



Hirotaka Yoshida Molecular Mechanism of Neurodegenerative Proteinopathy

タンパク質変性・凝集をともなう
神経変性疾患発症の分子機構

なぜタウの研究をするのか？

認知症の発症ならびに進行機序を解明するため、私がタウについて研究している理由は主に2つあります。

(1) タウの病理は認知症と深く関係する。

認知症を発症する病気にはアルツハイマー病、前頭葉側頭葉変性症などがあります。認知症患者の脳にはこれらの病気にすべて共通してタウというタンパク質が線維化し蓄積しています（タウの病理がみられると表現しています）。線維化したタウ（タウ線維）が蓄積し、認知症などの神経症を発症する病気をtauopathyタウオパチーといいます。アルツハイマー病が他のタウオパチーと異なる点は、タウの蓄積以外にアミロイドβというペプチドも蓄積していることです。

(2) タウ遺伝子変異は遺伝的に認知症を引き起こす。

遺伝する認知症も知られています。遺伝的にアルツハイマー病になる割合は人口の約5%ですが、前頭葉側頭葉性変性症になるのは35-50%です。このうち1/4の患者さんの遺伝子にはタウ遺伝子変異が認められます（図2）。そして前頭側頭葉性変性症にかかる患者さんの年齢を調べると、アルツハイマー病にかかる患者さんと比べ平均して10歳ほど若く認知症を発症することが知られています。

以上のように、タウは病理的にも遺伝的にも認知症と深く結びついていると考えられます。

Publications (selected)

- Yoshida H, Goedert M.** (2012) Phosphorylation of microtubule-associated protein tau by AMPK-related kinases. *J Neurochem.* 120(1), 165-176.
- Virdee K, Yoshida H, Peak-Chew S, Goedert M.** (2007) Phosphorylation of human microtubule-associated protein tau by protein kinases of the AGC subfamily. *FEBS Lett.* 581(14), 2657-2662.
- Spina S, Murrell JR, Yoshida H, Ghetti B, Bermingham N, Sweeney B, Dlouhy SR, Crowther RA, Goedert M, Keohane C.** (2007) The novel Tau mutation G335S: clinical, pathological and molecular characterization. *Acta Neuropathol.* 113(4), 461-70.
- Yoshida H, Goedert M.** (2006) Sequential phosphorylation of tau protein by cAMP-dependent protein kinase and SAPK4/p38δ or JNK2 in the presence of heparin generates the AT100 epitope. *J Neurochem.* 99(1), 154-164.
- Yoshida H, Craxton M, Jakes R, Zibae S, Tavaré R, Fraser G, Serpell LC, Davletov B, Crowther RA, Goedert M.** (2006) Synuclein proteins of the pufferfish *Fugu rubripes*: sequence and functional characterization. *Biochemistry.* 45(8), 2599-2607.
- Yoshida H, Hastie CJ, McLauchlan H, Cohen P, and Goedert M.** (2004) Phosphorylation of microtubule-associated protein tau by isoforms of c-Jun N-terminal kinase. *J. Neurochem.* 90(2), 352-358.
- Takao M, Ghetti B, Yoshida H, Piccardo P, Narain Y, Murrell JR, Vidal R, Glazier BS, Jakes R, Tsutsui M, Spillantini MG, Crowther RA, Goedert M and Koto A.** (2004) Early-onset dementia with Lewy bodies. *Brain* 127, 137-147.
- van Herpen E, Rosso SM, Serverijnen LA, Yoshida H, et al.** (2003) Variable phenotypic expression and extensive tau pathology in two families with the novel tau mutation L315R. *Ann. Neurol.* 54(5), 573-581.
- Yoshida H. and Goedert M.** (2002) Molecular cloning and functional characterization of chicken brain tau: isoforms with up to five tandem repeats. *Biochemistry* 41(51), 15203-15211.
- Allen B, Ingram E, Takao M, Smith MJ, Jakes R, Virdee K, Yoshida H, Holzer M, Craxton M, Emson PC, Atzori C, Migheli A, Crowther RA, Ghetti B, Spillantini MG, Goedert M.** (2002) Abundant tau filaments and nonapoptotic neurodegeneration in transgenic mice expressing human P301S tau protein. *J. Neurosci.* 22(21), 9340-9351.
- Yoshida H, Crowther RA, Goedert M.** (2002) Functional effects of tau gene mutations deltaN296 and N296H. *J. Neurochem.* 80(3), 548-51.
- Spillantini MG, Yoshida H, Rizzini C, Lantos PL, Khan N, Rossor MN, Goedert M, Brown J.** (2000) A novel tau mutation (N296N) in familial dementia with swollen achromatic neurons and corticobasal inclusion bodies. *Ann. Neurol.* 48(6), 939-43.

はじめに

認知症を発症する患者さんの脳神経細胞にはタウとよばれるタンパク質の蓄積がみられます。タウは神経細胞が正しく機能し情報を伝達できるように細胞の形を維持するはたらきをしています。しかし、認知症患者さんの神経細胞内では病気の進行にともないリン酸化とよばれる修飾を多くうけ、線維状の形態で蓄積しているタウ（タウ線維）が多く観察されるようになり、結果として神経細胞が変性・消失すると考えられます（図1）。このようなタウの病気の進行に伴う変化を抑えることで認知症発症と進行を防ぐことが可能と考え、タウを標的とした抗認知症治療・予防薬ならびに治療法の開発を目指しています。

パーキンソン病など運動機能に異常のみられる神経変性疾患でも特定のタンパク質が神経細胞内に蓄積することもしられています。これらの病気は特定のタンパク質が蓄積する共通点があるのでproteinopathyプロテインオパチーと総称されます。

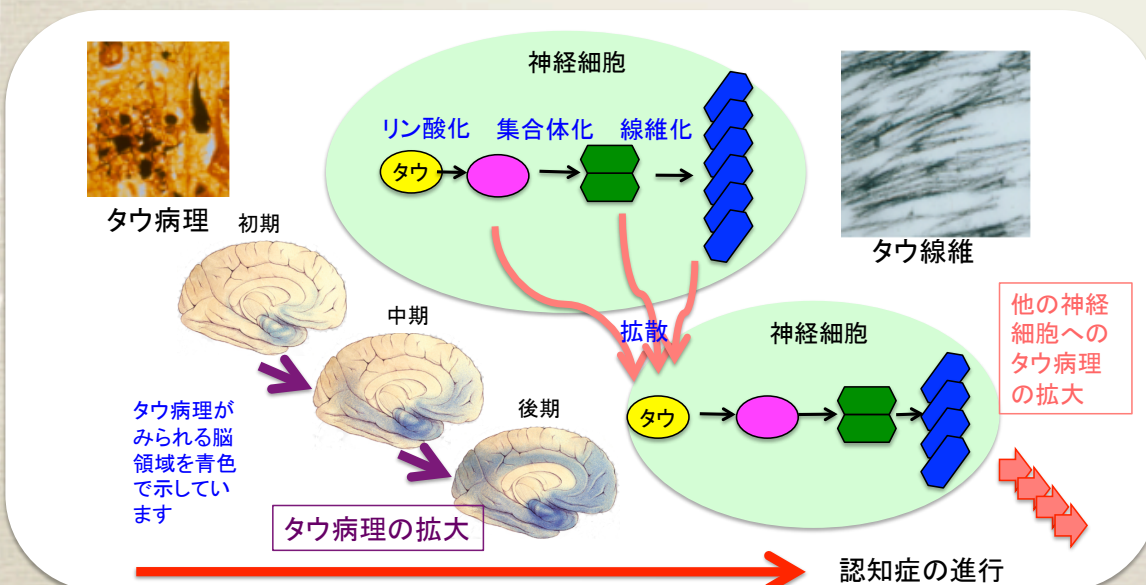


図1 認知症の進行にともなうタウの分子ならびにタウ病理の変化

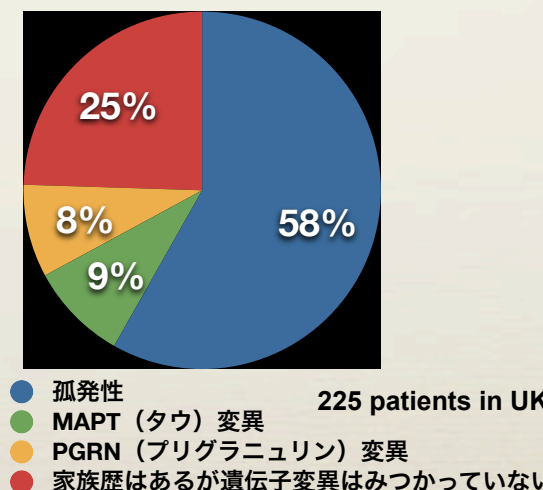


図2 前頭側頭葉変性症における
MAPT (タウ) 遺伝子変異の頻度

ご指導・ご支援・ご協力いただいている皆様ありがとうございます。