用・共同研究報告書

グリアリンパ系の機能促進がタウのクリアランスと蓄積に与える影響の解明

研究代表者 山田 薫¹⁾
研究分担者 五十嵐 博中²⁾

1) 東京大学医学系研究科 2) 新潟大学脳研究所

研究要旨

タウはアルツハイマー病をはじめとする様々な神経変性疾患において、異常凝集して蓄積している。タウは神経細胞内で自己凝集するだけでなく、凝集過程で生じた凝集核「シード」が細胞外腔へと放出され、他の神経細胞へ再取り込みを受けることで、細胞間を伝播することが知られている。我々の研究グループでは細胞外タウの除去に、グリアリンパ系が関与すること、グリアリンパ系の長期的な抑制が、タウの異常蓄積と神経変性を増悪することを見出してきた (Ishida, Yamada *et al.*, *J Exp Med* 2022)。これらの成果を基に、申請者は新潟大学脳研究所の共同研究の支援を受け、グリアリンパ系の活性化がタウ蓄積およびタウに依存した神経機能低下に与える影響について検討した。

A. 研究目的

アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患患者脳ではタウの異常蓄積が主因となり神経細胞脱落が生じることが知られている。タウの異常蓄積は神経細胞内で生じるだけでなく、細胞外腔を介し細胞間を伝播する。したがって細胞外液におけるタウのクリアランス促進は細胞間伝播の阻害を介してタウ異常蓄積を抑制できる可能性があると期待できる。本研究では脳細胞外液中の物質クリアランスに重要な glymphatic clearance に着目し、五十嵐教授との共同研究によって glymphatic clearance を亢進させる aquaporin-4 機能促進薬 TGN-073 が、タウの異常タウ蓄積や神経変性に与える影響を解析することを目標とした。

B. 研究方法 (倫理面への配慮を含む)

ヒト P301S 変異型タウを過剰発現する PS19 マウスでは 6 か月齢からリン酸化タウの異常蓄積が開始し、9~12 か月齢において神経細胞死が生じることが知られている。そこで新潟大学脳研究所から提供を受けた aquaporin-4 機能促進薬 TGN-073 を、リン酸化タウ蓄積開始前の早期の治療モデルとして 6 か月齢から 3 か月間投与する実験を行った。本年度は当該実験に供するマウス個体数をさらに増加させるとともに、投与終了後に Y 迷路試験を行うことで、タウによる神経機能低下に対して TGN-073 の効果を評価した。本研究は東京大学医学部遺伝子組み換え生物等委員会、および医学系研究科動物倫理委員会の承認を得た実験計画として遂行した。

C. 研究結果

TGN-075 を PS19 に 6 か月齢から 3 ヶ月間投与する実験を行い、Y 迷路試験を行なった。野生型マウスに比べて PS19 マウスではワーキングメモリーの

指標である% alternation が低下することが知られているが、TGN-073 の投与により、これが上昇する傾向が認められ、TGN-073 がタウによる神経機能低下に対しても抑制効果を有する可能性が示唆された。

D. 考察

本実験結果により、TGN-073 の投与は脳内タウ量を低下させるだけでなく、タウによる神経機能低下に対しても抑制効果を持つ可能性が示唆された。

今後 TGN-073 がタウのクリアランスに与える影響を詳細に解析するとともに、TGN-073 の投与がタウ蓄積を減少させるメカニズムは何かについても解析していく予定である。

E. 結論

神経変性疾患発症に対する glymphatic clearance の関与は以前から示唆されていたが、その活性化が、タウを原因とする神経変性疾患に対する新たな創薬標的となりうるかについては全く実証されていない。本研究では AQP4 の機能促進薬を投与する実験によって、glymphatic system の促進がタウ蓄積の抑制において有効であることを初めて実証することができた。

F. 研究発表（上記課題名に関するもの）

1. 論文発表

1. Kazuhisa Ishida, Kaoru Yamada “Detection of Glymphatic Outflow of Tau from Brain to Cerebrospinal Fluid in Mice.” **Methods in molecular biology** (Clifton, N.J.) 2754 351-359 2024 年
2. Kazuhisa Ishida, Kaoru Yamada “A Method to Collect Cerebrospinal Fluid from Mouse Cisterna Magna to Determine Extracellular Tau Levels.” **Methods in molecular biology** (Clifton, N.J.) 2754 343-349 2024 年

2. 学会発表

3. 山田 薫 Dynamic regulation of extracellular tau proteostasis by the glymphatic system. 第 64 回日本神経病理学会/第 66 回日本神経化学会 2023 年 7 月 8 日 神戸
4. 山田 薫 グリアリンパ系とアルツハイマー病病態形成 日本薬物動態学会第 38 回年会/第 23 回シクロム P450 国際会

議国際合同大会 2023 年 9 月 30 日 静岡

5. 山田 薫 アルツハイマー病の新たな修飾因子: グリアリンパ系の役割と創薬への展望 第 3 回 BISM 研究会 2023 年 10 月 6 日 東京
6. 山田 薫, 石田 和久, 西山 里瑛, 五十嵐博中, 阿部 陽一郎, 安井 正人, 岩坪 威アルツハイマー病病態に対するグリアリンパ系/髄膜リンパ系の関与 第 42 回日本認知症学会学術集会 2023 年 11 月 24 日 奈良
7. Kaoru Yamada Clearance of Extracellular Tau by the Glymphatic System: Implications for Alzheimer's disease NHMRC-AMED Dementia Collaborative Scheme Seminar 2023 年 12 月 1 日 メルボルン

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし