

同志社大学

2015年度 個人研究費研究経過・成果報告書

2016年 4月 28日提出

所 属	職 名	氏 名
生命医科学部	准教授	堀哲也
研 究 題 目	タウ蛋白質によるシナプス伝達阻害分子機構の解明	
研 究 成 果 の 概 要	<p>アルツハイマー病原因分子の一つであるタウ蛋白質過剰蓄積がシナプス伝達に与える影響を明らかにすることを主たる研究の目的として研究を進行した。</p> <p>タウ蛋白質は微小管結合蛋白質として知られ、神経軸索や神経終末に多く局在し、微小管安定化に寄与していると考えられている。ヒト脳においては特にアルツハイマー病患者脳で細胞質タウ蛋白質の蓄積は正常時のそれと比較して約8倍にも上昇し (Khatoun et al 1992)、タウオパチーの原因分子として重要視されている。アルツハイマー病の初期相から進行相にかけては、グルタミン酸シナプス伝達効率の阻害が報告されている (Selkoe 2002)。一方で、腕足動物シナプス前終末にタウ分子を直接注入する実験では、活動電位頻度の低下としてシナプス伝達を抑制する事が報告されている (Moreno et al 2011)。</p> <p>申請者はシナプス前終末、及びシナプス後細胞でのタウ分子の病理作用を検証した。シナプス前終末について、開口放出とそれに引き続いておこるシナプス小胞回収再利用機構への影響について明らかにするため、シナプス前終末からのホールセル電気記録を行い、膜容量測定法を適用することで開口放出に伴う細胞膜面積の増加、および形質膜からシナプス小胞を回収する過程に伴う形質膜面積の減少を直接測定した。タウ蛋白質の作用により、シナプス伝達直後の形質膜面積減少過程の時間経過が大幅に増加することが確認された。アルツハイマー原因分子であるタウ蛋白質の作用により、開口放出後のシナプス小胞回収機構が大きく損なわれていることが明らかとなった。</p> <p>またシナプス後細胞については、グルタミン酸受容体応答の経時的変化の観測を中心に解析を行い、シナプス後細胞における受容体分子ダイナミクスへのタウ分子の影響を明らかにする実験を遂行した。シナプス前終末部位とは異なり、シナプス後細胞へのタウ分子直接注入によるシナプス応答への作用は確認されなかった。</p> <p>脳老化に伴って発症するアルツハイマー病の発症、及び進行について、シナプス、分子レベルでの詳細、かつ正確な情報を提供することで、当該領域の目標とする脳タンパク質老化の分子基盤の理解、また脳タンパク質老化と認知症制御に大きく貢献したと考えられる。</p>	