

29【D】1715

加齢 Pin1-KO マウスが示唆した Pin1 によるタウ蛋白質のリン酸化および構造変化の防止 Aged Pin1-KO mouse suggests that Pin1 blocks phosphorylation and conformation changes of Tau

○内田 隆史^{1,2} (1 東北大学際セ,² 東北大学加齢研)

Pin1 は、タンパク質の Ser/Thr-Pro がリン酸化されると、この部分の構造を特異的に認識して、ペプチド構造をシスからトランスに異性化することで、タンパク質の構造と機能を変化させるプロリンイソメラーゼである。我々は、Pin1-KO マウスを作成して、その表現型を解析して、Pin1 の個体レベルでの機能解析を行ってきた。これまでに、Pin1 が P53 や cyclinD1 の発現や活性を制御して、癌の発生に関係することを示してきたが、今回は、脳の解析によって、Pin1 が、Tau の神経原線維変化(NFT)の阻害を行うことにより、アルツハイマー病(AD)などの神経変性疾患の発症を抑制する可能性があることを示した。健常人とAD患者の海馬と頭頂皮質での Pin1 の発現を調べると、Pin1 の発現量の高低は、NFT の起こしやすさと逆の相関関係にあり、Pin1が NFT を抑制していることを示唆していた。Tau は M 期にリン酸化される MPM2 蛋白質であり、10 数箇所の Ser/Thr-Pro を含んでいて、リン酸化されると、微小管の重合を促進できなくなる。Tau の 231Ser がリン酸化されると、そこに Pin1 が結合して、Tau の構造を変化させ、重合促進能を回復させる。Pin1-KO マウスの脳には過剰にリン酸化された変性 Tau が多く存在していたが、Pin1 が存在しないことによって Tau に対する PP2A などのホスファターゼ活性が低下していることが、その理由であった。Pin1-KO マウスが、AD の典型的な症状を示すかどうかについては、現在検討中である。