

氏 名 (本 籍)	あら い てつ あき 新 井 哲 明 (東 京 都)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 乙 第 1841 号
学位授与年月日	平成 14 年 4 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学 位 論 文 題 目	タウ蛋白異常症 (タウオパチー) の分子神経病理学的研究
主 査	筑波大学教授 医学博士 本 田 克 也
副 査	筑波大学教授 医学博士 関 沢 清 久
副 査	筑波大学助教授 医学博士 佐 藤 親 次
副 査	筑波大学助教授 医学博士 玉 岡 晃

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

タウは微小管関連蛋白質の一種であり、スプライシングによって6種類のアイソフォームを形成する。カルボキシル (C) 末端側には、31～32個のアミノ酸配列が3回ないし4回繰り返した構造 (3リピートタウ、4リピートタウ) からなる微小管結合領域が存在する。タウは、アルツハイマー病 (Alzheimeris disease: AD)、皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD)、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP)、ピック病等の様々な神経疾患の脳において細胞内に凝集蓄積することから、これらはタウ蛋白異常症 (tauopathy: タウオパチー) と総称される。タウオパチーにおいて、タウは、複数あると予想される未知の過程を経た後に、種々の修飾や限定分解を受け、最終的に各疾患に特異的な細胞内凝集物を形成すると考えられているが、これらの過程には不明な点が多い。

本研究の目的は、主に AD, CBD, PSP, ピック病の脳に蓄積したタウを解析し、タウオパチーにおけるタウの細胞内蓄積機序および各タウオパチーに疾患特異的な凝集物の形成機序を明らかにすることである。

### (対象と方法)

まず、ADおよび正常高齢者脳の神経細胞内に出現するタウ陽性顆粒状構造について、その出現分布および微細構造を、免疫組織化学染色および免疫電子顕微鏡検索により明らかにした。次に、CBD, PSP, ピック病の脳より抽出した不溶性タウのWestern blotおよび独自に作成した4リピートタウ特異抗体を用いた免疫組織化学染色により、各疾患脳に出現する神経細胞およびグリア細胞内タウ凝集物のアイソフォーム組成を同定した。さらに、CBDとPSPにおいて、各種の界面活性剤を用いて抽出した脳成分 Western blotにより比較検討し、両疾患脳に蓄積したタウの分解・修飾様式の違いを明らかにした。

### (結果)

ADおよび正常高齢者において、タウ陽性顆粒を有する神経細胞は皮質下諸核に分布していた。免疫電顕では、細胞内のリソゾーム様構造に一致してタウの免疫反応が認められた。CBD, PSP, ピック病脳の検討では、CBDとPSPに出現する全ての神経細胞およびグリア細胞内凝集物は4リピートタウで構成されていた。一方、ピック病

の不溶性タウは3リピートタウ優位であり、神経細胞内のピック球およびオリゴデンドロサイト内凝集物は3リピートタウで構成されていた。CBDとPSPでは、2%ドデシル硫酸ナトリウム可溶性画分に含まれる主要なC末端側タウ断片の分子量が、前者では42kD、後者では37kDであった。さらに、N末端側が切断されたタウで構成されるスメア状の染色性が、PSPの方がCBDよりも強かった。

#### (考察)

神経細胞内タウ陽性顆粒はリソゾームであり、その分布は皮質下における神経原線維変化(NFT)の好発部位に一致していることから、リソゾームにおけるタウの分解能低下が神経細胞内のタウ蓄積に関与している可能性が示唆された。CBDとPSPでは4リピートタウの、ピック病では3リピートタウの細胞内蓄積が疾患特異的な変化であり、ピック病の病理過程は神経細胞だけでなく、オリゴデンドロサイトにも生じていることが明らかになった。さらに、CBDとPSPでは、不溶性タウの分解産物のパターンの違いからその分解・修飾様式が異なると考えられ、これらの違いが両疾患に特異的な凝集物の形成に関与している可能性が示唆された。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、タウオパチーの代表的疾患であるAD, PSP, CBD, ピック病の脳を病理形態学的・生化学的に詳細に検討することにより、タウの蓄積過程および疾患特異的な病理像形成過程に関する新たな知見を提示し、タウオパチーの病態解明に寄与した点で意義がある。具体的には、まず、AD脳の神経細胞内のリソゾームにタウの蓄積が生じていることを証明した。この結果は、ADの神経原線維変化の好発部位である大脳皮質に認められないという問題点が残るものの、リソゾームにおけるタウの分解能低下がその神経細胞内蓄積の一因となる可能性をヒト脳を用いて初めて示した点で意義があると考えられるとともに、リソゾーム系プロテアーゼの活性化によるタウオパチーの治療法開発の可能性を示唆している点で重要である。次に、PSP, CBD, ピック病において、蓄積タウのアイソフォーム組成およびその分解・修飾様式が疾患間で異なることを明らかにした。特に、従来神経細胞の変性が主体と考えられていたピック病において、グリア細胞の一種であるオリゴデンドロサイトに神経細胞と同じアイソフォーム組成のタウが蓄積することを発見し、本疾患では神経細胞だけでなくグリア細胞にも疾患特異的な変性過程が生じていることを明らかにした点は特筆に値する。これらの結果は、グリア細胞が侵されるタウオパチーの病理過程には、タウのアイソフォームの偏りを生じる何らかの機序が関与することを示唆しており、今後のタウオパチーの病態解明に向けて重要な示唆を与えたものと言える。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。