

審査の結果の要旨

氏名 石田 和久

本研究は脳内の細胞外物質のクリアランスにおいて重要な役割を果たすと考えられている Aquaporin-4 (AQP4) がタウタンパク質のクリアランスと凝集蓄積に与える影響を明らかにするため、AQP4 を欠損するマウス (AQP4KO) における、細胞外でのタウの動態と細胞内におけるタウの蓄積と細胞間伝播について解析を試みたものであり、以下の結果を得た。

1. 野生型マウス及び AQP4KO の線条体に蛍光標識したリコンビナントタウを注入したところ、その脳内での拡散及び消失は AQP4KO では野生型マウスと比して遅延することが明らかとなった。また脳内から CSF 中への排出についても AQP4KO では遅延することが示された。これらの結果から、AQP4 の欠損はタウの脳内から CSF へのクリアランスを抑制することが明らかとなった。
2. 野生型マウス及び AQP4KO の CSF 中に蛍光標識したリコンビナントタウを注入したところ、その一時間後における CSF 中に残存したタウ濃度は AQP4KO において有意に高く、CSF から深頸部リンパ節に集積したタウ量は AQP4KO で有意に少なく、CSF から脳内へ移行したタウ量は野生型と AQP4KO 間で変化がなかった。これらの結果から AQP4 の欠損はタウの CSF からの深頸部リンパ節を介した抹消へのクリアランス及び CSF から脳内への移行効率を抑制することが明らかとなった。
3. 脳内でタウ蓄積とそれに伴う神経細胞脱落を生じるタウトランスジェニックマウス PS19 と AQP4KO を交配したところ、海馬及び大脳皮質におけるタウ蓄積が増大し、それに伴う神経細胞脱落が亢進した。AQP4 の欠損はタウ蓄積とそれに伴う神経細胞脱落を亢進することが明らかとなった。
4. AQP4 を欠損する PS19 及び欠損しない PS19 の海馬にリコンビナントタウからなる線維を注入したところ、AQP4 を欠損する PS19 においては、リコンビナントタウによって誘発されるタウ蓄積が AQP4 を発現する PS19 に比して減少することが明らかとなった。タウの細胞間伝播は AQP4 の欠損によって抑制されるものと考えられた。

5. AQP4 を欠損する PS19 及び AQP4 を発現する PS19 から In vivo microdialysis 法を用いて脳間質液 (ISF) と CSF を採取し、そこに含まれるタウ濃度を測定したところ、AQP4 を欠損する PS19 では ISF 中のタウ濃度は低下し、CSF 中タウ濃度は上昇していた。これらの結果から、AQP4 の欠損は ISF タウの高分子量化及び CSF タウのクリアランスの低下を生じていることが示唆された。

以上の AQP4KO におけるタウタンパク質の細胞外での動態解析と細胞内蓄積の評価から、AQP4 はタウのクリアランスと細胞内蓄積に重要な役割を果たすことが明らかとなった。本研究はこれまで不明であった、タウのクリアランスメカニズムの一端を明らかにし、AQP4 がタウ蓄積を原因とする神経変性疾患の治療標的となり得ることを示しており、治療法開発に大きく資する成果であると考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。