

特集 表彰学生プロジェクト  
～第8回(2021年)理学部同窓会賞 受賞者にインタビュー～  
生命科学科 横尾 遥さん  
WEB (Zoom) インタビューにて  
2021年7月13日  
インタビューアー 真船貴代子、松澤節子

—現在の状況を教えてください。

大学院に進学して、高島研究室に在籍しています。

—大学院には通えているのですか？

コロナ禍で大学の時から入構規制はかかっていたのですが、卒業研究は学校でないとできないので学校には通っていました。



—卒業研究と大学院での研究の内容を簡単に教えてくださいませんか。

アルツハイマー病の研究をしています。アルツハイマー病の病理学的特徴に“神経原線維変化”という脳のゴミタンパク質のようなものがあるのですが、これはタウというタンパク質が過剰にリン酸化し凝集したもので構成されています。私はこのタンパク質のリン酸化がアルツハイマー病において神経活動にどのように影響を与えているのかというメカニズムを分子レベルで調査しています。

—いわゆるよく聞くアミロイドβ蛋白質っていうのとは関係があるんですか？

神経原線維変化のほかにアルツハイマー病の病理学的特徴として、アミロイドβの凝集物である“老人斑”というものがあります。神経細胞の内側に溜まるタウに対して、アミロイドβは外側に溜まります。(一部細胞内にも溜まるという報告もあります)

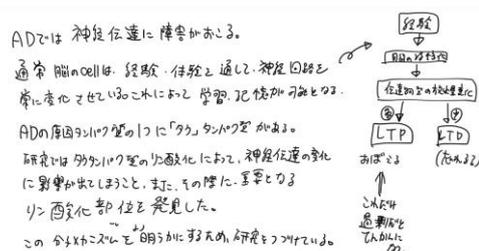
長い間アルツハイマー病の研究では、アミロイドβが主な原因と考えられていましたが、アミロイドβを完全に除去しても病気を治すことができないことから、近年タウの研究にもスポットが当てられています。この2つのタンパク質については相互に影響しあうことでアルツハイマー病の進行に影響を与えているのではないかと考えられています。

—具体的には横尾さんはτ蛋白質をどのように研究されたのですか？

通常、脳の細胞は経験を通して神経回路を常に変化させています。これによって学習や記憶が可能となります。4年次の研究ではタウタンパク質のリン酸化によってこのような神経伝達の変化に影響が出てしまうことや、その際に重要となるタウのリン酸化部位を発見しました。

—今はこれを進めた研究をされているのですか？

大学院では分子メカニズムをより明らかにするために、4年次の延長としてより生体に近い実験モデルで研究を続けています。4年次で扱っていた Cos7 は神経細胞ではないので、マウス海馬由来の神経細胞を用いて、神経伝達に関係する ANPA 受容体と 4 年次でも用いトランスフェリン受容体の取り込み(エンドサイトーシス)のタウリン酸化による変化を観ています。



—研究のやり甲斐とご苦労を伺っています。

アルツハイマー病の分子レベルでの小さな研究の積み重ねが、ゆくゆくはそこをターゲットにした治療薬の創出に繋がると考えるとワクワクします。実際には投与した薬が脳の中に入るのかとか副作用の事とかクリアすべき難関は多いのですが。

苦労したのは、やっぱりコロナ禍での研究ですね。私が研究室に入った時期と学校が本格的にコロナ対策を始めた時期がかぶってしまって、学校に行くことはできても大人数で集まることはできなかつたのです。道具の使い方から勉強の仕方とかノウハウまで何もわからない状態で、本当だったら直に対面で指導を受けたり、4年生同士で助け合ったりするのですが、それが全くできませんでした。学校に行った時は先輩方や先生に積極的にお話を伺い、ご指導をしていただきながら少しずつ研究を進めました。皆さんとても優しく迎えてくださったので、それが良い経験になってその後の研究生活でも学年を問わず積極的にコミュニケーションをとれるようになりました。

—同級生は何人くらいいらしたのですか？

7人位です。コロナの影響で留学する予定だったのに、海外に行けなくなってしまった同期や上の学年の方がいらしたので人数は多い方でした。

—女性の方が多いですか？

男性は1人だけです。今の4年生の後輩も男子1人だけです。

—大学生生活全般についてはいかがですか？

1年生の頃はいろんな部活に入っていたのですが、怪我をしたり、授業が忙しかったりして、「世界お茶研究会」一本になりました。世界の紅茶などを集めて飲み比べる勉強会みたいな集まりです。小さいサークルでしたが、結局4年生までずっと所属していました。ほとんどが女性で私の学科の方はいませんでした。数学科や心理学科の方たちがすごくよくしてくださって、話も合って、それがきっかけでお友達がたくさんできました。休

日も遊びに行ったり、数学科の子とは卒業してからも交流があって今もリモートでよく話したりしています。

—お友達は大切だから、そういうつながりは大事ですよ。

そうですね、リモートのお蔭で気軽に話ができるようになって良かったと思っています。

—お気に入りのお茶は何ですか？

お気に入りはいくつもあるのですが、ルピシアというお茶のお店にいろいろ好きなのがあって、香りでどの銘柄か分かるくらいです。

—それはすごい。香りだけで分かるのですか？

分かります。名前も言えますし、何が入っているのかも言えます。

—それはフレバーティーのことですか？

得意なものはお花や果物の紅茶ですが、緑茶だったらぎりぎり産地もわかります。



—では大学生生活は充実していましたね？

大学1年の時は授業でいっぱいでしたが、授業に慣れてきて体力的にも余裕が出て、サークルで仲の良い友達ができただけで充実したなあって思います。

特に学業以外でも数学科と心理学科の友達と論理的な議論をしたり、お互いの授業の内容や読んだ本についての話もできて、お互い学科からの違う視点で話をして盛り上がり、やっぱり大学は楽しいなあって思いました。

—五年後とか十年後の夢を伺っています。

特にこうならなくてはというのは無いんですけど、私が昔から思っているのは、人生というのは必ずどんどん楽しくなってくるものだと思っています。過去の自分が今の自分を見て「ああ、いいなあ、うらやましいなあ」って思うくらいに今を楽しんで生きようかなと思って生活しています。ですから「これおもしろそうだな」と思ったことは趣味でも勉強でも何でもやってみようとしています。

女子部出身なのですが、高校の卒業論文を書く時、わがままだった自分が人を思いやれるように成長した変化について調べたいと思って、たぶん脳に関係があると考えて色々調べたんですが、その時の参考文献の著者が偶然というか奇跡的に高島先生だったんですよ。この本面白いと思っていたら、私の入学と同時位に高島先生が学習院の教授になられたのです。

—4年の卒業研究室は高島研っていうのは、それで決まっちゃったのですね。

そのために俄然やる気になって頑張りました。

—それは良いモチベーションになりましたね。

一途です。2年の頃から研究室に伺って、先輩の研究発表や、研究生活についてもお話を伺ったりして、絶対高島研に入ろうと思いました。今までの自分の行動が今の充実した

研究生活に繋がっているとすれば、これからも面白そうだなと思った物にはどんどん飛びついて、その時その時を楽しんで生きたいなあと思っています。

—大学院終了後は就職ですか？それとも研究とか？

今のところ一応就職しようかなと思っています。

—趣味はお茶で凝縮されている感じですか？

最近お茶の他にもカクテルにはまっています。趣味としては、私はクリエイティブ系の趣味が多くて、フィギュアとか球体関節人形みたいなのを作ったりします。

—球体関節人形って何ですか？

関節のところ曲げられて、服も着替えさせられるような粘土で作ったお人形です。もともとインターネットで造形中心に活動していました。その延長でイラストも描くようになったので、女子部の部活でイラストのノウハウをたくさん学んで、イラストもインターネットでも活動するようになりました。大学生になってからはオンラインショップを開設したり、イベントでイラストを使ったグッズを販売したりしています。



—すごい活躍ですね。

最近3Dモデリングや手芸にもはまっています。ぬいぐるみとか洋服を作るのがマイブームです。面白そうだなと思ったらなんでも飛びつく性格の現れですね。クリエイティブ系の多趣味の良いところは、それぞれの趣味が全然関係ないように見えても、いろんなところでつながっているところだと思います。フィギュアやぬいぐるみを作っていて「ああ、これはこうした方がいいんだ」と気が付いたことがイラストの描き方に活かされたりとか、イラストで気が付いたことが他の作品制作に活かされたりとか。趣味同士がそれぞれで気が付いた事で成長し合って、成長するたびに楽しみが広がって行くみたいなのが多趣味の醍醐味だなと思うので、どの趣味もやめられません。研究も似ていますね。

—お忙しくて寝る暇も無いですね。

研究も遊びも、好きなことをやっているだけなので、苦ではありません。

—とても充実している日々ですね。

頑張った甲斐があります。

—頑張ったことがきちんと形になってすばらしいです。今日はありがとうございました。

# エンドサイトーシスはタウのリン酸化状態に依存して調節される

高島研究室 17044027 横尾遥

## 【序論・目的】

アルツハイマー病(AD)において、微小管結合タンパク質「タウ」は過剰リン酸化し、病理学特徴の神経原線維変化を構成する。生理的条件下では、タウは主に微小管が豊富にある軸索に存在し微小管を安定させている他、後シナプスにも発現している。このシナプスにあるタウの生理的役割は不明であったが、シナプス可塑性の長期抑圧(LTD)に関与していること(Kimura, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014 Jan 5; 369(1633): 20130144.)や、LTDにはセリン 396 残基(396 S)のタウリン酸化が必要であること(Regan, J Neurosci. 2015 Mar 25; 35(12): 4804-4812.)が現在までに報告されている。したがってタウはリン酸化によって長期抑圧を調節していることがわかる。一方、LTD の発現には、神経伝達に関与する AMPA 受容体がエンドサイトーシスで細胞内に取り込まれることが関与するが、私が所属する高島研究室の先行研究からタウは AMPA 受容体のエンドサイトーシスを調節していることが示されている(荻野美咲, 令和 2 年度修士論文)。しかし、これまでは研究対象が AMPA 受容体のみであったため、エンドサイトーシスそのものに影響を与えるか(AMPA 受容体特異的か否か)は確認されていなかった。そこで本研究ではタウがエンドサイトーシスそのものに与える影響について検討するため、全ての細胞で発現している受容体の一つである Transferrin 受容体(Transferrin R)を用いて「①エンドサイトーシスにおけるリン酸化タウの影響」を調べ、さらに「②エンドサイトーシスに関与するタウのリン酸化部位の特定」を行った。

### ※使用したcDNA

- ① pci-neo(empty vector)/WT tau /Glycogen synthase kinase 3β (GSK3β)
  - ② pci-neo(empty vector)/WT tau /ΔN tau /ΔN+R tau /ΔC tau /S396-404 A・E tau
- ※A : Ala置換/E : Glu置換

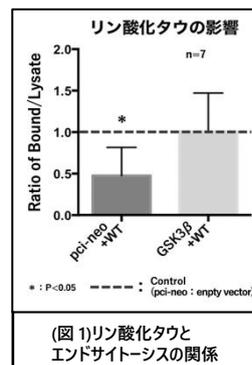
## 【方法】

Cos7 細胞に cDNA(※)を Transfection し、biotin labeling によって細胞表面にあるタンパク質を標識した。2 時間・37°Cのインキュベーションによりタンパク質を細胞内に取り込ませたのち、トリプシン処理によって細胞外のタンパク質および細胞表面のタンパク質を除去した。回収した細胞を RIPA buffer(界面活性剤を含んだ緩衝液)で破碎し、Avidin によって取り込まれた biotin 化 Transferrin R を回収してウエスタンブロッティング (抗体 : Transferrin R)を行った。サンプルは biotin と結合した Transferrin R を「Bound」、結合していない Transferrin R を「Lysate」とした。結果は Lysate に対する Bound の割合を取り込みの割合として評価した。

## 【結果】

### ①エンドサイトーシスにおけるリン酸化タウの影響

タウを発現した細胞(pci-neo+WT)では Control(pci-neo : empty vector)に対し有意に Transferrin R の取り込みが減少しているが、GSK3βを共発現した細胞(GSK3β+WT)では有意な差は見られなかった(図 1)。このことは、タウの存在によってエンドサイトーシスは減少するがリン酸化タウでは影響を受けないことを示している。



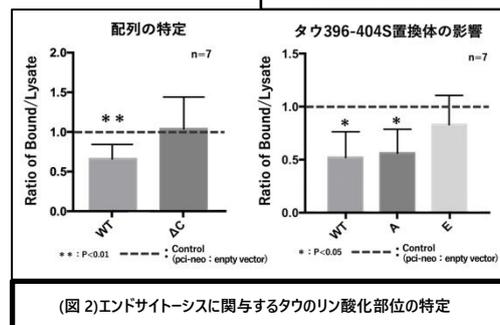
(図 1)リン酸化タウとエンドサイトーシスの関係

### ②エンドサイトーシスに関与するタウのリン酸化部位の特定

タウを3つの領域ごとに欠損させたコンストラクトを用いた実験では、

ΔCにおいてエンドサイトーシスが減少せず WT と異なる挙動を示した(図 2)。これは、C末端にエンドサイトーシスに関連する部位が含まれることを示している。

また、C末端に存在するリン酸化部位のうち AD に関連し先行研究で扱われていた 396-404 S の置換体を使用したところ、Ala 置換体(A)において WT と同じ挙動・Glu 置換体(E)がリン酸化タウと同じ挙動を示したことから、少なくともこれらの部位はエンドサイトーシスに関与することが示唆された(図 2)。



(図 2)エンドサイトーシスに関与するタウのリン酸化部位の特定

## 【結論・考察】

結果より、タウのリン酸化状態によって Transferrin R のエンドサイトーシスが調節されることが示された。また、エンドサイトーシスに関与するタウのリン酸化部位は C 末端に存在し、その一つに 396-404S があることも示された。さらに、エンドサイトーシスに影響を与えるタウのリン酸化部位は AD に関与するものの 1 つであるため、AD におけるタウの過剰リン酸化がエンドサイトーシスの変化に影響を及ぼしていることが推察される。