

## アルツハイマー脳の病理変化と神経活動の関係を光遺伝学を用いて実証

1. 発表者: 岩坪 威 (東京大学大学院医学研究科・神経病理学分野 教授)

### 2. 発表のポイント

- ◆脳における神経の活動が、アルツハイマー病の脳にみられるアミロイドβの蓄積を高めることを発見した。
- ◆神経活動を光照射で制御する「光遺伝学」の技術をマウスに用いて、アルツハイマー病の原因となるアミロイドβの蓄積が、長期間に及ぶ神経活動の亢進によって増大することを初めて示した。
- ◆アルツハイマー病の予防・治療にあたり、神経活動をどのように整えるのが有効か、などの理解につながる。

### 3. 発表概要

東京大学大学院医学系研究科の岩坪 威教授、山本 薫大学院生、種井善一大学院生、橋本唯史特任講師、尾藤晴彦教授、スタンフォード大学の Karl Deisseroth 教授、ワシントン大学の David Holtzman 教授らの共同研究グループは、神経活動がアルツハイマー病の脳におけるアミロイドβ病理変化を強めることを発見しました。

アルツハイマー病の脳では、アミロイドβ (Aβ) (注1)と呼ばれるタンパク質の断片が溜まってくるのが認知症の症状を招く原因と考えられています。脳の神経細胞はシナプス(注2)を介してつながり、電気的な興奮を伝えること(神経活動)により機能を営んでいますが、神経活動とAβの蓄積の関係は十分に分かっていませんでした。本共同研究グループは、アルツハイマー病モデルマウスの脳における神経活動を最新の実験手法である光遺伝学により制御し、海馬と呼ばれる重要な脳部位に入る神経経路の活動を5ヶ月間にわたって慢性的に高めると、海馬のAβ蓄積が増加することを発見しました。本研究成果は、アルツハイマー病の原因となるAβの蓄積が、長期間に及ぶ神経活動の亢進によって増大することを初めて示した点で重要です。アルツハイマー病の予防・治療を進める上で、神経活動をどのように整えるのが有効かについて手がかりが得られることも期待されます。

本研究成果は、2015年4月30日に米国科学雑誌「Cell Reports(セル・リポーツ)」に公開されました。なお本研究は文部科学省科学研究費補助金 新学術領域「シナプス・ニューロサーキットパソロジーの創成」、「包括脳ネットワーク」などの助成を受けて行われました。

### 4. 発表内容

#### <研究の背景>

アルツハイマー病の脳では、アミロイドβ (Aβ)と呼ばれるタンパク質の断片が「老人斑」として細胞の外に溜まることが、神経細胞が変性・死滅して認知症の症状が生じる原因と考えられています。しかしAβがどのようにして神経細胞から放出され、溜まってゆくのかは十分に分かっていませんでした。アルツハイマー病の脳でAβが早くから溜まりやすい場所は、健康時から神経活動の高い部位に一致することが、最新の画像診断法を用いて示されています。このことから神経活動がAβの蓄積を増やす原動力となっているのではないかと予想されて

いましたが、これを直接証明した研究はありませんでした。このような研究が難しかった理由の1つは、ヒトのアルツハイマー病の病理変化は年単位の長い経過で進行しますが、マウスを使用した実験では、数ヶ月の長期間にわたって特定の神経細胞の活動を刺激するよい研究手法がなかった点にありました。今回研究グループは、遺伝子操作により「チャンネルロドプシン」(注3)という分子を発現させた神経細胞に光を照射することによって神経活動を高める「光遺伝学」と呼ばれる方法を応用し、慢性的な神経活動の亢進が A $\beta$  の蓄積を増加させることを実証しました。

#### <研究の詳細>

本共同研究グループは、神経細胞の光刺激にあたって、共同研究者の Deisseroth 教授により最近開発された新しいチャンネルロドプシン分子 stabilized step function opsin (SSFO) を応用しました。従来型のチャンネルロドプシンは、光刺激後に秒単位の短時間のみ神経細胞の興奮を生じるのに対して、SSFO を用いると、1 回の光刺激で 30 分以上持続的に神経細胞を興奮させることが可能です。アデノウィルスを用いた遺伝子導入法により、アルツハイマー病動物モデルとして用いられる APP トランスジェニックマウス脳の嗅内皮質に SSFO を発現させました。その後嗅内皮質に光刺激用のファイバーを再度挿入し、5 ヶ月間にわたって連日 1 回ずつ光刺激を加えた後、嗅内皮質の神経細胞がシナプスを送る標的部位である海馬歯状回の A $\beta$  蓄積を標本上で染色し、病理学的に計量・評価しました。すると、刺激側では、反対側に比して A $\beta$  蓄積面積が約 2.5 倍に上昇していました(図)。これらの結果は、慢性的な神経活動の亢進が、A $\beta$  蓄積というアルツハイマー病の中核的な病理変化を増強することを初めて示したものです。

#### <社会的意義>

本研究成果は、神経細胞の活動が、A $\beta$  の蓄積を脳において促進することを、マウスを用いて示したものです。この結果は、神経細胞の過剰な活動が長期間続くことが、アルツハイマー病の発症要因の1つとなることを示唆します。しかし、本結果は、単純に「頭を使えば使うほどアルツハイマー病になりやすくなる」というようなことを意味するものではありません。なぜなら、知的活動にあたって脳の神経細胞がどのように活動するかについては十分に分かっていないことも多く、また長年の知的な活動によって脳の能力が高められていれば、アルツハイマー病で神経細胞が失われる過程で認知機能の低下が遅れる可能性も指摘されているからです。一方で、このような結果は適度な休息や睡眠の必要性を支持する可能性もあります。今後アルツハイマー病を理解し、予防法を科学的に追求するにあたって、神経活動や脳機能との関係は、ますます重要な課題となるものと考えられ、本研究はその先駆けとして大きな手がかりをもたらすものと期待されます。

#### 5. 発表雑誌

雑誌名: Cell Reports

論文タイトル: Chronic optogenetic activation augments A $\beta$  pathology in a mouse model of Alzheimer disease.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2015.04.017>

著者: Kaoru Yamamoto, Zen-ichi Tanei, Tadafumi Hashimoto, Tomoko Wakabayashi, Hiroyuki Okuno, Yasushi Naka, Ofer Yizhar, Lief E. Fenno, Masashi Fukayama, Haruhiko Bito, John R. Cirrito, David M. Holtzman, Karl Deisseroth, Takeshi Iwatsubo

## 6. 問い合わせ先

東京大学大学院医学研究科神経病理学分野 教授 岩坪 威

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

電話 03-5841-3541

ファックス 03-5841-3613

E-mail: [iwatsubo@m.u-tokyo.ac.jp](mailto:iwatsubo@m.u-tokyo.ac.jp)

## 7. 用語解説

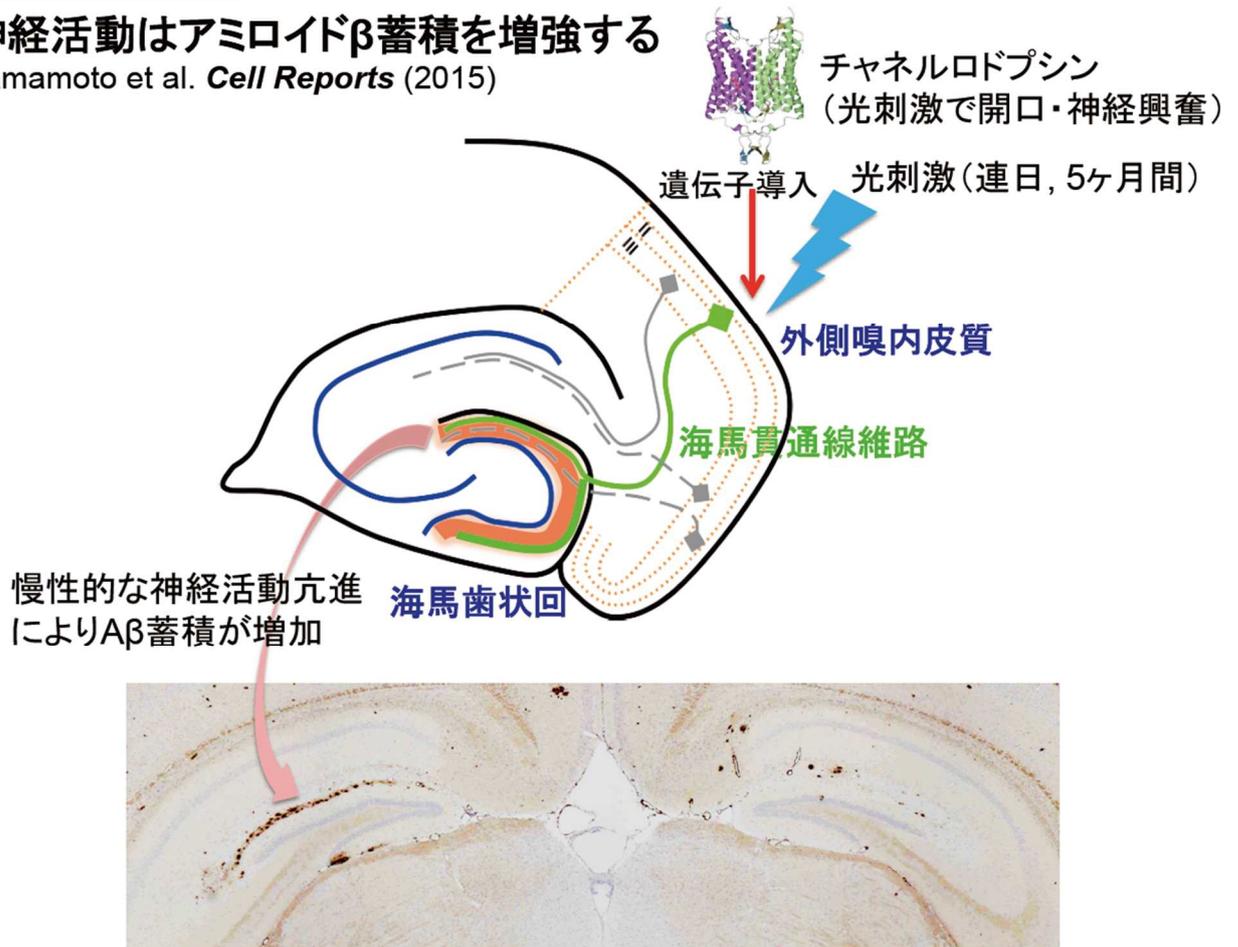
(注1)アミロイド $\beta$  ( $A\beta$ ): アルツハイマー病の脳に老人斑などの形で凝集・蓄積するタンパク質の断片(ペプチド)。アミロイド前駆体タンパク質(APP)が $\beta$ セクレターゼ、 $\gamma$ セクレターゼというタンパク質分解酵素で切断され、その中間の一部が 40-42 アミノ酸からなる断片として細胞外に分泌される。 $A\beta$ が凝集すると、直径数ナノメートルのアミロイド線維を形成し、脳の細胞外腔に蓄積し、老人斑などの病理学的構造物を形成する。家族性アルツハイマー病における病因遺伝子変異は、いずれも  $A\beta$ の凝集を高める効果を持つことから、 $A\beta$ はアルツハイマー病全般の病原分子と考えられ、創薬の標的ともなっている。

(注2)シナプス: 神経細胞同士の間で信号を伝達するためのつなぎ目のこと。神経伝達物質が貯蔵されている神経終末(シナプス前末端)とその神経伝達物質を受け取る受容体が集積したシナプス後膜がごく狭い隙間で隔てられている。 $A\beta$ はシナプス前末端から神経活動により放出されるものと考えられているが、神経伝達物質との関係はいまだ不明である。

(注3)チャネルロドプシン: クラミドモナス(藻類)の持つ光反応性膜貫通タンパク質。光を受容することにより、イオンを透過するチャネル活性を発揮する。動物の神経細胞に導入することにより、光照射により特定の神経細胞を興奮させることが可能となる「光遺伝学(optogenetics)」のツールとして近年 Deisseroth 博士らにより広く応用展開され、近年ブレークスルーがもたらされた。

## 8. 説明図

神経活動はアミロイドβ蓄積を増強する  
Yamamoto et al. *Cell Reports* (2015)



(図)アルツハイマー病モデルマウスの外側嗅内皮質に、光刺激で神経細胞を活性化させるチャンネルロドプシン(本研究では長時間型の SSFO)を遺伝子導入後、5ヶ月間にわたって光刺激したところ、海馬貫通線維路を介した標的部位である海馬歯状回の Aβ蓄積(矢印の先、茶色で染まった部分)が増加した。