

## W 2-2

## アルツハイマー変性ニューロンの細胞内信号伝達—PKN/PP2B の関与

川又敏男（兵庫脳研、神経病理）

神経細胞消失とグリア細胞内タングルの多発を特徴とする家族性前頭側頭型痴呆症(FTDP-17)がタウ遺伝子変異により生じることから、アルツハイマー病(AD)の病理学的特徴である神経原線維変化、神経細胞内タングルの主成分、タウ蛋白の変化とニューロン死の関連が示唆される。タウは主にニューロン内部でリン酸化による機能調節を受けながら、主要な細胞骨格であり細胞内輸送に重要な機能を果たす微小管構築の動的調節（重合・安定化）を行う。AD ニューロンではタウが高度にリン酸化される結果、ネガティブに調節される微小管から遊離したタウがユビキチン化・糖化などの修飾を受けて分解抵抗性となり異常凝集が加速され、神経変性が進行すると想定されている。タウの異常修飾・代謝から、タングル形成、神経細胞死に至る変性過程を理解するためには、タウ分子のリン酸化状態調節機構の細胞内部位や関連分子を明らかにし、その変化が細胞内信号伝達に及ぼす影響を解明する必要がある。

そこで不飽和脂肪酸や活性型 Rho により活性化されるキナーゼ PKN とタウとの関連を検討し、PKN が *in vitro* および *in vivo* においてタウ蛋白を直接リン酸化し、AD 脳ではタングル周囲に蓄積していることを明らかにした。免疫染色、共焦点レーザー顕微鏡、免疫電顕による解析で、PKN は正常ニューロン細胞質にある顆粒状構造に多く分布し、変性ニューロンでこの PKN 陽性顆粒はタングル周囲に移動し PKN がタングルに沈着していた。PKN のニューロン内再分布と細胞死との関連が示唆された。

最近タウの過リン酸化状態の原因として AD 脳内の脱リン酸化活性低下が示唆され、神経系に豊富で  $Ca^{++}$  濃度変化に鋭敏に反応する PP2B(CaN)の役割が注目された。2 種類の脳内アイソフォーム CaN- $\alpha$ 、CaN- $\beta$  に対する特異抗体によりヒト脳内分布を検討した結果、CaN- $\beta$  優位の減少を認めヒト海馬で両者は異なる分布を示して、タングル形成への CaN- $\beta$  関与が示唆された。

タウのリン酸化状態を調節する酵素を細胞内タングル周囲に局在化する細胞内顆粒の性質を解析した。PKN、PP2B とも多様なオルガネラに分布するものの、主として BiP 陽性の小胞体由来顆粒に蓄積、共存した。タウのリン酸化状態調節メカニズムには小胞体膜上の PKN、PP2B 局在機構が関与し、小胞体機能と関連する可能性が示された。