

グラントNo. : L S I 2 4 1 0 5

ライフサイエンスイノベーションセンター  
令和6年度「学内共同研究等研究費助成」

## HMG-CoA reductase 阻害薬が誘発するオートファジー活性化を介したアルツハイマー病タウ蛋白オリゴマー分解機構の解明 Oligomeric tau degradation mechanisms of HMG-CoA reductase inhibitor via autophagy activation

研究代表者：濱野忠則（高度地域医療推進講座・准教授）

共同研究者： 山本良太（医学部医学科 6回生）、佐々木宏仁（内科学（2）・医員・大学院生）、内木宏延（分子病理学講座部門・教授）

概要	
アルツハイマー病（AD）の代表的病理所見 神経原線維変化(NFT)は高度にリン酸化したタウ蛋白から形成される。NFT形成前のオリゴマータウが最も毒性が強い。タウの分解にはオートファジーが重要な役割を果たす。スタチン(HMG-CoA reductase 阻害薬)は、アセチル CoA をメバロン酸に転換する反応を阻害しコレステロール産生を抑える。神経系細胞モデルを用いた検討により、ピタバスタチンにより総タウ、およびリン酸化タウが減少すること、その機序の一部としてタウリン酸化酵素 GSK3 $\beta$ の不活性化が関与することを申請者らは見出した。しかし総タウが減少する機序は不明であった。今回の検討によりピタバスタチンはオートファジーの活性化を介して総タウ、およびオリゴマータウを減少させることができた。(345文字)	
関連キーワード	アルツハイマー病、タウ蛋白、HMG-CoA reductase 阻害薬、オートファジー

### 研究の背景および目的

アルツハイマー病（AD）の代表的病理所見 神経原線維変化(NFT)は高度にリン酸化したタウ蛋白から形成される。タウは微小管に結合し、安定化させる役割を果たすが、GSK3 $\beta$ により高度にリン酸化すると微小管から離れ、各々が重合体を形成する。NFT形成する前のオリゴマータウが最も毒性が強い。タウの分解にはオートファジーが重要な役割を果たすことが我々の研究を含めた検討により明らかとなった (Hamano et al., Eur J Neurosci 2008)。

スタチン：3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMG-CoA reductase)阻害薬は、アセチル CoA をメバロン酸に転換する反応を阻害しコレステロール産生を抑える。疫学研究によりスタチン投与により、軽度認知障害(MCI)から AD への移行

が抑制されることが明らかとなった。野生型タウを発現する神経系細胞モデルを用いた検討により、ピタバスタチンにより総タウ、およびリン酸化タウが減少することを申請者らは明らかにした (Hamano et al., Neurobiol Aging 2012)。その機序の一部としてタウリン酸化酵素 GSK3 $\beta$  の不活性化を見出した。しかし総タウが減少する機序は未だ明らかでなかった。また、オリゴマータウに及ぼす影響も不明であった。

我々は Tet Off 誘導系を導入し野生型タウ(4R0N)を発現する神経系細胞を用いピタバスタチン投与によるオリゴマータウの減少の有無、ならびにオートファジー活性化につき検討することを本研究の目的とする。

### 研究の内容および成果

我々は Tet Off 誘導系を導入し、野生型タウ蛋白(4R0N)を発現する神経系細胞(M1C cell)を用い、様々な薬物がタウの重合、リン酸化、分解経路に及ぼす影響につき検討してきた。ピタバスタチンがリン酸化タウを減少させること、その機序の一部

としてタウリン酸化酵素 (GSK3 $\beta$ ) の不活性化が関与することを見出した(Hamano et al., Neurobiol Aging 2012)。しかし総タウ量を減少させる機序については明らかではなかった。また最も毒性が強いとされるオリゴマータウに及ぼす影響について

も明らかではなかった。今回 M1C 細胞にピタバスタチンを投与し、タウ分解に重要なオートファジー活性に及ぼす影響、ならびにオリゴマータウに及ぼす影響について検討した。

特色：本細胞モデルは TetOff induction により短期間（7日間）で多量のタウを発現することができる（図 2）。また、GSK3 $\beta$ をはじめとするタウリン酸化酵素を細胞内に有し、これらタウは高度にリン酸化している。タウオリゴマーが短期間で形成され、薬物療法の効果判定に極めて適している。

ピタバスタチンにより細胞内の総タウの量に変化が生ずるかを改めて検討した。

方法：Tet-Off induction により野生型タウ（4R0N）を計 5 日間発現させたのち、最終の 24 時間で 2.5 $\mu$ M のピタバスタチンを投与した。細胞を harvest し、lysate を作成し、抗タウ抗体を用いた Western blot 法を実施した。

結果：ピタバスタチンにより総タウは減少した。また、この効果はオートファジー阻害薬クロロキンの同時投与により阻害された（図 1）。次に最も毒性のつよいオリゴマータウに及ぼす影響につき、オリゴマータウ特異的な TOC-1 抗体を用いて同様に Western blot 法により解析した。その結果 2.5  $\mu$ M のピタバスタチンはオリゴマータウを減少させた。同様にクロロキンを同時投与した場合、オリゴマータウの減少効果は打ち消された（図 1）。

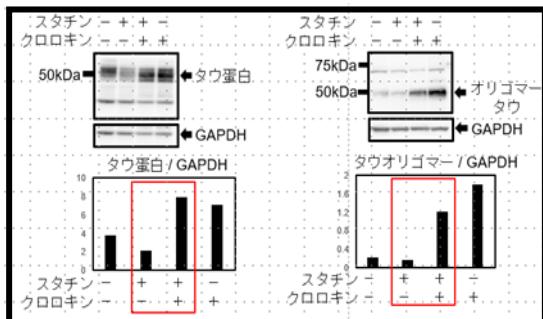


図 1 総タウ・オリゴマータウがピタバスタチンにより減少する

次に、ピタバスタチンがオートファジー活性に及ぼす影響について検討した。ピタバスタチンの投与によりオートファジーのマーカーである P62

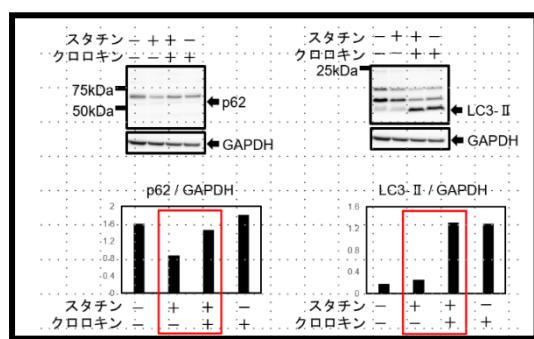


図 2. ピタバスタチンによるオートファジーの活性化

が減少した。さらにクロロキンの同時投与によりこの効果は打ち消された。別のオートファジーマーカーである LC3 について検討したところ、ピタバスタチンにより LC3II が増加しており、クロロキンの同時投与によりこの効果は増強した（図 2）。これらの事実はピタバスタチンがオートファジーを活性化することを示唆する。

さらに、オートファジーマーカーとタウオリゴマーの局在について免疫組織学的に検討した。その結果、TOC1 で認識されるオリゴマータウとオートファジーマーカーである P62、および LC3 との共局在が確認された（図 3）。

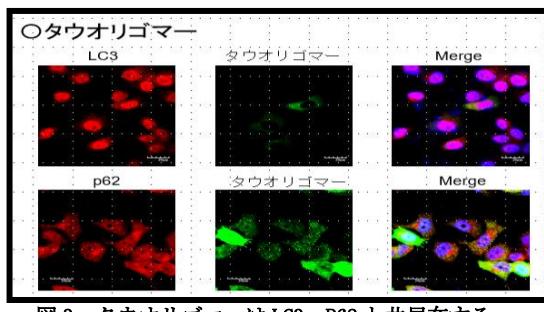


図 3. タウオリゴマーは LC3, P62 と共局在する。

結論：ピタバスタチンはオートファジーの活性化を介して、オリゴマータウを減少させる機序が存在することが推察された。

### 本助成による主な発表論文等、特記事項および競争的資金・研究助成への申請・獲得状況

#### 「主な発表論文等」

Yamaguchi T, **Hamano T**, Sada K, et al., Syk inhibitors reduce tau protein phosphorylation and oligomerization. "Neurobiol Dis." 2024 Oct 15;201:106656.

Ohira, M, TAKANO, A, et al., **Hamano, T**, et al., Lyme neuroborreliosis in Japan: *Borrelia burgdorferi* sensu lato as a cause of meningitis of previously undetermined etiology in hospitalized patients outside of the Island of Hokkaido, 2010–2021 Eur J Neurol. 2025 Jan;32(1):e70005.

**Hamano T**, Kamisawa T, Sanada S, Hayashi K. Muscle

magnetic resonance imaging findings in patients with idiopathic inflammatory myopathies. Clin Exp Neuroimmunol. 2025;16(1): 72–83.  
<https://doi.org/10.1111/cen.12831>

#### 「競争的資金・研究助成への申請・獲得状況」

2025 年度 基盤研究(C) (一般) (代表)○Syk が誘導するタウ蛋白重合促進機構の解明 3600 千円採択