

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08005

研究課題名（和文）認知症タウ病態におけるE/Iバランス破綻機構の解明

研究課題名（英文）E/I balance disruption in tau-related dementia

研究代表者

高堂 裕平（Takado, Yuhei）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 脳機能イメージング研究部・主幹研究員

研究者番号：60593564

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではタウ蛋白蓄積型モデルマウス（rTg4510）におけるE/Iバランス破綻機構を明らかにすることで、認知症治療法開発の糸口を探ることを目的とした。2020年度に引き続きMRS、PET、二光子イメージングでの病態評価を継続した。今回の検討では、タウ蛋白の蓄積が神経伝達物質の低下に寄与し、E/Iバランスに影響を及ぼしている可能性が示唆されたが、マウスの評価では、興奮性神経活動が亢進している状態は認めなかった。早期にはE/Iバランスの破綻が生じていることを我々は見出しているため（Shimojo et al. J Neurosci. 2020）、さらに早い時期での評価も重要と考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト認知症患者における興奮・抑制バランス（E/Iバランス）破綻と脳機能障害の関係を明らかにしていくことを狙い、本研究では認知症タウ病態がE/Iバランスの破綻を引き起こすメカニズムを、タウ蓄積モデルマウス（rTg4510）を用いて明らかにすることを目指した。E/Iバランスの破綻は、認知症病態のみならず種々の神経難病、統合失調症や自閉症といった精神疾患等、多くの脳疾患への関与が想定されている。E/Iバランスを修飾する薬剤は抗てんかん薬をはじめ多数存在するため、E/Iバランスと脳病態の関連が明らかになれば、種々の脳疾患においてドラッグリポジショニングも含めた治療法開発に大きな波及効果が見込まれる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to clarify the mechanism of E/I balance disruption in a tau protein-accumulating mouse model (rTg4510) and to find clues for the development of a treatment for dementia, and we continued the pathological evaluation using MRS, PET, and two-photon imaging as in FY2020. The current study suggested that accumulation of tau protein may contribute to a decrease in neurotransmitters and affect E/I balance, and no condition of increased excitatory neural activity was observed in the evaluation of model mice. Since we have found that disruption of E/I balance occurs early in life (Shimojo et al. J Neurosci. 2020), we believe that further evaluation at an earlier time point is also important.

研究分野：神経内科学

キーワード：興奮抑制バランス MRS ポジトロン断層撮影 タウオパチー 認知症 アストロサイト

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳機能は、興奮性シナプスと抑制性シナプスの興奮・抑制バランス (E/Iバランス) によって制御される (Yizhar et al. 2011). E/Iバランスに基づく脳機能制御の神経機構については興奮性神経伝達物質のグルタミン酸と抑制性神経伝達物質のGABAが主たる役割を担うと考えられている (Barron et al. 2017). E/Iバランスは健常者の脳活動において学習機能などの重要な役割を担う一方、認知症を含む脳病態においてはE/Iバランスの破綻が病態進行に深く関連することが想定されている。しかしながら、異常タウ蛋白がどのようにE/Iバランスを破綻させ病態を進行させるのか、は十分に明らかになっていない。E/Iバランスを脳病態と関連づけて理解するためには、基礎実験データとヒトデータを結びつける実験的・理論的なプロセスが不可欠である。そこで本研究は、マウスからヒトまで一貫する評価をMRSおよびPETにより実現することで、タウ病態と認知症病態におけるE/Iバランス破綻の関連を明らかにし、異常タウ蛋白が神経伝達物質に及ぼす影響を評価することを目指した。

2. 研究の目的

種々の脳病態に共通すると想定されるE/Iバランス破綻の機序を明らかにしていくことを意識したうえで、本研究では認知症病態で重要な異常タウ蛋白病変とE/Iバランスの関連に着目する。MRSとタウPETでE/Iバランス破綻とタウ蛋白の関連を明らかにし、その背景にある病態メカニズムをマウス実験を主とした基礎実験でひも解き、タウ病態による認知症の治療法開発を目指す。病態脳におけるE/Iバランスはニューロン以外にグリアの密接な関与が示唆されており (Jo et al. 2014), 現象の理解には継時的な変化を観察することが重要である。また病態研究をヒトへとつなげるためには非侵襲的な評価手段が必須である。そのために、マウスからヒトで共通して繰り返し行えるイメージングは病態研究に必要不可欠である。

3. 研究の方法

本研究は、これまで研究代表者らが構築してきたマウス~ヒトでのMRS測定系と量研機構で開発された新規タウPETによるイメージングで非侵襲的にマウス・ヒトで一貫した評価を行い、タウ病態における興奮性神経伝達物質のグルタミン酸、抑制性神経伝達物質のGABAの変化を検証した。マウス実験においては、神経伝達物質の麻酔による影響を評価するために、覚醒下での実験系を構築し、麻酔の評価を行うための実験を実施した。

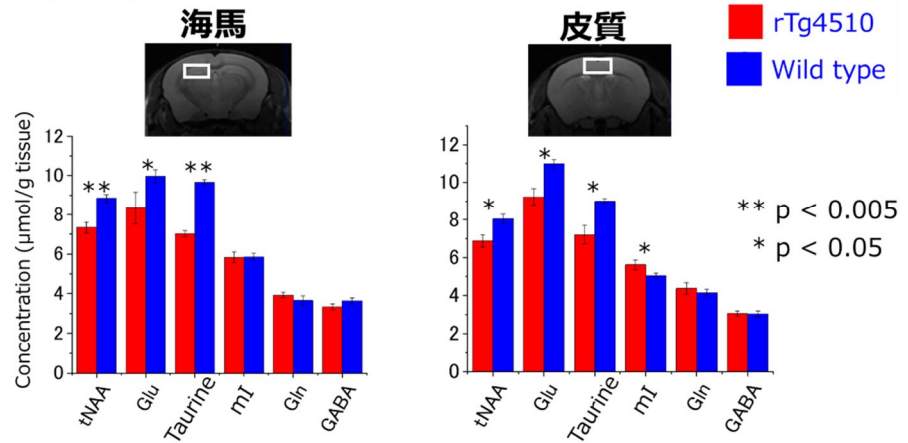
4. 研究成果

(1) 覚醒下での脳代謝物の評価: 麻酔下と覚醒下で安静時の脳内代謝物を比較すると、安静時の神経伝達物質グルタミン酸、GABAには濃度差はみられなかった(右図)。そこで、タウ蓄積型モデルマウスの評価は麻酔下で実施することとした。タウ蓄積型モデルマウスとしては rTg4510 を使用し、タウの蓄積を 18F-PM-PBB3 で、脳機能を MRS によって評価した。

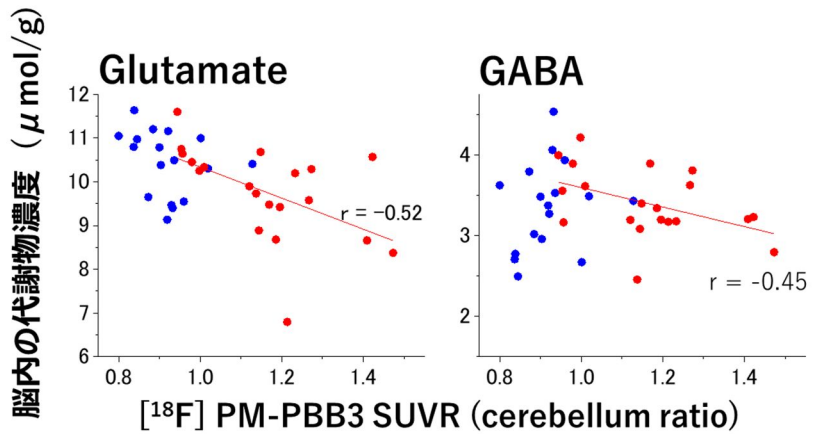
	Isoflurane (pre)		Awake (pre)		p value
	mean	SD	mean	SD	
Asp	2.88	0.73	3.95	0.52	0.0057
GABA	2.20	0.17	2.27	0.23	0.5568
Gln	3.41	0.32	3.57	0.19	0.2429
Glu	9.61	0.22	9.72	0.49	0.5883
GSH	1.82	0.23	1.94	0.13	0.2484
Ins	2.99	0.28	2.71	0.47	0.1882
Lac	0.74	0.30	N/A	N/A	N/A
Taur	7.72	0.88	7.17	0.52	0.1599
GPC+PCh	1.11	0.13	1.07	0.23	0.7257
NAA+NAAG	7.98	0.46	9.00	0.37	0.0004*
Cr+PCr	5.98	0.29	5.95	0.58	0.8818
					p* < 0.001

6 months

6 か月齢において
 タウ蓄積型モデル
 マウスでは野生型
 マウスと比較しグ
 ルタミン酸の低下
 がみられたが、GABA
 の低下は明らかで
 はなかった(右図)。



一方、タウ蛋白と神経伝
 達物質の関連を評価した
 ところ(右図)、18F-PM-
 PBB3 の集積が高いほど、
 神経伝達物質が減ってい
 く様子が示唆され、その
 傾向は興奮性神経伝達物
 質においてより顕著であ
 った。



同様のグルタミン酸とタ

ウ蛋白の関連を示唆する結果は、ヒトを対象とした試験でも認められており、今後更なるデータの蓄積による検証が必要である。以上の結果より、タウ蛋白が神経伝達物質の低下に寄与し、E/I バランスに影響を及ぼしている可能性が示唆された。今回のモデルマウスの評価においては、興奮性神経活動が亢進している状態は認めなかったが、同モデルマウスにおいてさらに早期にはE/I バランスの破綻が生じていることも脳切片や生化学的評価では見出しているため(Shimojo et al. J Neurosci. 2020)、今後、さらに早い時期でのイメージングによる評価も重要と考える。さらには近年の報告では、アルツハイマー病モデルマウスにおいて抑制系が優位となり脳機能障害をきたしているという報告もあり(Jo et al. Nature Med 2014)、抑制系が優勢になっている可能性も含めて評価を行うことが必要と考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shimojo Masafumi, Takuwa Hiroyuki, Takado Yuhei, Tokunaga Masaki, Tsukamoto Satoshi, Minatohara Keiichiro, Ono Maiko, Seki Chie, Maeda Jun, Urushihata Takuya, Minamihisamatsu Takeharu, Aoki Ichio, Kawamura Kazunori, Zhang Ming-Rong, Sahara Tetsuya, Sahara Naruhiko, Higuchi Makoto	4. 巻 40
2. 論文標題 Selective Disruption of Inhibitory Synapses Leading to Neuronal Hyperexcitability at an Early Stage of Tau Pathogenesis in a Mouse Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 3491 ~ 3501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2880-19.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tagai Kenji, Ono Maiko, Kubota Manabu, Kitamura Soichiro, Takahata Keisuke, Seki Chie, Takado Yuhei, et al.	4. 巻 109
2. 論文標題 High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer 's and Non-Alzheimer 's Disease Tauopathies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 42 ~ 58.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2020.09.042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kubota Manabu, Kimura Yasuyuki, Shimojo Masafumi, Takado Yuhei, Duarte Joao MN, et al.	4. 巻 41
2. 論文標題 Dynamic alterations in the central glutamatergic status following food and glucose intake: in vivo multimodal assessments in humans and animal models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 2928 ~ 2943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X211004150	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takado Yuhei, Takuwa Hiroyuki, Sampei Kazuaki, Urushihata Takuya, Takahashi Manami, Shimojo Masafumi, Uchida Shoko, Nitta Nobuhiro, Shibata Sayaka, Nagashima Keisuke, Ochi Yoshihiro, Ono Maiko, Maeda Jun, Tomita Yutaka, Sahara Naruhiko, Near Jamie, Aoki Ichio, Shibata Kazuhisa, Higuchi Makoto	4. 巻 42
2. 論文標題 MRS-measured glutamate versus GABA reflects excitatory versus inhibitory neural activities in awake mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 197 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X211045449	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sato Hideaki, Takado Yuhei, Toyoda Sakiko, et al.	4. 巻 7
2. 論文標題 Neurodegenerative processes accelerated by protein malnutrition and decelerated by essential amino acids in a tauopathy mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd5046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yuhei Takado, Hiroyuki Takawa, Takuya Urushihata, Manami Takahashi, Maiko Ono, Jun Maeda, Masafumi Shimojo, Nobuhiro Nitta, Sayaka Shibata, Ichio Aoki, Naruhiko Sahara, Tetsuya Suhara, Makoto Higuchi
2. 発表標題 Tau protein accumulation and neurodegeneration in tauopathy model mice detected by PET and MRS
3. 学会等名 BRAIN & BRAIN PET 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019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

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		
カナダ	トロント大学		