

29【D】1505

微小管構成成分としてのタウ蛋白質:正常な生理機能とその異常変化

Physiological role of tau as a microtubule-associated protein

○原田 彰宏¹(¹群馬大生体調節研究所)

タウ蛋白質をはじめとする微小管関連蛋白 (MAPs)は微小管に結合して微小管をポリマーの状態として安定化すると共に、微小管の間の架橋を形成して微小管を束にし、構造的に安定化する役割を果たす。

MAPs は特に神経の軸索や樹状突起の伸長、維持に重要と考えられている。その一つであるタウ蛋白質は軸索に多く含まれており、MAP2 は樹状突起に多く含まれるため、タウや MAP2 はそれぞれ軸索や樹状突起の伸長やその構造の維持に重要な役割を果たすと考えられている。特にタウについては、cDNA を非神経細胞に導入すると軸索様の突起を伸長する事や、タウのアンチセンスオリゴヌクレオチドの投与によって神経細胞の軸索伸長が抑えられる事から、タウは軸索の伸長に重要と考えられていたため、私は **knockout** マウスを作成しその解析を行った。するとタウ欠失マウスにおいては軸索内の微小管の本数の減少、つまり、軸索内の微小管の安定性が低下していることが明らかとなった。さらに急速凍結ディープエッチ法で軸索内を観察した所、軸索内の微小管の間の架橋の数が著しく減少しており、タウが軸索内の微小管の架橋を形成して、軸索を構造的に安定化するために重要な役割をしている事が示唆された。ところが、海馬初代培養神経細胞を用いて、軸索の伸長を調べた所、軸索が伸長している神経細胞の割合はタウ欠失細胞でも通常の細胞と違いが無い事が明らかとなり、タウ単独では軸索伸長にあまり重要ではないことが判明した。更に近年タウがヒトの遺伝性痴呆症 (FTDP-17) の原因遺伝子と判明したことから、タウ欠失マウスが神経学的、行動学的に異常を示す可能性が考えられたため、その解析を行ったところ、筋力の低下や、長期記憶の低下等このヒトの遺伝性痴呆症にも共通すると考えられる所見を示した。現在、タウ欠失マウスのみならず FTDP-17 で見られるタイプの変異型タウを導入したマウスの作成と解析も行っているところであり、これらの変異と病理変化、症状との関連を解析している所である。