

【目的】 アルツハイマー型認知症、パーキンソン病、ハンチントン病等、脳の広範囲で神経細胞の変性が進行する疾患があり、それぞれの疾患に対応する原因タンパク質が近年特定されてきている。アルツハイマー型認知症に関与する $A\beta$ やリン酸化 Tau をはじめ、パーキンソン病に関与する α -synuclein、ハンチントン病に関与するポリグルタミン鎖が伸長した Huntingtin 等が挙げられる。しかしながら、これらの異なる疾患原因タンパク質によって引き起こされる神経変性の病態機序の共通性または相違性についてほとんど理解が進んでいない。本研究では、モデル生物のショウジョウバエを用いて、神経変性の進行を疾患間で比較をすることによって、神経変性の共通性と相違性を見いだすことを目的とした。

【方法】 ショウジョウバエの脳内のキノコ体という特異的な神経組織で蛍光タンパク質と共に神経変性疾患原因因子である Tau、 α -synuclein、Huntingtin を発現させ、経時的に樹状突起、軸索で起こる神経変性を記載した。

【結果】 アルツハイマー型認知症に関与する病気型 Tau は長期的な発現により、軸索が矮小化する表現系が確認された。しかし、樹状突起は異常な構造を取ることは確認されなかった。パーキンソン病の原因因子である α -synuclein においては、軸索及び樹状突起の構造異常は見られなかった。これは、 α -synuclein がショウジョウバエではホモログが存在しないため細胞への毒性が効果的でなかった可能性が示唆された。ハンチントン病に関して、ポリグルタミン化していないヒト Huntingtin では6週間後でも軸索及び樹状突起に構造異常が認められなかった。一方で、ポリグルタミン化した Huntingtin では軸索は1週間後では異常が見られなかったものの、6週間後では軸索の矮小化が観察された。

ショウジョウバエモデルを用いて、個体・細胞・分子レベルで神経変性疾患の全体像を理解する

