

α B-crystallin 蛋白が出現する原因を明らかにする目的で、 α B-crystallin 陽性神経細胞と神経細胞の脱落、老人斑及び神経原線維変化との関連性を検討した。対象は臨床病理学的に Alzheimer 病と診断された4症例。 α B-crystallin 免疫染色を用いて4症例の大脳皮質における α B-crystallin 陽性神経細胞の分布とその特徴を検索した。 α B-crystallin 陽性神経細胞の出現頻度の高い部位は高度の神経細胞脱落を認める辺縁系と傍辺縁系であった。大脳皮質14ヶ所における α B-crystallin 陽性神経細胞密度と Methnamin 銀染色で老人斑（古典型と彌漫性）の密度及び Gallyas-Braak 染色で神経原線維（細胞内と細胞外）の密度を比較し、一次回帰法を用いて検討した。 α B-crystallin 陽性神経細胞密度と細胞外神経原線維変化密度とのみ有意な正の相関を認めた。 α B-crystallin の出現が高度に神経細胞が脱落している残存神経細胞内に発現していたことより、周囲の神経細胞死と深く関連していると考えた。 α B-crystallin 免疫染色と Gallyas-Braak 法の二重染色で観察したところ α B-crystallin 陽性神経細胞質内に ring 状の特異な神経原線維変化が形成されることが明らかになった。 α B-crystallin は細胞死と関連して出現し、発現細胞の長期維持と関わっている可能性があるが、過度に沈着することで細胞質内に神経原線維変化が出現することを明らかにした。

15. Genetic studies in Parkinson's disease with an α -synuclein/NACP gene polymorphism in Japan

（日本人パーキンソン病における α -シヌクレイン/NACP 遺伝子多型の検討）

和 泉 唯 信（内科学第三）

パーキンソン病 (PD) はもっとも多い神経変性疾患の一つである。PD 患者の脳幹部残存ニューロンに認められる好酸性細胞内封入体はレビー小体とよばれ、パーキンソン病の病理学的特徴である。 α -synuclein (α -SYN)/NACP はレビー小体の主要構成成分であり、そのプロモーター領域に二塩基繰り返し配列の多型が明らかにされた。今回、日本人 PD 患者群 (200名) と正常対照群 (250名) でその多型を検討した。標準的な方法で対象の末梢血より白血球を分離し、その DNA を抽出した。既知のプライマー REP 1 と REP 2 を用い、REP 2 を [γ - 32 P] ATP にて標識し、目的とする多型を含む部分を PCR 法にて増幅した。増幅した遺伝子産物をポリアクリルアミドゲルで電気泳動し、269 bp=アリル 1, 271 bp=アリル 2, 273 bp=アリル 3, 267 bp=アリル 0, 265 bp=アリル-1,

263 bp=アリル-2と決定した。遺伝子型の頻度は、PD 患者群は2/0 (25.5%), 0/0 (21.5%), 2/1 (15.5%) の順に多く、正常対照群は2/0 (24.4%), 1/0 (18.8%), 0/0 (16.8%) の順に多かった。アリル頻度は両群間で有意差を認めず ($\chi^2=8.37$, $p=0.14$), どのアリルもアリル効果を示さなかった。この多型は日本人 PD 発症への関与は大きくないことが示唆された。

16. Axil, a member of the Axin family, interacts with both glycogen synthase kinase 3 β and β -catenin and inhibits axis formation of *Xenopus* embryos

(Axin ファミリーの一員である Axil はグリコーゲン合成酵素リン酸化酵素 3 β と β -カテニンに結合し、アフリカツメガエルの体軸形成を抑制する)

山 本 英 樹 (生化学第一)

私は Wnt シグナル伝達経路におけるグリコーゲン合成酵素リン酸化酵素 3 β (GSK-3 β) の作用機序を解明するために、GSK-3 β に結合する蛋白質の同定を試みた。その結果、新規蛋白質を2種類同定した。一つは Wnt シグナル伝達を抑制する Axin と同一であった。他の一つは Axin と44%の同一性があることから、私はこれを Axil (Axin like) と名付け、生化学的解析を行った。Axil は838アミノ酸からなり、組織全般に発現していた。Axil は GSK-3 β と β -カテニンに結合し、GSK-3 β による β -カテニンのリン酸化を促進した。さらに、Axil の mRNA をアフリカツメガエルの背側に注入すると体軸形成の異常が認められた。また、Axil は Xwnt-8 によるアフリカツメガエルの二次体軸形成を抑制した。以上の結果から、Wnt シグナル伝達において Axil は GSK-3 β や β -カテニンと複合体を形成し、GSK-3 β による β -カテニンのリン酸化を促進することによって β -カテニンの分解を制御して、その結果、アフリカツメガエルの初期胚における体軸形成を制御することが示唆された。

17. Complex formation of adenomatous polyposis coli gene product and Axin facilitates glycogen synthase kinase-3 β -dependent phosphorylation of β -catenin and down-regulates β -catenin

(APC/Axin 複合体はグリコーゲン合成酵素リン酸化酵素 3 β 依存性の β -カテニンのリン酸化と分解を促進する。)

檜 井 俊 英 (内科学第二)

Wnt シグナルにおいて Axin は、GSK-3 β , APC, β -カテニンと複合体を形成し GSK-3 β による β -カテ