

【総説】

認知症におけるタウタンパク質 (tau protein) の役割

謝 策^{1,2}、宮坂 知宏²

¹大連医科大学基礎医学院 ²同志社大学生命医科学部神経病理学

要約

近年、アルツハイマー病研究分野においてタウの重要性がますます認識され、治療薬開発のターゲットとして期待が高まっている。多くの認知症では変性神経細胞内に微小管結合タンパク質であるタウからなる封入体が形成される。このような疾患はタウオパチーとよばれ、タウ封入体の形成は重要な神経病理学的所見といえる。タウ封入体の出現頻度および分布は神経細胞死の頻度や分布と高い相関性が認められることから、タウが凝集・蓄積することが神経毒性の正体と考えてきた。しかし最近の研究から、むしろ封入体を形成しないタウに神経毒性の本質が有るとの仮説が提唱されてきている。本稿では認知症におけるタウの重要性、タウの神経毒性について既存の報告をもとに解説する。さらにタウの毒性に関して、我々が行なったタウ神経毒性責任配列同定の試みについて紹介する。また、その解析から見えてきた、タウオパチー発症機構における MAP2 関与の可能性について考察する。

キーワード：タウ、タウオパチー、微小管、MAP2、認知症

1、はじめに

認知症とは後天的且つ不可逆的な脳機能の低下により、社会的または日常生活に支障をきたす一連の疾患である。認知症の有症率は増大し続けており、我が国におけるその患者数は 2025 年には 700 万人にのぼると試算されている (厚生労働省発表)。認知症の問題はその患者本人に留まらず、介護等に関わる家族、社会全体にとっても心身のおよび経済的に大きな負担となっている。したがって、認知症発症機構の解明および治療法の確立は超高齢化社会を迎える日本においてこそ喫緊の課題といえる。

認知症をその発症原因より分類すると、中毒や代謝異常および血管障害など発症原因が明確なものもある一方、大半は原因不明の脳神経細胞死を伴う神経変性疾患である。これらの神経変性疾患の発症機構は複雑多岐にわたるが、頻度からアルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症および前頭側頭型認知症の三つのタイプが重要である。これらの疾患では、それぞれ脳に特徴的なタンパク質の蓄積が認められる。アルツハイマー病ではアミロイド β ($A\beta$) とタウタンパク質 (以下タウ) が、レビー

小体型認知症では α シヌクレインが、さらに前頭側頭型認知症ではタウ、TDP-43、FUS が蓄積する [1-6]。各疾患の発症メカニズムの解明は、主にこれら不溶性で蓄積するタンパク質の研究を通して進められている。なかでも、タウは多数の神経変性疾患に関与する可能性があり、歴史的にも最も古くから研究されてる認知症関連タンパク質である。タウの神経変性における位置づけは長らく曖昧であったが、病理解析や遺伝学的解析を通じ、その重要性はますます認識されるようになってきている。さらに近年は創薬ターゲットとしても注目されており、アルツハイマー病研究分野におけるタウへの期待が急速に高まっている [2,4]。

本稿では、これまでの知見を中心にタウの生化学的、病理学的特徴について概説し、タウの毒性に関する現在の考え方についてまとめる。さらに著者らによるタウ神経毒性研究の一例として、モデル生物である線虫 (*Caenorhabditis elegans*) を用いたタウ神経毒性配列の同定に関する研究について紹介する。また、後半ではタウのホモログである MAP2 との比較研究、およびその結果から浮かび上がったタウの認知症発症メカニズムにおける役割、およびその新たな可能性について紹介する。

2、タウとタウオパチー

タウは微小管結合タンパク質の一種であり、主に神経細胞の軸索に存在する [2]。タウは神経細胞微小管の重合と安定化に働くと考えられているが、ノックアウトマ

連絡先：〒 610-0394

京都府京田辺市多々羅都谷 1-3

TEL：0774-65-6137

FAX：0774-65-6135

E-mail：tomiyasa@mail.doshisha.ac.jp

ウスの解析結果からまだ完全に解明されない新たな機能を有する可能性もある。ヒトのタウ遺伝子は、17番染色体長腕(17q21)に位置する。翻訳されるmRNAがN-末端側2カ所とC-末端側1カ所の選択的スプライシングを受けることにより、成人脳では合計6つのアイソフォーム(0N3R, 0N4R, 1N3R, 1N4R, 2N3R, 2N4R)が発現する(図1)。さらに末梢神経細胞ではExon4aの挿入により、「big tau」と呼ばれる大きなタウアイソフォームが発現する。微小管結合領域はタウ分子のC-末端側に存在し、特異的な31アミノ酸残基のリピード配列を有する。Exon10挿入の有無により、3リピートタウ(3R-tau)と4リピートタウ(4R-tau)に分類される(図1) [1,2]。

タウと神経変性疾患との関連性に関する研究は、アルツハイマー病などの脳に形成される神経原線維変化(Neurofibrillary tangle, NFT)の主要構成成分としての同定より始まった。NFTは多くの神経変性疾患脳に認められる病理学的封入体の一種であり、その出現頻度および部位は神経細胞脱落、さらには臨床症状と高い相関性が認められる [7-9]。特に1998年から、Frontotemporal dementia and parkinsonism-17 (FTDP-17)と呼ばれる家族性前頭側頭型認知症家系の連鎖解析の結果、タウ遺伝子に40個以上の突然変異が同定された。この事実よりタウの何らかの異常が神経変性の直接的な原因になりうるとされている [2,3]。

“タウオパチー”とは、「tau」と疾患を意味する「-pathy」とをつなげ合わせた造語である [10]。当初は、タウ変異を発症原因とするFTDP-17に限って使用されたが、現在ではタウ細胞内封入体を有する神経変性疾患を総称した言葉としてタウオパチーが用いられている。タウ遺伝子変異が認められない孤発性タウオパチーに数多くの神経

変性疾患が含まれる。その中に、アルツハイマー病(AD)、前頭側頭型認知症、皮質基底核変性症、神経原線維変化優位型認知症や進行性核上性麻痺などがある [1-3]。

3、アルツハイマー病の発症機序

老年性認知症の最も多いタイプはADであり、その発症機構についての詳細はいまだに不明である [4]。AD脳の病理変化として、 $A\beta$ による老人斑の蓄積、タウによるNFTの形成および神経細胞脱落の3つが挙げられる。 $A\beta$ は細胞膜に局在する前駆体タンパク質(APP)が β -および γ -セクレターゼによる切断を受け、細胞外に放出される。多数例におよぶヒト剖検脳の病理解析から、大脳新皮質については、タウ病変の形成や臨床症状の発現よりも早期に老人斑が形成されると考えられている [11]。

AD神経変性機構における老人斑の重要性は遺伝学的解析から導き出されている。AD全体の数パーセント未満を占める家族性ADを対象とした連鎖解析からAPP、PSEN1およびPSEN2遺伝子の突然変異が同定された [12]。このうち、PSEN1, PSEN2は γ セクレターゼの活性部位を構成する分子である事が分かっており、これらの遺伝子産物はいずれも $A\beta$ の産生に関わっているとされている。したがって(直接的、間接的であるかは議論が分かれるものの)、 $A\beta$ の産生および老人斑の形成はアルツハイマー病の病態形成において原因事象として認められている。大脳新皮質におけるタウ病変も、老人斑の出現にともなって形成される可能性が高い。このように $A\beta$ の産生・蓄積がADの病態形成機構において上流に位置するとの考え方は広く支持されており、アミロイドカスケード仮説と呼ばれている [12]。

AD治療法開発の殆どはアミロイドカスケード仮説に

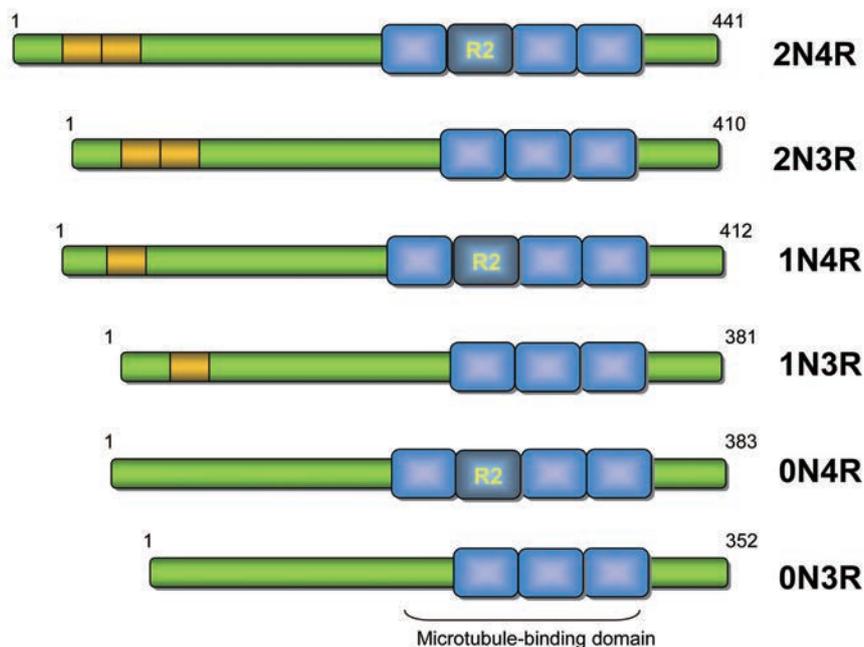


図1. タウ isoforms の分子構造。

したがって進められ、上流に位置する A β の産生抑制および分解促進に集中していた。多くの抗アミロイド治療が提案されたが、現在までに大規模探索的試験において有効性が確認されたものは無い。一方、多数例剖検脳の病理解析から得られた知見および動物実験より、A β よりタウのほうがもっと神経障害に緊密的に関与すると考えられる [7,8,13,14]。Roberson らはヒト APP を過剰に発現させた APP トランスジェニックマウスを調べた結果、内在性タウ発現量を減少させれば、A β 神経毒性に対し抑制的な効果がある事を報告した [13]。これらの研究結果より、AD 発症機構におけるタウは A β の下流に位置し、A β 神経毒性を仲介する立場にあると考えられる。したがって、AD 治療の標的の一つとして、タウは妥当であると考えられるようになってきた [13,14]。

4、タウの神経毒性分子種

タウ細胞内封入体の出現頻度および分布は神経細胞死の頻度や分布、さらには臨床症状と高い相関性が認められる。したがって、封入体の形成に至る何らかのステップが神経細胞に対し毒性を示すと考えられる。かつては封入体自体が神経細胞死の原因と考えられ、封入体を形成する蓄積したタウ (PHF-tau) の生化学的による異常性の同定がさかんに進められてきた。その過程でリン酸化、ユビキチン化、糖鎖付加、アセチル化、イソ化など様々な翻訳後修飾が同定された [15]。しかし、今のところいずれの翻訳後修飾についても、タウの神経毒性への関与を示す決定的な証拠は得られていない。

これに対し、注意深い病理学的解析から異なる可能性が提示された。AD 脳の大脳新皮質について神経細胞の脱落と神経原線維変化の形成を詳しく調べた結果、神経原線維変化の数の数倍の神経細胞が脱落しているとされた [9]。一般的に神経原線維変化は神経細胞死後も残存し、ghost tangle となるとされている [16]。したがって、そのような痕跡を残さず細胞が脱落するという点から、AD 脳のとくに大脳新皮質においては神経原線維変化を形成しない細胞死の存在が示唆される。さらに、動物モデルを用いた解析によっても封入体自体の神経毒性を疑問視する報告が出されている。Santacruz らは tet-OFF を用いて発現コントロールが可能なタウトランスジェニックマウスを用いて、タウの発現を抑制すると、神経機能障害は抑制される一方、封入体自体は残存する事を示した [17]。さらに Kuchibhotla らは two-photon calcium imaging による神経機能解析を行い、封入体形成細胞が正常な神経活動を行なっている事実を見出している [18]。これは封入体の形成と神経機能障害が解離する事を意味しており、タウの神経毒性分子種として封入体以外の可能性を示唆している。さらに多くのマウス、ショウジョウバエ、線虫を用いた解析からも、タウの毒性分子種として封入体のような大きな凝集体以外の可能性を提示した報告がある [19-22]。

具体的なタウの毒性分子種については多くの仮説があるが、最近ではタウのオリゴマーに注目が集まっている。Lasagna-Reeves らは A β 凝集体をシードとしてタウオリ

ゴマーを作製し、培養細胞への添加および野生型マウスへの投与により神経毒性を解析した。その結果、タウモノマーおよびファイバーより、オリゴマーだけが有意に神経毒性を示した [23,24]。さらに、彼らはタウオリゴマーに対する抗体 T22 を作製し、初期 AD 剖検脳における抗体陽性反応を示す細胞数は対照群より多いことを見出した [24]。Patterson らもタウダイマーおよびオリゴマーに対する抗体 TOC1 を用いて、初期 AD 剖検脳における TOC1 陽性細胞数が多いことを示した [25]。しかし、これらの抗タウオリゴマー抗体はタウファイバーにも弱い反応を示しており、現時点では AD 脳におけるタウオリゴマーの挙動に関する判断を慎重にすべきである。

5、タウ神経毒性配列の解析

認知機能障害は神経細胞死によるものなのか、あるいは何らかによる神経の機能損失なのか、明確な解答は無い。しかし、タウ病変の形成には数ヶ月から数年かかるという試算などから、現在では神経脱落するよりも以前に神経機能は消失しているものと考えられている [26]。したがって、タウの神経毒性を評価するために必要な実験系としては、神経ネットワークが形成されその機能が評価できる事、遺伝子導入などの手法が可能である事、生化学的解析が可能である事などが求められ、必然的に *in vivo* モデルを選択することになる。

線虫 (*Caenorhabditis elegans*) は元々土壌に生存する生物であり、生活環が短い事、全ゲノム配列が解明されていることや遺伝子学的操作の簡便さなどにより、実験動物として広く利用されている [27]。また、細胞系譜とともに神経ネットワークが同定されており、特定の神経機能を評価する行動・薬理的解析方法が準備されている。特に、線虫ではヒトの約 42% 疾患関連遺伝子が保存されているため、神経変性疾患研究分野への応用も多数報告されている [27,28]。タウオパチー研究の試みも複数報告されており、当研究室においてもタウオパチー神経変性機構の解明に向けて積極的に用いている。

我々は、unc-119 プロモーターの下流にヒトのタウ全長 cDNA を組み込んだコンストラクトを導入し、全神経系にタウが安定的に発現する線虫を複数作成した。行動解析の結果、タウの発現により神経機能障害による行動異常 (uncoordinated movement; Unc) が確認された。この行動障害はタウとは無関係のタンパク質ではおこらないこと、タウの発現量に応じて悪化する事、FTDP-17 変異により悪化する事などが確認された。これにより、タウ発現線虫はタウによる機能障害の一つのモデルとして成立すると考えた。生化学的解析の結果、線虫神経に発現するタウは PHF-tau と同様に過剰リン酸化されており、且つ微小管から遊離していた。しかし、サルコシルや PIPA バッファーなど界面活性剤に対する不溶性画分にはタウは認められなかったことから、発現しているタウのほとんどは実験上証明しうる凝集体を形成していないと判定した。また、タウを過剰発現している神経の形態学的解析の結果、神経線維の蛇行や異常突起出

現などが認められた。これよりタウは線虫の神経において、凝集体形成には依存しない神経毒性を呈すると考えた。

タウの神経毒性はそのアミノ酸配列のどこに潜んでいるのか？タウの微小管結合領域が PHF の形成のコアとなる事、および FTDP-17 変異の多くがタウの微小管結合領域周辺に集中していること、さらにはタウの微小管結合領域を含む断片の発現でタウオパチー様の神経変性が再現されることなど、タウの C-末端領域に神経毒性があるとの考え方が一般的である [29,30]。これに対し、タウの N-末端側に毒性配列を主張する報告もある。ただし、これまでに同一の実験系でタウのドメインごとの毒性を比較した実験は無く、重要な問題であるにもかかわらず議論が分かれている。

これに対し、我々は上記の線虫モデルを利用し、タウの神経毒性責任配列の同定を試みた。タウの N-末端側と C-末端側配列をそれぞれ発現する線虫を作製し、行動異常を指標とし、それぞれの神経毒性について評価した。その結果、タウの N-末端側のフラグメントを発現させた線虫では神経障害は認められなかったが、微小管結合部位を含むタウの C-末端側のフラグメントを発現させた線虫では強い神経障害を呈した。さらにタウの isoform について解析した結果、4リピート型の微小管結合領域を有するタウは3リピート型のタウよりも神経毒性が有意に強いことが分かった [21]。これより、線虫におけるタウの神経毒性責任配列は、タウの C-末端側に存在すると結論付けた。

6、タウオパチーにおける MAP2 関与の可能性

前述のように、タウの神経毒性責任配列は C-末端側に位置すると考えられる。であるとすると、新たな

疑問が浮かび上がる。神経細胞の中には、タウのホモログである微小管結合タンパク質 MAP2 (microtubule-associated protein 2) が発現している。タウが軸索に局在するのに対し、MAP2 は細胞体と樹状突起に局在する [31]。この MAP2 の C-末端側にも微小管結合配列があり、タウのアミノ酸配列と相同性がある事が知られている [図 2]。元々、タウ病変が形成される細胞体や樹状突起において豊富に発現しているはずの MAP2 は AD 病態形成時にはどのような挙動をしているのであろうか？タウと MAP2 の病態形成における相違を解明することにより、タウオパチー神経変性機構への理解が深められると考えた。

これまでにタウと神経変性疾患との関係は明確である一方、MAP2 と疾患の関連性についての報告は殆ど無い。タウの NFT 主要構成成分としての同定以後、NFT における MAP2 の局在については諸説がある。Kosik らは作製した抗 MAP2 モノクローナル抗体を用いることにより免疫組織学的に MAP2 の NFT への局在を示した。一方、Roseblatt らは逆に MAP2 の NFT への局在を否定している。我々は、これらの相違についての原因は用いられた MAP2 抗体の特異性によるものと考えた [32-34]。実際に市販の抗 MAP2 抗体の特異性を解析すると、MAP2 の C-末端側配列に対する抗体の多くは、タウとの相同性のため交叉反応が認められた。したがって、このような抗体で NFT を染色するとタウと誤認する可能性が高い。一方、成人脳に発現する MAP2 は (電気泳動的には) 280kDa にもなるタンパク質であり、プロテアーゼによる切断を受けやすいと考えられる。タウは凝集蓄積後に時間の経過とともに PHF の core から飛び出た N-末端部 (これは Fuzzy coat と呼ばれている) が切断消失してゆくことが知られている [26]。

| | | | | |
|----|-----|---|-----|------|
| R1 | 186 | QTAPVMPDLKVKSKIGSTENLKHQPGGGK | 216 | tau |
| | 305 | RLINQPLPDLKVKSKIGSTDNIKYPKGGQ | 335 | MAP2 |
| R2 | 217 | <u>VQIVYKPV</u> DLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQ | 247 | tau |
| | 336 | <u>VQIVTKKID</u> LSHVTSKCGSLKNIRHRPGGGR | 366 | MAP2 |
| R3 | 248 | VEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGG | 278 | tau |
| | 367 | VKIESVKLDFKEKAQAKVGSLDNAHHVPGGG | 397 | MAP2 |
| | 279 | NKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVS | 314 | tau |
| | 398 | NVKIDSQKLNFRHAKARVDHGAEIITQSPGRSSVA | 433 | MAP2 |
| | 315 | SPRHLSNVSSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSA | 352 | tau |
| | 434 | SPRRLSNVSSSGSINLLESPQLATLAEDVTAALAKQGL | 471 | MAP2 |

———— The eleven amino acids

図2. タウ (ON3R) と MAP2c の C 末端側アミノ酸配列の比較 (Xie C. et al, 2015, J Neurochem, Figure 1 より)。

したがって MAP2 の N-末端側を認識する抗体を用いた場合、その特異性（タウとの交叉性）に関する問題は無いと思われるが、エピトープの消失による偽陰性が懸念される。したがって、我々はタウと MAP2 の C-末端側配列の僅かの違いを利用し、タウとの交叉反応が起こらない、MAP2 の C-末端側を抗原とするポリクローナル抗体を作製した。これらの抗体を用いて AD 剖検脳病理切片を抗タウ抗体と免疫二重蛍光染色した結果、MAP2 は NFT 形成細胞には残存しているものの、NFT

中には局在しないことを明らかにした。また、健常例および AD 例の凍結剖検脳組織から界面活性剤 Sarkosyl の不溶性画分を抽出し、抗タウおよび抗 MAP2 抗体で western blot を行なった。その結果、タウは AD 剖検脳の Sarkosyl 不溶性画分に蓄積したのに対し、MAP2 の蓄積は認められなかった [図 3]。したがって、アミノ酸配列上相同性を有しているにもかかわらず、タウと MAP2 は病態脳において異なる運命をたどる事が分かった。

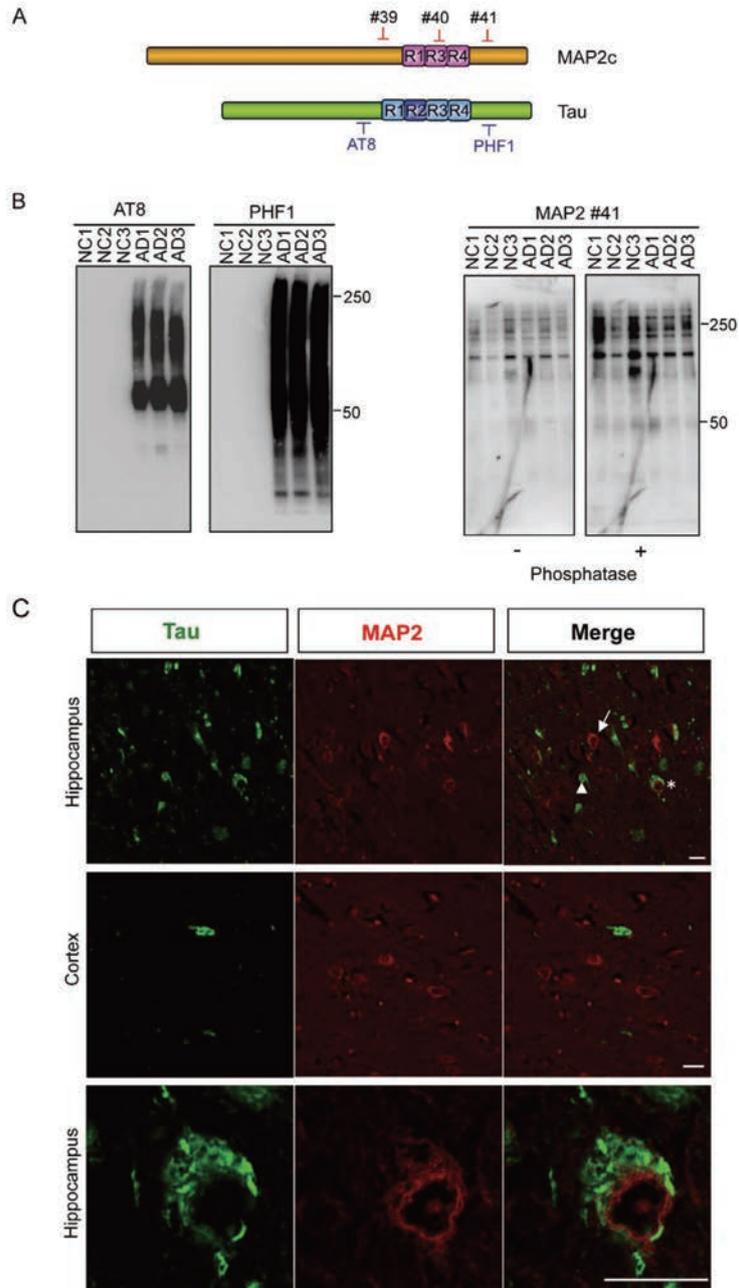


図3. アルツハイマー病(AD)脳におけるタウと MAP2 の比較。A, 作製した抗 MAP2 抗体のエピトープ。B, 抗リン酸化タウ抗体(AT8、PHF1)および抗 MAP 2抗体(MAP2- # 41)を用いた正常例(NC)および AD 脳 Sarkosyl 不溶性画分の western blotting。C, 抗リン酸化タウ抗体 (PHF1) および抗 MAP 2抗体 (MAP2- # 41) を用いた AD 脳の二重免疫染色。AD 脳の変性神経細胞ではタウのみが蓄積する。(Xie C. et al, 2014, PloS One, Figure 6 より Scale bars = 25 μ m)。

では、なぜ類似の C-末端側配列を有するのに、タウと MAP2 は変性神経細胞において異なる挙動を示すのか？この疑問に答えるため、大腸菌で作製したりコンビナントタウおよび MAP2 を用い、両者の凝集体形成能の違いについて解析した。タウは *in vitro* でヘパリンと混和することにより凝集し、チオフラビン (ThT) 陽性の線維を形成する [35]。タウと MAP2 について ThT 蛍光変化を比較した結果、野生型タウは時間とともに ThT 蛍光が増強したのに対し、MAP2 では ThT 蛍光は僅かに増加したのみであった。凝集後のサンプルについて原子力顕微鏡 (AFM) を用いて解析した結果、タウでは線維を形成していたのに対し、MAP2 では線維形成せずに小さな顆粒状の凝集体形成に留まった。したがって、タウと MAP2 ではその線維形成能に大きな差がある事がわかった。

タウと MAP2 の線維形成能の違いは何に起因するものなのか？この問題を明らかにするため、様々な変異型タウ、変異型 MAP2 を精製し、同様に解析した。その結果、線維形成を決定する部位は C-末端側にあること、さらにタウと MAP2 のアミノ酸配列の比較から、微小管結合領域中の 3つのアミノ酸残基をお互いに交換すれば、タウの線維形成能は失われ、MAP2 が線維形成能を獲得することが分かった [図 4]。これらの結果より、両者の凝集体形成能の違いは僅か 3 アミノ酸残基の違いで決定されることがわかった [36]。

それでは、MAP2 はタウのような神経毒性を呈するのか？MAP2 の神経毒性についてタウと同様に線虫モデルを用いて調べた。その結果、MAP2 もタウと同様な神経毒性を有すること、興味深いことにその神経毒性責任配列はタウと同様に C 末端側に存在することがわかっ

た (図 5) [21]。以上の研究結果より、MAP2 は神経毒性を有するものの、タウと僅かなアミノ酸の差異により線維を形成できないため、変性神経細胞ではタウのような封入体を形成せず、病理像として残らないものと考えている。一方、線維形成能の認められない MAP2 が、線虫モデルにおいてタウと同様な神経毒性を呈することから、やはり線維形成と神経毒性は分けて考えるべきで

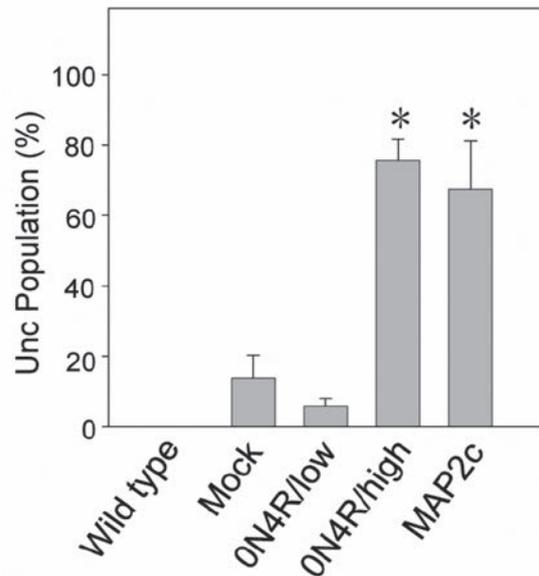


図 5. タウおよび MAP2 の発現は線虫の行動異常 (UNC) を惹起する (Xie C. et al, 2014 PloS One, Figure 2 より; Asterisks indicate significance versus mock, $P < 0.005$.)

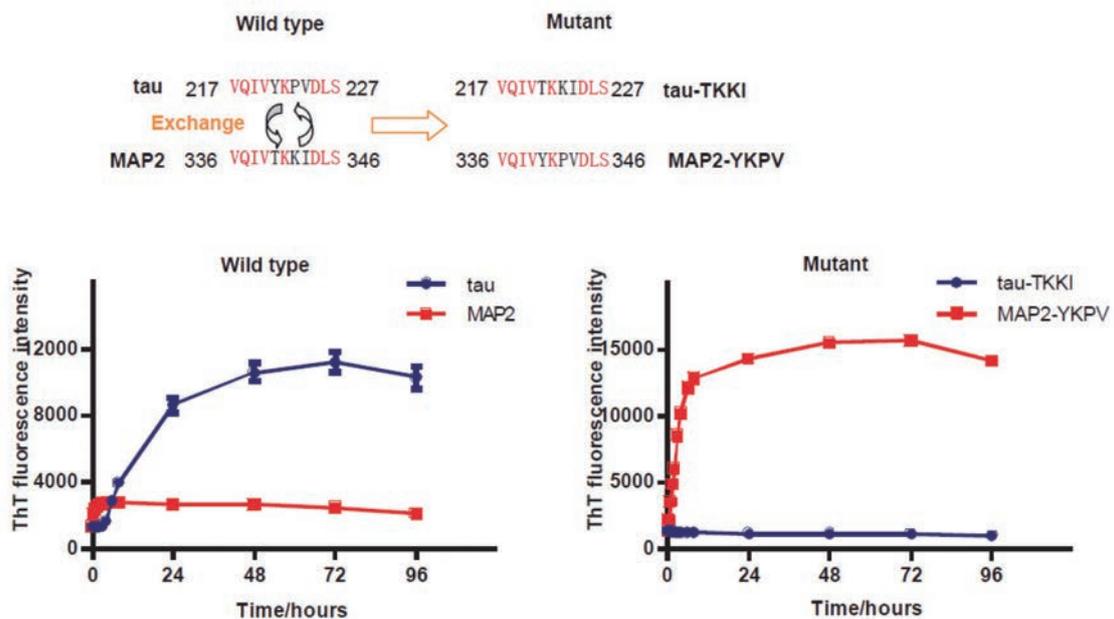


図 4. タウおよび MAP2 の凝集体形成能の違い。微小管結合領域中の 3つのアミノ酸残基をお互いに交換すれば、タウの線維形成能は失われ、MAP2 が線維形成能を獲得する。(Xie C. et al, 2015 J Neurochem, Figure 1 より)。

あろう。タウに誘発される神経毒性のメカニズムはまだ不明であるが、神経毒性責任配列の同定がその解明に繋がると考えている。

7、終わりに

認知症研究の殆どは病理学的封入体の解析をもとに発展した。これは病理変化という物質的異常を解析対象にすることができるため、疾患研究として大きく路を外すことはないという安心感が有る。しかし厳密には、病理変化はある疾患に関連した質的变化であるが、必ずしもその変化自体が疾患の形成に必須とは言えない。その意味では、タウ封入体の形成は神経変性に密接に関わる事象では有るが、原因とまで言えるものではない。一方、Genetics による原因遺伝子としての同定は、疾患原因として認定されるには現時点で最も有力な証拠である。しかし、そのような原因遺伝子変異により発症する例は僅かであり、大多数は孤発性疾患である。病理学的類似性のみで家族性変異の解析から得られた原因タンパク質の異常性を孤発例の発症原因にまで外挿する事は、十分な危険性が伴うと認識すべきである。

以上の知見をふまえた上で、タウオパチーの発症機序および MAP2 の関与については以下のようにまとめられる (図6)。疾患原因としての位置づけが明白なのは FTDP-17 などの家族性タウオパチーであり、MAPT 遺伝子の変異により、何らかのタウの異常がおこる。この結果、神経原線維変化などのタウ封入体形成が促進されると同時に封入体形成とはおそらく独立したタウ神経毒性が惹起され、神経機能障害さらには神経脱落がおこると考えられる。これに対し、アルツハイマー病では APP をはじめとする原因遺伝子変異、または加齢や様々なリスクファクターにより Aβ の異常産生と老人斑

の形成が促進される。老人斑の形成がタウの異常にどのようにつながるのか？そのメカニズムは明らかとされていないが、複雑なステップを経てタウの異常をもたらすと考えられる。厳密には、この Aβ によるタウの異常が FTDP-17 におけるタウの異常と同じものであるか不明であるが、やはりタウ封入体形成が促進すると同時に、封入体形成とは独立したタウ神経毒性が惹起されると考えられる。

一方、原因がタウに限局される FTDP-17 とは異なり、Aβ からの刺激は本来細胞体や樹状突起に豊富に存在する MAP2 にも影響を及ぼす可能性が高い。MAP2 の異常はタウとは異なり、そのアミノ酸配列の特徴から封入体を形成せずに神経障害を引き起こすと考えられる。仮にタウの神経毒性と MAP2 の神経毒性が同時に起こった場合は最終的にはタウオパチーの病理像を呈するが、MAP2 神経毒性の経路のみがおこった場合、その神経細胞は病理学的痕跡を残さずに脱落すると考えられる。アルツハイマー病の脳新皮質で神経原線維変化の数倍おこるとされる神経細胞脱落はこのような機構なのかもしれない。孤発性タウオパチーについても同様に、想定される原因刺激がタウに限局されたものでなければ、MAP2 を介する経路の可能性を無視する事はできないであろう。今後は、封入体を形成することでその存在を大きく主張するタウの陰で、足跡を残さない「silent killer」としての MAP2 の存在も考慮すべきと考えている。

現時点で MAP2 関与の可能性についての信頼性を高めるためには、何らかの神経変性疾患での原因遺伝子としての同定を待つしかない。これは FTDP-17 変異の発見以前にタウが置かれた状況に近いと言える。また、タウも MAP2 も神経細胞における常在タンパク質である

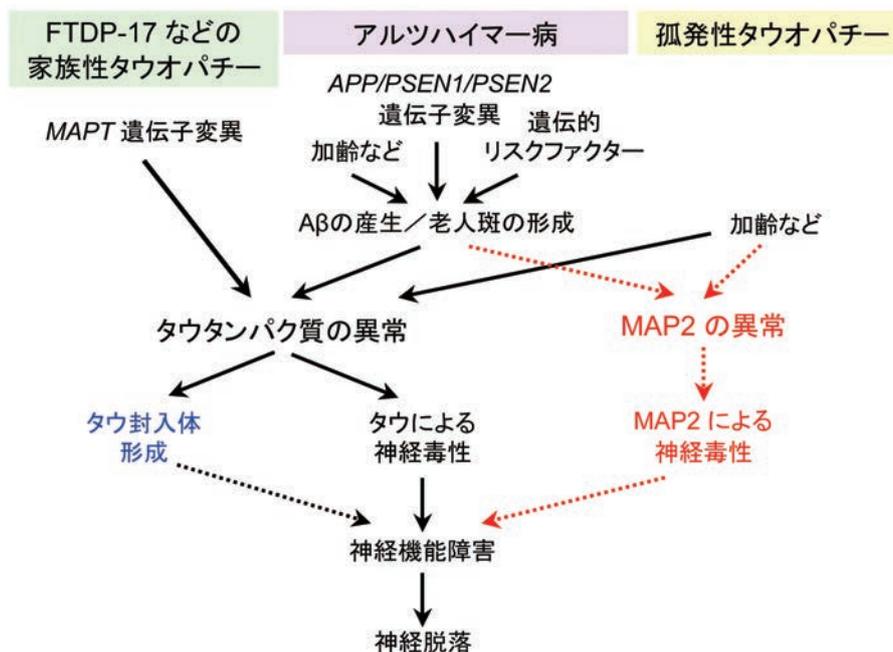


図6. 想定されるタウオパチー発症機序。

ことから、生理的に存在する分子と異常性を獲得した分子には大きな質的な違いがあると考えられる。この“異常性”の同定についても、タウと MAP2 の比較解析を進めることにより何らかのヒントが得られるものと期待している。

参考文献

1. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu. Rev. Neurosci.* 24:1121-1159.2001
2. Mandelkow EM, Mandelkow E. Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2: a006247.2012
3. Kovacs GG. Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 41:3-23. 2015
- 4 West S, Bhugra P. Emerging drug targets for A β and tau in Alzheimer's disease: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.*80: 221-234. 2015
5. Lee HJ, Bae EJ, Lee SJ. Extracellular α -synuclein-a novel and crucial factor in Lewy body diseases. *Nat Rev Neurol.* 10: 92-98. 2014
6. Lashley T, Rohrer JD, Mead S, Revesz T. Review: An update on clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal lobar degenerations. *Neuropathol Appl Neurobiol.* doi:10.1111/nan.12250. 2015
7. Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Wattez A, Vermersch P, Ghzali F, Fallet-Bianco C, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Di Menza C. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology.* 52:1158-1165.1999
8. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology.* 42:631-639.1992
9. Gomez-Isla T, Hollister R, West H, Mui S, Growdon JH, Petersen RC, Parisi, JE, Hyman BT. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 41: 17- 24.1997
10. Spillantini MG, Goedert M, Crowther RA, Murrell JR, Farlow MR, Ghetti B. Familial multiple system tauopathy with presenile dementia: a disease with abundant neuronal and glial tau filaments. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 94: 4113-4118.1997
11. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging.* 18: 351-357.1997
12. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 297: 353-356.2002
13. Roberson ED, Scarce-Levie K, Palop JJ, Yan F, Cheng IH, Wu T, Gerstein H, Yu GQ, Mucke L. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science.* 316:750-754.2007
14. Giacobini E, Gold G. Alzheimer disease therapy--moving from amyloid- β to tau. *Nat Rev Neurol.* 9: 677-686. 2013
15. 宮坂知宏, 高島明彦 タウ蛋白の分子修飾. *Brain and Nerve* 54: 753-766. 2002
16. Braak E, Braak H, Mandelkow EM. A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads. *Acta Neuropathol.* 87: 554-567.1994
17. Santacruz K, Lewis J, Spires T, Paulson J, Kotilinek L, Ingelsson M, Guimaraes A, DeTure M, Ramsden M, McGowan E, Forster C, Yue M, Orne J, Janus C, Mariash A, Kuskowski M, Hyman B, Hutton M, Ashe KH. Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science.* 309: 476-481. 2005
18. Kuchibhotla KV, Wegmann S, Kopeikina KJ, Hawkes J, Rudinskiy N, Andermann ML, Spires-Jones TL, Bacskai BJ, Hyman BT. Neurofibrillary tangle-bearing neurons are functionally integrated in cortical circuits in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111: 510-514. 2014
19. Spittaels K, Van den Haute C, Van Dorpe J, Bruynseels K, Vandezande K, Laenen I, Geerts H, Mercken M, Sciot R, Van Lommel A, Loos R, Van Leuven F. Prominent axonopathy in the brain and spinal cord of transgenic mice overexpressing four-repeat human tau protein. *Am J Pathol.* 155: 2153-2165.1999
20. Cowan CM, Mudher A. Are tau aggregates toxic or protective in tauopathies? *Front Neurol.* 4: 114.2013
21. Xie C, Miyasaka T, Yoshimura S, Hatsuta H, Yoshina S, Kage-Nakadai E, Mitani S, Murayama S, Ihara Y. The homologous carboxyl-terminal domains of microtubule-associated protein 2 and Tau induce neuronal dysfunction and have differential fates in the evolution of neurofibrillary tangles. *PLoS One* 9 (2) : e89796.2014
22. Miyasaka T, Ding Z, Gengyo-Ando K, Oue M, Yamaguchi H, Mitani S, Ihara Y. Progressive neurodegeneration in *C. elegans* model of tauopathy. *Neurobiol. Dis.* 20: 372-383.2005
23. Lasagna-Reeves CA, Castillo-Carranza DL, Guerrero-Muoz MJ, Jackson GR, Kaye R. Preparation and characterization of neurotoxic tau oligomers. *Biochemistry.* 49:10039-10041.2010

24. Lasagna-Reeves CA, Castillo-Carranza DL, Sengupta U, Clos AL, Jackson GR, Kaye R. Tau oligomers impair memory and induce synaptic and mitochondrial dysfunction in wild-type mice. *Mol Neurodegener.* 6:39. 2011
25. Patterson KR, Remmers C, Fu Y, Brooker S, Kanaan NM, Vana L, Ward S, Reyes JF, Philibert K, Glucksman MJ, Binder LI. Characterization of prefibrillar Tau oligomers in vitro and in Alzheimer disease. *J Biol Chem.* 286:23063-23076. 2011
26. Miyasaka T, Watanabe A, Saito Y, Murayama S, Mann DM, Yamazaki M, Ravid R, Morishima-Kawashima M, Nagashima K, Ihara Y. Visualization of newly deposited tau in neurofibrillary tangles and neuropil threads. *J Neuropathol Exp Neurol.* 64:665-674. 2005
27. Markaki M, Tavernarakis N. Modeling human diseases in *Caenorhabditis elegans*. *Biotechnol. J.* 5, 1261-1276. 2010
28. Li J, Le W. Modeling neurodegenerative diseases in *Caenorhabditis elegans*. *Exp Neurol.* 250:94-103. 2013
29. Kondo J, Honda T, Mori H, Hamada Y, Miura R, Ogawara M, Ihara Y. The carboxyl third of tau is tightly bound to paired helical filaments. *Neuron* 1:827-834. 1988
30. Wischik CM, Novak M, Thøgersen HC, Edwards PC, Runswick MJ, Jakes R, Walker JE, Milstein C, Roth M, Klug A. Isolation of a fragment of tau derived from the core of the paired helical filament of Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:4506-4510. 1988
31. Dehmelt L, Halpain S. The MAP2/Tau family of microtubule-associated proteins. *Genome Biol.* 6:204. 2004
32. Kosik KS, Duffy LK, Dowling MM, Abraham C, McCluskey A, et al. Microtubule-associated protein 2: monoclonal antibodies demonstrate the selective incorporation of certain epitopes into Alzheimer neurofibrillary tangles. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:7941-7945. 1984
33. Roseblatt M, Fellous A, Mazie JC, Delacourte A, Defossez A. Alzheimer's disease: microtubule-associated proteins 2 (MAP2) are not components of paired helical filaments. *FEBS Lett* 252:91-94. 1989
34. Nukina N, Kosik KS, Selkoe DJ. Recognition of Alzheimer paired helical filaments by monoclonal neurofilament antibodies is due to crossreaction with tau protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:3415-3419. 1987
35. Goedert M, Jakes R, Spillantini MG, Hasegawa M, Smith MJ, Crowther RA. Assembly of microtubule-associated protein tau into Alzheimer-like filaments induced by sulphated glycosaminoglycans. *Nature.* 383:550-553
36. Xie C, Soeda Y, Shinzaki Y, In Y, Tomoo K, Ihara Y, Miyasaka T. Identification of key amino acids responsible for the distinct aggregation properties of microtubule-associated protein 2 and tau. *J Neurochem.* doi:10.1111.2015

Role of tau protein in the pathogenesis of dementia

Ce Xie and Tomohiro Miyasaka

Key Laboratory for Cellular and Molecular Biology of Liaoning Province, College of Basic Medical Sciences, Dalian Medical University,
Neuropathology, Faculty of Life and Medical Sciences
Doshisha University

Abstract

Recently, the importance of tau in the pathogenesis of Alzheimer's disease is increasingly recognized, especially as a potential drug target. In the brains suffering dementia, microtubule-associated protein tau aggregates to form intracellular inclusions, which is a major pathological hallmark in tauopathy. For the reason that the occurrence and distribution of tau inclusions are highly correlated to the neurons death, aggregation and deposition of tau have been considered to induce the neurotoxicity. However, many studies

suggested that tau induced neurotoxicity without inclusion formation. In this review, we summarize the importance and the neurotoxicity of tau in the pathogenesis of tauopathy, and introduce our study to identify the tau sequences responsible for the neurotoxicity, which is independent from inclusion formation. Furthermore, the potential involvement of MAP2 in the mechanisms of tauopathy is also discussed.