

2012 - 6 - 2 : マウスの脳

安全性病理 亀位徹 (和歌山県)

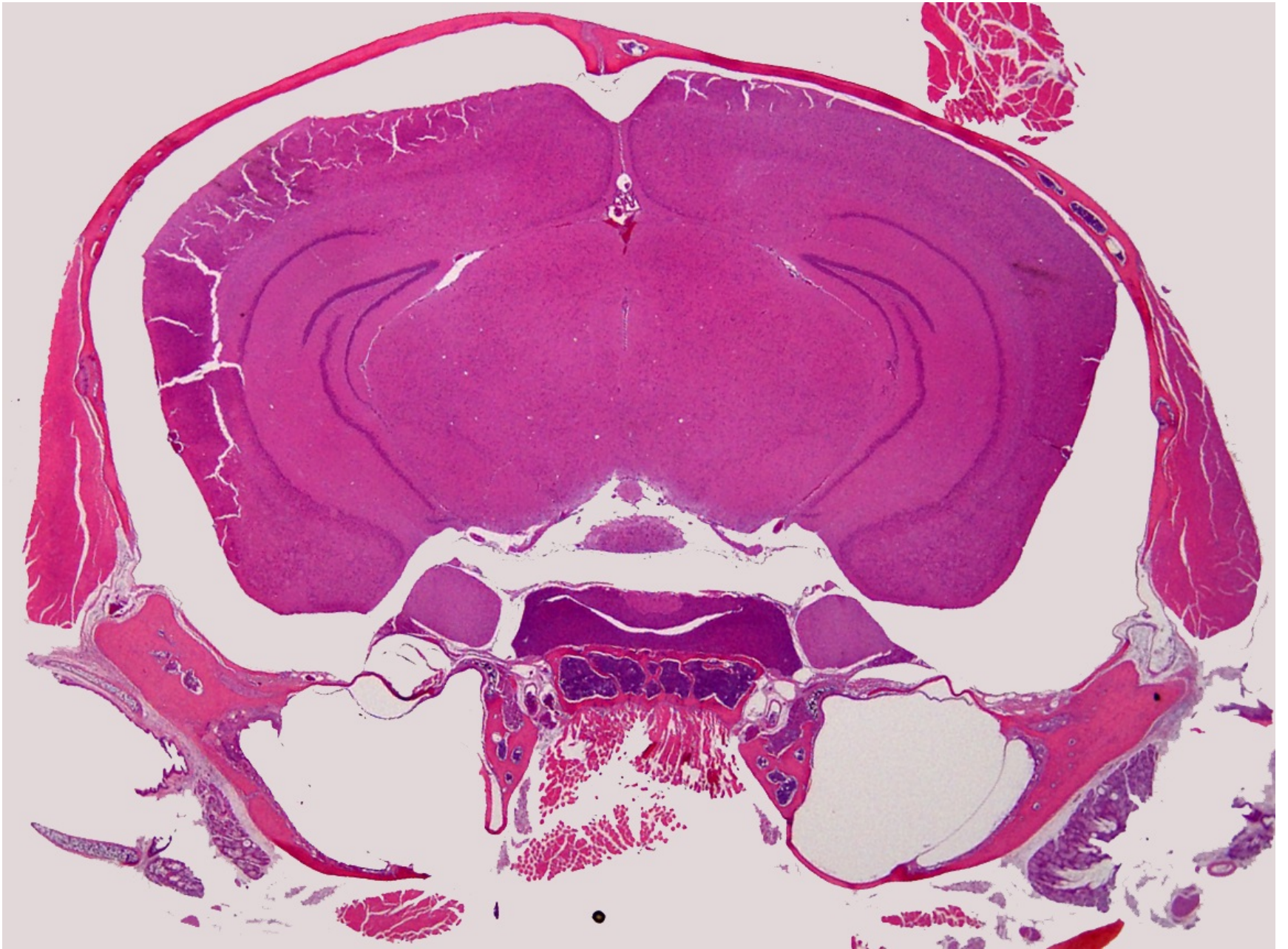
提出機関: 3つの機関による比較病理学の研究所 (Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre, Weill Cornell Medical College, The Rockefeller University)

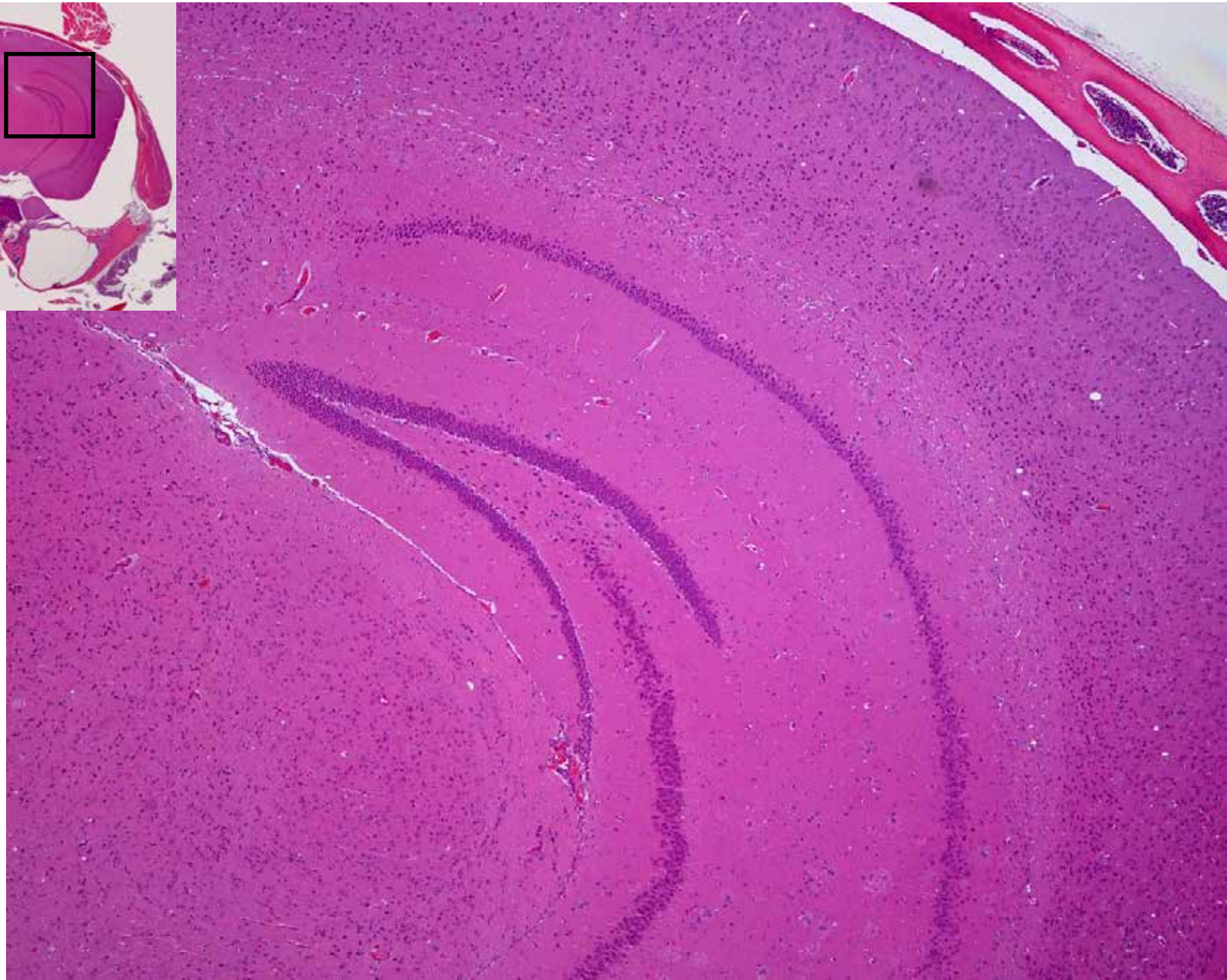
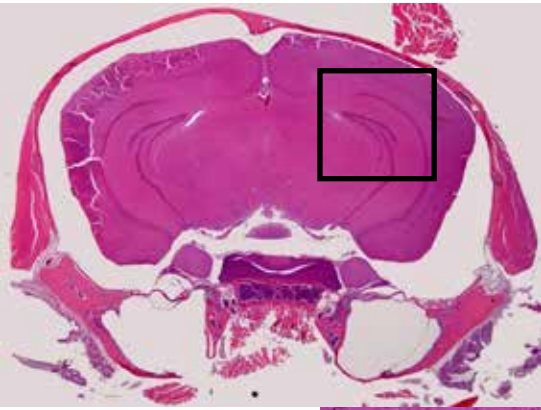
患畜: マウス (*Mus musculus*) , メス , 8か月齢

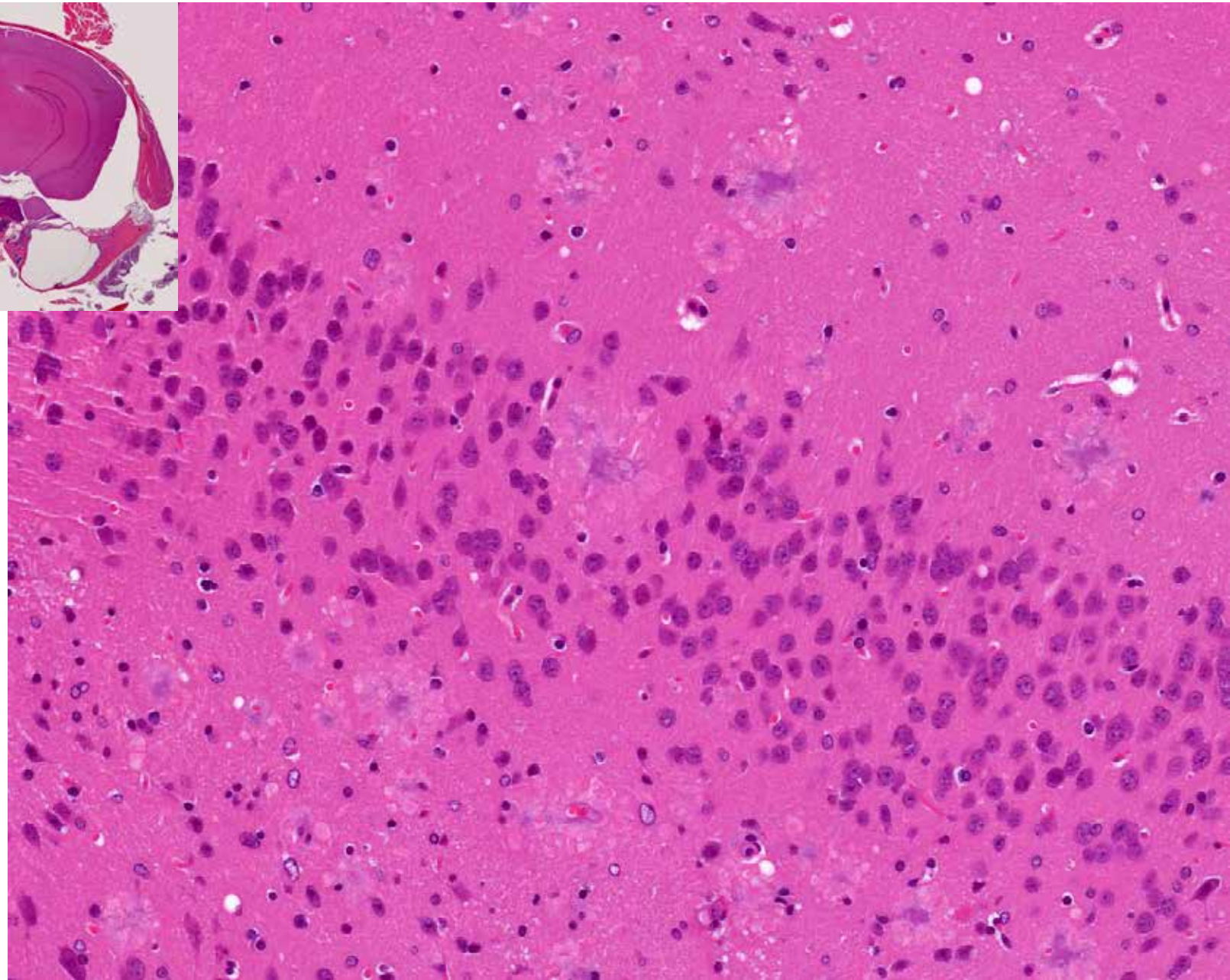
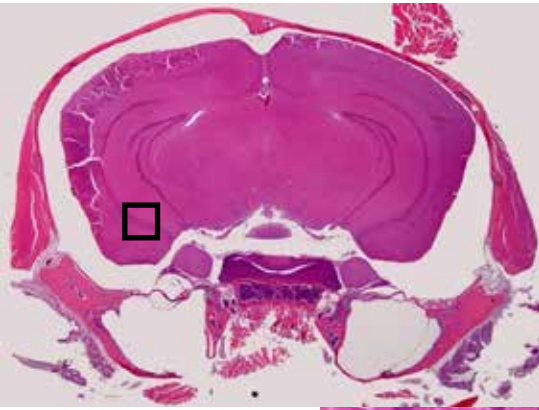
マウスの系統: B6.Cg-Tg(APP^{Sw}FILon, PSEN1*^{M146L}*^{L286V})6799Vas/Mmjax またの名を5XFAD and Tg6799という。ヒトの家族性アルツハイマー病に関係する2つの突然変異遺伝子 (APP695, PS1) を過剰発現するように仕組んだマウス。2か月でアルツハイマー病のアミロイド病変の老人斑を作る。

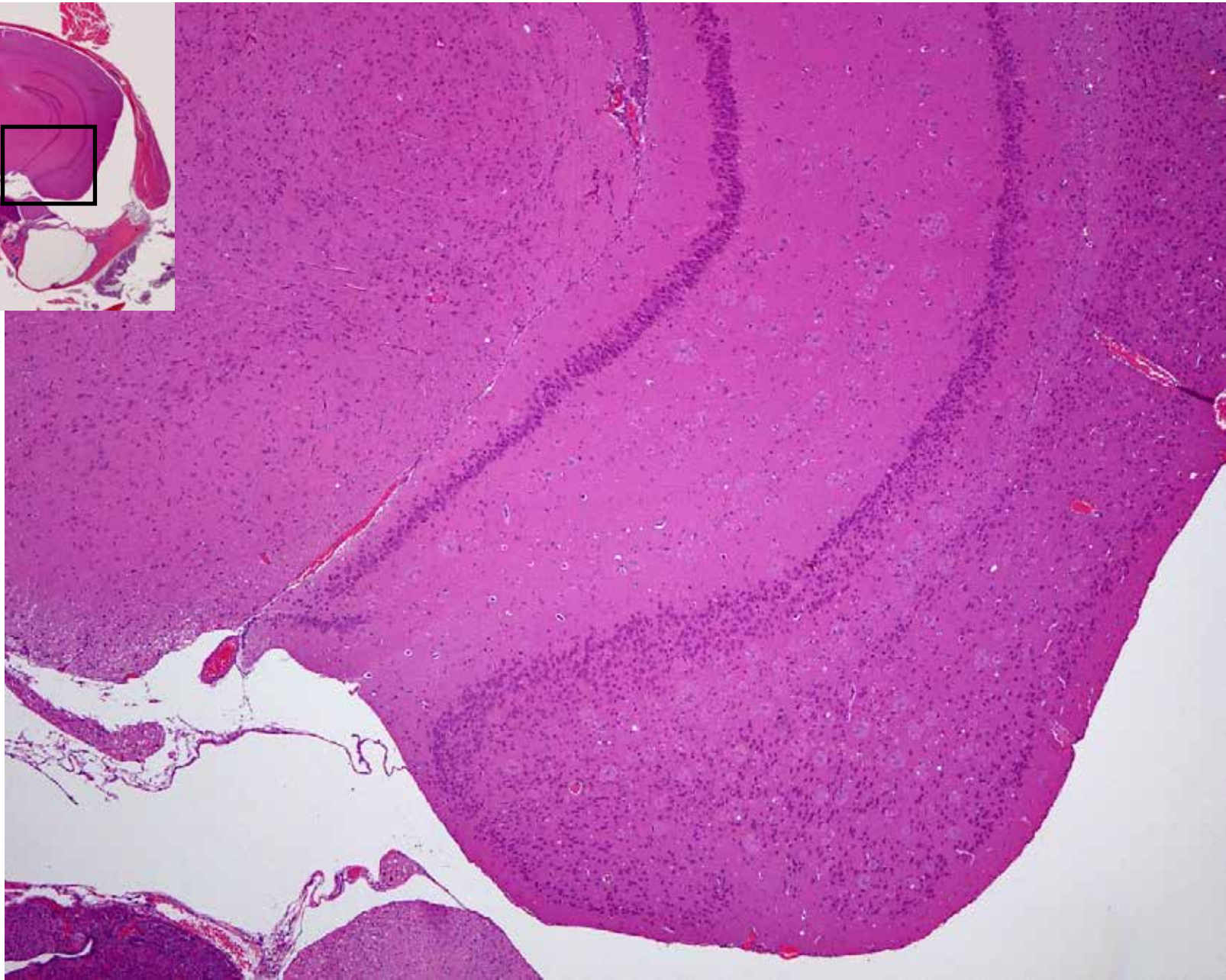
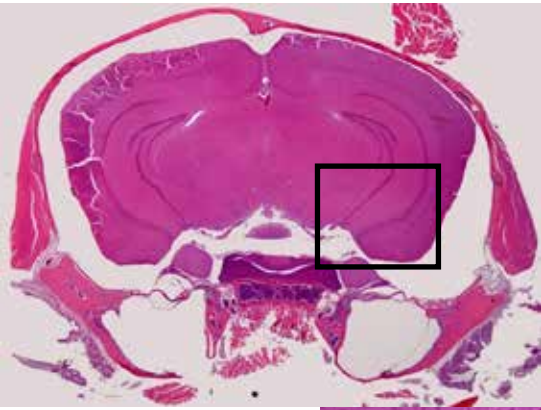
病歴: 新薬の実験のための対照群のマウス。新薬の媒体だけを皮下注射した。新薬の評価の為に組織病理学的検査やその他検査を実施した。

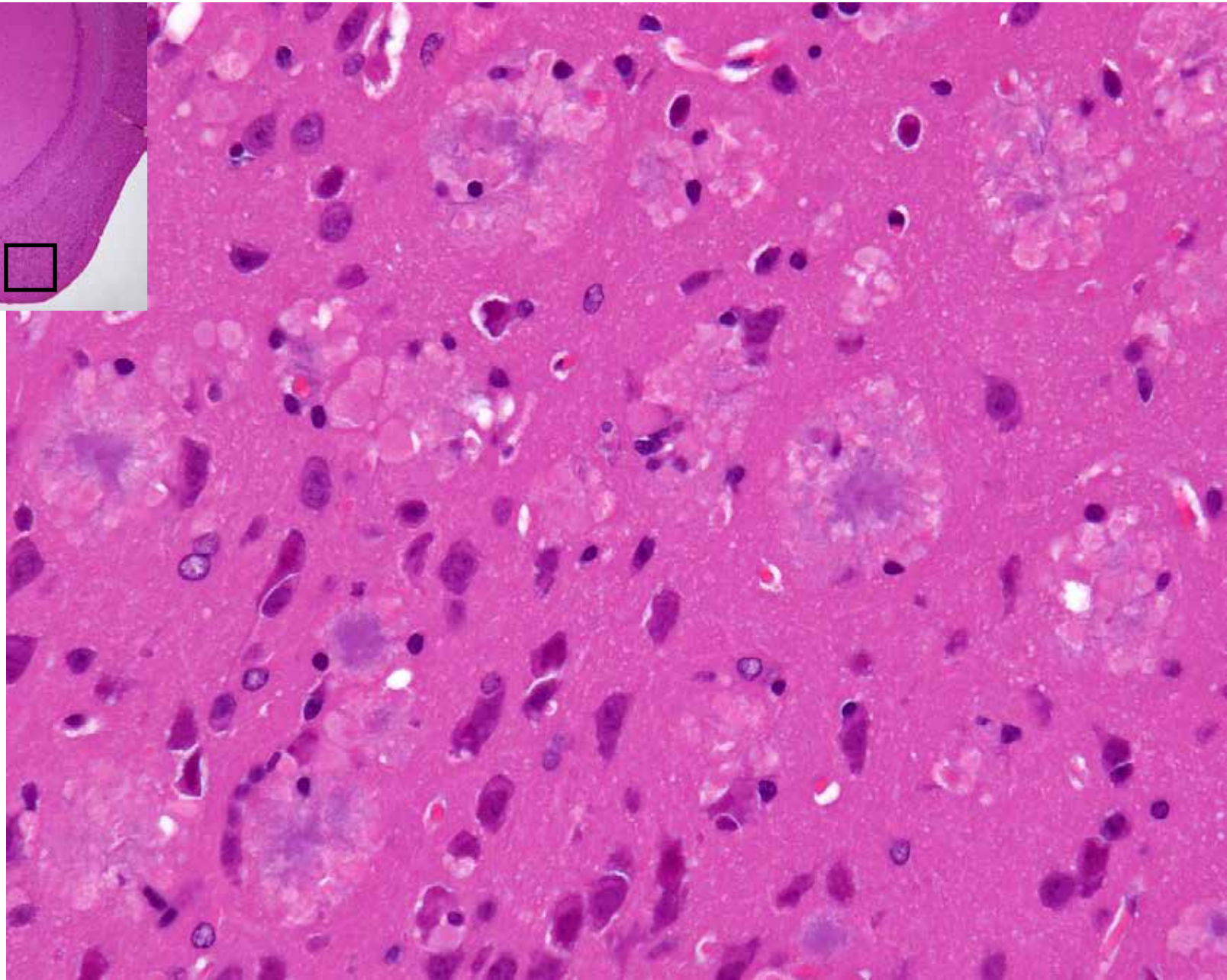
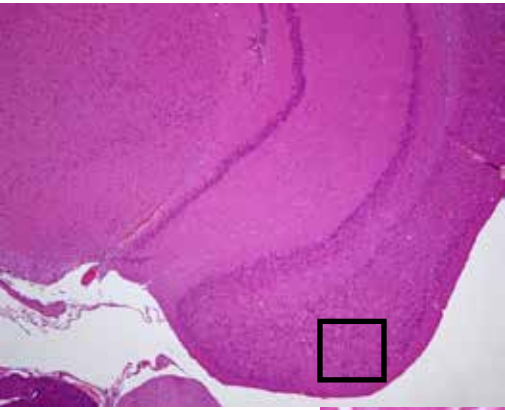
肉眼所見: 特に異常なし。

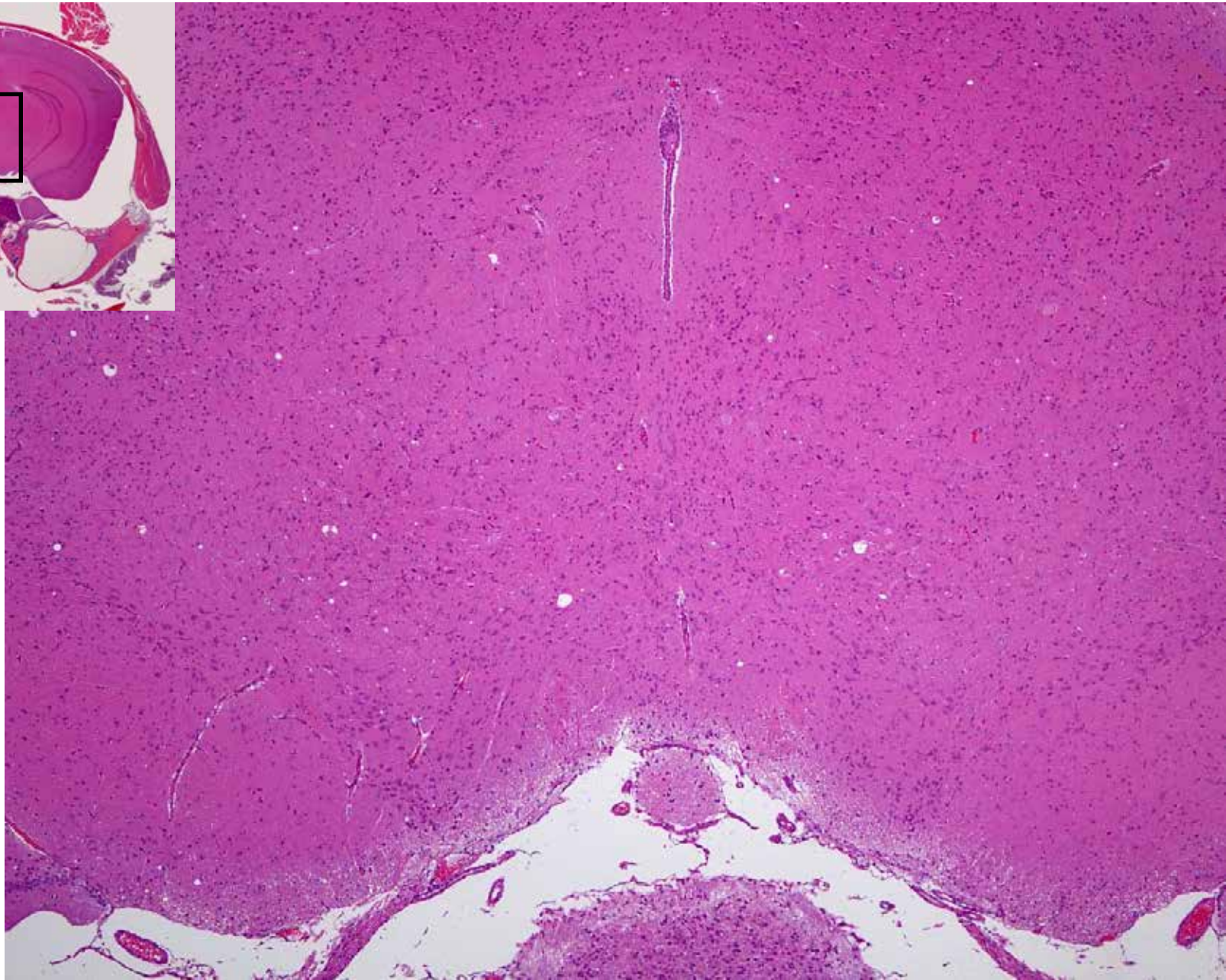
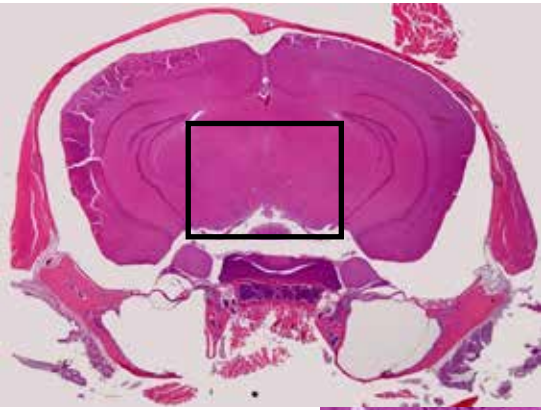


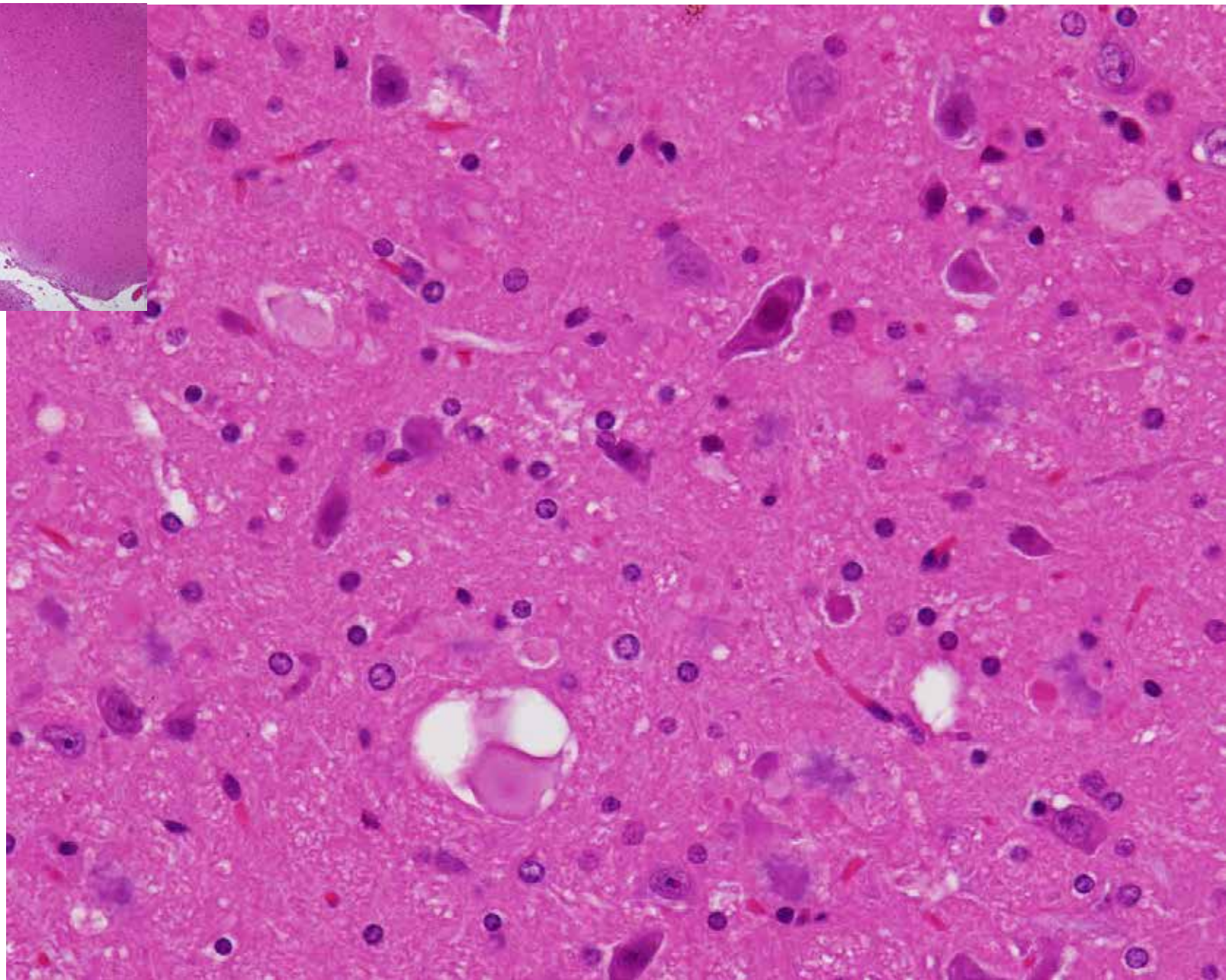
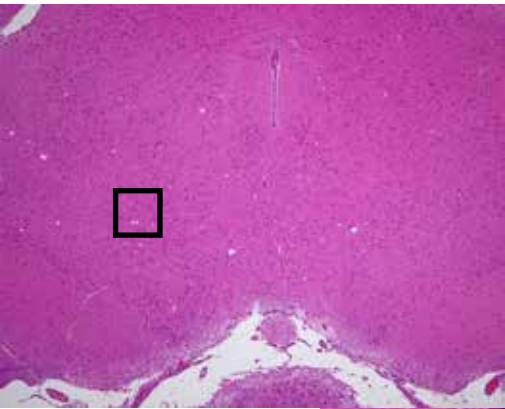


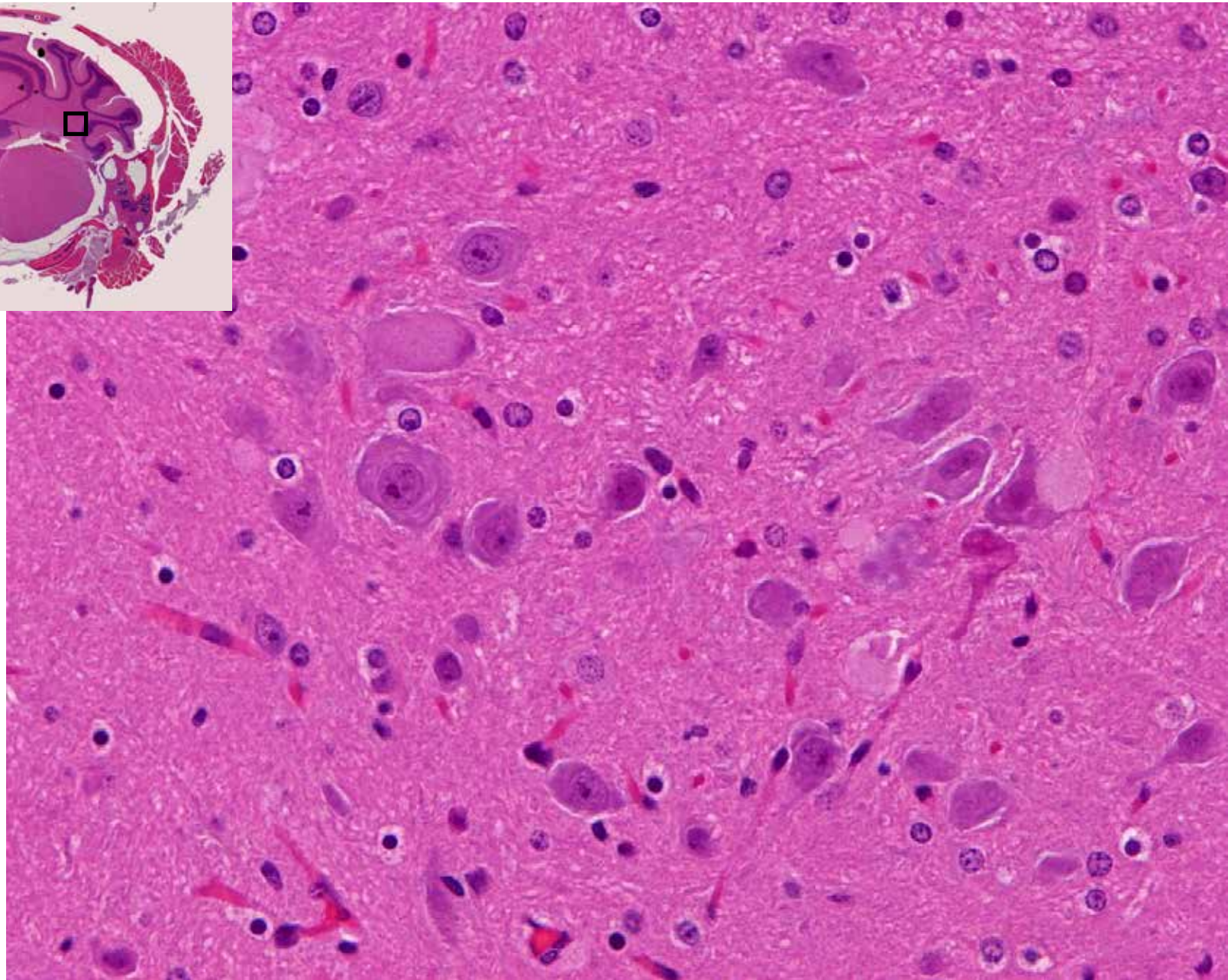
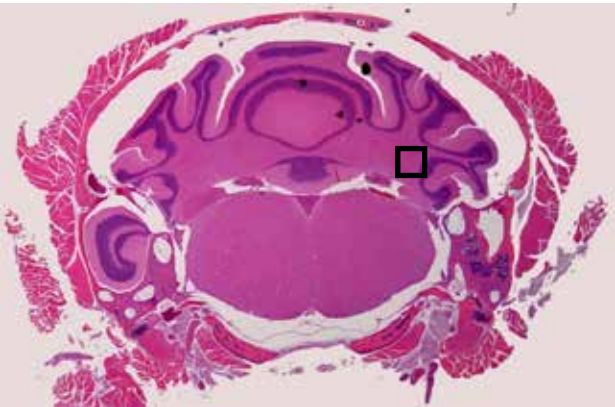


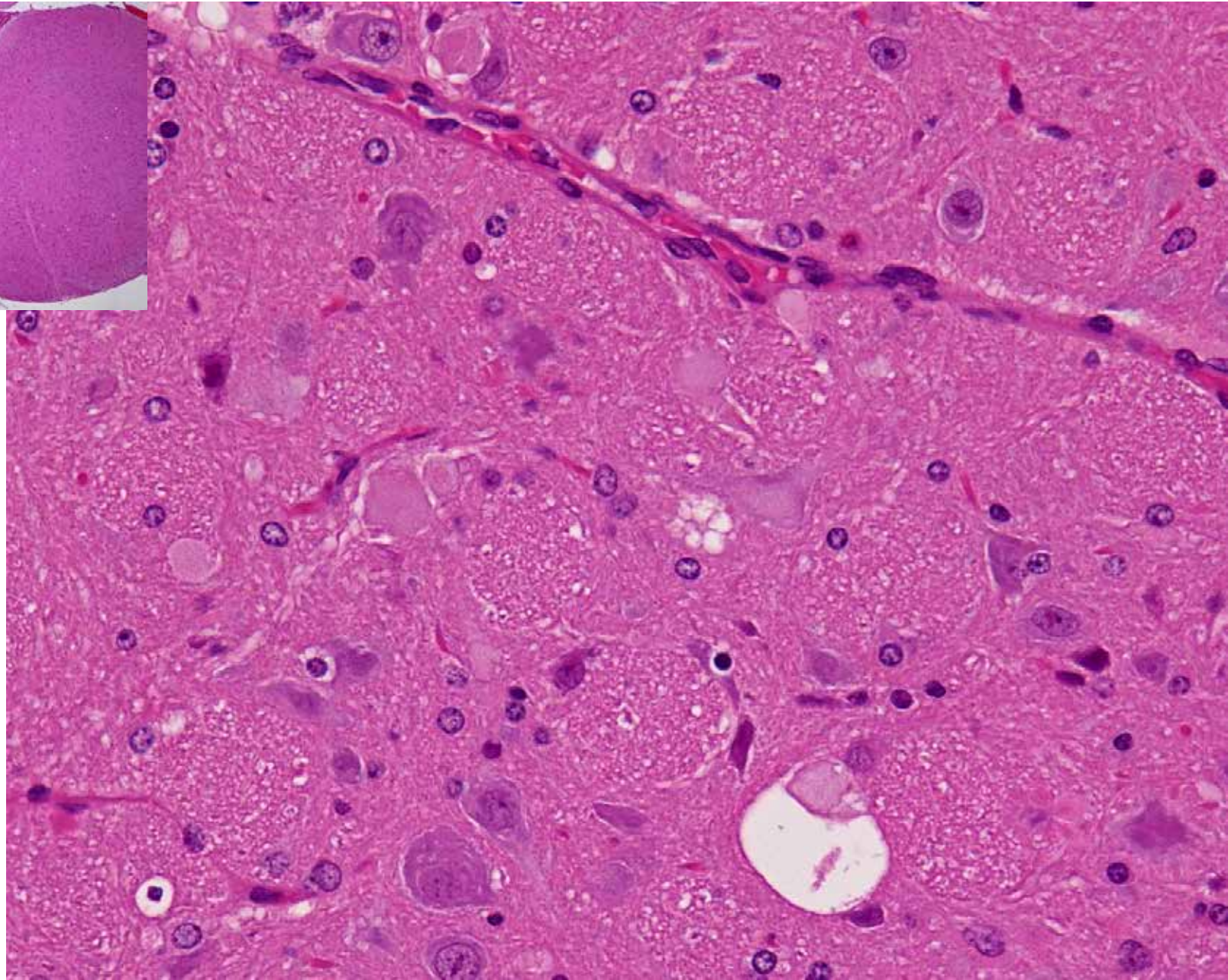
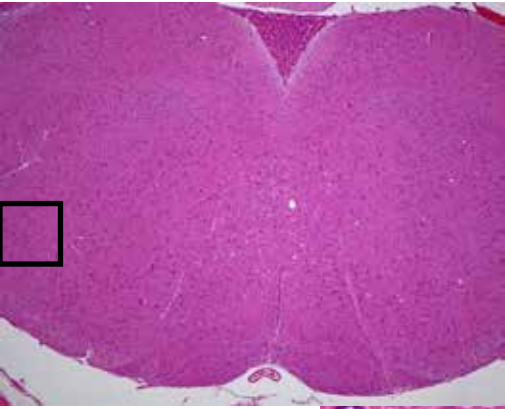












提出者の診断

脳，大脳皮質，海馬，視床，中脳：アミロイドコアを伴った沢山の老人斑，多発性。

[Brain, cerebral cortex, hippocampus, thalamus, and midbrain:
Abundant neuritic plaques with amyloid core, multifocal.]

JPCの診断

1. 大脳，海馬，扁桃核と脳幹：老人斑，多数，びまん性，グリオシスと神経細胞の脱落を伴う。
2. 脳幹の核と神経細胞：色質融解，多発性，顕著，スフェロイド形成を伴う。

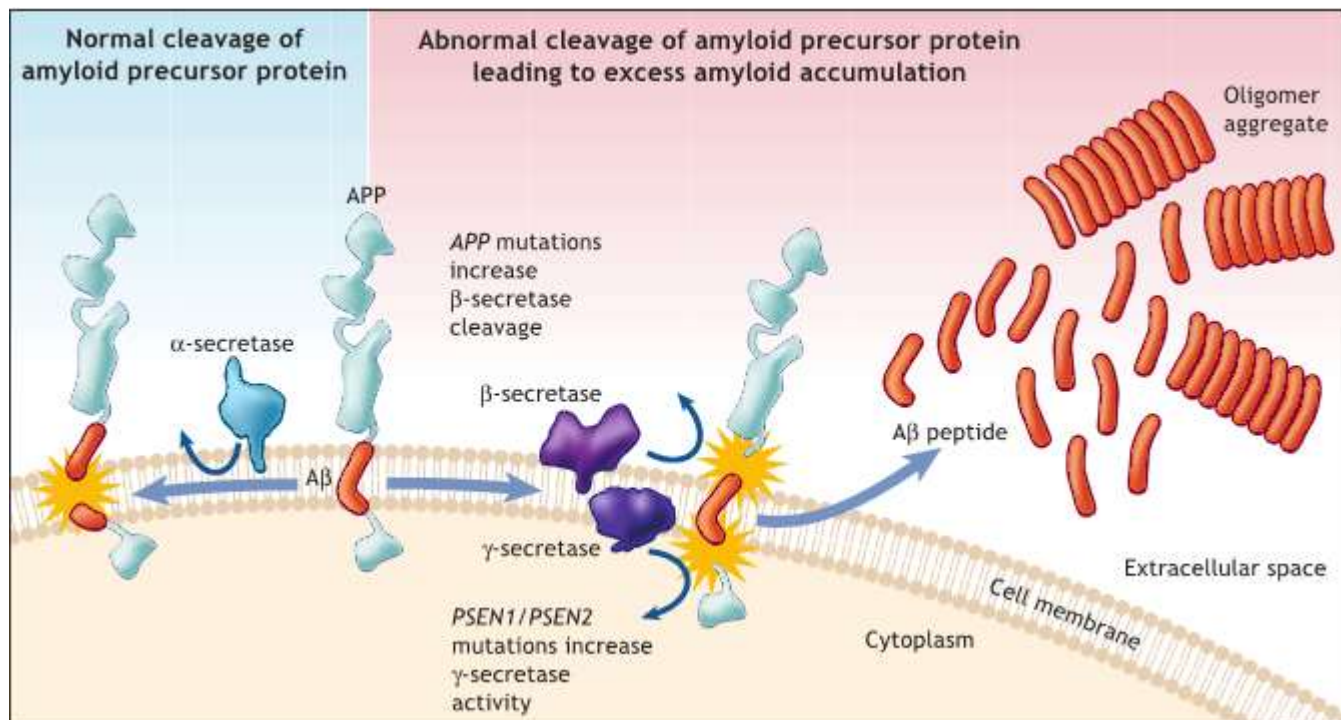
[1.Cerebrum, hippocampus, amygdaloid nucleus and brainstem:
Neuritic plaques, numerous, diffuse, with gliosis and neuronal loss.
2.Brainstem nuclei and neurons: Chromatolysis, multifocal, marked,
with spheroid formation.]

提出者のコメント

アルツハイマー病の形態学的変化

老人斑 (neuritic plaque; senile plaque) : アミロイドコアを中心に, 変性した神経細胞突起が囲う。アミロイドコアはアミロイド前駆体蛋白質 (APP) を切断したアミロイドからなり, Congo Red染色に染まる。

神経原線維変化 (NFT) : 神経細胞の細胞質内に, 過リン酸化タウ蛋白質を含む好塩基性の線維状の構造。Bielschowsky染色 (銀線色) で染まる。今回のマウスでは見られず。



会議のコメント

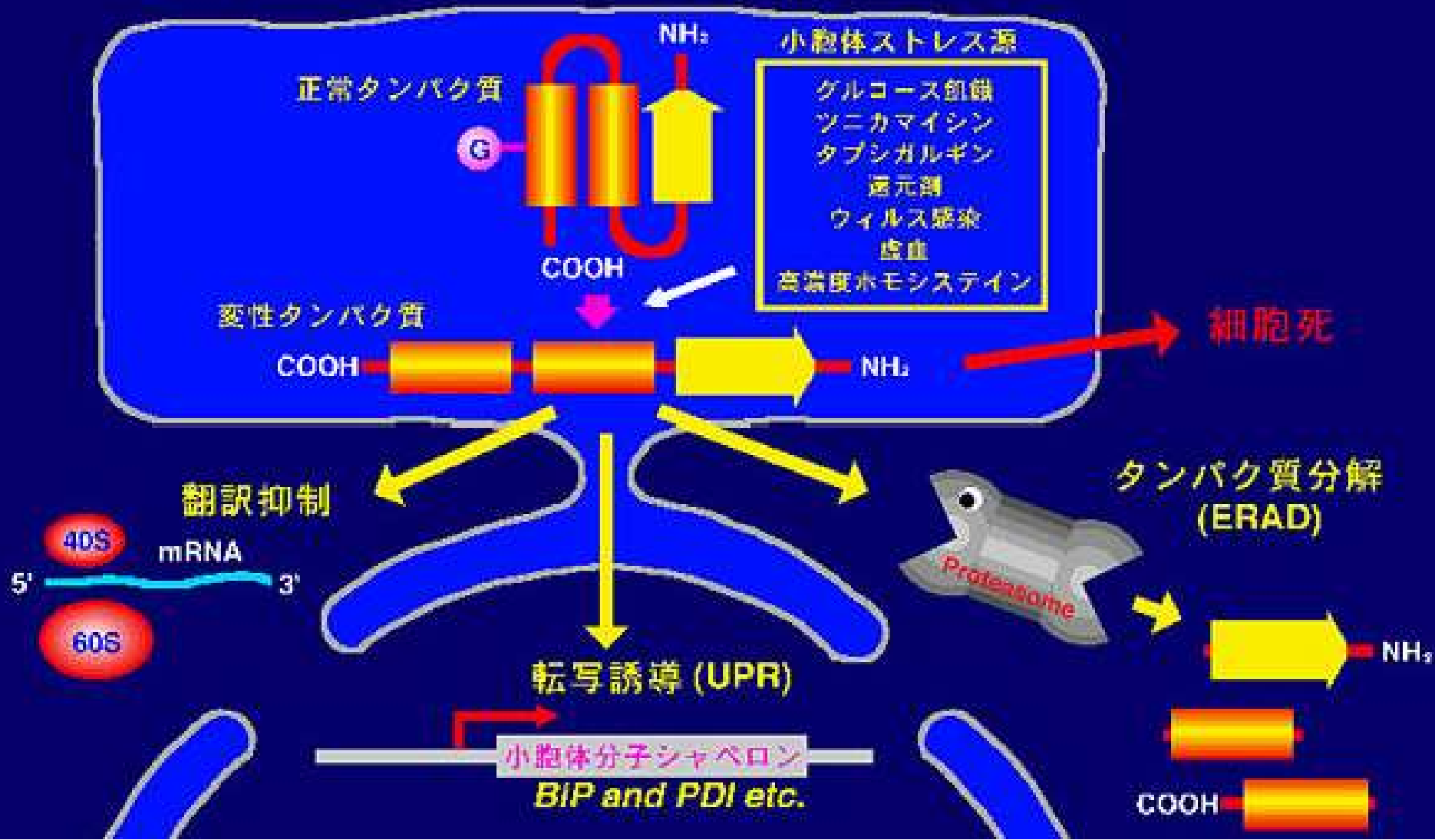
異常蛋白質に対する生体の仕組みには小胞体ストレス応答 (unfolded protein response : (UPR)) とオートファジーがある。異常蛋白質をオートリソソームで分解できないことがアルツハイマー病の基本的な仕組みである。

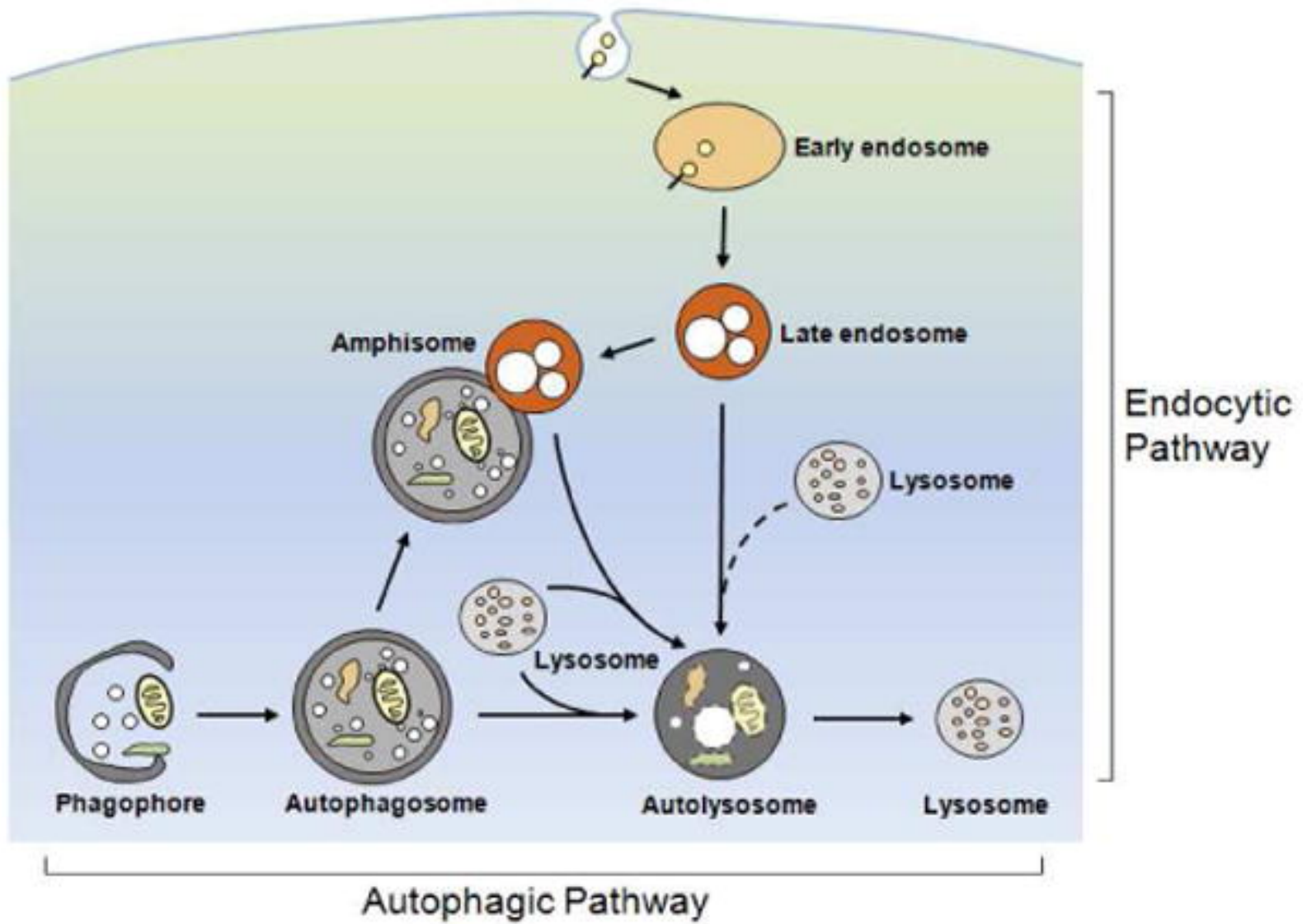
UPRは3つのシグナル伝達経路を活性化する。異常構造を修正するシャペロンを増やす。蛋白質の翻訳を遅らせる。ユビキチンプロテアソーム経路で、異常蛋白質をユビキチン化し分解する。もしUPRで十分でなければオートファジーで取り除く。

オートファジーはリソソームで分解する経路で3種類ある。シャペロン介在性オートファジーではKFERQ配列をもつ細胞質蛋白質を分解する。マイクロオートファジーでは異常蛋白質を非選択的にリソソームに取り込み分解する。マクロオートファジーは単にオートファジーと呼び、二重膜構造のオートファゴソームを利用する。哺乳動物ラパマイシン標的蛋白質 (mTORC1) はマクロオートファジーを抑制する。

mTORC1はオートファジーや細胞の増殖、蛋白質合成を制御していて、様々なシグナル伝達経路がmTORC1で合流する。mTORC1が抑制されるとatg蛋白質がオートファゴソームの形成を調整する。ファゴフォアを作って、二重膜構造のオートファゴソーム形成へ進む。外側の膜にリソソームが融合すればオートリソソーム、後期エンドソームと融合すればアンフィソームを形成する。酸性の加水分解酵素がそれぞれの内側の物質を消化して、リソソームは元に戻る。

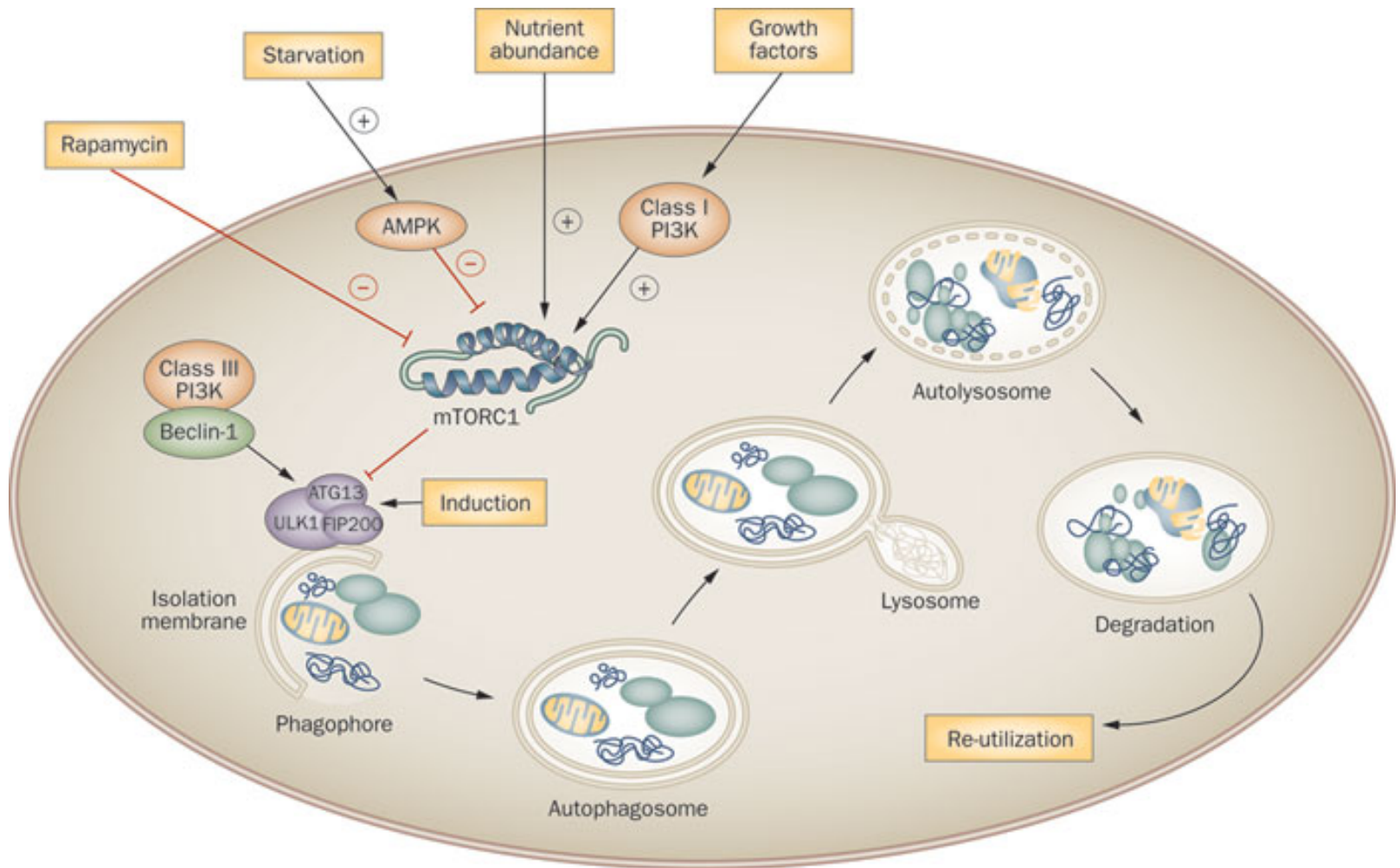
図1、小胞体ストレス応答





Nixon RA, Yang DS. Autophagy failure in Alzheimer's disease—Locating the Primary Defect. *Neurobiol Dis.* 2011; 43(1):38-45.より参照

Figure 4 Regulation and execution of autophagy



Lotz, M. K. & Caramés, B. (2011) Autophagy and cartilage homeostasis mechanisms in joint health, aging and OA
Nat. Rev. Rheumatol. doi:10.1038/nrrheum.2011.109