

[目的] アルツハイマー病 (AD) をはじめとする多くの神経変性疾患において、高度にリン酸化された tau の蓄積が認められる。近年、家族性パーキンソン病 (PD) において、神経細胞内への α -synuclein (α -SN) の蓄積と共にリン酸化 tau が認められることが報告された。そのため、 α -SN は tau のリン酸化の促進因子となることが考えられた。そこで本研究では、GSK-3 β による tau のリン酸化に対する α -SN の促進効果について解析した。

[結果と考察] [γ -³²P]ATP を用いた in vitro kinase assay により GSK-3 β による tau のリン酸化に対する α -SN の促進作用を解析したところ、 α -SN は GSK-3 β による tau のリン酸化を著しく促進した。また、抗リン酸化 tau 抗体による western blotting により、 α -SN は GSK-3 β による tau の Thr181 と Ser396 のリン酸化を促進した。さらに、SH-SY5Y 細胞を用いた解析により、 α -SN 過剰発現により tau の Thr181 と Ser396 のリン酸化が促進した。このことから、 α -SN は GSK-3 β による tau のリン酸化の促進因子となることが分かった。次に、 α -SN と GSK-3 β および tau との相互作用を GST-pull-down assay により解析した。その結果、 α -SN は GSK-3 β および tau と直接結合し複合体を形成することが分かった。また、この複合体形成には α -SN の NAC ドメインと acidic ドメインが必要であることも分かった。さらに、Hsp70 は、 α -SN による GSK-3 β と tau の複合体形成を抑制することで、 α -SN の GSK-3 β による tau のリン酸化促進作用を抑制することが分かった。以上の結果から、Hsp70 は α -SN 依存的な tau のリン酸化に対する抑制因子となることが示唆された。