



Accumulation of tumor-suppressor PTEN in Alzheimer neurofibrillary tangles

園田, 悠馬

(Degree)

博士 (保健学)

(Date of Degree)

2010-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5007

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005007>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	園田 悠馬
博士の専攻分野の名称	博士（保健学）
学 位 記 番 号	博い第 5007 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 22 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Accumulation of tumor-suppressor PTEN in Alzheimer neurofibrillary tangles (アルツハイマー神経原線維変化における腫瘍抑制器 P T E N の蓄積)

審 査 委 員

主 査	教 授	川又 敏男
	教 授	橋本 健志

論文内容の要旨

専攻領域 理学・作業療法学

専攻分野 脳機能・精神障害学

氏 名 園田 悠馬

論文題目 (外国語の場合は、その和訳を () を付して併記すること。)

Accumulation of tumor-suppressor PTEN in Alzheimer neurofibrillary tangles
(アルツハイマー神経原線維変化における腫瘍抑制器 PTEN の蓄積)

論文内容の要旨 (1,000 字～2,000 字でまとめること。)

The phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN) negatively regulates intracellular levels of PIP3 and antagonizes the PI3K signaling pathway important for cell survival. The present study determined whether altered distribution of PTEN occurs in Alzheimer's disease (AD) brains. We investigated a possible role for PTEN in postmortem brain tissues from elderly controls and patients with AD using immunoblotting and microscopic analyses. Intense immunolabeling was found in the large neurons such as pyramidal cells. In normal neurons, PTEN was located in the nucleus, the cytoplasm of cell bodies and the proximal portion of apical dendrites. Reduced expression and redistribution of PTEN was seen in the remaining neurons in AD. In addition, PTEN was redistributed in damaged neurons from the nucleus and cytoplasm to neuritic pathology such as intracellular neurofibrillary tangles (NFTs), neuropil threads and dystrophic neurites within senile plaques in AD hippocampus, subiculum, entorhinal cortex and angular gyrus. Furthermore, double immunofluorescence staining showed dual labeling of intracellular NFTs for PTEN and tau, labeling of some axons for PTEN and phosphorylated neurofilament, and weak labeling of a few reactive astrocytes around senile plaques for PTEN and GFAP. Double labeling of NFTs was observed in a subset of tangle bearing neurons either for PTEN and GSK3β or for PTEN and MEK. Thus our results suggest that PTEN delocalized from the nucleus to the cytoplasm and to intracellular NFTs may cause a deregulation of PI3K pathway in the cytoplasm and may induce the nuclear dysfunction of PTEN in AD degenerating neurons.

指導教員氏名：川又敏男

論文審査の結果の要旨

氏 名	園田 悠馬		
論 文 題 目	Accumulation of tumor-suppressor PTEN in Alzheimer neurofibrillary tangles (アルツハイマー神経原線維変化における腫瘍抑制器 PTEN の蓄積) (外国語の場合は、その和訳を併記すること。)		
審 査 委 員	区 分	職 名	氏 名
	主 査	教 授	川 又 敏 男
	副 査	教 授	橋 本 健 志
	副 査		印
	副 査		印
要 旨			
腫瘍抑制因子Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN) は、細胞内の PDK1-Akt-GSK3β情報伝達経路やPDK1-MEK-MAPK情報伝達経路の上流にあってリン脂質PIP3を脱リン酸化しPI3 kinaseによる情報伝達と拮抗する、あるいはリン酸化チロシンを脱リン酸化する重要な酵素である。本研究は、アルツハイマー型認知症 (AD) 患者と神経疾患のない高齢者の死後剖検脳組織を対象として、生化学的に、また免疫組織化学的にPTEN分子の脳内発現・局在を詳細に検討している。その結果、PTENは主に神経細胞に存在し、正常脳では神経細胞の核に最も多く、次いで細胞質や頂上樹状突起近位部に分布していた。一方、AD脳病変部の変性神経細胞ではPTENが核や細胞質で減少、消失し、細胞質内に形成された異常凝集体である細胞内タングルや老人斑内部の変性神経突起に変位、蓄積していた。また共焦点レーザー顕微鏡を用いた二重蛍光染色結果から、細胞内タングル上でPTENは活性化MEKとは共存せずGSK3βと共存することが明らかになった。このような結果から、AD変性神経細胞内部でPTENは核から細胞質へ、また細胞内タングルへ異常分布し細胞質PI3K信号経路の破綻を、あるいは核の機能障害を引き起こしている可能性を示唆している。本研究は、主要な認知症AD病態へのPTENの関与について、その脳内発現・局在を研究したものであり、病因や治療について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、学位申請者の園田悠馬氏は、博士 (保健学) の学位を得る資格があると認める。			
掲載論文名：Accumulation of tumor-suppressor PTEN in Alzheimer neurofibrillary tangles			
著者名：Sonoda Y, Mukai H, Matsuo K, Takahashi M, Ono Y, Maeda K, Akiyama H, Kawamata T			
掲載誌：Neuroscience Letters, 471 (1), 20-24, 2010			