

Title	Involvement of endoplasmic reticulum stress in tauopathy
Author(s)	阪上, 由香子
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59830">https://hdl.handle.net/11094/59830</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

【81】

氏 名	阪 上 由 香 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 9 0 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	Involvement of endoplasmic reticulum stress in tauopathy. (タウオパチーにおける小胞体ストレスの関与について)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 武 田 雅 俊 (副査) 教 授 島 田 昌 一 教 授 片 山 泰 一

#### 論 文 内 容 の 要 旨

##### 〔 目 的(Purpose)〕

Tauopathyは神経細胞やグリアに異常リン酸化tauの蓄積を伴う病態の総称で、アルツハイマー病(AD)はtauopathyの側面も持つ。ADの病態過程として広く受け入れられているアミロイドカスケード仮説ではタウ蛋白の異常蓄積はアミロイド蛋白蓄積の下流にあるとされる。しかし、frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17

(FTDP-17)の発見により、変異タウ自体が直接神経変性を起こすことが分かった。タウの神経変性への関与は大きいと考えられ、taupathologyに基づく治療法開発も必要と考えられている。これまで我々は、小胞体(ER)ストレスがADの発症に影響することを報告してきた。また、剖検脳においてERストレスがADやtauopathyと関連することを示す報告もある。しかし、ERストレスとtauopathyの関係について、そのメカニズムは分かっていない。本研究では、ERストレス下における総タウ蛋白の発現・分解を検討し、tauopathyの病態解明を行うことを目的としている。

#### 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

神経培養細胞において、グルコース除去または薬剤によるERストレス負荷で、内因性の総タウ蛋白の発現は、eukaryotic translation initiation factor 2 subunit  $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ )のリン酸化と並行して有意に増加した。マウス胎児大脳皮質から採取したprimary cultured neuronにおいても、ERストレスを負荷すると、内因性の総タウ蛋白の発現は増加した。ERストレスにより、タウ蛋白の転写に明らかな違いはなく、5' UTRの有無によるタウ蛋白の翻訳上昇は認めなかった。Pulse-chaseでは、ERストレスによりタウ蛋白の分解は20%遅延していた。免疫沈降では、ERストレスによりタウのユビキチンE3ライゲースであるcarboxyl terminus of Hsc70-interacting protein (CHIP)とタウの結合が減少していた。

#### 〔総括(Conclusion)〕

ERストレスにより総タウ蛋白は増加するが、そのメカニズムは、ERストレスによりタウとCHIPとの結合が低下し、ubiquitin-proteasome系でのタウの分解が遅延したためと考えられる。ERストレスによる総タウ蛋白の増加はtauopathyの発症や病態進行に関与している可能性があり、ERストレスのマネージメントはtauopathyの予防・治療に重要と考える。

### 論文審査の結果の要旨

Tauopathyは神経細胞やグリアに異常リン酸化tauの蓄積を伴う病態の総称で、アルツハイマー病(AD)はtauopathyの側面も持つ。ADの有力な病態仮説であるアミロイドカスケード仮説ではタウの異常蓄積はアミロイド蓄積の下流とされる。Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17)の発見により、変異タウが直接神経変性を起こすことが分かり、タウの神経変性への関与は大きいと考えられている。先行研究で、小胞体(ER)ストレスとADやtauopathyとの関連が報告されているが、その機序については不明である。本研究では、神経培養細胞またはprimary cultured neuronにおいて、ERストレスにより内因性総タウ蛋白の発現が増加することを示し、ERストレスがタウ蛋白上昇の上流となりえることを明らかにした。その機序については、ERストレスによりタウとタウのubiquitin E3 ligaseであるcarboxyl terminus of Hsc70-interacting protein (CHIP)との結合が低下することを示し、ubiquitin-proteasome系でのタウの分解が遅延するためと考察している。ERストレスによる総タウ蛋白の増加はtauopathyの発症や病態進行に関与している可能性があり、その機序の解明は、tauopathyの予防・治療に重要と考えられ、博士(医学)の学位授与に値する。