

【目的】糖尿病発症に関与する *WFS1* は、進行性の神経変性疾患であるウォルフラム症候群の原因遺伝子である。*WFS1* は神経細胞の生存や機能維持に重要な役割を果たしている可能性が示唆されており、私たちはショウジョウバエを用いてその可能性について検討し、*WFS1* の発現を抑制するとタウタンパク質による神経変性が増悪化することを明らかにした。アルツハイマー病において、タウ病理は最初期に青斑核、嗅内野に出現し、青斑核や嗅内野の神経細胞死に伴い海馬や大脳皮質へと拡大する。本研究では *WFS1* の発現レベルが低いと青斑核や嗅内野の神経細胞がタウ神経毒性に対して脆弱となり神経変性が増悪化するという仮説を立て、*WFS1* の発現レベルがアルツハイマー病のタウ病理進行と神経変性に及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。

【方法】*Wfs1* 欠損マウス脳で、青斑核の神経細胞に内在性タウ病理が出現している可能性を検討するため、リン酸化タウを認識する抗体を用いて免疫組織化学染色を行った。また、青斑核でタウ病理を創出するため、青斑核の神経細胞で特異的にヒトタウを発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを構築し、野生型マウスの青斑核に投与した後、タウ病理の出現について免疫組織化学染色にて調べた。

【結果】糖尿病がタウのリン酸化を亢進することから、加齢依存的に高血糖を呈する *Wfs1* 欠損マウスの脳では内在性にタウ病理が出現する可能性を想定し、*WFS1* 欠損による内在性タウ病理への影響について検討を行った。青斑核の神経細胞にリン酸化タウが蓄積しているかどうかを調べたが、15 ヶ月齢の個体では細胞体、神経軸索のいずれにおいてもリン酸化タウの蓄積は認められなかった。マウス脳内でタウ病理の進行過程を再現するため、青斑核の神経細胞で特異的にヒトタウを発現する AAV ベクターを構築し、野生型マウスの青斑核に投与した。投与6ヶ月後に、青斑核でヒトタウの発現、およびリン酸化タウの蓄積を検出した。これらの結果から、AAV ベクターを用いた遺伝子導入法によりタウ病理を創出できることが分かった。

タウ病理の進行に対する *WFS1* の関与を検証するための新規マウスモデルの確立

