

タウ蛋白質の異常性と病態：脳神経病理  
Tau protein as an axonal cytoskeleton and a neuropathological hallmark

森 啓

大阪市立大学大学院医学研究科・脳神経科学

Hiroshi MORI, Department of Neuroscience, Graduate School of Medicine, Osaka City University

タウ蛋白質は微小管重合能促進能をもつ微小管結合蛋白 MAPs ファミリーのメンバーである。カルフォルニア大学 Kirschner 博士の発見から四半世紀が経ち、ゲノム塩基配列は確立したが、遺伝子発現調節と機能解析は未解決の部分が多い。タウ蛋白質が広く注目を集める理由は、アルツハイマー病の脳神経細胞内で異常凝集体として発見されたことによる。最近では、タウ蛋白質はアルツハイマー病だけでなく、痴呆症を示す脳疾患に広く同定されるようになって、疾患発症への普遍的なカスケードが示唆されてきている。異常凝集したタウ蛋白質をしめす脳疾患群を、「タウオパチー」と総称することが定義されるほどになった。本講演では、タウ蛋白質の異常がもたらす痴呆疾患の脳神経病理像について説明をする。さらに、その神経異常の分子背景について現在提唱されている学説とその問題点を紹介しつつ、タウ蛋白質研究の展望について考察を加える予定である。

タウ蛋白質の意義について、もっとも重要な点は 1997 年のワシントン大学 Schellenberg 博士らによる家族性パーキンソニズムを伴う前頭葉側頭葉型痴呆症 (frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17: FTDP-17) 家系における点突然変異の発見に集約されよう。アルツハイマー病がアミロイド老人斑とアルツハイマー神経原線維の 2 つの神経病変をしめす複雑系であるのに対し、FTDP-17 はタウ蛋白質単独で、痴呆症臨床像と神経病理像を同時に引き起こすのに十分な単純系であるといえる。つまり、1 つの変異が疾患発症にとって必要かつ十分条件となっていることが出発点になる。より単純化された系でのタウ蛋白質研究の知見が、アルツハイマー病痴呆症を理解することにも貢献すると期待される。

ヒトを含む多くの動物の発生・成長過程では、FTDP-17 遺伝変異と同様にタウ蛋白質のスプライシング変化が生じているが、痴呆症状を示す動物は見当らない。そもそもアイソフォームが複数存在すること、その遺伝子発現が変化する意義が不明のまま残されていることを認識しなければならない。タウ蛋白質の構造に注目すると微小管結合部位である 31 個のアミノ酸配列の繰り返し構造 (リピートドメイン) は MAPs に共通した特異な塩基性機能ドメインとなっていて、プロリンおよび酸性アミノ酸の多いドメインで取り囲まれている。FTDP-17 脳内では、この特異なリピート数が 3 回と 4 回繰り返ししたアイソフォーム (3 R-, 4 R-タウ蛋白質) の発現バランスが正常脳からシフトしている点が特徴になっている。もう 1 つの特徴は、タウ蛋白質のリン酸化である。リピートドメインを囲む前後に、Ser-Pro、Thr-Pro のリン酸化部位のクラスターがあるが、この領域でのリン酸化は、痴呆症脳に特異的であり、異常リン酸化と呼ばれている。この異常リン酸化酵素は Wnt シグナルの鍵分子である GSK3  $\beta$  であるが、痴呆症脳でのシグナル異常は証明されていない。なお異常リン酸化シグナルカスケードの意義については不明な点が多く緊急の課題として残されている。

【略歴】昭和 49 年阪大理卒、昭和 54 年東大院卒 (理学博士)、東大医助教授、東京都精神研室長を経て平成 10 年より大阪市大医教授 (脳神経科学講座)。ヒト疾患脳組織の分析から痴呆疾患の病因機構を探索。ブレインサイエンス財団、内藤記念科学振興財団、上原記念生命科学財団等より研究奨励受賞。