

表. Alzheimer 病関連遺伝子の主な遺伝子変異 (多型)

	APP 遺伝子変異	A β 代謝への影響	病型
London	APP : 717V \rightarrow I, F, G	A β 42/A β 40 比の増加	Alzheimer 病
Florida	APP : 716I \rightarrow V	A β 42/A β 40 比の増加	Alzheimer 病
Swedish	APP : 670, 671KM \rightarrow NL	A β 産生総量の増加	Alzheimer 病
A β 内変異	APP : 692A \rightarrow G (Flemish) APP : 693E \rightarrow Q (Dutch)	A β 凝集性の変化 分解抵抗性の獲得	Alzheimer 病, 脳出血脳血管アミロイドーシス
	APP : 693E \rightarrow G (Arctic)	A β 凝集性の変化 分解抵抗性の獲得	Alzheimer 病
Presenilin 遺伝子変異			
PS1	140 種類の変異	A β 42/A β 40 比の増加	Alzheimer 病
PS2	10 種類の変異	A β 42/A β 40 比の増加	Alzheimer 病
ApoE 遺伝子多型			
ApoE	apoE4	A β 凝集・沈着の増加	Alzheimer 病

り, アミロイドカスケード仮説を強く支持する結果となっている。しかし最近, プレセニリン 1 の遺伝子変異 (G183V) により典型的な家族性前側頭葉型痴呆を来たした家系が報告された。そのメカニズムの解明は今後の課題であるが, プレセニリンのミスセンス変異が Alzheimer 病以外の表現型をとり, しかもそれが老人斑の沈着のないタウオパチーを来たしたことはプレセニリン機能の多様性を示しており今後の検討が待たれる。

3. タウ病変と Alzheimer 病

1) タウと神経原線維変化

タウは微小管結合蛋白の一つである。脳におけるタウは 6 種類のアイソフォームが知られている。1988 年にタウの cDNA がクローニングされ, タウ分子の多様性が mRNA の選択的スプライシングによって生じることが明らかになった。同時期に Alzheimer 病の神経病理の特徴のひとつである神経原線維変化の主要構成成分がリン酸化されたタウ蛋白であることが判明した。その後, タウ蛋白の機能解析およびリン酸化制御に関する研究が, A β や神経細胞死との関連から行

われた。その結果, ヒト脳内に発現しているタウは, 6 種類のアイソフォームが存在し, 発達や細胞によって発現パターンが制御されていること, タウの微小管重合促進作用はリン酸化状態に依存すること (リン酸化タウは非リン酸化タウに比べて重合促進作用が弱い), Alzheimer 病脳に蓄積するタウは量的にも質的にも高度にリン酸化されておりタウとしての機能を失っていること, などが明らかになり, タウの機能障害は Alzheimer 病における神経細胞変性に中心的な役割を持つのではないかと考えられるようになった。しかし, 神経細胞変性におけるタウの役割がより明瞭な形で示されたのは, 1998 年の発見, すなわち常染色体優性遺伝を示す前側頭葉型痴呆 (FTDP-17) にタウ遺伝子変異が発見され, タウがこの疾患を引き起こす原因遺伝子であることが分かってからである。現在までに 30 種類を超える遺伝子変異が報告されているが, これらの変異の多くはタウの微小管結合領域とその近傍に集中しており, この領域の重要性, あるいはタウが微小管へ結合することの重要性が示唆される。これらの発見の意義は, タウの変異とそれに続くタウの機能変化が, 神経細胞変性を誘導するのに必要十分であることを示し

たことにある。別の言い方をすれば、Alzheimer病の病態においても、 $A\beta$ による直接の神経細胞毒性によるのではなくタウの異常を介して神経細胞変性を導くという考え方がより受け入れやすくなった。近年、神経原線維変化と神経細胞脱落を来たす疾患を総称してタウオパチーとする考え方が受け入れられているが、この考え方にたてば、Alzheimer病を $A\beta$ によるタウオパチーと捉えることができるだろう。

4. Alzheimer病病態とアミロイドカスケード仮説

$A\beta$ が生理的条件下でも産生されるとすれば、 $A\beta$ はいかなるメカニズムで神経原線維変化や神経細胞死をもたらすのであろうか。すでに述べたように家族性Alzheimer病で見出されたAPPの遺伝子変異の多く、あるいはプレセニン1, 2の遺伝子変異の多くが $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比を増大させること(表)から、 $A\beta_{42}$ の増加が鍵になると考えられる。その後の研究から $A\beta_{42}$ は $A\beta_{40}$ に比し凝集性が非常に強いこと、 $A\beta$ 内変異はその凝集性の変化に関連して疾患発症を誘導している可能性があることなどが明らかになり、 $A\beta$ の毒性発揮のメカニズムにはその凝集性の増大が重要であると考えられるに至った。さらに最近の研究から、 $A\beta$ の凝集体のなかでも、特に可溶性の $A\beta$ 重合体が神経細胞に対して毒性を持ちシナプス可塑性や記憶機能に障害を与えるとする報告が数多くなされている。以上の知見を総合的に考えると、APPやプレセニンの遺伝子異常から $A\beta$ あるいは $A\beta_{42}$ の産生増加、 $A\beta$ の凝集促進を介して、何らかのメカニズムによってタウのリン酸化亢進、タウの沈着を誘導し、最終的に神経細胞変性・細胞死を誘導するカスケードが想定される(図3)。

5. Alzheimer病と危険因子・アポリポ蛋白E4

1) 多様なアポリポ蛋白Eの作用

Alzheimer病の90%以上は、今まで述べたような原因遺伝子変異を持たない。1993年にRosesらのグループは、このような原因遺伝子変異を持たない群における遺伝的な危険因子としてapolipoprotein E (apoE)をコードする遺伝子多型のうちイプシロン4アリルがAlzheimer病の危険因子であることを報告した。その後、イプシロン4アリルとAlzheimer病との関係は、我が国を含めて数多くの研究によって確認されている。ApoEの多型がAlzheimer病の発症リスクに影響を与える分子メカニズムはいまだ確定していないが、apoEアイソフォーム特異的な作用は複数明らかにされ、疾患発症を説明する仮説として提唱されるに至っている。例えば、 $A\beta$ の沈着や除去そして老人斑形成に対する作用、抗酸化作用、細胞骨格蛋白の構造と機能に対する作用、タウ蛋白リン酸化に対する作用、細胞内シグナル伝達に対する作用、脳内コレステロール代謝に対する作用⁴⁾、あるいはシナプス膜におけるコレステロール分布に対する作用などである(詳細は総説⁵⁾を参照)。これらの中で、何がAlzheimer病発症に関与するかについては未だ合意に至っておらず、従ってapoEアイソフォーム特異的作用の調節・制御による予防や治療法開発に向けたメカニズムの検討も今後に残された課題となっている。以下に、代表的な仮説を紹介する。

2) 脳内 $A\beta$ 沈着とapoE

既に述べたように、脳内 $A\beta$ 重合体形成や $A\beta$ 沈着がAlzheimer病病態の中心的な役割を果たすと考えられている。初期の*in vitro*研究では、 $A\beta$ とapoEとの結合が検討され、apoE4の方がapoE3よりも $A\beta$ に結合しやすく線維化 $A\beta$ を形成しやすいとされた。しかし、後の研究から脂質と結合したapoEでは $A\beta$ との結合親和性が異なること

が明らかにされた。すなわちapoE-HDL (high density lipoprotein)複合体のapoE3はapoE4に比べ20倍以上のA β 結合親和性を示すことが明らかになったのである。生理的な条件下では単体apoEはほとんど存在せず、HDL粒子と複合体を形成して存在するため、この事実は重要である。これらの結果は、apoE3の方がA β との複合体を作りやすいためにA β の除去能力に優れ、毒性の強いA β 重合体形成を防いでいると考えることができる。また脳内HDLの新生は主にapoEが担っている。しかるにアストロサイトから分泌されたapoEのHDL新生能力はapoE3>apoE4であり⁴⁾、髄液中のA β のほとんどはHDLと結合して存在することが知られている。従って、apoE3はA β と結合するHDL粒子を数多く産生できる点と、さらにHDLと複合体を形成したapoE3はapoE4に比べてより多くのA β と結合できるという二重の意味で、A β の効率的除去に貢献しているのかもしれない。

これに関して、apoEノックアウトマウス脳におけるA β 沈着を解析した研究がある。その結果、予想とは逆にA β 沈着にはapoEが必須であるとの結論を得た。しかし、その後apoE欠損マウスにヒトのapoE3, apoE4を導入したマウスの解析を行ったところ、ヒトapoEはA β 沈着を減少させ、その強さはapoE3>apoE4であることが分かった。これはヒトapoEは、apoEノックアウトマウス脳内に沈着するA β の除去に効率よく働き、その作用にapoEアイソフォーム特異性がある(apoE4の方が沈着しやすい)ことを示しており、apoE4型のヒトでは脳内A β 沈着の程度が強いという臨床病理学的な研究結果とも符合する。

3) ApoE, コレステロール代謝とAlzheimer病病理

(1) 脳内コレステロール代謝の特異性

ApoEは体循環系末梢細胞からHDLを新生する作用を持ち細胞内コレステロール代謝を制御することは知られていたが、最近、高コレステロール血症がAlzheimer病の危険因子であり、スタチ

ン服用によりAlzheimer病発症を抑制することが報告されるに至って、脳内コレステロール代謝とAlzheimer病との関連に関心が高まっている。中枢神経系は体全体の20%を超えるコレステロールを含むほどコレステロールが豊富であるにも関わらず、脳内コレステロール代謝に関する研究はほとんどなされていない。しかも、血液脳関門が存在するために、脳内には体循環系から独立した独自のコレステロール代謝系が存在すると考えられ、今までの体循環での知見をそのまま援用できない。例えば、血液中にはLDL (low density lipoprotein), VLDL (very low density lipoprotein), IDL (intermediate density lipoprotein), HDL, カイロミクロンなどのリポ蛋白が存在するが、中枢神経系にはHDLしか存在しない。これは、血液脳関門を介したリポ蛋白の行き来が遮断されているためである。

脳内には発達したミエリン構造としての膨大な膜成分が存在し、神経細胞の形態および機能も他の細胞とは全く異なり、莫大な膜面積を有する神経突起を持ち、神経突起の膜の表面積は細胞体のその数十倍から数百倍に及ぶ。これら大量のコレステロールはすべて脳内で産生・輸送され、食事からの供給には依らないことが分かっている。その脳内コレステロール輸送の主役を担うのは、apoE-HDL粒子であると考えられている。

(2) 血清コレステロール値とAlzheimer病およびapoE遺伝子多型

Alzheimer病あるいはmild cognitive impairment (MCI) と発症前の高コレステロール血症との間に有意な相関が存在することが報告されている。血清コレステロール値とapoEの遺伝子多形との関係については、すでに多くの論文があり、それらによれば、血清総コレステロール値はapoE4>apoE3>apoE2の順番に高いとされる。これらの結果から、apoE4はapoE2やapoE3に比べて血清コレステロール値が高いためにAlzheimer病発症が促進されると説明できるかに見

える。しかし、血液脳関門の存在があるため血清の総コレステロール値と髄液中のそれとは相関がないことが明らかになっている。ここで血清HDL-コレステロール値に着目すると、その値は高い順にapoE2>apoE3>apoE4となり、血清総コレステロール値の順番と逆になる。さらに、血清HDL-コレステロール値は髄液コレステロール値とは相関するとされる。この相関は、脳内コレステロールはHDLコレステロールであることからHDL新生のメカニズムが共通するためではないかと考えられる。このHDL-コレステロール値におけるapoEのアイソフォーム依存性は筆者らが報告したように、apoEによるHDL新生能力におけるapoEのアイソフォーム依存性で説明できると考えられる⁴⁾。以上から、「血清コレステロール値が高い」ことが意味するものは「血清および髄液HDLが低い」ことになるかもしれない。筆者らは中枢神経系の疾患であるAlzheimer病を血清コレステロール値で議論する事自体にそもそも限界があると考えている。中枢神経系におけるコレステロール代謝とapoEの役割、コレステロール代謝変動とAlzheimer病病理発現などの関連を検討する必要がある。

ちなみに、細胞内コレステロール量を下げるとAβ産生が低下するという考え方で、高コレステロール血症がAlzheimer病の危険因子であることを説明しようとする説が広く行き渡っている。しかし、高コレステロール血症が必ずしも脳内コレステロール値が高いことを意味しないこと、高コレステロールにした時にAβ産生がどうなるかを見ていないことなどから、十分な説明にはなっていないと筆者は考える。最近、むしろ軽度にコレステロールを低下させるとAβ産生が増加するという研究が発表(2005年)されており、この問題が整理されることを期待する。

(3) 脳内HDLはLDL作用を持ち、神経細胞の脂質環境を制御する

血液中のHDLと異なり、中枢神経系に存在するHDLはapoEを豊富に含むため、神経細胞やグ

リア細胞に発現する複数のapoE受容体を介して細胞内に取り込まれ再利用される。従って脳内apoE-HDL複合体は体循環系のLDLのように、脂質供給作用を持つ。

すでに述べたように、apoE3はapoE4に比しHDL新生能すなわちコレステロール供給能に優れるため、例えば脳外傷後の神経修復・シナプス修復あるいは脳組織修復にapoE3は優位であると考えられ、apoE依存的HDL新生とその供給能力の差が疾患発症を左右する可能性がある。一方、細胞膜(脂質2重膜)の外側と内側のコレステロール分布は異なること、外側膜においても均一でないこと(lipid rafts)が知られている。特にシナプス膜におけるコレステロール分布は、加齢によって外側に分布するコレステロール量が増加するとされる。興味深いことに、加齢させたapoE3とapoE4ノックインマウス脳のシナプス膜におけるコレステロール分布を定量したところ膜全体のコレステロール量は変化がないにも関わらず、外側に分布するコレステロール量がapoE4型ではapoE3に比し2倍以上増加していた。膜におけるコレステロール濃度は、酵素活性、イオンチャンネル、シグナル伝達をはじめ様々な細胞機能に関する重要な因子であることから、この変化はAlzheimer病発症に影響している可能性がある。なぜこうした分布の違いができるのかは不明であるが、apoEによる膜コレステロールの搬出能力の差(apoE3>apoE4)に原因があるかもしれない。

(4) コレステロール代謝変動と神経細胞死

Alzheimer病の神経変性過程(病理発現)にコレステロール代謝変動が深く関ることが示唆されている。一方、Niemann-Pick C1(NPC1)病では、コレステロール輸送障害による細胞内コレステロール欠乏が、タウ蛋白のリン酸化亢進、神経原線維変化の形成を伴う神経細胞変性(Alzheimer病型タウオパチー)を来たすことが知られている。NPC1脳ではAβ沈着なしにタウオパチーを来たすことから、コレステロール代謝変

動と神経細胞変性（タウオパチー）の検討に適している。NPC1 脳の解析からミトコンドリア膜におけるコレステロール濃度変化がミトコンドリア機能障害を誘導し、それに起因する ATP 産生量の低下が神経細胞変性を起こしていることが明らかになった⁶⁾。ミトコンドリア膜におけるコレステロールを低下させても上昇させても ATP 合成能は低下することから、ミトコンドリア機能はコレステロールによって厳密に制御されていることが明らかになった。Alzheimer 病におけるコレステロール代謝変動（本稿で既述）とミトコンドリア機能障害が報告されており、Alzheimer 病および NPC1 病では、コレステロール代謝障害に起因した神経変性過程「コレステロール代謝変動-ミトコンドリア機能障害-神経細胞変性」を共有する可能性がある。今後、このカスケードとタウオパチーとがどのように関って

いるかについて検討する必要がある。

文 献

- 1) Glenner GG, et al: Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun* 122: 1131-1135, 1984.
- 2) 涌谷陽介, 他: アミロイド前駆体蛋白質遺伝子変異とアルツハイマー病-特にアミロイドペプチド内部変異について-. *Dementia Japan* 18: 219-227, 2005.
- 3) Yamamoto N, et al: Assembly of hereditary amyloid beta-protein variants in the presence of favorable gangliosides. *FEBS Lett*, in press, 2005.
- 4) Gong JS, et al: Apolipoprotein E (apoE) isoform-dependent lipid release from astrocytes prepared from human-apoE3- and apoE4-knock-in mice. *J Biol Chem* 277: 29919-29926, 2002.
- 5) 道川 誠: アルツハイマー病とアポリポ蛋白E. 神経研究の進歩, 印刷中, 2005.
- 6) Yu W, et al: Altered cholesterol metabolism in Niemann-Pick type C1 mouse brains affects mitochondrial function. *J Biol Chem* 280: 11731-11739, 2005.