

Regional analysis of differently phosphorylated tau proteins in brains from patients with Alzheimer's disease

著者	Nakano Hiroyuki
著者別名	中野, 博之
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17年7月
page range	4-4
year	2005-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15874

学位授与番号	甲第 1637 号
学位授与年月日	平成 16 年 9 月 30 日
氏 名	中 野 博 之
学位論文題目	Regional analysis of differently phosphorylated tau proteins in brains from patients with Alzheimer' s disease (アルツハイマー病における異なるリン酸化タウ蛋白の脳領野別の分布について)
論文審査委員	主 査 教 授 越 野 好 文 副 査 教 授 山 田 正 仁 教 授 加 藤 聖

内容の要旨及び審査の結果の要旨

アルツハイマー病 (AD) の病理学的な特徴の一つは neurofibrillary tangles (NFT) であり、NFT は疾患の進行に従って辺縁系から大脳連合野へと進展する。NFT は過剰にリン酸化されたタウ蛋白から構成されており、そのリン酸化は NFT の形成に密接に関連している。リン酸化と NFT の解剖学的進展との関連はまだ明らかではなく、本研究は免疫組織化学的な手法を用いて検討した。

臨床と病理の診断基準を満たす 7 名の非家族性 AD 患者の剖検脳を用いた。剖検脳はパラフィン包埋され、冠状切片を作成した。アンモン角、内嗅領野、側頭葉、帯状回、頭頂葉、後頭葉、前頭葉の 7 領野を選び、NFT は Gallyas 鍍銀法と 5 種類の抗タウ抗体 (Tau2、Tau5、AT8、AT180、HT7) で標識した。それぞれの脳領野で 5 視野を無作為に選び、NFT 数を計測した。統計処理は分散分析、相関分析、回帰分析と two-tailed Student's t 検定を行い、危険率 $p < 0.05$ で有意とした。

結果は以下の通りである。1. Gallyas 陽性の NFT は CA、内嗅領野、帯状回で高密度であった。2. AT180 と AT8 に陽性の NFT は 7 領野をとおして最も高密度であり、Tau2 陽性 NFT は最も低密度であった。HT7 と Tau5 陽性 NFT は領野に特有の分布パターンを示さなかった。3. 内嗅領野、CA、帯状回の辺縁系では Gallyas 陽性 NFT 密度とすべてのタウ抗体陽性 NFT 密度が有意な相関を示したが、連合野ではこの相関はなかった。

AT180 で標識される NFT が最も高密度であったことから、threonine 231 が初期のリン酸化部位である可能性を考えた。辺縁系でみられた Gallyas 陽性 NFT とタウ抗体で標識された NFT の密度の相関が連合野ではみられなかったことから、辺縁系において特有なリン酸化が連合野では不均一であり、AD における連合野の不規則な病変分布と関連があると考えた。またタウ蛋白 C 末端に近い部位のリン酸化を示す NFT が N 末端側よりも有意に高密度であることからリン酸化は C 末端から N 末端に進む可能性を示唆した。

以上、本研究は AD においてタウ蛋白リン酸化は辺縁系と連合野で異なるパターンを示すことを明らかにし、タウ蛋白のリン酸化の過程の解明により AD の病態解明に寄与する価値のある労作と判断された。