

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461314

研究課題名(和文) 神経変性疾患の病態に水チャネル-アクアポリンは関与するのか？

研究課題名(英文) Is water channel protein aquaporin involved in the pathogenesis of neurodegenerative disorders?

研究代表者

星 明彦 (Hoshi, Akihiko)

福島県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：80381383

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)：代表的な神経変性疾患であるアルツハイマー病、パーキンソン病、多系統萎縮症患者の剖検脳を用いて、アクアポリン(AQP)およびその関連タンパクであるグルタミン酸トランスポーターGLT-1や内向き整流性カリウムチャネル4.1を解析し、これらと神経変性メカニズムの関連性を検討する目的で組織学的な研究を行った。

その結果、それぞれの神経変性疾患脳の病理学的強調部位においてAQP, GLT-1, Kir4.1各々の発現異常が明らかであることが証明された。上記疾患脳ではこれら分子群の機能破綻により水・グルタミン酸・カリウム代謝異常が生じていることが示唆され、神経変性プロセスに関与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have conducted immunohistochemical analysis whether aquaporin (AQP), GLT-1, and Kir4.1 are associated with the pathogenesis of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and multiple system atrophy utilizing human brains affected by those disorders. We have found that altered expressions of AQP, GLT-1, and Kir4.1 were observed in the brains, in particular, in the each area to be neuropathologically accentuated. These findings suggest disruption of water/glutamate/potassium homeostasis in the brain of neurodegenerative disorders, and it seems to contribute to the processes of neurodegeneration.

研究分野：神経内科学

キーワード：アクアポリン 神経変性疾患 アストロサイト

1. 研究開始当初の背景

我々は、以前 3-NP(ミトコンドリア toxin の一種)をラットに低用量投与し、脳虚血耐性を誘導したモデルについて報告した (Hoshi et al., Brain Res, 2005; Hoshi et al., J Neurosci Res, 2006)。そのモデルでは、3-NP 投与後の一定期間において大脳皮質および線条体で水チャネル-アキュアポリン 4(AQP4)の発現が低下し、さらに同時期の局所脳虚血モデルによる脳浮腫が有意に軽減することも明らかになった (Hoshi et al., Exp Neurol, 2011)。

一方で、3-NP はその高用量投与により選択的な線条体病変を形成することから、ハンチントン病や多系統萎縮症(MSA)のモデルとして使用されることもある。上述の AQP4 発現変化が変性疾患モデルの病態を反映する重要な側面があるのではないかと考え、我々は AQP4 発現低下を代償する他の AQP サブタイプ発現についても検討した。すると、驚くべきことに 3-NP 低用量投与により通常発現していない AQP1 が線条体・脳梁部のアストログリアやニューロンで新規に発現し、これらの変化は脳虚血耐性誘導期に顕著であった (Hoshi et al., Neurosci Lett, 2016)。

これらの AQP 動態は、ミトコンドリア toxin による中枢神経系の ATP 欠乏状態において、水代謝を制御する AQP サブタイプの発現が変化し得ることを示唆しており、神経変性機序にも関わる重要な現象と考えられた。

このように、脳虚血耐性誘導動物モデルで興味深い AQP のサブタイプ発現変化を観察したことに本研究着想の発端があり、新潟大学脳研究所の協力を得てヒト神経変性疾患における AQP 解析を開始した。

2. 研究の目的

代表的な神経変性疾患であるアルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)、MSA 患者の剖検脳を用いて、未だ解明されていない AQP およびグルタミン酸トランスポーター GLT-1、内向き整流性カリウムチャネル Kir4.1 などの AQP 関連タンパクを解析し、神経変性メカニズムとの関連性を明らかにする。

3. 研究の方法

1) AD、PD、MSA 各剖検脳における AQP1, AQP4, GLT-1, Kir4.1 発現変化の解析・定量的評価, 2)上記を踏まえた AQP および AQP 関連タンパクの細胞病理学的検討, 3)PD、MSA の神経病理学的マーカーと AQP 発現分布の解析を行った。

4. 研究成果

AD 群の側頭葉皮質における AQP4 および AQP1 の発現は対照群よりも有意に高度であったが、GLT-1 の発現は対照群より有意に低下していた。AD 群におけるアミロイド プラーク周辺の AQP4 と GLT-1 発現変化は、びま

ん性の AQP4 発現増強に GLT-1 発現低下を伴った AD-lesion type 1 と AQP4 と GLT-1 がアミロイド プラーク様に共発現している AD-lesion type 2 に大別され、AD-lesion type 2 でこれらの発現レベルは有意な正の相関性を示し、AD-lesion type 1 では有意な相関性は認められなかった (Hoshi et al., Neuropathol Appl Neurobiol, in press)。また、AQP1 と GLT-1 の蛍光二重染色では AQP1 陽性構造物 GLT-1 が共発現している像は稀であった。なお、AD 群では対照群に比し Kir4.1 陽性細胞の増生が認められた。

PD は dementia with Lewy bodies の組織病理型分類に従い neocortical, limbic, brainstem 群に分類し、側頭葉での解析を行った。PD-neocortical 群では、AQP4 の発現は反応性アストロサイトの突起において明瞭に亢進し、また AQP1 陽性アストロサイトも多数観察された。一方、PD-limbic/brainstem 群では AQP4 と AQP1 発現は対照群のそれと違いはみられなかった。興味深いことに PD-neocortical 群の側頭回皮質 2-3 層と 5-6 層においてはそれぞれ AQP1/ -syn 発現レベルおよび AQP4/ -syn 発現レベルに負の相関関係を認めた (Hoshi et al., Brain Pathol, 2017)。PD 群では顕著な GLT-1 発現変化は観察されなかったが、アストロサイトーシス像の明らかな PD-Neocortical 群では、対照群に比し Kir4.1 陽性細胞の増生が認められた。

MSA 群の線条体では AQP4 および AQP1 の発現は対照群よりも高度である一方、AQP 関連タンパクである Kir4.1 および GLT-1 は、MSA 群において対照群よりもそれぞれの発現が増強と減弱を示していた。MSA サブグループの解析結果としては、MSA-P 群の方が MSA-C 群より上述の変化は顕著な傾向であり、また尾状核よりも -syn 病理の目立つ被殻でその傾向が強かった。

今回の結果は、AD 脳、PD 脳および MSA 脳において神経細胞の根源的な生存に関わる水・グルタミン酸・カリウム代謝を制御するそれぞれ AQP, GLT-1, Kir4.1 発現の異常が明らかであることを証明しており、これら分子群の機能破綻が神経変性プロセスに関与することを示唆するものと考えられる。

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 8 件)

Hoshi A, Tsunoda A, Yamamoto T, Tada M, Kakita A, Ugawa Y. Altered expression of glutamate transporter-1 and water channel protein aquaporin-4 in human temporal cortex with Alzheimer's disease. Neuropathol Appl Neurobiol. in press.

DOI 10.1111/nan.12475

Hoshi A, Tsunoda A, Tada M, Nishizawa M, Ugawa Y, Kakita A. Expression of aquaporin 1 and aquaporin 4 in the temporal neocortex of patients with Parkinson's disease. Brain Pathol. 27:2017:160-168.
DOI 10.1111/bpa.12369

Hoshi A, Tsunoda A, Yamamoto T, Tada M, Kakita A, Ugawa Y. Increased neuronal and astroglial aquaporin-1 immunoreactivity in rat striatum by chemical preconditioning with 3-nitropropionic acid. Neurosci Lett. 626:2016:48-53.
DOI 10.1016/j.neulet.2016.05.021

星明彦、角田綾子、宇川義一。アクアポリンと神経・筋疾患(視神経脊髄炎以外)。Clinical Neuroscience 33 巻, 2015 年, p80-82。

Murakami T, Morimoto J, Hoshi A, et al., Cerebral amyloid angiopathy-related leukoencephalopathy: Successful steroid therapy treatment for neurological deficits and subcortical white matter lesions partly involving the cortical gray matter. Neurology and Clinical Neuroscience 2:2014:
DOI 10.1111/ncn3.101

Murakami T, Wada T, Sasaki I, Yoshida K, Segawa M, Kadowaki S, Yoshihara A, Kobayashi S, Hoshi A, et al., Hemichorea-Hemiballism in a patient with temporal-parietal lobe infarction appearing after reperfusion by recombinant tissue plasminogen activator. Move Disor Clin Prac 2:2015:1-3.
DOI 10.1002/mdc3.12198

Segawa M, Hoshi A, Naruse H, Kuroda M, Bujo H, Ugawa Y. A patient with familial amyotrophic lateral sclerosis associated with a new valosin-containing protein (VCP) gene mutation. Rinsho Shinkeigaku 55:2015:914-920.
DOI 10.5692/clinicalneuro1.cn-000765

Segawa M, Hoshi A, Ugawa Y. Valosin-containing protein-related amyotrophic lateral sclerosis in Japan. Rinsho Shinkeigaku 56:2016:287^288.
DOI 10.5692/clinicalneuro1.cn-000868

〔学会発表〕(計 6 件)

Hoshi A, Saitou S, Tada M, Kakita A, Ugawa Y. Immunohistochemical analysis of glutamate transporter-1 and water channel protein aquaporin-4 in human brain with Alzheimer's disease. 第 21 回グリア研究会 .2016 年 12 月 .大阪 .

星明彦、角田綾子、宇川義一、西澤正豊、他田真理、柿田明美。多系統萎縮症におけるアストロサイト特異的タンパク質の解析。第 27 回日本脳循環代謝学会総会。2015 年 10 月。富山。

星明彦、角田綾子、宇川義一、西澤正豊、他田真理、柿田明美。多系統萎縮症剖検脳におけるアストロサイトの病理学的解析。第 56 回日本神経病理学会総会。2015 年 6 月。福岡。

Hoshi A, Tsunoda A, Tada M, Ugawa Y, Nishizawa M, Kakita A. Immunohistochemical analysis of water channel protein aquaporin and glutamate transporter GLT-1 expression in Alzheimer's disease. The 13th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases. 2015 年 3 月。フランス(ニース)。

星明彦、角田綾子、宇川義一、西澤正豊、他田真理、高橋均、柿田明美。アルツハイマー病脳におけるアクアポリンとグルタミン酸トランスポーターGLT-1 の組織学的解析。第 55 回日本神経病理学会総会。2014 年 6 月。東京。

星明彦、角田綾子、宇川義一、西澤正豊、他田真理、高橋均、柿田明美。神経変性疾患におけるアクアポリンと内向き整流性カリウムチャネル 4.1 の解析。第 55 回日本神経学会総会。2014 年 5 月。福岡。

〔図書〕(計 1 件)

星明彦 他、中外医学医社。Annual Review 神経 2018。2018 年。333

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

星 明彦 (HOSHI, Akihiko)
福島県立医科大学神経内科・講師
研究者番号：80381383

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

柿田明美 (KAKITA, Akiyoshi)
他田真理 (TADA, Mari)
角田綾子 (TSUNODA, Ayako)
宇川義一 (UGAWA, Yoshikazu)