Relationship between microtubule-binding repeats and morphology of neurofibrillary tangle in Alzheimer's disease

著者	Kitamura T.
著者別名	北村, 立
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成18年7月
page range	73-73
year	2006-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/14749

学位授与番号	乙第 1615 号
学位授与年月日	平成 18 年 2 月 15 日
氏 名	北村 立
学位論文題目	Relationship between microtubule-binding repeats and morphology of neurofibrillary tangle in Alzheimer's disease (アルツハイマー病におけるタウ微小管結合部位のリピート数と神経原線維変化の形態との関係)
論文審査委員	主 査 教 授 越野 好文 副 査 教 授 山田 正仁 小川 智

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Alzheimer's disease(AD)において、神経原線維変化(neurofibrillary tangles:NFT)は精神神経症状の発現に重要とされ、認知障害の程度は老人斑よりも NFT の大脳部位の密度に相関する。NFT は高度にリン酸化されたタウで構成される。タウはヒト脳では6種類の同位体が発現し、C末端側にある約30個のアミノ酸の繰り返し配列領域で微小管と結合する。エクソン10の挿入の有無により、繰り返し配列が3つと4つの場合があり、それぞれ3リピート(3R)タウ、4リピート(4R)タウと呼ばれる。従来3R-NFTと4R-NFTの脳内における分布を調べることは困難であったが、最近単クローン抗体が開発され、それが可能となった。一方、NFTはその形態的特徴から pretangle(p-NFT)、intracellular tangle(i-NFT)、extracellular tangle NFT(e-NFT)に分けられ、タウのリン酸化部位の分布の違いがこれらの形態を生む理由のひとつである。ADに関連したタウのリン酸化部位は、繰り返し配列を挟むように位置するセリン、スレオニン残基であり、すなわちADにおけるNFTの形態や分布は、タウのリン酸化部位や同位体によって決定される可能性がある。本研究では7例の非家族性AD脳を5種類の抗タウ抗体とGallyas鍍銀法で染色し、AD脳の海馬における3R-NFT、4R-NFTの分布とp-NFT、i-NFT、e-NFTの分布を比較した。抗タウ抗体はpSer262、pSer422、AT8、RD3、RD4であり、それぞれ、p-NFT、i-NFT、e-NFT、3R-NFT、4R-NFTを標識する。その結果、pSer262陽性、AT8陽性、RD3陽性の3種類のNFTがCA1、海馬支脚、嗅内野皮質で高密度であったのに対し、RD4陽性とpSer422陽性NFTはCA2～CA4領域で高密度であった。また3R-NFT密度はpSer262陽性、Gallyas陽性、AT8陽性NFTの密度と高い相関を示し、4R-NFTはpSer422陽性NFT密度と相関した。以上より、NFTを3R-NFTと4R-NFTに分けると、pSer422は4R-NFTに、AT8、pSer262、Gallyas陽性NFTは3R-NFTに属していると考えられる。3R-NFTはCA1、海馬支脚、嗅内野皮質に、4R-NFTはCA2～CA4で高密度に存在し、従来からのBraakのNFT段階は3R-NFTをみていたことになる。さらに3R-NFTの多くはi-NFTとe-NFTであり、これは細胞病理学的にはNFT変性の後期に相当し、4R-NFTがp-NFTを反映しているのとは対照的である。

以上、本研究は、AD脳の海馬における3R-NFTと4R-NFTの分布を明らかにし、さらにこれらとタウのリン酸化部位やNFT形態の違いを検討したものであり、ADの病態解明に貢献する価値ある論文と評価された。