

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07420

研究課題名(和文) ミクログリアRIPK1の解析に基づくアミロイド タウ関連解明と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Elucidation of amyloid-tau association and development of new therapeutic methods based on analysis of microglia RIPK1

研究代表者

勝元 敦子 (KATSUMOTO, Atsuko)

横浜市立大学・医学研究科・客員講師

研究者番号：20806161

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：RIPK1の機能を抑制する分子TAK1が、タウ蓄積ADモデルとアミロイド蓄積ADモデルにおいて神経炎症に対しどのように作用するか検証した。タウ蓄積モデルでは、ミクログリア特異的TAK1ノックアウトによりミクログリアにおけるRIPK1やインフラマソーム活性化を認め、タウ病理が促進された。一方アミロイド蓄積モデルでは、TAK1ノックアウトによりミクログリア活性化が抑制されアミロイド沈着が軽減し、RIPK1発現には差を認めなかった。以上の結果より、背景病理によってTAK1によるRIPK活性化経路が異なることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経炎症に対するミクログリア特異的TAK1遺伝子除去効果は、タウ蓄積モデルとアミロイド蓄積モデルで全く異なっていた。背景病理によってTAK1によるRIPK活性化経路が異なることが示唆され、抗Aβ薬のみによるAD治療で効果が限定されてしまう現象を一部説明し得ると考えられる。

研究成果の概要(英文)：TGF- β activated kinase 1 (TAK1), a key mediator in the TNF inflammatory signaling pathway, is activated by many inflammatory signals but also exerts anti-cell death processes. We examined how TAK1 suppresses the function of RIPK1 and acts on neuroinflammation in an AD model with tau accumulation and amyloid accumulation. In a tau accumulation model, we demonstrated that the deficiency of microglial TAK1 induced continuous inflammasome activation accompanied by enhanced RIPK1 expression, exacerbating tauopathy in the hTau mice. On the other hand, in the amyloid accumulation model, TAK1 knockout suppressed microglial activation and reduced amyloid deposition, and no difference was observed in RIPK1 expression. Microglial TAK1 deficiency yielded opposite results in the mouse model of tauopathy and amyloid. The above results suggested that the RIPK activation pathway by TAK1 differs depending on the background pathology.

研究分野：神経変性疾患

キーワード：microglia tau amyloid-beta RIPK1

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) などの神経変性疾患において、炎症性サイトカインの産生増加、ミクログリアやアストロサイトの活性化、活性化マクロファージの浸潤などが認められることから、神経変性病態におけるグリア炎症および免疫機序の関与が指摘されている[1]。近年 RIPK1 活性化によって惹起される炎症経路が注目され、特にミクログリアやマクロファージなどの骨髄系細胞では RIPK1 活性化により炎症性サイトカイン産生が促進され、さらに自己分泌シグナル伝達により炎症が拡大する。RIPK1 は TAK1 および TBK1 (TANK binding kinase 1) 双方によって活性化が制御されており、TBK1 発現低下マウスの骨髄系細胞において、TAK1 の発現低下が加わると RIPK1 発現が亢進し、炎症および神経変性が促進され筋萎縮性側索硬化症/前頭側頭葉型認知症と類似した病態が生じることが報告されている[2]。マクロファージでは TAK1 遺伝子除去により、TNF シグナル伝達が自己分泌様式に生じ、RIPK1 依存性に NLRP3 インフラマソームの自然活性化と細胞死が起こる[3]。

AD 患者および動物モデルでは、アミロイドプラーク周囲に集簇するミクログリアに RIPK1 が過剰発現しているが、RIPK1 を欠損させると、ミクログリアによる A β オリゴマーの貪食および分解が促進されアミロイド病理の軽減と認知機能の改善が認められる[4]。これらの結果は、A β 蓄積による神経変性に RIPK1 が重要な役割を果たし、RIPK1 の抑制が AD の新しい治療戦略となり得ることを示している。しかし、タウと A β は神経活動性に相反する作用を有し、タウと A β の共発現モデルではタウによる神経細胞の活動抑制が A β により誘発される神経細胞の過活動を上回ることからも[5]、抗 A β 薬のみによる AD 治療では効果が限定的であった。そこで、タウとアミロイド双方に作用する治療薬の開発が望まれている。

2. 研究の目的

RIPK1 活性化制御分子である TAK1 をミクログリア特異的に抑制し、ミクログリアにおける A β とタウとの関連および AD の病態形成への関与を明らかにする。さらに中枢神経内の炎症・神経変性の両面を抑制することにより、AD に対する新規治療法の開発を目指した。

3. 研究の方法

ミクログリア特異的に TAK1 を欠損させたタウ蓄積マウス Cx3cr1^{Cre/+};TAK1^{fl/fl};hTau mice (hTau;TAK1KO) アミロイド蓄積マウス Cx3cr1^{Cre/+};TAK1^{fl/fl};APP/PS1 (PS1;TAK1KO) およびコントロール群において、4, 8, または 12 か月齢でのミクログリア炎症、タウ病理、アミロイド病理につき免疫組織学的検討を行った。

4. 研究成果

(1) タウモデル

AD におけるミクログリア/マクロファージ活性化に伴う炎症とタウ病理との関連を明らかにするために、RIPK1 機能を抑制することが知られている分子 TAK1 に着目した。そして、タウ蓄積 AD 動物モデル *hMAPT*^{-/-}マウス (hTau マウス) においてミクログリア特異的に TAK1 遺伝子をノックアウトし、タウ病理およびミクログリア炎症の比較を行った。その結果、TAK1 ノックアウト群ではミクログリアの活性化とインフラマソームの産生促進が生じ、慢性期には脳萎縮が進行することを明らかにした (図 1 A-E)。ミクログリア活性化は hTau;TAK1cKO マウスで継続して認められ、インフラマソームおよび RIPK1 活性化を伴っていた。野生型マウスには TAK1 ノックアウトで変化はみられなかったことから、ミクログリアの TAK1 分子はタウ蓄積動物モデルにおいて、神経炎症に保護的に作用すると考えられた。

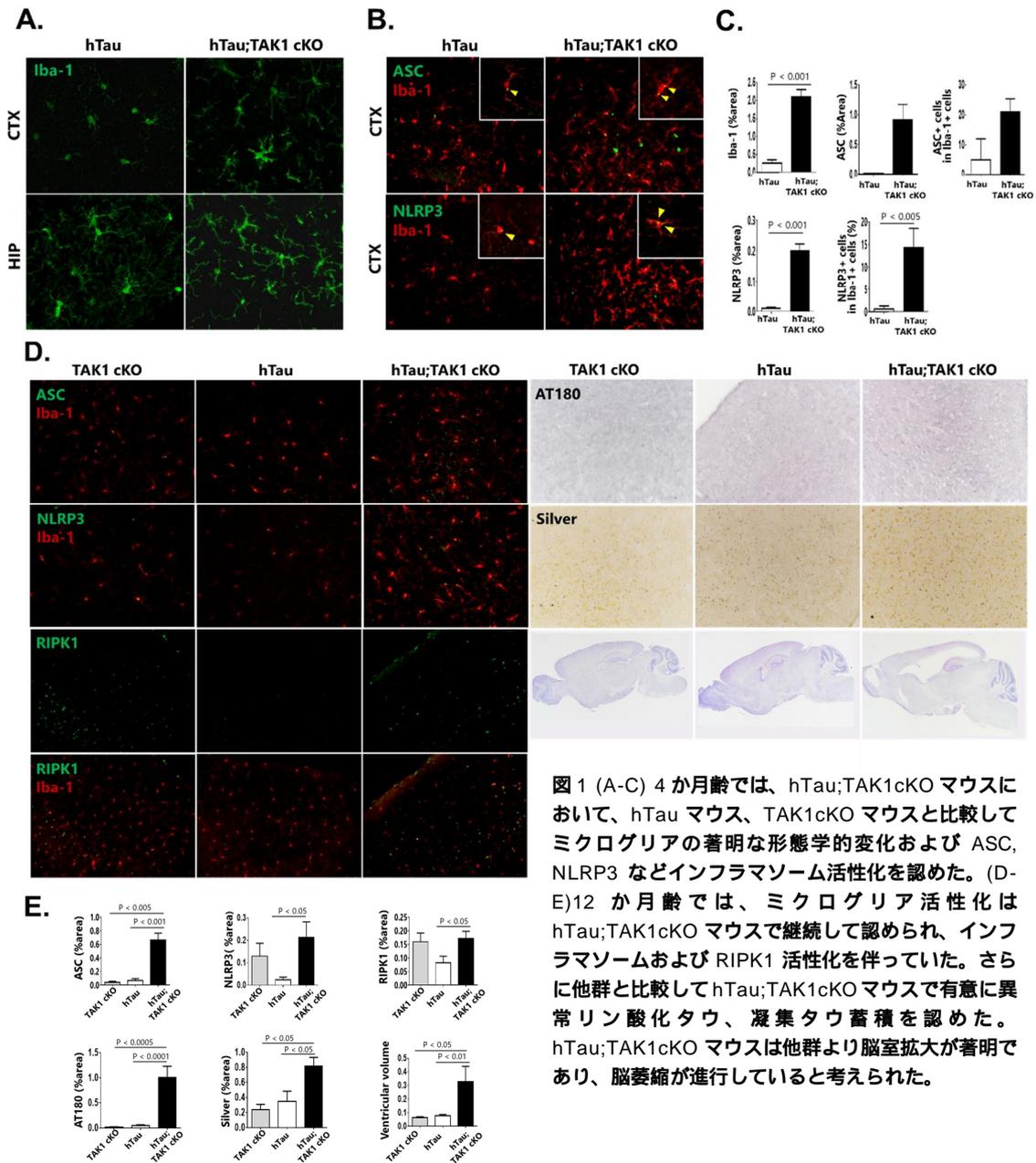


図1 (A-C) 4 か月齢では、hTau;TAK1cKO マウスにおいて、hTau マウス、TAK1cKO マウスと比較してミクログリアの著明な形態学的変化および ASC, NLRP3 などインフラソーム活性化を認めた。(D-E)12 か月齢では、ミクログリア活性化はhTau;TAK1cKO マウスで継続して認められ、インフラソームおよび RIPK1 活性化を伴っていた。さらに他群と比較してhTau;TAK1cKO マウスで有意に異常リン酸化タウ、凝集タウ蓄積を認めた。hTau;TAK1cKO マウスは他群より脳室拡大が著明であり、脳萎縮が進行していると考えられた。

(2) アミロイドモデル

アミロイド蓄積モデルでは、TAK1 ノックアウトによりミクログリア活性化が抑制されており、タウ蓄積モデルにおけるミクログリアと相反する反応を認めた(図2 A-F)。また8 か月齢では、コントロール群と比較してAPPPS1;TAK1cKO マウスでアミロイド沈着が軽減していた。一方RIPK1 発現は二群で差を認めなかった。

hTau モデルでは、TAK1KO によって RIPK1 活性化抑制経路およびインフラソーム抑制経路が解除され、インフラソーム活性化とタウ病理が促進されたと考えられる。APPPS1 モデルでは TAK1KO 群とコントロール群で RIPK1 発現に有意差を認めず、TAK1KO によってアミロイド病理が軽減したことから、アミロイド蓄積によるミクログリア炎症には RIPK1 を介さない別経路が存在すると考えられる。

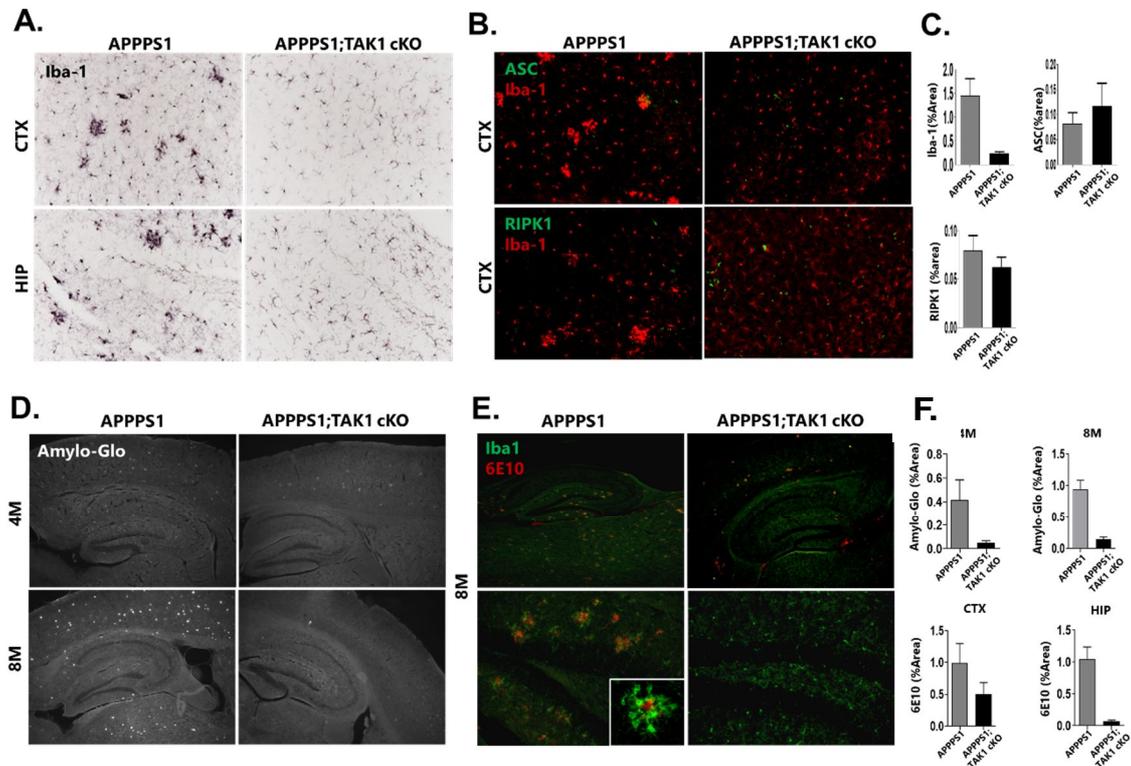


図 2 (A-C) 4 か月齢では、APPPS1 マウスにおいて amoeboid 様のミクログリア集簇を認めた。その他のミクログリアは ramified 様であった。APPPS1;TAK1cKO マウスのミクログリアは hyper-ramified 様であった。インフラマソーム ASC や RIPK1 の発現に両群で有意差を認めなかった。(D-F)8 か月齢では、APPPS1 マウスで APPPS1;TAK1cKO マウスに比して著明なアミロイド沈着を認めた。

引用文献

1. Heneka, M.T., R.M. McManus, and E. Latz, *Inflammasome signalling in brain function and neurodegenerative disease*. Nat Rev Neurosci, 2018. **19**(10): p. 610-621.
2. Xu, D., et al., *TBK1 Suppresses RIPK1-Driven Apoptosis and Inflammation during Development and in Aging*. Cell, 2018. **174**(6): p. 1477-1491 e19.
3. Malireddi, R.K.S., et al., *TAK1 restricts spontaneous NLRP3 activation and cell death to control myeloid proliferation*. J Exp Med, 2018. **215**(4): p. 1023-1034.
4. Ofengeim, D., et al., *RIPK1 mediates a disease-associated microglial response in Alzheimer's disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017. **114**(41): p. E8788-E8797.
5. Busche, M.A., et al., *Tau impairs neural circuits, dominating amyloid-beta effects, in Alzheimer models in vivo*. Nat Neurosci, 2019. **22**(1): p. 57-64.

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 Atsuko Katsumoto, Olga N Kokiko-Cochran, Shane M Bemiller, Guixiang Xu, Richard M Ransohoff, Bruce T Lamb	4. 巻 13
2. 論文標題 Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 deficiency exacerbates injury-induced inflammation in a mouse model of tauopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2022.978423	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 8. 勝元 敦子, Crystal Miller, Guixiang Xu, Xiaoxia Li, 佐藤瞳, Bruce Lamb, 田中章景
2. 発表標題 ミクログリア特異的TAK1遺伝子除去によるタウ/アミロイド病理変化
3. 学会等名 第41回 日本認知症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Atsuko Katsumoto, Crystal Miller, Guixiang Xu, Xiaoxia Li, Hitomi Sato, Bruce Lamb, Fumiaki Tanaka
2. 発表標題 Different responses of microglia-specific TAK1 deletion in the mouse models of Alzheimer's disease
3. 学会等名 第64回 日本神経学会総会学術大会
4. 発表年 2023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
研究分担者	竹内 英之 (Takeuchi Hideyuki) (30362213)	横浜市立大学・医学研究科・客員教授 (22701)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	田中 章景 (Tanaka Fumiaki) (30378012)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関