

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	伊 津 野 舞 佳
主 論 文 題 名				
<i>MAPT</i> -A152T mutation drives neuronal hyperactivity through Fyn-NMDAR signaling in human iPSC-Derived neurons: Insights into Alzheimer's pathogenesis (アルツハイマー病病態への洞察：ヒトiPS細胞由来神経において、 <i>MAPT</i> 遺伝子のA152T変異がFyn-NMDARシグナリングを介して神経の過剰興奮を引き起こす)				
(内 容 の 要 旨)				
脳内でのタウタンパク質の凝集は、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) をはじめとした種々の神経変性疾患に共通する病理学的特徴であり、タウタンパク質の発現は神経細胞の興奮性の制御にも重要な役割を果たすと考えられている。また、てんかんや神経の過剰興奮が神経変性疾患の病理学的変化に直接寄与することが示唆されているが、その機構は解明されていない。よって、本研究は、タウタンパク質と神経細胞の興奮性の関連を調べ、ADを含めた神経変性疾患の病態解明に寄与することを目的とする。 タウをコードする<i>MAPT</i> (microtubule associated protein tau) 遺伝子の変異のうち、A152T変異は、ADの遺伝学的なリスク因子として報告された初めてのタウ遺伝子変異である。またA152T変異は、タウの凝集非依存的に神経細胞の興奮性を高めることが動物モデルにおいて報告されている。本研究では、ヒト神経細胞における<i>MAPT</i>遺伝子の発現とその変異が神経活動に及ぼす影響を調べるため、ゲノム編集技術を用いて健常者由来の人工多能性幹細胞 (induced Pluripotent Stem Cells: iPS細胞) にA152T変異を導入した。加えて、ゲノム編集によってiPS細胞の内在性タウタンパク質を蛍光タンパク質と融合し、可視化した。 A152T変異導入ヒトiPS細胞を興奮性神経細胞へ分化させると、動物モデルの表現型であるてんかん様の症状と一致した、自発的神経活動性の増加を観察した。また、タウを抗タウsiRNA (small interfering RNA) によりノックダウンすると、野生型およびA152T変異型両方において興奮性神経の興奮性が低下した。また、NMDA受容体 (N-Methyl-D-Aspartate Receptor; NMDAR) の阻害も、A152T変異型と野生型の両方の興奮性神経の興奮性を低下させた。チロシンキナーゼFynは、タウと結合することで、シナプス後肥厚付近に固定され、NMDARをリン酸化することによって活性化する。A152T変異は、このタウとFynの物理的会合を亢進させることを見出した。これらは、タウとFynの相互作用が生理的条件下で神経細胞活動を制御する上で重要な役割を果たし、A152T変異がタウ-Fynの相互作用を強化することで、タウ-Fyn-NMDARの経路を介して神経活動を上昇させることを示唆している。さらに、A152T変異型のiPS細胞由来興奮性神経細胞のトランスクリプトーム解析 (GO解析) の結果、軸索の発達等、構造的変化を示すタームが上位であった。 本研究は、タウA152T変異が興奮性神経細胞の神経活動性を増加させること、変異によって引き起こされる構造変化が、タウ-Fyn-NMDAR経路を介してこのような神経活動の上昇に寄与している可能性を示した。				