

## ＜シンポジウム (2)-1-3＞病態仮説に基づくアルツハイマー病治療法開発の現状と展望

### タウを標的とした認知症治療の現状と展望

高島 明彦<sup>1)</sup>

**要旨：**βアミロイド沈着はアルツハイマー病に特異性のある病理像であるが神経原線維変化は認知症を呈した患者で多くみられる病理像である。神経原線維変化は青斑核、嗅内野に最初に出現し大脳辺縁系、新皮質へと拡大する。この分布の拡大は記憶障害から認知症にいたるアルツハイマー病の臨床症状の進行を良く説明する。神経原線維変化はタウ線維で構成されており、タウ線維が形成されるまでに可溶性タウオリゴマー、顆粒状タウオリゴマーを形成する。これらはそれぞれシナプス消失、神経脱落と関与することから、タウ凝集阻害剤による病態進行抑制が期待される。

(臨床神経 2013;53:1040-1042)

**Key words：**神経原線維変化、可溶性タウオリゴマー、顆粒状タウオリゴマー、タウ凝集阻害剤

#### はじめに

アルツハイマー病をふくむ老年期認知症の罹患者数はベビーブーマー世代の高齢化にともない増大する事が予想されている。少子高齢化社会となる我が国においては老年期認知症を防ぎ健康年齢を引き上げる必要がある。

老年期認知症の多くの原因であるアルツハイマー病ではβアミロイド蓄積が他の認知症で観られない特異的病理像であり、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子はいずれもβアミロイド重合に関与していることから、βアミロイドがアルツハイマー病の原因であるとするβアミロイド仮説にしたがってβアミロイドに注目した治療法開発がおこなわれてきた。しかしながら、初期から中期のアルツハイマー病患者に対するこれらの治療ではβアミロイドの蓄積は減少するものの認知症の進行を阻止する事ができていない。アルツハイマー病の病理像の一つである神経原線維変化も病態の進行にともなってβアミロイド蓄積によらず新皮質ステージ(Braak stage VI)まで進行していた。

神経原線維変化はアルツハイマー病だけではなくピック病などβアミロイド蓄積をとまわらない認知症においても観察されており、βアミロイドのような疾患特異性はないが、神経原線維変化が観察される部位の機能異常が観察される。

βアミロイド療法開発の沈滞を受けて他の病理像とくにタウ病理に注目した治療法開発が注目を集めている。

#### 臨床症状とタウ病理

Braak らの観察によれば神経原線維変化は青斑核、嗅内野に最初に出現し大脳辺縁系、新皮質へと拡大する事が報告さ

れている<sup>1)</sup>。嗅内野は一次感覚野からの情報を海馬へ投射する部位であるのでこの部位の機能低下は記憶障害を説明する。更に新皮質は高次脳機能を担っているためこの部位まで神経原線維変化が広がると認知症となる。Jelinger の報告では CDR スコア 0.5 の軽度認知症の範疇では Braak stage III までである<sup>2)</sup>。CDR スコア 1 および 2 の認知症初期から中期の患者では Braak stage は III から IV と進行している。CDR スコア 3 の高度な認知症では Braak stage V, VI に分布している。このように病態の進行にともなって神経原線維変化の分布が Braak ステージにしたがって拡大していく。しかしながら、神経原線維変化の分布が一義的に臨床症状を決定する因子ではない。たとえば Braak stage III では CDR 0.5 から 2 という事となる臨床症状を示す。

これは認知予備能と呼ばれる脳の補償機能の違いによって生じていると考えられる。

#### 神経原線維変化形成と神経変性

神経原線維変化形成部位の機能低下はその部位における神経脱落によってよく説明される。Gomez らのグループは罹患期間の事となる剖検脳をもちいて神経原線維変化の数、神経脱落、老人斑の数をしらべた<sup>3)</sup>。その結果、老人斑の数と神経脱落には相関は無かったものの、神経原線維変化の増大にともなってその数倍の神経脱落がおこっていた。

ヒト変異タウをテトラサイクリンによって発現調節できるマウスモデルで神経原線維変化ができる時期にタウ発現を止めると神経脱落の阻止が観察されたが、神経原線維変化はその後も増大した。このことは神経原線維変化そのものに神経毒性があるのではなくタウの凝集過程に神経毒性を示すタウ凝集体が存在する事を示唆している。

<sup>1)</sup> 独立行政法人国立長寿医療研究センター分子基盤研究部〔〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 35〕

(受付日：2013年5月30日)

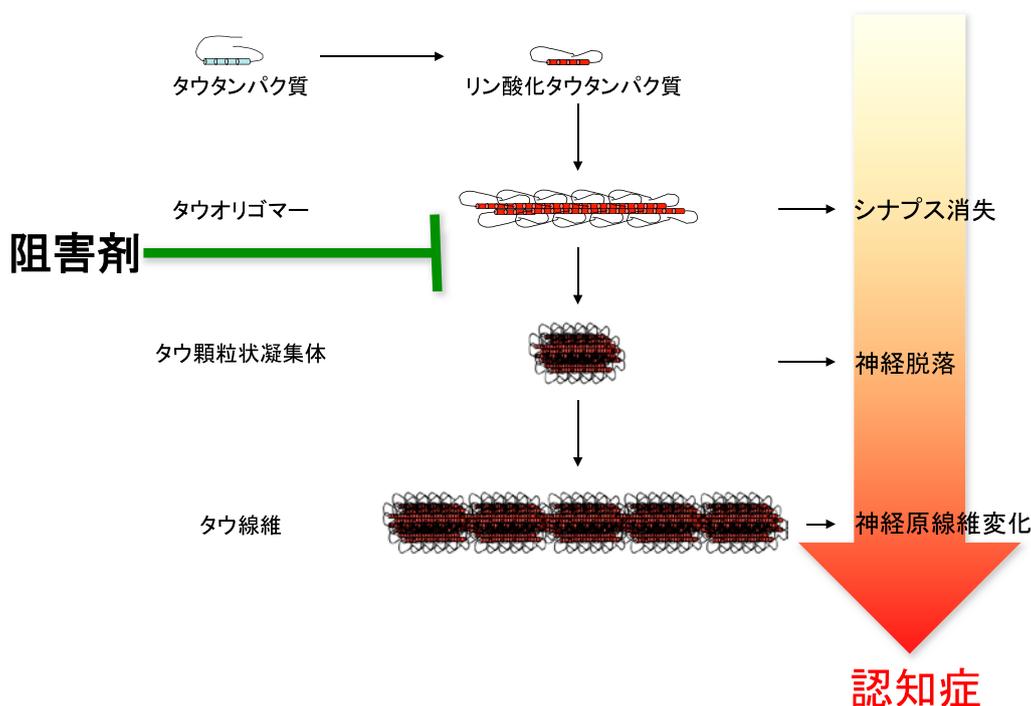


Fig. 1 タウ凝集過程とシナプス消失、神経脱落の関係.

### タウ凝集過程と神経脱落

試験管内でタウ凝集過程を原子間力顕微鏡、チオフラビン蛍光、SDS-PAGEゲルをもちいて経時的に観察するとタウはβシート構造を持つ凝集体を示す前に可溶性のタウオリゴマーを形成する。その後、βシート構造形成を示すチオフラビン蛍光の増大にともなって、顆粒状タウオリゴマー、PHFタウ線維が形成されることが明らかになっている (Fig. 1)<sup>4)</sup>。

われわれが作成したP301Lタウ過剰発現マウスモデルでは神経原線維変化を形成しないが、サルコシル不溶性タウ凝集と神経脱落を示した。一方、同程度の発現量で変異を持たないタウマウスでは神経脱落も不溶性タウ凝集も示した。顆粒状タウ凝集体とPHFタウ線維はサルコシル不溶性である。これらの事は、P301Lタウ発現は顆粒状凝集タウ形成を増大させ神経細胞脱落を示すと考える事ができる<sup>5)6)</sup>。

### タウオパチーの治療標的

認知症治療を考えたばあいタウ凝集阻害による神経脱落阻止、またはリン酸化タウ形成による微小管不安定化阻止、タウリン酸化酵素の抑制、またはタウそのものの発現抑制が考えられる。タウ過剰リン酸化酵素であるGSK-3βの遺伝子ノックアウトマウス、タウ遺伝子ノックアウトマウスでは老齢期に野生型マウスとくらべて認知機能低下が観察された。タウ、GSK-3βという神経原線維変化に関与するタンパク質発現は老齢期の認知機能に必要な生理機能を担っている事が

考えられる。微小管安定化剤は癌治療などで使用されているが脳血液関門を通過する化合物は少ない。脳血液関門を通過する微小管安定化剤をみだし動物モデルでタウオパチーの治療に成功し、臨床試験に進んでいる<sup>7)8)</sup>。タウ凝集阻害剤としてはメチレンブルーをもちいた治療がフェーズIIへ進んでいる。メチレンブルーはタウの微小管結合部位にあるCysに作用してタウ凝集を阻害すると考えられている。

われわれは顆粒状タウ凝集形成を標的にし神経脱落を阻止する化合物をタウに結合する化合物からスクリーニングしX1とした。X1はタウ4量体以上のタウ凝集を阻害する事で顆粒状凝集体形成を抑制する<sup>9)</sup>。タウを過剰発現するマウスに投与するとX1は脳血液関門を通過しサルコシル不溶性タウ形成、神経脱落を抑制する事ができた。このX1をもちいて臨床試験の準備がおこなわれている。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

### 文 献

- 1) Braak H, Braak E. Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18: S85-88.
- 2) Jellinger KA. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly—an update. *J Alzheimers Dis* 2006;9: 61-70.
- 3) Gomez-Isla T, Hollister R, West H, et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;41:17-24.

- 4) Maeda S, Sahara N, Saito Y, et al. Granular tau oligomers as intermediates of tau filaments. *Biochemistry* 2007;46:3856-3861.
- 5) Kimura T, Yamashita S, Fukuda T, et al. Hyperphosphorylated tau in parahippocampal cortex impairs place learning in aged mice expressing wild-type human tau. *Embo J* 2007;26:5143-5152.
- 6) Kimura T, Fukuda T, Sahara N, et al. Aggregation of detergent-insoluble tau is involved in neuronal loss but not in synaptic loss. *J Biol Chem* 2010;285:38692-38699.
- 7) Barten DM, Fanara P, Andorfer C, et al. Hyperdynamic Microtubules, Cognitive Deficits, and Pathology Are Improved in Tau Transgenic Mice with Low Doses of the Microtubule-Stabilizing Agent BMS-241027. *J Neurosci* 2012;32:7137-7145.
- 8) Brunden KR, Yao Y, Potuzak JS, et al. The characterization of microtubule-stabilizing drugs as possible therapeutic agents for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Pharmacol Res* 2011;63:341-351.
- 9) Takashima A. Tau aggregation is a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2010;7:665-669.

### Abstract

### Present and future of the Tau dementia therapy

Akihiko Takashima, Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurobiology, National Center for Geriatrics and Gerontology

Neurofibrillary tangles (NFTs) are seen most patients, who shows dementia, while  $\beta$  amyloid deposition observed specifically in AD patients. NFTs observe first from coeruleus and entorhinal cortex, and then spread to neocortex, which well explain clinical progression of AD, such as memory problem to dementia. Tau fibrils are the major component of NFT. Before forming tau fibrils, tau binds together, form soluble tau oligomer, and then granular tau oligomer. The soluble tau oligomer associates with synapse loss, and granular tau formation induces neuronal loss. Therefore, tau aggregation inhibitor is expected to halt the clinical progression of AD.

(*Clin Neurol* 2013;53:1040-1042)

**Key words:** neurofibrillary tangles (NFTs), soluble tau oligomer, granular tau oligomer, tau aggregation inhibitor

---