

論 文 要 旨

Aberrant accumulation of ErbB4 in progressive supranuclear palsy
(進行性核上性麻痺における ErbB4 の異常蓄積)

関西医科大学神経内科学講座
(指導：日下 博文 教授)

村 上 綾

【研究目的】

タウオパチーは、異常リン酸化タウタンパク質がニューロン内及びグリア細胞内に蓄積する疾患である。蓄積するタウのアイソフォームは疾患で異なり、微小管結合部位のリピート数が異なる。(アルツハイマー病 (AD) ; 3 リピート (R)タウ+4R タウ、進行性核上性麻痺 (PSP)・大脳皮質基底核変性症 (CBD) ; 4R タウ、Pick 病 ; 3R タウ)。

ニューレグリン-1 (NRG-1) は、Epidermal growth factor (EGF) 様ドメインをもつ成長因子で神経発生、神経伝達、シナプス可塑性において重要な役割を担うことが知られている。ErbB4 は、EGF receptor(EGFR)サブファミリーに属する受容体型チロシンリン酸化酵素であり、リガンドである NRG-1 と結合すると、ErbB1、2、3、4 とホモあるいはヘテロに二量体化し、自己リン酸化を介して PI3-Akt、Ras-MAPK といった下流シグナリングを活性化する。この活性化は、シナプスの形成・可塑性、神経細胞活動、軸索の成長に重要であることが知られている。これまでに、AD を含む多くの神経変性疾患で NRG-1/ErbB4 シグナル異常が報告されている。異常リン酸化タウが蓄積する AD の報告から、NRG-1/ErbB シグナル異常が PSP の病態にも関わっていることが推測され、PSP において NRG1 および ErbB ファミリータンパク質の発現が変化しているか否かを明らかにすることを目的とした。

【研究方法】

当施設において、剖検をおこなった PSP 患者 10 例および対照患者 6 例を対象とした。中脳黒質、基底核、視床下核、海馬および前頭葉の剖検組織から作成したホルマリン固定パラフィン包埋標本を 7 μ m の厚さに薄切し、NRG-1 抗体、ErbB1 抗体、ErbB2 抗体、C 末端 ErbB4 抗体、N 末端 ErbB4 抗体を用い、免疫組織化学法を施した。さらに、C 末端 ErbB4 抗体とリン酸化タウ抗体を用いて蛍光二重染色および電子顕微鏡観察をおこなった。

【結果】

C 末端 ErbB4 は、対照患者のニューロンの細胞質と核内で核膜近傍に存在していたが、PSP 患者のニューロンの核には観察されなかった。また、PSP 患者では、リン酸化タウタンパク陽性の封入体である神経原線維変化、tuft-shaped astrocytes、coiled bodies、threads が、C 末端 ErbB4 抗体に対して陽性を示した。C 末端 ErbB4 抗体およびリン酸化タウ抗体の二重免疫蛍光染色および電子顕微鏡分析では、神経細胞および神経膠細胞のリン酸化タウ陽性封入体において、C 末端 ErbB4 およびリン酸化タウの共局在が観察された。NRG1、ErbB1、ErbB2、および N 末端 ErbB4 の染色性はコントロールと PSP 間で細胞内局在に差はなく、これらのタンパク質は、ニューロンの細胞質に局在していた。

【考察】

今回の研究は、C 末端 ErbB4 がリン酸化タウ陽性封入体に異常に蓄積していたこと、およびニューロンの核内での染色性が PSP 患者では観察されなかった

ことを初めて示した。ErbB4 には、受容体切断による特徴的なシグナルが存在する。ErbB4 は、選択的スプライシングにより膜近傍領域 (JM-a, JM-b) と細胞質領域 (CYT-1, CYT-2) にそれぞれ 2 つのアイソフォームが存在する。JM-a アイソフォームは、TNF-alpha converting enzyme または γ -セクレターゼによって切断され、ErbB4 の C 末端側の細胞内ドメインである 4ICD に変換されて核に移行しシグナルを伝達する。今回、PSP において分析した全ての領域において、C 末端 ErbB4 タンパク質の染色性は増加したが、N 末端 ErbB4 の染色性はコントロールと変わらないことが明らかになり、また、PSP における神経細胞の核の C 末端 ErbB4 免疫染色性が減少した点からは、PSP において 4ICD の細胞内トランスポートやシグナル伝達に変化をきたしている可能性が考えられ、今回の結果は、NRG1 / ErbB4 系が PSP の病態に関与している可能性が示唆するものである。