

新潟大学脳研究所
「病理リソースを活用した脳神経病態共同研究拠点」
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

本研究では、脳の老廃物排出経路である glymphatic system が、タウによる神経変性に与える影響を明らかにすることを目的とした。我々はこれまでに AQP4 欠損マウスを用い、glymphatic system が細胞外タウの除去に関与し、同経路の機能低下がタウ蓄積と神経変性を促進することを示してきた (Ishida, Yamada *et al.*, *J Exp Med* 2022)。そこで本研究では、AQP4 機能促進薬 TGN-073 をタウトランスジェニックマウス PS19 に投与し、glymphatic system 活性化による神経保護効果を検討した。6 か月齢から 3 か月間の投与後、Y 迷路試験および海馬神経細胞層の解析により改善傾向が認められたが、有意差には至らなかった。今後は投与期間の延長や評価方法の多様化により、さらなる検証を進める予定である。

A. 研究目的

研究代表者のグループでは、aquaporin-4 (AQP4) 欠損マウスを用いて、神経細胞から細胞外へ放出されたタウが glymphatic system によって除去されていることを見出した。興味深いことに加齢依存的にタウを異常蓄積し神経変性を生じるタウトランスジェニックマウス PS19 において AQP4 を欠損させるとタウの蓄積と神経変性がいずれも増加することがわかった (Ishida, Yamada *et al.*, *J Exp Med* 2022)。この結果により、glymphatic system によるクリアランスがタウの蓄積制御に重要な役割を果たしていることともに、glymphatic system の活性化がタウを原因とする神経変性疾患発症に抑制的に働く可能性が示唆された。そこで本研究では五十嵐教授との共同研究によって AQP4 機能促進薬 TGN-073 を用い、glymphatic system の活性化がタウによる神経変性にどのような影響を及ぼすか検討することを目的として遂行した。

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、飲み水に加えて 400 mg/kg で投与する実験を行った。ワーキングメモリーに与える影響を評価する、Y 迷路試験に加えて、投与終了後に回収した脳切片を NeuN 抗体で免疫染色し、海馬 CA3 層の神経細胞層の厚みについても評価を行った。

本研究における遺伝子組み替え生物等使用実験は、東京大学医学部遺伝子組換え実験委員会の承認を得ている (承認番号: G2024M036)。動物実験についても、東京大学医学部動物実験委員会の承認を得ており (承認番号: A2023M142-01)、東京大学動物実験 実施規則を遵守して行った。

C. 研究結果

Y 迷路試験、海馬 CA3 の神経細胞層の厚みともに、TGN-073 投与群において、改善傾向は認められたものの、統計学的有意水準には到達しなかった。今後投与期間をさらに延長した群での評価を行うと

ともに、個体間のばらつきの影響を最小化するために、TGN-073 投与前と投与後の Y 迷路試験のスコアの推移の比較を行うこと、Y 迷路試験以外の認知機能評価方法として nesting behavior test (DeVos *et al.*, **Sci Transl Med** 2017) も検討する予定である。

D. 考察

AQP4 機能促進薬 TGN-073 は glymphatic system を活性化させることで、タウによる神経変性に対して抑制的に働くことが示唆される。今後 PS19 マウスを用いて、神経機能、神経変性に対する影響をさらに詳細に解析していく予定である。

E. 結論

本研究により、AQP4 機能促進薬 TGN-073 の投与は、タウ異常蓄積に起因する神経変性に対して一定の改善傾向を示すことが明らかとなった。glymphatic system の活性化が神経保護的に作用する可能性が示唆され、タウオパチーに対する新たな治療戦略となり得る。今後は、評価期間の延長や多角的な認知機能評価を通じて、TGN-073 の有効性をさらに検証し、glymphatic system を標的とした神経変性疾患治療への応用可能性を探る。

F. 研究発表（上記課題名に関するもの）

1. 論文発表

1. Kaoru Yamada, Takeshi Iwatsubo
Involvement of the
glymphatic/meningeal lymphatic system
in Alzheimer's disease: insights into
proteostasis and future directions. **Cell
Mol Life Sci.** 2024 Apr 23;81(1):192.
doi: 10.1007/s00018-024-05225-z

2. 学会発表

1. Kaoru Yamada, Asami Sakamoto, Takeshi Iwatsubo Unraveling the Link Between the Glymphatic System and Alzheimer's Disease: Insights from Proteomic Analysis Glymphatic symposium 2024 年 6 月 18 日
ルンド
2. 山田 薫、西山 里瑛、五十嵐 博中、岩坪 威

グリアリンパ系とアルツハイマー病病因タンパク質の相互作用第 47 回日本神経科学学会/第 67 回日本神経化学会 2024 年 7 月 26 日
福岡

3. 山田 薫 アルツハイマー病の新たな治療標的: グリンファティックシステムの役割とその機能不全 新潟脳神経研究会特別例会 2024 年 9 月 11 日 新潟
4. 山田 薫 細胞外動態から探るタウ伝播と神経変性機構 第 18 回 理研 DMP 創薬セミナー 2024 年 12 月 18 日 オンライン
5. 山田 薫、西田 達、坂本 亜沙美、岩坪 威 アルツハイマー病と脳細胞外液ダイナミクス 第 130 回日本解剖学会・第 102 回日本生理学会・第 98 回日本薬理学会 合同大会 2025 年 3 月 17 日 幕張

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし