

氏 名	たか はし まき お 高 橋 牧 郎
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2557 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学位論文題目	Morphological and biochemical correlations of abnormal tau filaments in progressive supranuclear palsy (進行性核上性麻痺における異常タウ線維の形態学的生化学的解析)
論文調査委員	(主 査) 教 授 福 山 秀 直 教 授 林 拓 二 教 授 柴 崎 浩

論 文 内 容 の 要 旨

進行性核上性麻痺（以下 PSP）は四肢・体幹の筋固縮，垂直性眼球運動障害，皮質下性痴呆を呈する原因不明の神経変性疾患であり，病理学的にタウ陽性の線維性封入体が neuron（神経原線維変化：NFT），oligodendrocyte（coiled body），astrocyte（tufted astrocyte）に見られることが特徴である。微小管結合蛋白であるタウは，微小管の重合，安定化に関係する。ヒトでは C 末端にある微小管結合ドメインの繰り返し配列の数により，4リピートタウと3リピートタウが存在するが，PSP は皮質基底核変性症とともに4リピートタウオパチーの代表的疾患であり，病巣でタウは過剰リン酸化されていることが明らかにされている。タウ線維の形態学的特徴とタウ蛋白の組成，リン酸化の関連を明らかにするため，PSP 脳の単一種のタウ陽性細胞内封入体が見られる部位からタウ線維を抽出し，解析した。Coiled body が優位に見られる前頭葉および小脳白質由来の脳抽出画分には，直線状で表面が比較的平滑な径 14nm の線維が得られた。無数の tufted astrocyte が観察される尾状核および運動野皮質から抽出されたタウ線維は大部分が直線状で表面不整の径 22nm の線維であった。神経原線維変化（NFT）が豊富な傍嗅皮質および海馬では，アルツハイマー病で見られるような 80nm の間隔で規則的にらせん状によじれた径 24nm の線維が観察された。超微細形態上，これらの部位中では tufted astrocyte が優位な部位でもっとも多様な線維がみられた。すべての部位において抽出された線維は金コロイド標識された抗タウ抗体 PHF-1，AT8，Tau46 に陽性であった。Western blotting により，PHF-1 抗体陽性の2つのバンド（64KDa，68KDa）が全ての病変部位より検出されたサンプルで認められたが，NFT が豊富な部位ではさらに 62KDa のバンドが追加して得られた。また全ての抽出画分でさまざまな程度に 45-60KDa の Tau-1，Tau46 陽性バンドが認められたが，PHF-1 は陰性であり，非リン酸化タウの存在が示唆された。さらに臨床経過の長い例と短い例を比較した場合，必ずしも長期例の方が過剰にリン酸化を受けている傾向はなかった。これらのタウのリン酸化の多様性は全ての種のタウ陽性線維にみられることから，タウのリン酸化は線維性封入体の形態に明らかな影響をおよぼさないものと考えられる。PSP における3種の封入体は形態学的にも生化学的にも多様であるが，この多様性は病変の neuron，oligodendrocyte，astrocyte それぞれの細胞種におけるタウ蛋白の代謝の違いに起因しているものと考えられた。（1165字）

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

進行性核上性麻痺（PSP）は四肢・体幹の筋固縮，垂直性眼球運動障害，皮質下性痴呆を呈する神経変性疾患であり，病理学的に neuron，oligodendrocyte，astrocyte にタウ陽性の線維性封入体が見られることが特徴である。タウ線維の形態学的特徴とタウ蛋白の組成，リン酸化の関連を明らかにするため，PSP 脳の単一種のタウ陽性細胞内封入体存在部位からタウ線維を抽出し，解析した。Coiled body 優位の前頭葉および小脳白質からは直線状で表面平滑な径 14nm の線維が，tufted astrocyte 優位の尾状核および運動野皮質からは大部分直線状で表面不整の径 22nm の線維が得られた。神経原線維変化（NFT）優位な傍嗅皮質および海馬ではアルツハイマー病で見られる 80nm の間隔で規則的にらせん状によじれた径 24nm

の線維が観察された。抽出された線維はすべて金コロイド標識された抗タウ抗体 PHF-1, AT8, Tau46 に陽性であった。Western blotting により, PHF-1 抗体陽性の 2 つのバンド (64KDa, 68KDa) が全ての病変部位で認められたが, NFT が豊富な部位ではさらに 62KDa のバンドが得られた。また全てのタウ線維抽出画分で 45-60KDa の Tau-1, Tau46 陽性, PHF-1 陰性バンドが認められ, 非リン酸化タウの存在が示唆された。これらは全てのタウ線維画分にみられることより, リン酸化はタウ線維の形態には影響をおよぼさないものと考えられた。以上の研究は, PSP における neurou, oligodendrocyte, astrocyte の 3 種のタウ線維性封入体の形態学的・生化学的特徴の解明に寄与し, その多様性が病変の各細胞種におけるタウ蛋白の代謝の違いに起因している可能性を示唆し, タウオパチーの中での PSP の位置付け, タウ蛋白の組成の解明に寄与するところが多い。したがって, 本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお, 本学位授与申請者は, 平成14年12月9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け, 合格と認められたものである。(598字)