

Correlation between tau phosphorylation sites and tangle morphology in Alzheimer's disease

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14703

学位授与番号	甲第 1731 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 22 日
氏 名	島崎 正夫
学位論文題目	Correlation between tau phosphorylation sites and tangle morphology in Alzheimer's disease (アルツハイマー病におけるタウリン酸化の部位と神経原線維変化の形態学との相関)
論文審査委員	主 査 教 授 越野 好文 副 査 教 授 山田 正仁 東田 陽博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Alzheimer's disease (AD) の進行に従って神経原線維変化 (neurofibrillary tangles: NFT) は経内嗅野から辺縁系へ、そして連合野へと進展し、臨床症状の重症度と一致する。タウで標識された NFT (tNFT) は、細胞病理学的特徴から pretangle (p-NFT)、intracellular tangle (i-NFT)、extracellular ghost tangle (e-NFT) に分類される。p-NFT は神経細胞の非線維性の構造物からなり、i-NFT という線維性の構造物となる。細胞死に関連して、i-NFT が細胞外に放出され、e-NFT となると考えられている。AD の異常なリン酸化は、タウ蛋白のアミノ酸連鎖において主にセリンやスレオニンの残基で起こる。本研究では、Braak 分類 V-VI 期の非家族性 AD 患者 7 名の剖検脳を用いて、免疫組織化学的に、リン酸化の部位と NFT の形態学との相関を調べた。NFT は、phosphorylated serine (pSer) と phosphorylated threonine (pThr) に対する 5 種類の単クローン抗タウ抗体で標識した。AT180 は pThr231、AT8 は pSer202 と pThr205、HT7 は pSer159-163、Tau2 は pSer101、Tau5 はタウのアミノ酸連鎖の中央領域をそれぞれ標識する。海馬体、内嗅野、前部帯状回、下頭頂小葉、側頭葉新皮質、後頭葉、外側前頭前野の 7 領野について計測した。各領野で 5 視野 (1 視野が 200 倍) を無作為に選んだ。最初の 3 領野は辺縁系に、他の 4 領野は連合皮質に属する。

以下の結果が得られた。p-NFT/tNFT は 14-19% で、p-NFT と i-NFT の密度は連合皮質より辺縁系で高く、Tau2 で標識された p-NFT/tNFT は最も低値だった。e-NFT 密度は 7 領野で不規則に分布し、p-NFT と e-NFT の密度は tNFT の密度と相関し、AT180 と Tau5 の標識において、e-NFT は p-NFT と相関していた。

p-NFT と i-NFT の密度は連合皮質より辺縁系で高く、NFT の進展を反映する。AT8 で標識される pSer202 や pThr205 は、p-NFT 発生の引き金であると推測される。Tau2 で標識される p-NFT が最も低密度であったことから pSer101 が p-NFT 発生の後期の過程と密接に関連し、Tau2 で標識された pSer101 のリン酸化は、p-NFT と i-NFT の形成に重要な役割をはたしていると考えられた。i-NFT は tNFT の大部分を占め、p-NFT や i-NFT を発生させる神経細胞の生存期間がかなり異なることを示唆する。p-NFT から i-NFT への変態は比較的はやく起こり i-NFT は長期間残存すると考えられた。

以上、本研究は、免疫染色により NFT の変態について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。