

2021年5月

〈海外文献紹介〉

Alzheimer's disease brain-derived extracellular vesicles spread tau pathology in interneurons.

Zhi Ruan, et al.

***Brain*. 144: 288-309 (2021).**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246331/>

さて、本日はアルツハイマー病（AD）主病変蛋白質の1つである Tau の伝播仮説（プリオン仮説）に関する論文を紹介させていただきます。

5年ほど前に大きなブームとなった病変蛋白質の伝播仮説ですが、そのきっかけは、高齢者に由来する硬膜を生前に移植された方の脳を病理解剖した際に、実年齢とそぐわない老人斑の沈着が確認されたことに遡ります。その後、AD患者脳から抽出した病変蛋白質の重合体をマウスの脳内に接種すると、接種部位から神経回路に沿って病変が拡大することが多数のラボから報告され、日本でも大きな注目を集めるようになりました。一方、伝播仮説には様々な問題点が残されています。例えば、外因性の病変蛋白質重合体をマウスの脳実質に接種すると確かに脳内を伝播するのですが、内因性の病変蛋白質が真に脳内で伝播しているかどうかは証明できていませんし、仮に伝播するとした場合、あまりにも時間差がありすぎます（マウスに接種するとほんの数ヶ月で病変が伝播しますが、AD患者の脳内では20年以上かけて病変が拡大します）。また、Tau や α -synuclein のような細胞内で病変を形成する蛋白質も神経回路に沿って伝播すると提唱されていますが、実際の患者脳では回路的に（空間的に）離れた位置にも病変は形成されずし、AD患者の場合は老人斑形成によってシナプスが物理的に障害されて神経回路が遮断されるので論理的に矛盾します。

などなど、私個人はかなり怪しい仮説だと考えているのですが、ほとんどのAD研究者には受け入れられているのが現状です。だったらそんな論文を紹介するなよと突っ込まれてしまいそうですが、今回ご紹介する論文では、これまた10年ほ

ど前から細胞間情報伝達系として注目されている細胞外微小胞 (extracellular vesicle; EV) と Tau との興味深い関係が明らかになりました。

EV はその形状・性質から脂質を含むリポ蛋白粒子、エクソソーム (直径 50~200nm)、マイクロベシクル (直径数百~1000nm) の 3 種に大別されます。また、その形成過程から、後期エンドソームが成熟して形成された多胞体 (multivesicular body) に由来するエクソソームと、細胞膜の一部が出芽して形成されるエクソソーム (マイクロベシクルに相当) の 2 つに分類することも可能です。そして今回の論文では主にエクソソームを対象に検索しているのですが、AD 患者、プロドローマル AD (軽度認知障害期の AD 予備群)、および健常者の脳実質から EV を回収して Tau 重合体の解析を行った結果、AD 患者の EV には Tau のオリゴマー (可溶性重合体) とフィブリル (不溶性重合体) が、そしてプロドローマル AD の EV には Tau オリゴマーが有意に局在していることが明らかとなりました。ここで重要なのは、筆者らのグループは EV を proteinase K で処理して外膜上の蛋白質を分解してから検索している点です。つまり、Tau 重合体は EV に内包されていることが明らかとなりました。これまでの先行研究により、Tau と並ぶ AD 二大病変の病変蛋白質である A β は、EV の外膜上に結合する形で局在することが確認されています。つまり、A β は別経路で分泌されたフリーの A β が細胞外で EV と結合する可能性もあるのですが、Tau は細胞内で微小胞内に取り込まれてから細胞外へ分泌されていることが初めて明らかとなりました。また、これまでの病変蛋白質伝播に関する研究は、いずれも μ g オーダーの生理的にはありえない高濃度の重合体をマウスの脳内に接種していましたが、EV に局在する Tau 重合体は pg オーダーでもマウス脳内を伝播することが明らかとなり、EV が病変蛋白質伝播のベクターである可能性が多いに示唆されることとなりました。

一方で、やはり伝播仮説を疑いたくなる結果も報告されています。EV 性 Tau 重合体を脳内接種したマウスを組織学的に検索した結果、興奮性よりもむしろ抑制性神経細胞により多くの Tau 重合体を取り込まれ、細胞内蓄積が伝播していることが明らかとなりました。筆者らは、AD 患者の脳内では病態初期において抑制性神経細胞の障害が生じることを Discussion で述べていますが、最新の研究報告では、むしろ抑制性神経細胞は比較的保たれていることがコンセンサスとなりつつあります。また、これは伝播研究全般に共通する結果なのですが、Tau 重合体

を取り込んだ（伝播した）神経細胞は全く死んでいません。ご存じの通り、Tau 病変は神経細胞死と強く相関しますので、伝播によって細胞内に形成された Tau 重合体は、AD 患者の脳内に形成された Tau 病変と質的な差異が存在する可能性も考えられます。

と、結果的には伝播仮説をますます疑いたくなる結果ではありましたが、Tau 重合体が EV 内部に存在すること（＝細胞から分泌されていること）は少なくとも証明されましたし、Tau 重合体を含む EV には、抑制性神経細胞に取り込まれやすい外膜環境が存在することも示唆されました。近年、がん細胞に由来する EV は、ある特定の細胞に取り込まれやすくなるように外膜蛋白質（インテグリンなど）が構成されていることが次々と明らかになっていますので、脳内での細胞間情報伝達系にも EV 膜の質・性状が関与している可能性が示唆され、老化に伴う膜輸送系の変化を研究している私にとっては非常に興味深い結果であると言えます。

（文責：木村展之）