

Title	人脳の老化に関する生化学的研究 : とくに痴呆患者および老人の脳水溶性蛋白の変化について
Author(s)	播口, 之朗
Citation	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32010
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	播 口 之 朗
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 4 1 9 2 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 3 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	人脳 <small>の</small> 老化 <small>に</small> 関する <small>生</small> 化学的 <small>研</small> 究 —とくに痴呆患者および老人の脳水溶性蛋白の変化について—
論文審査委員	(主査) 教 授 金子 仁郎 (副査) 教 授 西川 光夫 教 授 垣内 史朗

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

初老期痴呆に属するアルツハイマー病や老年痴呆では、重篤な痴呆症状とともに神経原線維変化や老人斑で代表される特徴的な脳の病理学的変化がみられる。これらの変化の軽度ものは正常老人の脳でも高頻度に見出される。したがって、これら痴呆での脳病変は生理的にみられる脳の老人性変化が急激かつ高度に発現したような形態をとるところから脳老化の研究モデルの一つとしてとりあげよう。本研究は痴呆や老化過程での脳蛋白の量的変動や質的变化を脳の病理組織学的変化との関連において検討することにより脳老化の発現機序解明への手掛かりをうることを目的としている。

〔方法ならびに成績〕

- 1) 老人、痴呆患者の脳における総蛋白量と水溶性蛋白量：脳水溶性蛋白は加齢にともなう変動をほとんど示さないがアルツハイマー病 (Alz病)、老年痴呆、ピック病では著明に減少しており、総蛋白量に対する比率も低下している。
- 2) 加齢にともなう脳水溶性蛋白の電気泳動パタンの変化：青壮年者脳の水溶性蛋白を 7.5% ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (PA電気泳動) で分析すると、蛋白は amido black で明瞭に染色される 11本の major bands に分離され、これらの bands を陽極側から B-1, B-2, ……、B-11 と名づける。発育、老化に関連して、B-5 の位置 (血清アルブミンの位置) より陽極側に泳動される二種の蛋白 (B-2, B-4) の変動が著しい。とくに B-4 の変動が著明で生後 7 ヶ月までほとんど証明されず、年令とともに次第に増加して 10 才頃にほぼ青壮年水準に達する。青壮年期には一定の水準を保つが、老年期には再び減少する傾向を示す。B-2 も同様の傾向を示すが、その変動は B-4 程

顕著ではない。

3) 痴呆脳の水溶性蛋白の電気泳動パターン：Alz病，老年痴呆，ピック病ではB-2，B-4が完全に消失しているか，ほとんど消失しているのが特徴的である。またこれらの痴呆ではB-3も減少傾向を示す。

4) B-2，B-4蛋白の局在：B-2，B-4はともに中枢神経系に特異的高濃度に存在する。青壮年者では大脳皮質各部でほとんど差が認められないが，老人では後頭葉など二，三の脳葉でB-2，B-4が減少する傾向を示す。グリオーマ組織のB-2，B-4含量は著明に低く，これらの蛋白が神経細胞に由来することを示唆している。B-2，B-3，B-4は細胞内成分のうち核画分には存在しない。

5) B-2，B-4蛋白の化学的性状

a) B-4蛋白：分子量52,000~55,000。7.5%PA電気泳動ではアルブミンより僅かに陽極側に移動する。アミノ酸分析では酸性アミノ酸の含量が多く，極性度は48.3%を示し，neurotubule蛋白(tubulin)のアミノ酸構成と酷似している。tubulinと特異的に結合して沈澱することが知られているvinca alkaloidを脳水溶性蛋白と反応させると，B-4のみが特異的に結合する。さらにSDS-PA電気泳動で，B-4と精製したtubulinが同じ位置に移動することなどからB-4はtubulinである可能性が高い。

b) B-2蛋白：分子量41,000~43,000。PA電気泳動では血清プレアルブミンよりやや陰極側に移動する。アミノ酸分析ではB-4よりも酸性の性状を呈し，極性度(60.5%)，アミノ酸構成はneurofilament蛋白に類似する。

6) 痴呆脳におけるB-2，B-3，B-4蛋白の存在様式

a) B-2，B-3，B-4蛋白の解離性の変化：Alz病脳，老年痴呆脳の水溶性画分あるいは不溶性画分をsodium dodecyl sulfate (SDS)，2-mercaptoethanol (2-ME)，ureaなどで可溶化したのち電気泳動をおこなうと，いずれの画分でもB-2，B-3，B-4が明瞭に認められるようになる。このことは痴呆脳ではB-2，B-3，B-4の大部分が正常状態よりも解離し難い状態に変化しており，かつSDS，2-ME，ureaなどの界面活性剤や変性剤で解離されるような形の会合体あるいは複合体として存在していることを示唆している。

b) 神経原線維変化(NF変化)とB-2，B-3，B-4蛋白の関係：NF変化と比較的特異的に結合する蛍光物質thioflavin-Sを痴呆脳の水不溶性画分と反応させたのち，これを蔗糖密度勾配法で分画すると，1.6~2.0M蔗糖層の境界にある画分はとくに蛍光が強く痴呆脳にのみ出現する特異的な画分であり，蛍光顕微鏡および電子顕微鏡でこの画分が多量のNF変化を含むことが証明された。この画分をSDS，2-MEで可溶化したのち，SDS-PA電気泳動に供すると，B-2，B-4はとくに高濃度に認められ，濃度は低いがB-3も認められる。以上のことから形態学的にNF変化として観察されるものは異常な変化をきたした複数の酸性水溶性蛋白によって構成されていると推測される。

〔総括〕

① アルツハイマー病，老年痴呆などの痴呆脳においては水溶性蛋白量が著明に減少しており，水溶

性蛋白の電気泳動パターンに著しい変化が生じている。同様の变化傾向が正常老人脳においても見られることから痴呆脳と正常老化脳の蛋白変化に質的に同種の過程が存在することが示唆される。

② 老化脳や痴呆脳では、脳に特異的高濃度に存在するB-2, B-4蛋白と名づけた酸性水溶性蛋白が著明に減少する傾向がある。これらの蛋白は痴呆脳の神経細胞質内で異常な会合体あるいは複合体を形成し、解離しがたい状態として存在しており、ひいては神経原線維変化のような特徴的な病理学的変化を構築するものと推測される。

③ 近年、神経系における繊維性蛋白の機能、とりわけneurotubuleのaxoplasmic transportにおける機能の重要性が注目されており、本研究で示されたB-4蛋白(おそらくneurotubule蛋白)などの酸性水溶性蛋白の性状の変化は老人や痴呆患者の脳機能低下の発現に重要な意義をもつものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文はアルツハイマー病や老年痴呆などの痴呆脳の蛋白には正常老人脳と同質の変化が量的に著しく高度に生じており、とくに脳に特異的高濃度に存在するB-2, B-4と名づけた酸性水溶性蛋白が神経細胞原形質内で解離しがたい異常な会合体あるいは複合体を形成していること、およびこの変化が病理学的に脳の特徴的な老人性変化の一つである神経原線維変化に対応する生化学的所見であることを示した。

本論文は従来専ら形態学的に観察されていた脳老化過程の生化学的側面を具体的に示した点に獨創性と価値がある。