

# CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

## タウとアミロイドを理解するためのシ ステム的アプローチ

分子基盤研究部 病態モデル動物解析室

木村 哲也 室長

平成 23 年 10 月 13 日(木) 午後 4 時 00 分～

研究所 2 階 会議室

アルツハイマー病の形成において、その病理学的所見から考えて、タウタンパクと $\beta$ アミロイドタンパクの重合と沈着が重要な役割をもつことは間違いない。ヒトの脳における2つのタンパクの重合沈着過程は、平均的にみて数十年のギャップがあることから、2つの独立した過程と想像できる。しかしながら、これらの物質が何故ヒトの脳神経系で重合沈着するのかは全く判っていない。そもそも神経系で2つのタンパクが生理状態でどのような役割を果たしているのかが理解されないことに大きな問題がある。

$\beta$ アミロイドに関する最近の知見は、シナプスの調節機構の一部を担っている物質である可能性を示す。吉池等は $\beta$ アミロイド過剰発現マウスを調べて神経伝達物質レセプターのバランスが変化していることを示し、これがシナプスにおけるレセプターバランスの制御に関わる可能性を示した。さらに、最近の報告ではシナプス前膜からのトランスミッターの放出量を制御していることが報告された。ホメオスタティック可塑性の議論は、 $\beta$ アミロイド過剰発現系におけるシナプスバランスの変化を説明する。Mucke等のグループは $\beta$ アミロイド過剰発現マウス脳が癲癇様の活動を起こしやすい性質を持つ事を示した。このことも(原理的には)シナプス伝達物質レセプターのバランスが変化し、システムとしての安定性が低下したことで説明される。

癲癇時に起こる低い周波数帯域の周期的神経活動( $< 2\text{Hz}$ )は一般的にグルタミン酸シナプスの長期的抑圧(LTD)を起こす活動であり、実際、癲癇によって大域的なグルタミンレセプターの消失がおこることが知られている。我々は、この過程にタウが関与すると考え、タウノックアウトマウスを用いてタウがどのようにシナプス可塑性と関わるかを調べた。結果として海馬LTDの形成にはタウが必須であることが示され、上の仮説が支持された。さらに、タウの構造修飾によるLTPの抑制の可能性も示され、アミロイドマウスにおけるLTP抑制のメカニズムの1つと考えられた。これらの研究結果はアミロイドとタウの間には脳のシステム構成に依存した緩い因果関係があることを示唆している。