

平成21年 6月30日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007-2008
 課題番号：19500315
 研究課題名（和文） モデルマウスを用いたタウオパチーの病態機序解明の総合的基盤研究
 研究課題名（英文） Research for elucidation of pathomechanism in tauopathy using a tauopathy model mouse.
 研究代表者
 吉山 容正
 独立行政法人国立病院機構(千葉東病院臨床研究センター)・室長
 研究者番号：50292701

研究成果の概要:われわれの開発したタウオパチーモデルマウスである P301S 変異タウ遺伝子導入マウスを継時的にその病理を解析し、タウの異常蓄積が生じる以前にシナプスの障害が生じ、神経症状を生じる。さらに、この時期からマイクログリアの活性化が生じ、炎症機序がこのシナプス障害やその後の神経変性に関与している可能性が示唆された。免疫抑制剤の投与で神経変性、タウ病理の改善を示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経解剖学・神経病理学

キーワード：神経変性疾患、タウ、タウオパチー、モデルマウス、マイクログリア

1. 研究開始当初の背景

神経細胞内へのタウタンパクの異常蓄積を病理的特徴とするタウオパチーはアルツハイマー病をはじめとし、様々な神経変性疾患を含む。しかし、タウの異常蓄積と神経障害、神経症状の出現機序は不明である。

2. 研究の目的

タウの異常蓄積と神経障害、神経変性の関連を明らかにするために、タウオパチーモデルマウスを用いて、その脳内の変化を各月齢ごとに観察することにより、タウ蓄積と神経変性の関係を明らかにし、新たな治療法の開発に結びつける。

3. 研究の方法

タウオパチーモデルマウス PS19 を各月齢ご

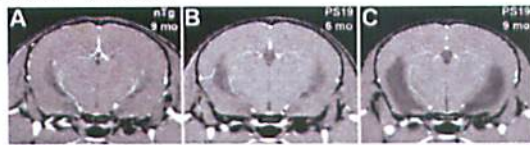
とにその病理、生化学的变化を検討する。またMRIを用いて脳萎縮を検討。電気生理的にシナプスの機能を生体内で検討する。

4. 研究成果

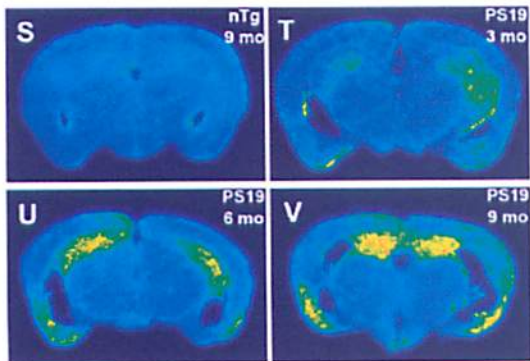
PS19は3か月頃からわずかな神経症状を示し始める、一方、タウ病理は6か月以降に出現し(下図、左)、そのタウ病理は人のタウオパチーで見られるものと同様の特徴を持



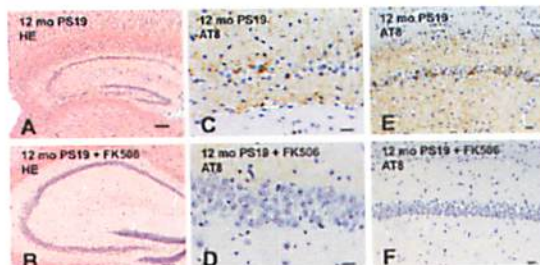
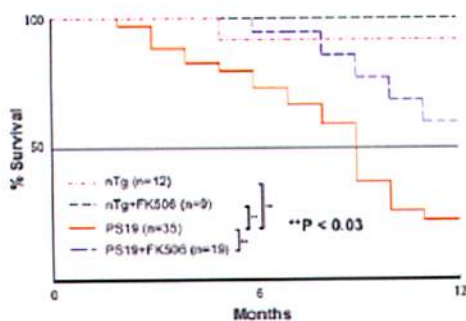
っていた。その後8か月頃から神経細胞の減少と脳の萎縮が出現する(前図、右)。その脳の萎縮は、生体内でもMRIによって確認された(下図)。



しかし神経症状を観察すると病理出現以前に神経障害が出現することがわかった(3か月〜)。この神経障害を説明する病理を検討したところ、シナプスの障害が確認できた。また同時期からマイクログリアの活性化が病理所見から確認できた。このマイクログリアの活性化をラジオトレーサで確認したところ、やはり3か月頃から海馬を中心に、その後側頭葉に拡大していた(下図)。これ



らの分布は神経変性とタウ病理の分布と一致していた、何らかの炎症機序がシナプス障害や神経変性、さらにはタウ病理に関連していると考えられた。これは新たな治療対象になりうるものである。そこで、免疫抑制剤を投与したところ、生存率の改善が認められた(下図)



病的に確認しても、脳の萎縮が抑制され、タウ病理も改善することがわかった(前図)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

① Ito K, Arai K, Yoshiyama Y, Kashiwado K, Sakakibara Y, Hattori T: Astrocytic tau pathology positively correlates with neurofibrillary tangle density in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.* 115: 623-8, 2008 査読有り

② Hayakawa S, Mori M, Okuta A, Kamegawa A, Fujiyoshi Y, Yoshiyama Y, Mitsuoka K, Ishibashi K, Sasaki S, Hattori T, Kuwabara S: Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Neuroimmunology* 196:181-187, 2008 査読有り

③ 吉山容正: 神経変性と炎症: FTDP-17 モデルマウスをもちいて. *臨床神経* 48:910-912, 2008 査読無し

④ 吉山容正: タウオパチーの歴史的経緯と概念. *医事新報* 4417:95-97, 2008 査読無し

⑤ Yoshiyama Y, Higuchi M, Zhang B, Huang SM, Iwata N, Saido TC, Maeda J, Suhara T, Trojanowski JQ, Lee VM: Synapse Loss and Microglial Activation Precede Tangles in a P301S Tauopathy Mouse Model. *Neuron.* 53:337-351, 2007 査読有り

[学会発表] (計14件)

① 柏戸孝一、吉山容正: アルツハイマー病スクリーニングテスト「脳の健康診断」. 第27回認知症学会各術集会, 2008

② 吉山容正: 脳内アセチルコリンは神経変性、炎症に関与している. 第27回認知症学会各術集会, 2008

③ 坂巻建夫、大西民子、岡村康子、高橋千尋、飯田好江、吉山容正: HLA-DR15はアルツハイマー病早期発症のリスクファクター. 第17回日本組織適合性学会大会, 2008

④ 新井公人、吉山容正、石川千恵子、伊藤喜美子: 筋萎縮性側索硬化症脊髄におけるTDP-43の病型別発現の検討. 第49回日本神経学会総会, 2008

⑤ 柏戸孝一、吉山容正: かかりつけ医外来で実施するアルツハイマー病スクリーニングテスト. 第49回日本神経学会総会, 2008

⑥ 吉山容正: タウオパチーモデルマウスにおける細胞小器官の変化. 第49回日本神経学会総会, 2008

⑦ Yoshiyama Y: Acetylcholine Slows Neurodegeneration In A Tauopathy Model Mouse. International Conference on Alzheimer's Disease, 2008

⑧ 吉山容正: 神経変性と炎症: FTDP-17 モデルマウスを用いて. 第 49 回日本神経学会総会, 2008

⑨ Shu-Ming Huang, Yasumasa Yoshiyama, Makoto Higuchi, Bin Zhang, Nobuhisa Iwata, Jun Maeda, Tetsuya Suhara, John Q. Trojanowski, Virginia M.-Y. Lee, Takaomi C. Saido: IMPAIRMENTS OF SYNAPTIC FUNCTIONS OCCUR PRIOR TO NEURONAL LOSS IN A MUTANT TAU TRANSGENIC MOUSE. 8th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD 2007), 2007

⑩ 吉山容正, 樋口真人, John Q. Trojanowski, Virginia MY Lee: P301S tau transgenic mouse においてはマイクログリアの活性化がタウ病理、神経変性に先行する. 第 48 回日本神経学会, 2007

⑪ Arai K, Yoshiyama Y, Ogawara K, Ishikawa C: The natural history of multiple system atrophy. 11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2007

⑫ 新井公人, 吉山容正, 小河原一恵, 石川千恵子, 伊藤喜美子, 城謙輔, 北村博司: 前頭側頭型認知症が疑われた leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids (LENAS). 第 48 回日本神経病理学会総会, 2007

⑬ 新井公人, 吉山容正, 小河原一恵, 石川千恵子: 多系統萎縮症の自然史に関する研究. 第 48 回日本神経学会総会, 2007

⑭ 新井公人, 吉山容正, 石川千恵子, 伊藤喜美子: 神経変性疾患における TDP-43 蓄積について. 第 1157 回千葉医学会例会, 2007

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉山 容正

所属・部局・職名: 独立行政法人国立病院機構
千葉東病院臨床研究センター 室長

研究者番号: 50292701

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

樋口真人