

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08280

研究課題名（和文）抑制性介在ニューロン変性の前頭側頭葉変性症発症における重要性の解明

研究課題名（英文）Elucidation of pathophysiological implications of interneuron degeneration in frontotemporal dementia

研究代表者

築地 仁美 (Tsuiji, Hitomi)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（薬学）・講師

研究者番号：40455358

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：筋萎縮性側索硬化症ALSと前頭側頭葉変性症FTDでは、RNA結合タンパク質TDP-43が、核から細胞質へ移行し異常に蓄積する。しかしTDP-43の蓄積によりどのような異常が起こり発症に至るのかは不明である。ヒトTDP-43を過剰に発現するトランスジェニックマウスを作製したところ、記憶障害などFTD様の病態を示し、ヒトTDP-43の過剰発現はニューロンの変性に十分であることが判明した。さらに、加齢に伴って記憶に重要な海馬で抑制性介在ニューロンが変性し死んでいくこと、このFTDモデルマウスではその変性死が加速することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
加齢に伴って抑制性介在ニューロンが変性し死んでいくこと、認知症の一つである前頭側頭葉変性症FTDのモデルマウスではその変性死が加速することを見出した。これは、認知症の初期症状として知られているニューロンの過剰な興奮を説ける可能性がある。

研究成果の概要（英文）：TDP-43 is an RNA-binding protein important for many aspects of RNA metabolism. Abnormal accumulation of TDP-43 in the cytoplasm of affected neurons is a pathological hallmark of the neurodegenerative diseases frontotemporal dementia (FTD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Here, we analyse age-dependent changes in TDP-43 transgenic mice that displayed impaired memory. We found the accumulation of abundant poly-ubiquitinated protein aggregates in the hippocampus of aged TDP-43 transgenic mice. Intriguingly, the aggregates contained some interneuron-specific proteins such as parvalbumin and calretinin, suggesting that GABAergic interneurons were degenerated in these mice. The abundance of aggregates significantly increased with age and with the overexpression of TDP-43. Our results indicate that the interneuron degeneration occurs upon aging, and TDP-43 accelerates age-dependent neuronal degeneration, which may be related to the impaired memory of TDP-43 transgenic mice.

研究分野：病態神経科学

キーワード：前頭側頭葉変性症 抑制性介在ニューロン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal dementia, FTD) は、神経変性を伴う若年性認知症の中で、アルツハイマー型認知症に次ぎ多い神経変性疾患である。しかし今なお有効な治療薬が存在せず、発症機序解明と治療法開発が望まれている。近年、FTD 患者脳内の障害されたニューロンでは、RNA 結合タンパク質である TDP-43 の異常な発現上昇・リン酸化・ユビキチン化・細胞内蓄積が見られることが判明し、FTD-TDP と分類されている。また TDP-43 の変異により遺伝性 FTD が発症することも判明し、TDP-43 の機能の消失または毒性の獲得が、FTD 発症の原因となることが示唆されている。しかし TDP-43 異常により、どのような機構で FTD が発症するかは明らかとなっていない。

2. 研究の目的

弧発性 FTD 疾患のモデル動物を利用したから、加齢に伴う、TDP-43 過剰発現による神経毒性の検討

3. 研究の方法

弧発性 FTD 疾患のモデル動物の作製を目的とし、ヒト TDP-43 を神経系に過剰発現させたトランスジェニックマウス (以下 FTD 疾患マウス) を作製し、病態を解析する。

4. 研究成果

恐怖条件付け学習試験で記憶学習の低下を呈し、FTD 患者の症状の一部を呈していた (図 1A)。認知障害をもたらすメカニズムの解明のため、免疫組織学的な異常を解析したところ、8ヶ月齢マウスでは、選択的オートファジーの基質である p62 やポリユビキチン陽性の微小な凝集体が海馬領域で多数観察され (図 1B)、その数は同腹コントロールマウスと比較し 2 倍以上上昇していた (図 1D)。凝集体は 6ヶ月齢疾患マウスから観察され、さらに若齢のマウスでは観察されず、加齢に伴う変化であった。

更に我々は、この p62 陽性ポリユビキチン陽性凝集体を産生する細胞種を明らかにするため、免疫染色にて凝集体に含まれるタンパク質を探索した。驚くことに、GABA 作動性の抑制性介在ニューロンのマーカーであるパルプアルブミンおよびカルレチニンと共染色された (図 1C)。以上より、我々の作製した FTD 疾患マウスでは、何らかのメカニズムで抑制性介在ニューロンの変性と認知障害が引き起こされていることが判明した。

更に、マウスの様々な脳領域を単離し Gene Array を行うことで、FTD 疾患マウスにおいて発現に変化のある遺伝子を同定した。その結果、活性酸素産生に寄与する Riboflavin kinase (Rfk) の発現が大きく上昇していることを見出した。さらに、ニューロンで Rfk を過剰発現させると細胞死を引き起こすこと、FTD 疾患マウスの海馬ではニューロンの細胞死が上昇していることを発見した。

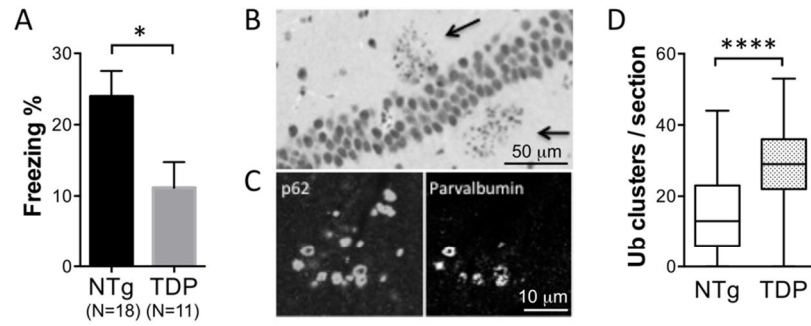


図1: TDP-43トランスジェニックマウス(FTD疾患マウス)のフェノタイプ
 (A) TDPマウス(FTD疾患マウス)は、恐怖条件付け試験で学習機能異常を呈する。
 (B) TDPマウスの海馬のポリユビキチン抗体による染色像。正常な細胞の核に加え、微小凝集体が染色されている。(C) 凝集体のp62抗体とパルプアルブミン抗体の2重染色。凝集体は介在ニューロンの死骸であると判明した。
 (D) TDPマウスでは、海馬における凝集体数が上昇している。* $p < 0.05$, **** $p < 0.0001$

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tsuiji Hitomi, Inoue Ikuyo, Takeuchi Mari, Furuya Asako, Yamakage Yuko, Watanabe Seiji, Koike Masato, Hattori Mitsuharu, Yamanaka Koji	4. 巻 7
2. 論文標題 TDP-43 accelerates age-dependent degeneration of interneurons	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14972
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-017-14966-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hitomi Tsuiji
2. 発表標題 TDP-43 accelerates age-dependent degeneration of interneurons
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 築地仁美
2. 発表標題 RNA代謝異常が引き起こす神経変性疾患の発症解明へ向けて
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hitomi Tsuiji, Ikuyo Inoue, Mari Takeuchi, Asako Furuya, Yuko Yamakage, Mitsuharu Hattori, Koji Yamanaka
2. 発表標題 TDP-43 accelerates age-dependent degeneration of interneurons
3. 学会等名 12th Brain Research Conference（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hitomi Tsuiji, Ikuyo Inoue, Asako Furuya, Mari Takeuchi, Yuko Yamakage, Mitsuharu Hattori, Koji Yamanaka
2. 発表標題 TDP-43 accelerates age-dependent degeneration of interneurons
3. 学会等名 第40回 日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考