

## 変性疾患 蛋白伝搬仮説の検証

村山 繁雄

(臨床神経 2011;51:1097-1099)

Key words : タウ,  $\alpha$ シヌクレイン, TDP-43, プリオン, アミロイド $\beta$ 蛋白

### 1. はじめに

レビー小体病の進展過程が、脳幹延髄からはじまり、脳幹を上行するという Braak の進展仮説<sup>1)</sup>は、狂牛病の進展過程と類似する点より、 $\alpha$ シヌクレインがプリオンのように、神経回路網を伝搬するとする、仮説が提唱された。折しもパーキンソン病患者に移植された胎児黒質組織に、レビー小体が検出されたこと<sup>2)3)</sup>が、この仮説の大きな根拠とされた。われわれは、嗅球から扁桃核に進展する系が存在することを高齢者連続剖検例から明らかにした<sup>4)</sup>。Braak は、われわれの検討を受けるかたちで、現在 dual hit 仮説、すなわち、レビー小体病の外因(おそらくウイルス)は、鼻腔から鼻粘膜を通じ嗅球に、あるいは口蓋扁桃・消化管より舌咽・迷走神経を逆行し、延髄にいたる、ふたつの経路が存在するという仮説を提唱している<sup>5)</sup>。

プリオンを接種により伝搬させる時、不溶性画分のウエスタンブロットのパターンで検出される立体構造が、接種したストレインを保持することが知られている。 $\alpha$ シヌクレインでも、同様の事実がインビトロで示され<sup>6)</sup>、さらに培養細胞へのトランスフェクションでも示されたこと<sup>7)</sup>、基本的に $\alpha$ シヌクレインには、不溶性画分がシードとなり、正常の $\alpha$ シヌクレインに、立体構造変化をもたらすことが明らかとなった。同様のことは TDP43 で、あるいはタウ<sup>8)</sup>で、現在明らかとされつつある。

しかし、いくつかの問題点が存在するので以下に整理する。

### 2. 問題点の整理

#### 2.1. プリオン病自体の問題点

プリオン病において、古典的クロイツフェルトヤコブ病(CJD)のばあい、糖鎖修飾のパターンの差で、I型とII型に分類される。これと129番コドンがメチオニン(M)かバリン(V)かにより、臨床病理型が決定される。しかしその後、多くの症例でI型とII型が混在することが明らかとなった<sup>9)</sup>。すなわち、単純な異常蛋白の出現と伝搬だけで説明することは困難である。

また、硬膜移植後 CJD は、古典型と緩徐進行型に分類され

るが、北本らのヒト型プリオン遺伝子トランスジェニックマウスのトレースバック実験で、前者はMM、後者はVVのドナーからの感染である可能性が示唆されている。しかし、蓄積不溶プリオン蛋白の型は、前者がI型であるのに対し、後者は中間型であり<sup>9)</sup>、単純に説明がつかない。

さらに、日本人にもっとも多い家族性V180I変異CJDは、海綿状変化が緩徐に進展するパターンをとるが、プリオン沈着はほとんどみとめられない<sup>10)</sup>。

これらの点は、プリオン病自体、蛋白伝搬仮説のみで説明は困難な点を有することを示している。

#### 2.2. グリア細胞の関与への説明

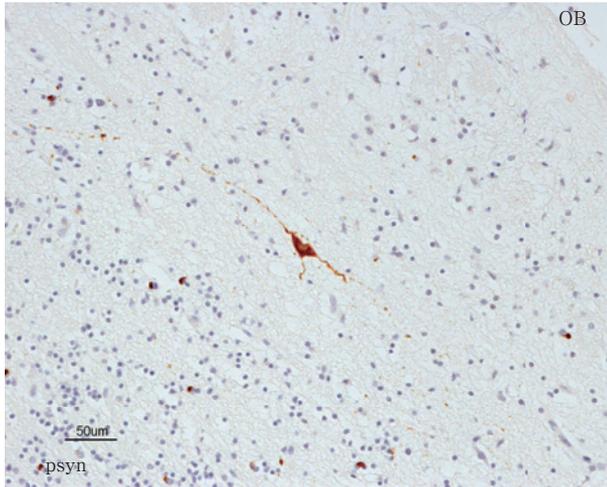
同じ $\alpha$ シヌクレインパチーである、多系統萎縮症においては、オリゴデンドログリア内への蓄積が主体で、神経細胞にも蓄積するが(Fig. 1)、この進展を、神経回路網だけで説明可能かが問題となる。パーキンソン病でも $\alpha$ シヌクレインのNUC部分の抗体をもちいて、やはりオリゴ内に蓄積をみとめるが、リン酸化 $\alpha$ シヌクレインでは検出感度が落ちる。これは、神経細胞とグリア内で、蓄積する $\alpha$ シヌクレインのプロセシングがことなる可能性を示しており、この点に関する説明が必要である。

#### 2.3. 変性蛋白重複沈着への説明

変性型蛋白蓄積に関しては、タウ、 $\alpha$ シヌクレイン、TDP43は重複蓄積を示すことがあり、とくに経過の長いアルツハイマー病では、この三者が重複して蓄積することが一般的である。とくに、葛原博士らにより再評価された紀伊筋萎縮性側索硬化症・パーキンソン病認知症複合体(牟呂病)では、この三者の蓄積が中枢神経系の多くの部位で観察される。この疾患では脳ではタウの蓄積が、運動ニューロン系ではTDP43の蓄積が主体である。TDP43に注目したばあい、海馬ではおそらくタウの沈着に二次的に沈着していると考えられ(Fig. 2)、ウエスタンブロットにおいてはCairnsのIII型を示す(未発表データ)のに対し、中心前回・脊髄では、おそらくtype IIを示すことが予想される。これについては、単純な伝搬仮説では説明できない。

#### 2.4. 細胞内アミロイド仮説が成立するか?

細胞外アミロイドは、本来機能を持つ蛋白が、立体構造変化をきたして $\beta$ シート構造を形成して線維形成を示し、それに同種の蛋白がつつぎに接触することで拡大するプロセスで



**Fig. 1** Coexistence of neuronal and glial alpha-synucleinopathy in an olfactory bulb of a patient with multiple system atrophy. A neuronal cytoplasmic inclusion in a mitral cell and scattered glial cytoplasmic inclusions (immunocytochemistry with anti-phosphorylated alpha-synuclein antibody: psyn#64, with visualization by diaminobenzidine, bar = 50µm).

ある。中枢神経系でも、プリオンや、アミロイドβ蛋白が該当する。しかし、タウ、αシヌクレイン、TDP43は細胞内に蓄積するわけで、細胞内凝集において、アミロイド類似の挙動があったとしても、それがどのように細胞間を伝搬するかが大きな課題となりうる。

#### 2.5. 伝搬スピードと効率の説明

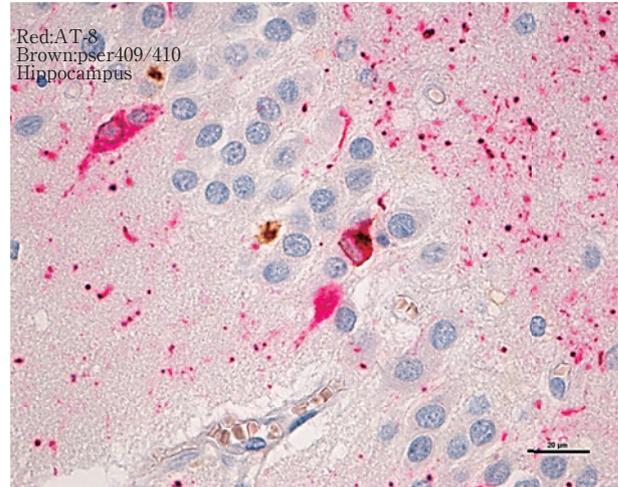
プリオンのばあい、動物実験の結果からは、採取されたプリオンは、発症後急激なスピードで、広がることが示されている。数少ない人の発症前画像研究のデータからも、同様の機序が推定されている。これに対し、たとえばαシヌクレイン伝搬の重要な根拠とされる、胎児黒質片の移植後レビー小体病理が出現した報告においては、移植後10年を越えないと、陽性所見が出ないことが推定されている。また、パーキンソン病と、プリオン病を比較した時、月の単位と数十年単位の進行スピードの差を、同じ機序でどう説明するかは問題である。

#### 2.6. 遺伝子との関係

プリオン病のばあいも、プリオン遺伝子変異による病型が存在するが、αシヌクレイン、タウ、TDP43についても同様である。このような遺伝子変異を持つ症例は、seed, aggregationがおきやすい状況の下に、おそらくゲリラ的に多数の場所で一斉蜂起がおきると考える方が素直であり、1カ所でおきた変化が、広がっていくと想定するのは困難である。

### 3. 問題点の克服について

本シンポジウムにおいては、プリオン病の立場から第一人者の北本博士より、蛋白伝搬仮説の主唱者である長谷川先生に、現時点における研究成果を、プリオンから蛋白伝搬機序



**Fig. 2** Neuronal cytoplasmic coexistence of the epitope of phosphorylated tau and TDP43. Immunocytochemistry with anti-phosphorylated tau (AT8: red) and phosphorylated TDP43 (Pser409/410M: brown) in granular cells of dentate gyrus, demonstrating the colocalization both in granule cells and grain-like structures (bar = 20µm).

を、実験病理レベルで研究している田中先生に研究成果を報告していただくことで、上記のいくつかの問題点に関する討論を試みることを目的とした。

異常蛋白のシード、凝集、伝搬については、遺伝背景を持つのが老化などによろうが、おそらく蛋白分解酵素のサーベランス機構の破綻により生じる点で、免疫応答の関与をくぐり抜け、異種細胞が増殖する癌と類似の機序という点で、長谷川博士の唱える蛋白癌という名称は、正しい。

この異常蛋白蓄積において、細胞間伝搬が症状の進行に影響を与えているのであれば、それを防御することは創薬の標的となるとという点で、重要な研究対象になりうると思われる。

#### 文献

- 1) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- 2) Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008;14:504-506.
- 3) Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 2008;14:501-503.
- 4) Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, et al. Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67:1072-1083.
- 5) Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;

- 33:599-614.
- 6) Yonetani M, Nonaka T, Masuda M, et al. Conversion of wild-type alpha-synuclein into mutant-type fibrils and its propagation in the presence of A30P mutant. *J Biol Chem* 2009;284:7940-7950.
  - 7) Nonaka T, Watanabe ST, Iwatsubo T, et al. Seeded aggregation and toxicity of [alpha]-synuclein and tau: cellular models of neurodegenerative diseases. *J Biol Chem* 2010;285:34885-34898.
  - 8) Kobayashi A, Mizukoshi K, Iwasaki Y, et al. Co-occurrence of types 1 and 2 PrP (res) in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1. *Am J Pathol* 2011;178:1309-1315.
  - 9) Kobayashi A, Asano M, Mohri S, et al. A traceback phenomenon can reveal the origin of prion infection. *Neuropathology* 2009;29:619-624.
  - 10) Kobayashi S, Saito Y, Maki T, et al. Cortical propagation of Creutzfeldt-Jakob disease with codon 180 mutation. *Clinical neurology and neurosurgery* 2010;112:520-523.

### Abstract

#### Seed, aggregation and propagation of abnormal proteins could explain neurodegeneration?

Shigeo Murayama, M.D., Ph.D.

Department of Neuropathology (the Brain Bank for Aging Research)

Braak proposed propagation staging paradigm of Lewy-related alpha-synucleinopathy, which starts from medulla oblongata and extends rostrally to neocortex. Since this propagation shares that of bovine spongiform encephalopathy, alpha-synuclein-prionopathy hypothesis was presented and augmented by pathological reports of Lewy body pathology in fetal transplants of midbrain to patients with Parkinson disease (PD). The prionopathy hypothesis expanded to include tau and TDP-43, is now receiving considerable attention world wide. Laterality of clinical symptoms can be explained with this hypothesis in PD, amyotrophic lateral sclerosis-TDP43, frontotemporal lobar degeneration-semantic dementia-TDP43 and tauopathy including corticobasal degeneration and argyrophilic grain dementia. Major cons of prionopathy hypothesis is how to explain cell to cell transmission of intracellular amyloid-like proteins. Several clinical and experimental data are now accumulated to answer this question. The difference in speed of spread between prion disease and neurodegenerative disease could be explained by aggregation size of abnormal proteins. The hypothesis could also explain glioneuronal interaction, which is receiving another hot topic of neurodegeneration. We propose that seed, aggregation propagation of abnormal protein should form one factor of clinical progression of neurodegenerative diseases and can be a therapeutic targets in future research.

(*Clin Neurol* 2011;51:1097-1099)

**Key words:** Tau, alpha-synuclein, TDP-43, prion, amyloid beta protein

---