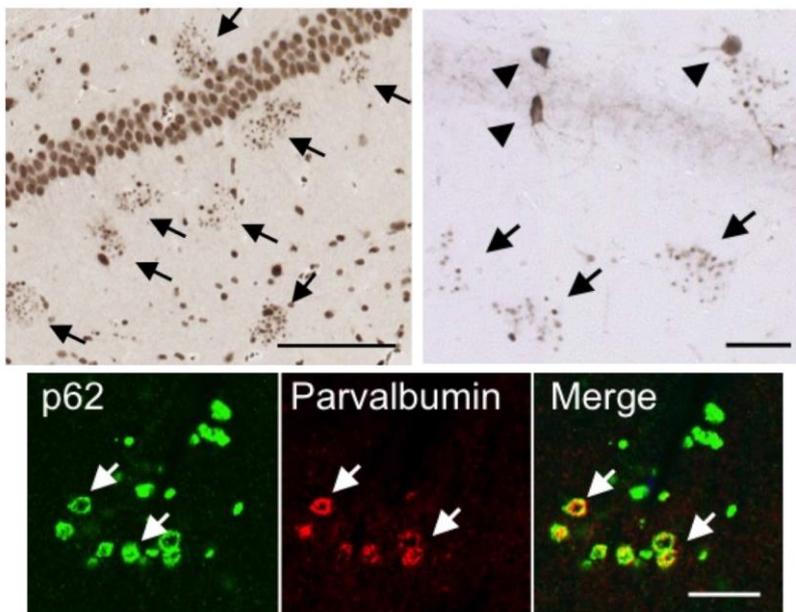


FTLDマウスにおける抑制性介在ニューロン死（矢印）



加齢と認知症で加速する新たな神経細胞死を発見

～アンチエイジングや神経疾患治療薬の開発に期待～

認知症を代表とする神経変性疾患は、加齢に伴い神経細胞が死んで脱落してしまい、脳機能が低下する病気です。これらの疾患患者の脳内でダメージを受けている神経細胞では、いろいろな蛋白質を処理できず脳内にゴミのように溜まってしまふことが知られています。例えば、アルツハイマー病ではアミロイドβという蛋白質が溜まります。近年、認知症の1つである前頭側頭葉変性症の患者さんの脳の神経細胞では、TDP-43 というタンパク質が異常に溜まっていることがわかりました。この異常が神経細胞に何らかの悪さをし、認知症を発症していると考えられますが、どのようなメカニズムで神経死や病態を引き起こすのか、未だにわかっていません。

この度、名古屋市立大学大学院薬学研究科の築地 仁美講師、服部 光治教授と、名古屋大学環境医学研究所（所長：山中 宏二）の山中 宏二教授は、理化学研究所や順天堂大学との共同研究により、加齢と認知症で加速する新たな神経細胞死を発見しました。

研究グループはまず、TDP-43 の異常な発現上昇を再現させた前頭側頭葉変性症のモデルマウスを作製し、脳内で起こる異常を探しました。その結果、今まで報告のない神経細胞の異常を見つけました。海馬と呼ばれる記憶に重要な部位で、抑制性介在ニューロンという神経細胞の興奮を抑える細胞が、加齢が進むにつれ死んでいっていたのです。この現象は、加齢や認知症の初期症状として神経の過興奮が起こることを説明できる可能性があります。この現象を抑えることができれば、脳のアンチエイジングや加齢に伴う神経疾患の治療につながる事が期待されます。

ポイント

- 認知症を治す薬はまだなく、早急な新薬開発が望まれています
- 本研究では、記憶を保持するために重要な海馬という脳部位で、抑制性介在ニューロンという神経細胞の興奮を抑える細胞が、加齢が進むにつれ死んでいくことを発見しました
- 更に、認知症の1つである前頭側頭葉変性症モデルマウスの脳では、この抑制性介在ニューロン死が加速していました
- この抑制性介在ニューロン死を抑えることが出来れば、脳のアンチエイジングや加齢に伴う神経疾患の治療につながる事が期待できます

【研究成果の概要】

名古屋市立大学大学院薬学研究科の築地 仁美講師、服部 光治教授と、名古屋大学環境医学研究所の山中 宏二教授は、理化学研究所や順天堂大学との共同研究により、加齢と認知症で加速する新たな神経細胞死を発見しました。前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTLD) は、人格変化、反社会的行動を伴う行動障害、認知機能障害などを特徴とする神経変性疾患であり、認知症のなかでは、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症に次いで罹患者が多い疾患です。近年、一部の FTLD 患者の脳における変性神経細胞では、核内や細胞質内に過度にリン酸化・ユビキチン化の修飾を受けた TDP-43 を含む凝集体が蓄積することが判明しましたが、TDP-43 の蓄積機構や神経変性機序はその多くが不明です。

研究グループはまず、FTLD のモデル動物として、野生型ヒト TDP-43 を過剰発現させたマウスを作製しました。このマウスは記憶試験で異常を呈し、FTLD 患者の症状の一部を再現していたため、FTLD モデルマウスとして適切であると考えられました。次に、認知症は加齢に伴う変性疾患であることを考慮し、加齢に伴う変化を探索しました。記憶障害をもたらす機構の解明のため、海馬領域での異常を免疫組織学的に解析したところ、この疾患モデルマウスでは高度にユビキチン化されたタンパクを含む微小顆粒が多数観察されました (図 1a,b)。この微小顆粒は TDP-43 をほとんど含まず、TDP-43 蓄積以前に起こる初期変化でした。更にこの微小顆粒は抑制性介在ニューロンの死骸であることがわかりました (図 1c)。

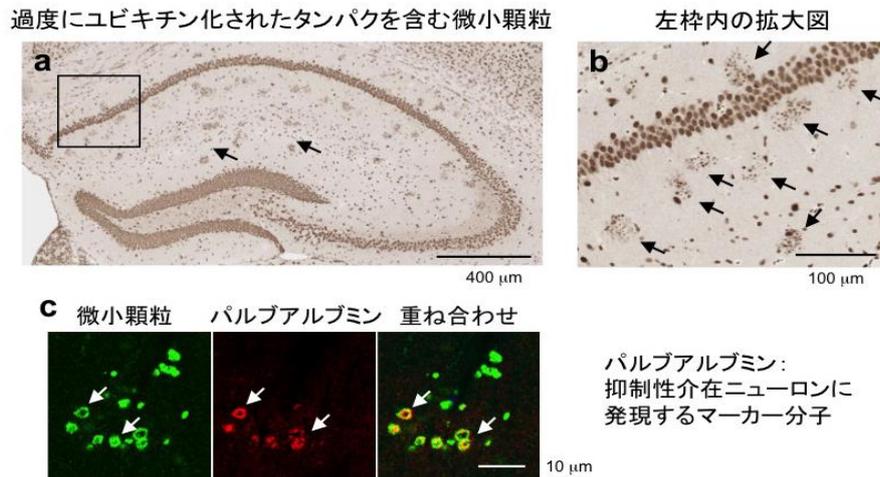


図1. 老齢マウスやFTLDモデルマウスの脳内では、抑制性介在ニューロンが死んでいた

また、これら抑制性介在ニューロンの死骸は若齢マウスでは見られず、老齢マウスの脳内で死骸の数が顕著に増加しました。FTLDモデルマウスの脳内では、更に数が顕著に増加しました (図2)。よって、加齢やTDP-43の異常発現により抑制性介在ニューロンの死が起こること、FTLDの発症機構に抑制性介在ニューロンの細胞死が関与する可能性が示唆されました。

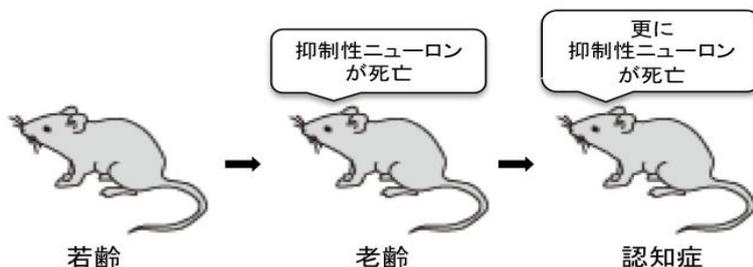


図2. 本研究での発見。加齢に伴い抑制性介在ニューロンが死亡し、認知症モデルマウスではそのニューロン死が加速した

今回我々が発見した加齢に伴う抑制性介在ニューロン死は、加齢や認知症の初期症状として神経の過興奮が起こることを説明できる可能性があります。この現象を抑えることが出来れば、脳のアンチエイジングや加齢に伴う神経疾患の治療法につながることを期待されます。

【特殊用語の説明】

FTLD : 前頭側頭葉変性症。認知症の一つで、約半数のFTLD患者の脳内ではTDP-43タンパク質が脳内のダメージを受けた神経細胞に蓄積している。

抑制性介在ニューロン : 神経細胞のなかでも、神経の興奮を抑える働きのある神経細胞（ニューロン）。脳はニューロン同士がネットワークを作り、興奮性の刺激と抑制性の刺激を与えることで情報を伝達する。抑制性の刺激が弱くなると、神経細胞が過剰に興奮し（過興奮）、脳機能が異常となる。

ユビキチン化 : 不要なタンパク質を分解するために、不要なタンパク質へ付けられる修飾。

【研究助成】

本研究は、文部科学省科学研究費、日本医療研究開発機構（AMED）、戦略的創造研究推進事業（CREST）などによる助成を受けて行われました。

【掲載された論文の詳細】

【論文タイトル】

TDP-43 accelerates age-dependent degeneration of interneurons

「TDP-43は加齢に伴う抑制性介在ニューロンの変性死を加速する」

DOI :

【著 者】

Hitomi Tsuji^{1,2*}, Ikuyo Inoue², Mari Takeuchi¹, Asako Furuya², Yuko Yamakage¹, Seiji Watanabe^{2,3}, Masato Koike⁴, Mitsuharu Hattori¹, Koji Yamanaka^{2,3*}

*Corresponding authors

名古屋市立大学薬学部¹, 理化学研究所脳科学総合研究センター², 名古屋大学環境医学研究所³, 順天堂大学医学部⁴

【掲載学術誌】

「Scientific Reports (サイエンティフィック・レポート)」電子版