

# 同志社大学

## 2015年度 個人研究費研究経過・成果報告書

2016年 2月16日提出

所 属	職 名	氏 名
生命医科学部	准教授	宮坂 知宏
研 究 題 目	タウオパチー神経変性の起点となる微小管変性仮説の証明	
研 究 成 果 の 概 要	<p>アルツハイマー病の病理学的特徴に神経原線維変化がある。神経原線維変化は過剰リン酸化された微小管結合タンパク質であるタウが互いに重合し、神経細胞内に封入体を形成したものである。このような病理像を呈する神経変性疾患は総称してタウオパチーと呼ばれる。タウオパチー変性神経の細胞病理学的特徴として、本来軸索に存在するタウが細胞体、樹状突起内で凝集蓄積することが知られている。このタウの局在異常が病態形成を支配している可能性が高いと考えている。これまで、タウ遺伝子改変マウス脳を対象としたタウ細胞内局在解析から、内在性マウスタウでは正常な軸索局在を示すのに対し、外来性ヒトタウでは細胞体、樹状突起に局在することを確認した。野生型と同じプロモーター下で発現させた外来性ヒトタウでは、このような局在異常は見られない。両者の違いは発現に関わるプロモーターによると考えられる。本研究では、胎生 18 日齢から生後 10 週齢にかけての野生型マウス、各種タウ遺伝子改変マウスより大脳皮質 + 海馬領域を摘出し、リアルタイム PCR 法によりタウ、その他関連タンパク質の mRNA を定量した。また同一脳反対側の脳組織より total homogenate 画分を調製し、ウェスタンブロッティング法によるタンパク質発現解析も行った。</p> <p>解析の結果、内在性マウスタウタンパク質の発現は生後 1 週齢で発現のピークを迎え、その後緩やかに減少した。一方 mRNA は生後 1 週齢から 2 週齢の間に大きく減少した。これに対し、CaMKII プロモーターに支配されるヒト P301L タウトランスジェニックマウス脳の外来性ヒトタウタンパク質および mRNA は、脳発達後においても高い発現が維持されていた。また特にタウ mRNA の発現量が最も顕著に減少する生後 1 週齢と 2 週齢のマウス脳において内在性マウスタウの軸索局在が完成されることが確認された。このことから脳の成熟に伴うタウの発現制御がその正確な軸索局在に重要であると考えられた。</p>	

