

## 神経変性と炎症：FTDP-17 モデルマウスをもちいて

吉山 容正

(臨床神経, 48 : 910—912, 2008)

Key words : 神経変性, 炎症, 17番染色体に関連する前側頭型認知症とパーキンソンニズム, タウ蛋白, 遺伝子導入マウス

### 1. はじめに

神経変性疾患のうち線維化したタウ蛋白の異常蓄積を特徴とする疾患群をタウオパチーと呼ぶ。その中にはアルツハイマー病, Pick 病, 進行性核上性麻痺をふくめて多くの神経変性疾患がふくまれる。タウ遺伝子の変異で生じる Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) の発見で, タウの異常がタウ蛋白の異常蓄積と神経変性に直接関与することが明らかになり, タウ蛋白蓄積と神経変性の病態機序の解明に注目が集まっている<sup>1)</sup>。一方, 神経変性疾患において炎症性の機序がその病態に関与している可能性が, 多くの基礎研究, 臨床研究から指摘されているが<sup>2)3)</sup>, タウオパチーと炎症との関連は明らかではない。われわれは FTDP-17 の一つであるタウ遺伝子の P301S 変異を導入したモデルマウスを作製し, タウ病理の出現以前の初期から, 炎症性変化(マイクログリアの活性化, proinflammatory cytokine の発現)をみとめた。炎症性機序が神経変性において重要な役割を演じ, また治療のターゲットになることを報告する<sup>4)</sup>。

### 2. P301S 変異ヒトタウ遺伝子導入マウス (PS19) の神経病理と神経機能障害

P301S 変異ヒトタウ遺伝子導入マウスは 6 カ月齢以降, 神経細胞内タウの異常蓄積(神経原性変化)が観察されるが, 明らかな細胞減少はみとめられない。8 カ月齢以降神経細胞の減少と脳の委縮が出現する。病理学的変化に対応し, 生化学的にはタウの不溶化とリン酸化が進展する。しかし, 臨床的にはすでに 3 カ月齢以降には神経症状 (abnormal limb flexion) が出現し, タウ蛋白の異常蓄積や神経変性以前に神経機能異常が発現していることが推定された。

### 3. シナプス障害がタウ病理に先行する

タウ蛋白の過剰発現は遠位方向への微小管依存性の細胞内輸送障害をひきおこす<sup>5)</sup>。神経細胞は非常に長い突起を持つことから, その遠位端であるシナプスにタウ病理早期障害が生

じる可能性が考えられる。そこで PS19 におけるシナプスの変化を観察したところ, 3 カ月齢からシナプス減少が観察された。シナプスの機能障害を電気生理学的に検討する目的で 6 カ月齢の PS19 脳内に電極を挿入し LTP を測定したところ, 明らかなシナプスの機能障害が観察され, タウ病理の発現以前からシナプスの機能, 形態異常が出現し, 神経障害を生じていると考えられた。アミロイドマウスにおいても病理所見の出現する以前からシナプスの異常が報告されており, 神経変性疾患において初期変化としてのシナプスの異常が非常に重要であり, 神経症状との関連が強く示唆される。

### 4. マイクログリアの活性化がタウ病理に先行する

マイクログリアの活性化と神経変性の関係をみる目的で, 経時的にマイクログリアを免疫染色で観察すると, 驚くことに, タウ病理の出現以前, シナプス障害の出現時期とほぼ一致してマイクログリアの活性化がみとめられた。この活性化を定量化するために, マイクログリアのトレーサーをもちいて定量化したところ, すでに 3 カ月齢で海馬にマイクログリアの活性化がみとめられた<sup>6)</sup>。炎症性のサイトカインである IL-1 $\beta$  や Cox-2 の発現も早期に亢進しており, 神経炎症が病初期, タウの異常蓄積以前に出現することが確認された。マイクログリアの活性化は軸策輸送障害を増強することが知られており, マイクログリアの活性化自体がシナプス機能異常をもたらす可能性も考えられる。

### 5. 免疫抑制剤により神経変性, タウ病理が改善する

マイクログリアの活性化, 炎症性サイトカインの出現が神経変性やタウ病理に関与しているかを確かめるために, 免疫抑制剤の一つである FK506 を投与し, 病理学的変化を観察したところ, 神経変性の改善とタウ病理の軽減がみとめられた。さらに, マウスの寿命の延長がみとめられた。このことから, 炎症性機序が神経変性, タウ病理出現に密接に関連していると考えられ, 今後の治療のターゲットとなりうると考えられた。

## 6. 脳内アセチルコリンと神経炎症

マイクログリアの活性化をふくめた炎症性機序の亢進、シナプスの変性、機能異常が初期病変として確認されたことから、シナプス機能障害と炎症との間に何らかの関連の存在がうたがわれる。最近、アセチルコリンが炎症をコントロールしていることが報告され、シナプス障害による脳内のアセチルコリンの減少が炎症を増悪させ、タウ病理を進行させている可能性が考えられる。そこで、脳内アセチルコリンを増加させる donepezil (DZ) と減少させる trihexiphenidyl (TP) を投与し、炎症性変化とタウ病理、神経変性を検討したところ、DZ でマイクログリアの活性化抑制とタウ病理、神経変性の軽減がみとめられ、一方 TP 投与群ではマイクログリアの活性化とタウ病理、神経変性の増強がみとめられた。このことから脳内において、生理的に認知機能に密接に関係するアセチルコリンが脳内の炎症抑制のコントロールをしている可能性が示唆された。アセチルコリンの低下はアルツハイマー病において特徴的な変化であり、この機能的な障害が炎症機序の増強をひきおこし、タウ病理と神経変性の増強をひきおこす可能性がある。

## 7. アミロイド仮説における炎症機序

神経変性疾患において繊維化した異常蛋白の細胞内蓄積が明らかになり、蓄積自体が神経障害を生じるとする仮説のもとに多くの研究がなされてきたが、アミロイドにおいては最近の研究で繊維化した蛋白よりも oligomer レベルのアミロイドが強い神経毒性の神経毒をもち、とくにシナプス障害をひきおこすことが指摘されている<sup>7)</sup>。一方、アルツハイマー病モデルマウスの内因性タウ蛋白の発現を低下させることで神経症状の軽減することが報告されており、タウ蛋白が最終的な神経症状や神経変性に深く関与していると考えられる<sup>8)</sup>。タウとアミロイドの両者の遺伝子導入マウスやタウマウスへのアミロイドの注入実験から、アミロイドがタウ病理を増強することが確かめられており、アミロイドとタウをつなぐ病態の解明が重要である。その一つが炎症性機序であるのではないか。アミロイド oligomer によるシナプス障害はアセチルコリンの低下をもたらす、マイクログリアの活性化をおし炎症機序を促進し、また神経細胞外の繊維化アミロイドは同様に炎症性機序を促進する。また細胞外アミロイドは炎症性反

応をひきおこし、それにひき続き、タウの病理の増強が生じ、シナプス障害神経変性が進行する可能性は考えられないだろうか。今後、神経変性における炎症機序のさらなる解明が必要であるが、脳内炎症機序のコントロールが重要な治療のターゲットになりうると考えられる。

謝辞：PS19 の開発は University of Pennsylvania の Dr. Trojanowski, Dr. Lee 両教授の元でおこなった。マイクログリアのトレーサーに関しては、放射線医学研究所の須原哲也先生、樋口真人先生、電気生理学的検討に関しては西道隆臣先生、黄樹明先生の協力によりおこなった。組織染色に関しては小島綾子さんに協力いただいた。

## 文 献

- 1) Yoshiyama Y, Lee VM, Trojanowski JQ: Frontotemporal dementia and tauopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001; 1: 413—421
- 2) Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al: Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 383—421
- 3) Rojo LE, Fernandez JA, Maccioni AA, et al: Neuroinflammation: implications for the pathogenesis and molecular diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 2008; 39: 1—16
- 4) Yoshiyama Y, Higuchi M, Zhang B, et al: Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron* 2007; 53: 337—351
- 5) Yoshiyama Y, Zhang B, Bruce J, et al: Reduction of detyrosinated microtubules and Golgi fragmentation are linked to tau-induced degeneration in astrocytes. *J Neurosci* 2003; 23: 10662—10671
- 6) Zhang MR, Kida T, Noguchi J, et al: [(11)C] DAA1106: radiosynthesis and in vivo binding to peripheral benzodiazepine receptors in mouse brain. *Nucl Med Biol* 2003; 30: 513—519
- 7) Billings LM, Oddo S, Green KN, et al: Intraneuronal Abeta causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice. *Neuron* 2005; 45: 675—688
- 8) Roberson ED, Scarce-Levie K, Palop JJ, et al: Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science* 2007; 316: 750—754

**Abstract****Neurodegeneration and inflammation: analysis of a FTDP-17 model mouse**

Yasumasa Yoshiyama, M.D.

Department of Neurology, Laboratory for Neurodegenerative Disorder Research,  
Clinical Research Center, Chiba-East National Hospital

Filamentous tau inclusions are hallmarks of Alzheimer's disease (AD) and related tauopathies, and the discovery of mutations in the tau gene in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) constitutes convincing evidence that tau proteins play a key role in the pathogenesis of neurodegenerative disorders. To investigate the pathomechanism of tauopathies, we generated and studied P301S mutant human tau transgenic mice (line PS19). Filamentous tau lesions developed in PS19 mice at 6-months of age, and progressively accumulated in association with striking neuron loss as well as hippocampal and entorhinal cortical atrophy by 9-12 months of age. Remarkably, hippocampal synapse loss and impaired synaptic function were detected in 3 month old PS19 mice before fibrillary tau tangles emerged. Prominent microglial activation and proinflammatory cytokine expressions in neurons also preceded tangle formation. Importantly, immunosuppression of young PS19 mice with FK506 attenuated tau pathology, thereby linking neuroinflammation to early progression of tauopathies. Recently, an anti-inflammatory function of acetylcholine (ACh) has been reported, suggesting that synaptic dysfunction might accelerate neuroinflammatory reaction by depletion of ACh. To investigate this, we administered donepezil (DZ), an ACh-esterase inhibitor, and trihexiphenidyl (TP), an anti-cholinergic agent to PS19 mice. Interestingly, DZ ameliorated but TP deteriorated microglial activation, tau pathology and neuronal loss, indicating the ACh level in the brain might play roles in not only neurotransmission, but also suppressing neuroinflammation in the brain.

(Clin Neurol, 48: 910—912, 2008)

**Key words:** neurodegeneration, inflammation, frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17), tau, transgenic mouse

---