

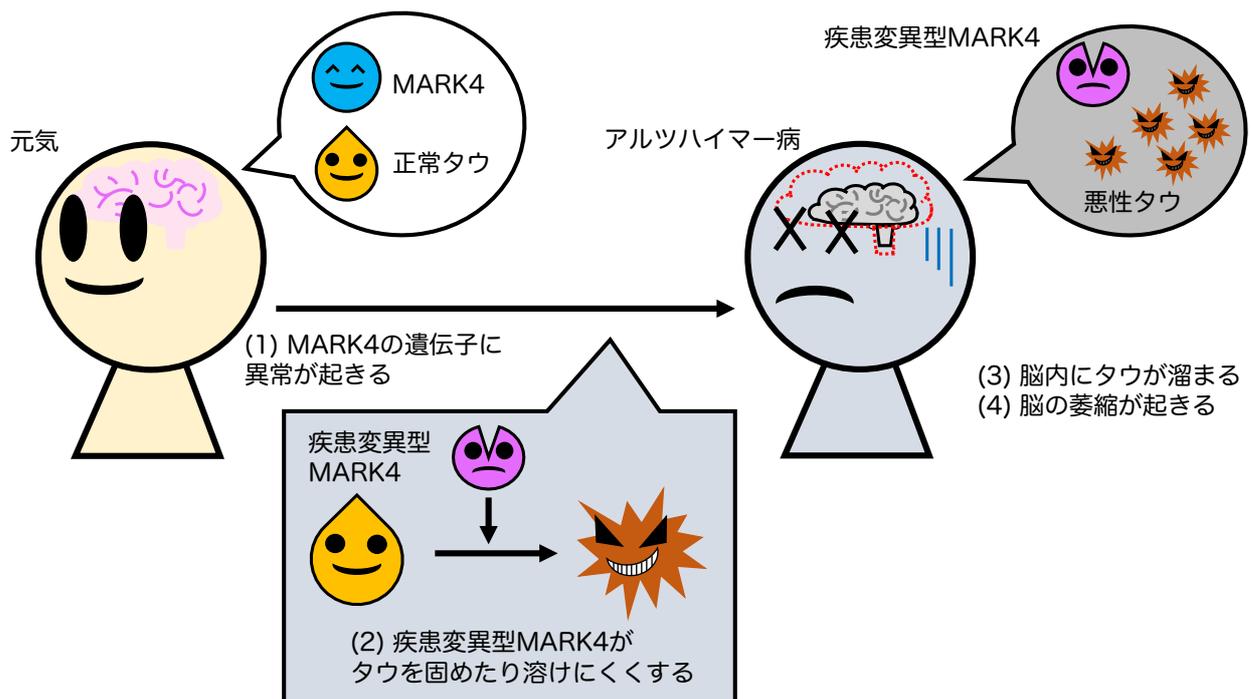
## アルツハイマー病の発症に関わる神経細胞死のメカニズムを解明：治療薬の開発にもヒント

### 1. 概要

アルツハイマー病は、脳の機能を担う神経細胞が死んでゆくことで、記憶障害や生活機能障害が起きる病気、老年性認知症の最も多い原因です。アルツハイマー病の患者の脳では、「タウ」と呼ばれるタンパク質が溜まり、塊を形成することで、神経細胞死を引き起こすと考えられています。しかしながら、その理由は未だ明らかになっていません。

東京都立大学大学院理学研究科生命科学専攻の大場俊弥（大学院生）、斎藤太郎助教、安藤香奈絵准教授らは、国立研究開発法人国立長寿医療研究センター認知症先進医療開発センターアルツハイマー病研究部の飯島浩一部長と共に、アルツハイマー病でタウが溜まるメカニズムをMARK4<sup>(注1)</sup>という酵素に注目して研究しました。これまで、MARK4の遺伝子に変異<sup>(注2)</sup>（疾患変異型MARK4<sup>(注3)</sup>）があると、アルツハイマー病のリスクが高まることが報告されていましたが、なぜアルツハイマー病のリスクが高まるのかわかっていませんでした。

今回の研究により、私たちはその原因として、疾患変異型MARK4がタウに「リン酸化<sup>(注4)</sup>」と呼ばれる修飾を施すことで、タウが形を変えて、よりくっついて固まりやすくし、水に溶けにくく、蓄積しやすくなることを発見し、アルツハイマー病でタウが蓄積する新たなメカニズムを明らかにしました。タウが脳内に溜まるのを防げば、病気の進行を抑えることができると考えられるので、この発見はアルツハイマー病の治療薬の開発の手がかりとなることが期待されます。



図：新たに発見したアルツハイマー病でタウが蓄積するメカニズムのイメージ

## 2. ポイント

- MARK4 という酵素の変異はアルツハイマー病を発症するリスクを高めることが知られていたが、その理由は不明であったため、MARK4 に着目して、アルツハイマー病の発症メカニズムを研究した。
- 疾患変異型MARK4がタウをリン酸化することで、タウをより固まりやすく、水に溶けにくくするため、タウが脳の中に溜まるのを促進し、神経細胞死を引き起こすことを新たに見出した。
- タウが溜まるのを防げば、神経細胞死を防ぎ、アルツハイマー病の進行を抑えられると考えられるため、今回明らかにされた分子メカニズムは、今後 MARK4 を標的としたアルツハイマー病の治療薬の開発に役立つことが期待される。

## 3. 研究の背景

日本を含む多くの国が高齢化社会を迎えている中で、アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患の発症率も年々増加しています。したがって、神経変性疾患の治療法や、予防法などの発見は世界的に急がれています。アルツハイマー病では、脳の機能を担っている神経細胞が次第に死んでいくため、記憶障害や生活機能障害が引き起こされます。これまでの研究から、アルツハイマー病の患者の脳内には、タウと呼ばれるタンパク質が固まりとなって蓄積し、それによって神経細胞が死んでしまうことがわかっています。タウの蓄積を抑えられれば、神経細胞が死んでゆくのを止めることができる可能性があります。脳内でどのようにしてタウが蓄積されるのかは明らかにされていませんでした。そのため、脳内でタウが蓄積するメカニズムを解明することにより、アルツハイマー病の治療方法や予防法の発見につながることを期待されていました。

## 4. 研究の詳細

これまで、1) アルツハイマー病の患者の脳内で疾患変異型MARK4の発現量が上昇していること、2) MARK4の活性がタウの病理学的な変化（図の(2)に該当するような変化）と共局在していること、3) 近年のゲノム解析により、疾患変異型MARK4がアルツハイマー病の発症リスクと相関すること、という3点の理由から、MARK4という酵素に注目して、アルツハイマー病でタウが蓄積するメカニズムを探ってきました。私たちは、主にショウジョウバエをアルツハイマー病のモデルとして使用しています。ショウジョウバエでは高度な遺伝子操作が可能で、さらにその一生は2ヶ月とヒトに比べて短いので、加齢に伴う疾患の研究を短期間で行えます。ショウジョウバエの脳はヒトの脳と類似した構造を持ち、ヒトの病気に関わる分子の多くはショウジョウバエにもあります。これらの性質を利用して作られたアルツハイマー病モデルショウジョウバエは、記憶力の低下、神経細胞死、運動障害、個体死など、ヒトと似た症状を示します。

私たちはこれまでの研究から、MARK4はタウをリン酸化することによって、タウを神経細胞に溜まりやすくすることを報告してきました。今回、新しいショウジョウバエモデルを使って、疾患変異型MARK4がタウに及ぼす影響を見ると、MARK4は本来の機能であるリン酸化に加えて、新たなメカニズムでタウの蓄積を促進することがわかりました。タウは通常は一分子で存在していますが、たくさんのタウ分子が集まって塊になる（凝集する）と、通常と異なる振る舞いをします。疾患変異型MARK4はこのタウの凝集を促進することを見つけました。さらに、タウは通常では水に溶けやすい分子ですが、疾患変異型MARK4により、水に溶けにくい形態を取ることで蓄積しやすくなることも見出しました。

以上のことから、疾患変異型MARK4は、タウを固めたり、水に溶けにくくしたりするという新しい機能を獲得してしまったために、神経細胞にタウが溜まりやすく、より細胞が死にやすくなっていることがわかりました。

## 5. 研究の意義と波及効果

本研究から、MARK4 の異常がアルツハイマー病の発症や進行に関わることが示唆されました。今回の研究は、疾患変異型 MARK4 に関するものですが、変異のない MARK4 も、疾患によって今回のような異常な性質を獲得してしまう可能性があります。アルツハイマー病の患者数は年々増えていく中で、その根本的な治療法は未だ確立されていません。今後、MARK4 を標的としたアルツハイマー病の治療戦略の開発への応用が期待されます。

### 【用語解説】

#### 注1) MARK4

Microtubule Affinity Regulating Kinase 4 の略称であり、タンパク質をリン酸化する酵素である。アルツハイマー病のリスク遺伝子の一つとして同定されている。

#### 注2) 遺伝子変異

細胞の機能を担うタンパク質は、親から受け継いだ遺伝子に書かれた情報に従って作られている。遺伝子の情報が何らかの原因で書き換えられることを遺伝子変異といい、それによってタンパク質の性質が変化する。その遺伝子変異が病気の発症や進行の度合いに関わるとき、「疾患関連変異」と呼ばれる。

#### 注3) 疾患変異型 MARK4

通常の MARK4 とはアミノ酸配列が異なる箇所がある。

#### 注4) リン酸化

各種の有機化合物の側鎖へのリン酸基の共有結合による付加。酵素によって触媒される。通常、標的物質の活性または特性を変化させる。

### 【発表論文】

“Microtubule Affinity Regulating Kinase 4 with an Alzheimer’s disease-related mutation promotes tau accumulation and exacerbates neurodegeneration”

Oba T, Saito T, Asada A, Shimizu S, Iijima KM., Ando K.

Journal of Biological Chemistry

DOI: 10.1074/jbc.RA120.014420

## 6. 問合せ先

（研究に関すること）

東京都立大学大学院理学研究科生命科学専攻 准教授 安藤 香奈絵

TEL：042-677-1111（内線 4443）

（大学に関すること）

東京都立大学法人

東京都立大学管理部企画広報課広報係

TEL：042-677-1806 E-mail: [info@jmj.tmu.ac.jp](mailto:info@jmj.tmu.ac.jp)