

神経変性疾患における蛋白癌仮説

長谷川成人

(臨床神経 2011;51:1101-1104)

Key words : アミロイド, プリオン, 伝播, タウ, α シヌクレイン, TDP-43

はじめに

アルツハイマー病 (AD) におけるタウ, パーキンソン病 (PD) における α シヌクレイン (α S), 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) や前頭側頭様変性症 (FTLD) における TDP-43 など, 多くの神経変性疾患には特定の蛋白質が, 異常リン酸化, あるいはユビキチン化などの翻訳後修飾を受けて, その病気を定義づけるような特徴的病理構造物 (封入体) として神経細胞, あるいはグリア細胞内に出現する. さらにその出現部位や程度が臨床症状と強く相関し, 細胞脱落とも密接な関係がみだされている. Braak ら, Saito らは多数例の患者剖検脳の神経病理学解析からタウ, α S の異常病変の広がりによって病気をステージ分けすることができることも報告している¹⁾²⁾. 本稿では神経変性疾患の「進行性」を説明する筆者の新しい考え方と現時点での検証を提示する.

「蛋白癌仮説」

神経変性疾患を説明する「蛋白癌仮説」とは, 細胞内に生じた異常蛋白質が, プリオン同様その特殊な構造から自身を鋳型に正常蛋白を異常蛋白に変換して増殖し, 癌細胞が転移するように, シナプスを介して他の細胞に広がって, 神経変性が進行するという仮説である (Fig. 1)³⁾⁴⁾. プリオンが個体から個体への感染を意味するのに対して, 脳内における異常分子の細胞間の広がりを強調したいと考えて「癌」という表現を使っている.

老化, 環境変化などにより, 細胞内蛋白質品質管理システムの障害, 破綻がおこると, 特定の蛋白質 (タウや α シヌクレインなど) が重合してアミロイド様分子を形成する. さらにそれが鋳型となって正常分子を取り込んで異常に変換する. それらが一つの細胞内に留まれば大きな問題とはならないが, 神経ネットワークなどを介して他の細胞に伝播する. その結果, 癌細胞が転移して増殖するように細胞内の異常蛋白質が増え, 同じ病変がひろがって, 神経変性が進行するという考え方である.

実際に変性疾患患者脳の異常蛋白病変は, 蛋白質が無構造, 無秩序に溜まるというのではなく, 規則正しい, 線維構造を

とって蓄積している. AD のタウは PHF という特異な線維として, PD の α S は PHF よりも細い 5~10nm の線維として蓄積する. さらにこれらの線維はいずれも, 異常プリオンと同じアミロイド線維の特徴であるクロス β 構造をとっていることが X 線回折の結果から示されている.

試験管モデル

精製したタウ, あるいは α S に, それぞれの線維を少量添加すると, 添加した線維をシードにして, 線維形成が進行する. この過程はプリオンなどのアミロイド線維の形成過程と同じで, 正常分子は添加したシードを鋳型にするようにして同じ構造に変化し線維に組み込まれるばあいが多い. α S 線維をある程度高い濃度で, 37°C で振とうすると, WT α syn, A30P α syn のいずれも, 分子間重合をおこしてアミロイド線維を形成する. ところが, その線維の性質は少しことなり, A30P α syn 線維は, WT α syn 線維にくらべて機械力に対して弱く, 断片化しやすい. 興味深いことに, WT α syn に, この A30P 線維を少量添加して放置すると, WT α syn であるにもかかわらず, A30P 線維と同じ断片化しやすい線維が形成される (Fig. 2)⁵⁾. また, そのプロテアーゼ抵抗性バンドをしらべてみると, A30P 線維を添加した形成した WT α syn は A30P 線維と同じバンドパターンを示し, WT 線維とはことなっていた⁷⁾. この結果は線維化 α syn に正常分子を異常分子に変換するプリオン様特性があることを示す.

一方, シードを加えても構造変化がおこらないばあいもある. WT タウに WT タウ線維を少量加えると線維形成が加速するが, WT タウに少量の P301L 変異タウ線維を添加してもそうならない⁶⁾. たった一つのアミノ酸の置換であるが, P301L 変異はタウの構造に対する影響が大きいと考えられる. このようにシードとホスト蛋白の反応には相性があり, 基本的にはシードは異種蛋白には働きにくい. このことは, 変性疾患を考えるばあいに重要で, 封入体を構成する蛋白質が基本的には一種類であるという現象が説明できる. 実際 P301L 変異の FTDP-17 の患者脳には P301L 変異体が主に蓄積していることが示されている.

タウについても同様のシード導入による線維性蛋白凝集がおこる。興味深いことに、微小管結合領域のくりかえし配列が3つの3リピート(3R)タウを発現する細胞に3Rタウ線維を導入すると凝集体形成が観察されるが、4つの4Rタウ線維を導入しても蓄積はみられない⁷⁾。逆に4Rタウを発現する細胞に3Rタウ線維を導入しても蓄積はみられず、4Rタウ線維を導入すると凝集がみられる⁷⁾。ピック病では3Rタウが選択的に蓄積し、CBDやPSPでは4Rタウが選択的に蓄積することが知られているが、一部のアイソフォームが選択的に蓄積する現象がこの蛋白癌の考えを導入することによって説明できる。

In vivo モデル

マウスなどの動物の脳内にタウ線維や α S線維を注入し、それが細胞間を伝わって異常病変が広がるかどうかを検討すれば、本仮説の直接的な検証が可能になる。当研究室でも早くからこの種の実験に取り組んでいるが、同じ発想の研究がGoedertのグループから2009年に発表された⁸⁾。彼らはタウの蓄積がおこらないWT-4Rタウを発現するTgマウスに、線維性タウが蓄積するP301S-4Rタウを発現するTgマウスの脳抽出物を注入した結果、約半年後に、WTタウの蓄積が観察され、それらは神経回路に沿って広がったことを報告した⁸⁾。マウスの脳内で、導入したP301Sタウの線維がシードとなってWTタウが線維化することを示す。

実際のPD患者脳内においても α S病変が広がる可能性が示唆されている。胎児中脳のドーパミン作動性ニューロンの移植後に長期間生存した2人のPD患者で、移植ニューロン中に α S陽性の構造の形成が観察されている。この結果は、異常 α Sが宿主から移植細胞へ伝播することを示唆する⁹⁾。

患者剖検脳の解析から

異常プリオンはプロテアーゼ抵抗性を示し、そのバンドパターンの違いはプリオン株の違いとして、その病理像や臨床像を決定することが示されている。変異型CJDがウシからヒトへプリオンが感染したことの証拠となっているのもこの異常プリオンのProtease耐性バンドのパターンがウシ由来のプリオンのそれと区別がつかないことによる¹⁰⁾。この考え方を細胞内異常蛋白質にも適用すると脳の様々な部位に蓄積した異常分子の構造が同じかどうかをしらべることができる。われわれはALS患者の様々な部位に蓄積するTDP-43の生化学、組織化学的解析をおこなった。TDP-43の蓄積様式は臨床、病理型によってことなるが、その違いは生化学的にも検出され、18~26kDaのリン酸化TDP-43のC末端のバンドパターンの違いとして検出される⁴⁾。ところが、一人のALSの脳や脊髄など、様々な部位に蓄積したTDP-43を、生化学的にしらべてみても、そのバンドのパターンはどの部位においても基本的に同じで区別がつかない。この結果は、脳の様々な部位において、同じ分子重合様式をとったTDP-43が蓄積する

ことを意味する。様々な部位で同じ異常が同調しておこるとは考えにくく、最初にできた異常構造が細胞を伝わって広がったことを示唆する。

おわりに

以上のように、タウ、 α シヌクレイン、TDP-43などのアミロイド様異常分子が、一つの細胞内に留まらず、シナプスを介して細胞間を伝播することにより、癌細胞のように広がって病気が進行することを示唆する。最初にできる癌の部位やその性質により、症状や進行の程度などがことなるのと同じように、脳のどの部位の神経細胞、グリア細胞に、どのタンパク質の、どのような構造変化がおこるかによって、病変の広がりや変性する細胞に選択性が決まり、臨床症状の違いとなって現れる可能性が考えられる。

文献

- 1) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82: 239-259.
- 2) Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:644-654.
- 3) 長谷川成人, 企画/編集. 概論-因子から解明される神経変性疾患の分子基盤. *実験医学* 2009;27:1318-1323.
- 4) Hasegawa M, Nonaka T, Tsuji H, et al. Molecular Dissection of TDP-43 Proteinopathies. *J Mol Neurosci* 2011.
- 5) Yonetani M, Nonaka T, Masuda M, et al. Conversion of wild-type alpha-synuclein into mutant-type fibrils and its propagation in the presence of A30P mutant. *J Biol Chem* 2009;284:7940-7950.
- 6) Aoyagi H, Hasegawa M, Tamaoka A. Fibrillogenic nuclei composed of P301L mutant tau induce elongation of P301L tau but not wild-type tau. *J Biol Chem* 2007;282: 20309-20318.
- 7) Nonaka T, Watanabe ST, Iwatsubo T, et al. Seeded aggregation and toxicity of alpha-synuclein and tau: cellular models of neurodegenerative diseases. *J Biol Chem* 2010; 285:34885-34898.
- 8) Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA, et al. Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nat Cell Biol* 2009;11:909-913.
- 9) Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 2008;14:501-503.
- 10) Collinge J, Sidle KC, Meads J, et al. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 1996;383:685-690.

Abstract**“Protein cancers” hypothesis for neurodegenerative diseases**

Masato Hasegawa

Department of Neuropathology and Cell Biology Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

Intracellular filamentous inclusions composed of amyloid-like proteins are common neuropathological features of many neurodegenerative disorders. Although the extent of the abnormal protein pathologies is closely correlated with the disease progression, little attention has been given to the molecular mechanisms to explain how these pathological proteins spread. We developed a novel method for introducing amyloid seeds into cells, and presented experimental evidence of seed-dependent polymerization, leading to the formation of filamentous protein deposits and cell death. Overexpression of alpha-synuclein itself does not generate abnormal inclusions, but if fibril seeds are introduced, abundant alpha-synuclein inclusions positive for P_{Ser129} and ubiquitin are developed, and the cells undergo cell death. This was also clearly demonstrated in cells expressing different tau isoforms by introducing the corresponding tau fibril seeds.

These results obtained from biochemical analyses of abnormal proteins in patients strongly suggest that amyloid-like proteins, including tau, alpha-synuclein and TDP-43, propagate from cell to cell and this propagation is the cause of disease progression, analogously to metastasis of cancer cells to multiple different tissues in cancer progression. From this point of view, I have proposed as a hypothesis that neurodegenerative diseases with amyloid-like proteins can be regarded as “protein cancers”.

(Clin Neurol 2011;51:1101-1104)

Key words: amyloid, prion, propagation, tau, α -synuclein, TDP-43
