

因するものとして理解すればよいのであろうか。脳内コレステロール代謝と Alzheimer 病病理には関連がないのであろうか。脳内コレステロール代謝に関する解析は少ないものの数報の論文があり、脊髄液のコレステロール濃度が有意に低下している⁴¹⁾、あるいは脳のコレステロールレベルも低下している⁴²⁾と報告されている(図 1)。Alzheimer 病発症と関連する遺伝子多型が指摘されているアポ E や ABCA1 は脳内にも発現し、とくに HDL 新生に関与すると考えられることから、これらの遺伝子多型の機能変動は脳内 HDL レベルの低下に関連している可能性が示唆される。実際、著者らの研究からアポ E3 はアポ E4 に比べて HDL 新生能力が 2 倍以上あること⁴⁵⁾が明らかになっており、アポ E3 型は神経突起の伸長やシナプス形成に有利であることが示されている。この HDL 粒子にはアポ E が含まれることから、アポ E 受容体を介して細胞に取り込まれ、コレステロール供給源(LDL 作用)としても働く。近年の研究からアポリポ蛋白質による HDL 新生には ABCA1 が重要な役割を果たすことが明らかになった^{43,44)}。また、この ABCA1 発現は酸化ステロールをリガンドとする LXR やレチノイン酸をリガンドとする RXR などの核内受容体によって制御されることもわかってきた^{45,46)}。したがって、脳内のコレステロール代謝調節にはこれら核内受容体のリガンドの投与が有力な戦略のひとつと考えられる。

最近、ABCA1 のノックアウトマウスを用いて ABCA1 の脳内 A β 沈着に対する影響を検討した 3 編の論文が同時に発表された⁴⁷⁻⁴⁹⁾。それらに共通する結果は ABCA1 ノックアウトマウスでは脳内 A β の沈着が増強し、アポ E レベルも低下することであった。これらの結果に対してはいくつかの解釈が可能であろうが、ABCA1 のノックアウトマウス脳では HDL の産生量が著明に低下すると予想されることから、HDL に結合して除去されるべき A β が除去されず脳内にとどまったため A β 沈着が増強した可能性、また ABCA1 欠損によって脂質の少ない ApoE-HDL がつくられてしまい、結果としてアポ E の A β 線維化作用が増強された可能性などが考えられる。A β 除去以外にも本来

の HDL の作用である神経修復やコレステロール代謝の恒常性維持が重要であると考えられることから、ABCA1 の発現・機能調節は重要である。今後は ABCA1 の発現増強によって HDL 産生を増加させることで A β 沈着を予防し、神経変性を抑制できる可能性を検証し、“HDL 療法”ともいべき予防・治療法の開発につなげたいと考えている。

タウオパシーと Alzheimer 病

神経細胞内コレステロール量の減少はタウ蛋白のリン酸化亢進⁵⁰⁾を招き、HDL コレステロールの利用はシナプス形成に必須であること⁵¹⁾が示された。コレステロール欠乏とタウ蛋白のリン酸化亢進との関連については、コレステロール代謝異常を中核病態とする Niemann-Pick disease, type C1 (NPC1) のモデルマウス脳でも解析され、MAPK 活性の上昇およびタウ蛋白のリン酸化亢進⁵²⁾、cdk5 の活性化亢進や他の細胞骨格蛋白のリン酸化亢進が確かめられている。以上の結果は、コレステロール代謝が Alzheimer 病の病態生理を説明するアミロイドカスケードで中心的な役割を果たしている可能性を示している。前述した内容を考え合わせると、脳内コレステロール代謝の恒常性維持に重要である HDL 産生増強が二重の意味で治療標的になると考えられる。繰り返しになるがひとつは、HDL が神経細胞へのコレステロール供給作用をもつことから、神経細胞内コレステロール代謝の恒常性維持に寄与する点であり、さらに HDL が A β と結合しそれを除去する作用である。HDL 産生には acceptor としてのアポ E の機能改善に着目する方法もあるが、より実際的には HDL 新生に必須とされる ABCA1 発現調節の面からのアプローチが可能である。

おわりに

以上述べてきたように、コレステロールと Alzheimer 病との関連は話題が先行し、疫学データの解釈と実験データをもとに解釈されたメカニズムとに乖離や混乱があるといえる。このパラドックスを紐解くには、“血中コレステロール代謝と Alzheimer 病の関係”あるいは“スタチン服用と Alz-

heimer 病との関係”と“脳内コレステロール代謝と Alzheimer 病の関係”は別々に論議しなければならないと著者は考えている。なぜなら血中のコレステロール代謝と脳内のそれとの直接の関連は認められていないからである。ひとつのヒントとして血中のコレステロール代謝の変動(高コレステロール血症)は動脈硬化を促進し、その結果、脳内の循環不全や虚血を招き、それに起因した APP 代謝変動・ $A\beta$ 沈着促進と神経細胞の脆弱性などを介して Alzheimer 病発症に関与し、一方、脳内コレステロール代謝変動(HDL 産生・供給能低下)はタウオパチー発症や神経修復・機能維持に関与する、とそれぞれ別次元で考えてみてはどうかと提案したい(図 1)。スタチンや他の動脈硬化関連因子の効果が Alzheimer 病発症に影響するとすれば、血管性要因を介した貢献が考えられ、脳内コレステロール代謝調節の観点からは、脳内唯一のリポ蛋白である HDL 産生を促進することでタウオパチーの抑制や $A\beta$ 除去の促進によって予防・治療に貢献できる可能性があるのではなかろうか。

文献

- 1) Strittmatter, W.J. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90** : 1977-1981, 1993.
- 2) Miyata, M. and Smith, J. D. : *Nat. Genet.*, **14** : 55-61, 1996.
- 3) Tokuda, T. et al. : *Ann. Neurol.*, **49** : 546-547, 2001.
- 4) Michikawa, M. et al. : *J. Neurochem.*, **74** : 1008-1016, 2000.
- 5) Gong, J. S. et al. : *J. Biol. Chem.*, **277** : 29919-29926, 2002.
- 6) Wollmer, M. A. et al. : *Neurobiol. Aging*, **24** : 421-426, 2003.
- 7) Papassotiropoulos, A. et al. : *Arch. Neurol.*, **60** : 29-35, 2003.
- 8) Wollmer, M. A. et al. : *Mol. Psychiatry*, **8** : 635-638, 2003.
- 9) Notkola, I. L. et al. : *Neuroepidemiology*, **17** : 14-20, 1998.
- 10) Pappolla, M. A. et al. : *Neurology*, **61** : 199-205, 2003.
- 11) Romas, S. N. et al. : *Neurology*, **53** : 517-521, 1999.
- 12) Reitz, C. et al. : *Arch. Neurol.*, **61** : 705-714, 2004.
- 13) Mielke, M. M. et al. : *Neurology*, **64** : 1689-1695, 2005.
- 14) Hall, K. et al. : *Neurology*, **66** : 223-227, 2006.
- 15) Yoshitake, T. et al. : *Neurology*, **45** : 1161-1168, 1995.
- 16) Tan, Z. S. et al. : *Arch. Intern. Med.*, **163** : 1053-1057, 2003.
- 17) Li, G. et al. : *Neurology*, **63** : 1624-1628, 2004.
- 18) Li, G. et al. : *Neurology*, **65** : 1045-1050, 2005.
- 19) Slioter, A. J. et al. : *Stroke*, **32** : 1947-1952, 2001.
- 20) Knopman, D. et al. : *Neurology*, **56** : 42-48, 2001.
- 21) Liu, S. et al. : *Atherosclerosis*, **166** : 323-329, 2003.
- 22) Honig, L. S. et al. : *Neurology*, **64** : 494-500, 2005.
- 23) Vanhanen, M. et al. : *Neurology*, **67** : 843-847, 2006.
- 24) Bennett, S. A. et al. : *Neurobiol. Aging*, **21** : 207-214, 2000.
- 25) Zlokovic, B. : *Neurobiol. Dis.*, **4** : 23-26, 1997.
- 26) Shibata, M. et al. : *J. Clin. Invest.*, **106** : 1489-1499, 2000.
- 27) Lin, B. et al. : *Acta Neuropathol. (Berl)*, **97** : 359-368, 1999.
- 28) Wolozin, B. et al. : *Arch. Neurol.*, **57** : 1439-1443, 2000.
- 29) Jick, H. et al. : *Lancet*, **356** : 1627-1631, 2000.
- 30) Rockwood, K. et al. : *Arch. Neurol.*, **59** : 223-227, 2002.
- 31) Simons, M. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95** : 6460-6464, 1998.
- 32) Kojro, E. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98** : 5815-5820, 2001.
- 33) Fassbender, K. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98** : 5856-5861, 2001.
- 34) Fassbender, K. et al. : *Neurology*, **59** : 1257-1258, 2002.
- 35) Rea, T. D. et al. : *Arch. Neurol.*, **62** : 1047-1051, 2005.
- 36) Park, I. H. et al. : *Neurobiol. Aging*, **24** : 637-643, 2003.
- 37) Abad-Rodriguez, J. et al. : *J. Cell Biol.*, **167** : 953-960, 2004.
- 38) Hofman, A. et al. : *Lancet*, **349** : 151-154, 1997.
- 39) Shi, J. et al. : *Brain Res.*, **853** : 1-4, 2000.
- 40) Sadowski, M. et al. : *Neurochem. Res.*, **29** : 1257-1266, 2004.
- 41) Demeester, N. et al. : *J. Lipid Res.*, **41** : 963-974, 2000.
- 42) Molander-Melin, M. et al. : *J. Neurochem.*, **92** : 171-182, 2005.
- 43) Brooks-Wilson, A. et al. : *Nat. Genet.*, **22** : 336-345, 1999.
- 44) Oram, J. F. : *Biochim. Biophys. Acta*, **1529** : 321-330, 2000.
- 45) Repa, J. J. et al. : *Science*, **289** : 1524-1529, 2000.
- 46) Costet, P. et al. : *J. Biol. Chem.*, **275** : 28240-28245, 2000.
- 47) Wahrle, S. E. et al. : *J. Biol. Chem.*, **280** : 43236-43242, 2005.
- 48) Hirsch-Reinshagen, V. et al. : *J. Biol. Chem.*, **280** : 43243-43256, 2005.
- 49) Koldamova, R. et al. : *J. Biol. Chem.*, **280** : 43224-43235, 2005.
- 50) Fan, Q. W. et al. : *J. Neurochem.*, **76** : 391-400, 2001.
- 51) Mauch, D. H. et al. : *Science*, **294** : 1354-1357, 2001.
- 52) Sawamura, N. et al. : *J. Biol. Chem.*, **276** : 10314-10319, 2001.

医療

IRYO

国立医療学会誌

JAPANESE JOURNAL

OF

NATIONAL MEDICAL SERVICES

2006 VOL. 60 NO. 12

特集 長寿医療の最前線

アルツハイマー病： ベッドサイドからベンチへ

国立長寿医療センター研究所 アルツハイマー病研究部

道川 誠

国立医療学会

JAPANESE SOCIETY OF NATIONAL MEDICAL SERVICES

国立医療学会

国立医療学会は、国立高度専門医療センター、国立ハンセン病療養所、
独立行政法人国立病院機構などの会員を
中心とした学術団体です。

いわゆる国が実施する高度専門医療、政策医療に深く関わり、
医療の進歩発展、診療、研修教育を促進し、
国民医療の向上と、会員の親睦を目指します。

国立医療学会は開かれています。上記の国立医療機関に勤務されてい
る方はどの職種からでも正会員に登録していただけます。また、上記以外の
一般の方であっても、本学会の活動趣旨に賛同していただける方は、一定の
手続きをしていただきますと、賛助会員になれます。

正会員と賛助会員には、機関誌「医療」が定期配信されます。

正会員と賛助会員は機関誌「医療」に投稿できます。

入会手続きは、裏面を参照願います。

雑誌「医療」は、

- * 国立医療学会の機関誌です。
- * 多職種の会員構成である為に、国が行うあらゆる医療分野がカバー
される総合医学誌です。
- * 国が進める高度専門医療、政策医療、あらゆる医療分野からのホット
な情報が満載されています。
- * 厚労省が進める医学研究情報、科学研究費関連の研究トピックスを
いち早く知ることが出来ます。

最近のバックナンバーは、以下の通りです。

雑誌のみの定期購読も受け付けています。各1部850円となっています
ので、興味ある方は是非ご購入の上、医療現場でお役立て下さい。

「神経疾患と転倒・転落」	第60巻第1号
「政策医療(国)が目指すリハビリテーションの現状と将来」	第60巻第3号
頭頸部外科手術と喉頭機能外科の進歩	第60巻第4号
「喉頭摘出術」	第60巻第6号
「正常圧水頭症 その1」	第60巻第7号
「正常圧水頭症 その2」	第60巻第8号
「今後の筋萎縮性側索硬化症医療のあり方を考える」	第60巻第10号
「長寿医療の最前線」	第60巻第12号

お問い合わせ先：国立医療学会事務局 野口

TEL: 03-5776-2525 FAX: 03-5776-2526

アルツハイマー病：ベッドサイドからベンチへ

道川 誠

IRYO Vol. 60 No. 12 (752-759) 2006

要旨 アルツハイマー病は、記銘・記憶、思考、判断力の低下などの認知機能障害を中核病態とする神経変性疾患である。高齢社会に突入したわが国では、その患者数は増大しつつあり、予防・治療法の開発が急がれている。アルツハイマー病の病理学的特徴は、アミロイドの沈着と神経原線維変化形成であるが、近年、原因遺伝子の同定とその機能解析が進み、加齢や遺伝子変異にともなって脳内に沈着するアミロイドβ-蛋白が引き金となって神経原線維変化（タウ病変）、神経細胞脱落を引きおこし、やがて認知症を引きおこすのではないかと（アミロイドカスケード仮説）と考えられるに至っており、この考え方に基づいた治療法の開発が複数試みられている。

キーワード アルツハイマー病、アミロイドカスケード仮説

はじめに

1906年にドイツの精神科医である Alois Alzheimer がアルツハイマー病患者の第一例を報告したのは100年前のことである。その後、主に臨床病理学的な研究が行われてきたが、病気のおこる原因やメカニズムを明らかにすることはできなかった。しかし、約20年くらい前に、生化学的な解析によって病理的特徴である老人斑ならびに神経原線維変化を形成する主要な蛋白質が同定されて以降、アルツハイマー病の研究の進歩は速度を増した。その後、分子生物学的手法の導入も加わって、分子メカニズムの解明は加速度的に進み、科学的に明らかにされた事実に基づいた治療法の開発研究が可能になった。その成果の1つは、ドネペジルなどのコリンエステラーゼ阻害薬の開発である。この薬剤は根本的な治

療法ではないが、アルツハイマー病の進行抑制にある一定の効果があるとされる。また、現在は副作用のために一時中止となっているもののワクチン療法など臨床試験の段階まで進んだものもある。この他にも、いくつかの有力な試みがなされており、動物モデルを用いた研究（前臨床試験）では期待される結果を生んでいる。遠くない将来に、副作用がなくかつ真に有効な治療法あるいは予防法の開発が複数なされることが期待されている。

アルツハイマー病克服に注目が集まるようになったのは、そう古い話ではない。おそらく1972年に発表された有吉佐和子の小説「恍惚の人」がアルツハイマー病を広く社会に知らしめたものであったように思う。この小説は、来るべき高齢化社会を見通して、長寿社会の影の部分の鋭い問題意識を描いた作品であり、当時の人々に与えたインパクトは大きな

国立長寿医療センター研究所 アルツハイマー病研究部
別刷請求先：道川 誠 国立長寿医療センター研究所 アルツハイマー病研究部
〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾36-3
(平成18年5月31日受付、平成18年9月21日受理)
Alzheimer's disease: From bed to bench Makoto Michikawa
Key Words: Alzheimer's disease, amyloid cascade hypothesis

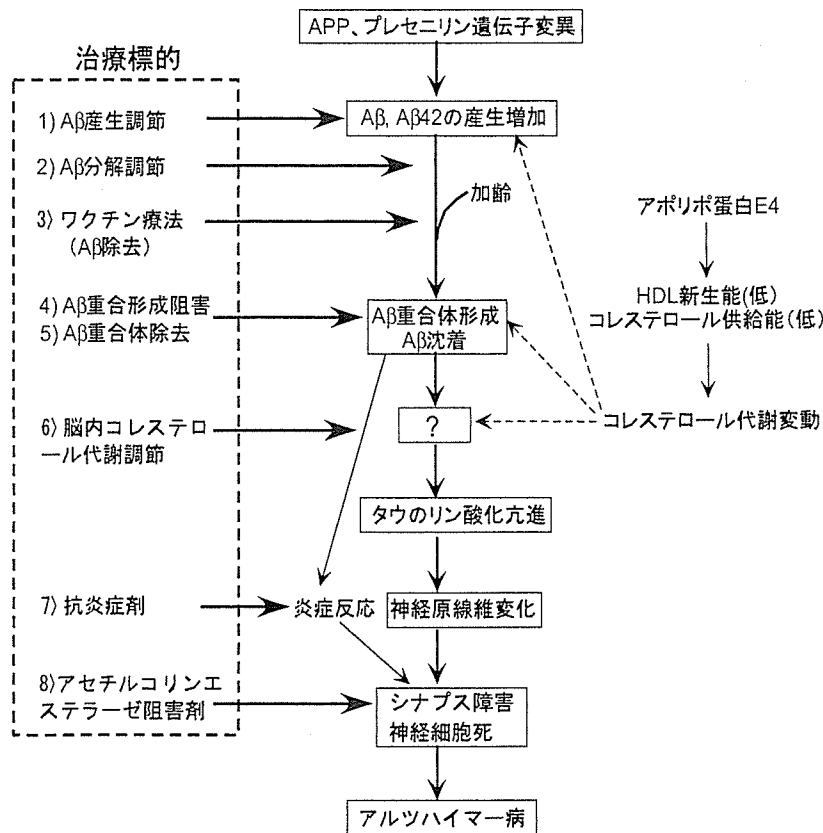


図1 アミロイドカスケード仮説と治療戦略

った。しかし、当時の行政機関や社会全体がアルツハイマー病や認知症を現在ほど差し迫った問題として考えていたわけではなかった。そのためには経済の発展ならびに社会の成熟に並行して医療・公衆衛生が高度に発達・整備され、高齢者の割合があるレベルを超える高齢社会の到来が現実味を帯びる必要があったのである。現在、わが国の認知症患者数は160万人ともいわれ、20年後には300万人に達するとも予測されており、その克服はまさしく国家的な課題となっている。ゆえに、アルツハイマー病研究とその克服への挑戦は、人間を人間たらしめている知的能力の喪失という衝撃と不利益を乗り越える戦いであると同時に、介護を含めた社会の医療・福祉体制の整備や高齢者・認知症患者を社会としてどのように受け入れていくのかといったすぐれた社会的な要素を併せ持つ挑戦であるといえる。こうした多方面にわたるアルツハイマー病克服戦略の中で、当研究部では、疾患の原因療法の開発に限った研究を行っている。以下に当研究部の行っている研究内容を含めてアルツハイマー病の予防・治療法開発のための基本的な戦略と現状、および今後の展望について述べたい。

アルツハイマー病治療法開発の基本的な考え方

アミロイドカスケード仮説

アルツハイマー病発症の分子機構を説明する考え方として、アミロイドカスケード仮説がある(図1)。アミノ酸数で40あるいは42個のアミロイドβ蛋白(Aβ)の凝集・沈着が、神経原線維変化、神経細胞脱落へと続く一連の病的カスケードの引き金となりアルツハイマー病を発症させるという考え方である。Alzheimerが最初の報告例で見出した病理学的特徴は、老人斑ならびに神経原線維変化の形成であったが、老人斑ならびに神経原線維変化の主成分がそれぞれAβとリン酸化タウ蛋白であるとの発見によってアルツハイマー病研究は大きな進歩を遂げた。このうちAβの沈着が最も上流に位置する病理変化と考えるのがアミロイドカスケード仮説である。その根拠として、(1)脳においてAβの蓄積は、最も早い病理学的変化であり、神経原線維変化や神経細胞脱落に先行すること、(2)最初に蓄積するAβ分子種は凝集性の高いアミノ酸42個からなるAβ42であること、(3)家族性アルツハイマー病の原因遺伝子であるAPP、プレセニリン1,2における多くの変異は、

ほとんどすべてがA β , とくに A β 42の産生を亢進させること, (4)危険因子である apoE4遺伝子型を持つヒトの脳内では A β 蓄積が促進していること, (5)培養系や動物実験で A β による神経細胞毒性やタウ蛋白のリン酸化亢進が引き起こされること, などの理由が挙げられる. 図1に示したように, A β は生理的条件下で産生・分泌されていることがわかっている. 最近の考え方では, 毒性の主体は単体の A β や線維化した A β ではなく重合体を形成した A β であるとされる¹¹²⁾. この重合体 A β が細胞へ何らかの作用を及ぼし, それがタウ蛋白のリン酸化亢進を含む細胞変性過程を促進させ, やがて認知症発症に至ると考えられている. このカスケードに随伴する現象として炎症反応やコレステロールの関与などが考えられている. このカスケードのどこに介入しても予防・治療法の開発は可能であると考えることができ, 治療標的の定める際の基盤となっている. 図1の左に破線で記載した項目は, 現在行われている治療法開発のアミロイドカスケードに対する作用点であり, 多くのアプローチがなされていることがわかる.

臨床で使われている薬剤

(1) 塩酸ドネベジル

アミロイドカスケードの下流に位置する現象に, シナプスの機能障害, 数の減少が知られている. アルツハイマー病では, マイネルト基底核から大脳皮質や海馬へ投射するアセチルコリン系神経細胞の障害が強いとされるが, ここを標的に開発されたのが, 塩酸ドネベシルである. すなわちアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり, 神経伝達物質であるアセチルコリンの加水分解を抑えることでシナプス間隙のアセチルコリン濃度を高めシナプス伝達効率を高めることを期待して開発された. アリセプトは, わが国で開発され, また唯一認可されているアルツハイマー病治療薬である. アセチルコリン作動性ニューロンを十分に残していることが前提となるため, 軽症から中程度のアルツハイマー病患者が対象とされている. しかし, 高度に進行した例にも効果があると報告もある. 残念ながらアルツハイマー病の根本的な治療薬ではなく, また認知機能改善効果というよりも, 症状の進行を抑制する効果と考えられている. この他に, わが国では認可されていないが, アセチルコリンエステラーゼ阻害剤のタクリン, ガランタミンなどが海外で認可されている. アセチル

ルコリン分解に影響するため, 循環器や消化器をはじめ脳神経系などに副作用を惹起する可能性があり投与には注意が必要である.

(2) 漢方薬

●アルツハイマー病治療薬としての加味温胆湯および八味地黄丸

漢方薬の中に, アセチルコリン系神経細胞の機能改善を標的にしたものとして加味温胆湯がある. この薬は, 不眠や神経症の治療薬として使用されているが, アセチルコリン合成酵素の発現を転写レベルで増加させることが明らかになった. 東北大学の荒井らによれば, アルツハイマー病の入院患者男女20人に加味温胆湯を5-13カ月投与した結果, 副作用の出現はなく, 著効例が2例, 有効例は5例であり, 著効・有効と判断された症例は, 情動面で自発性・注意力などの改善がみられ, アルツハイマー患者の易怒性, 切迫感, 焦燥感に有効であったと報告されている. また, 加味温胆湯とドネベジルの併用では, 脳血流の増加および認知機能の大幅な改善が認められている. 一方, 八味地黄丸のプラセボを用いた二重盲検比較試験では, 投与8週前後で認知機能, 身体機能とも一過性に改善することを報告している. 加味温胆湯や八味地黄丸は, アルツハイマー病に対する治療薬選択肢の幅を広げ, アセチルコリン分解酵素阻害薬との間で相互補完的役割を果たせるものと期待される.

開発中の薬剤

次に, 現在開発中ではあるが, アルツハイマー病の原因療法として動物モデルで有効性が確認され, 臨床応用への可能性のあるものを以下に紹介したい.

(1) A β 産生・分泌調節

アミロイドカスケードの様々な点に介入する療法の開発が行われているが, 最も上流に位置するのは, A β の産生制御である. この観点からの治療法はまだ確立されていないが, 最も研究が集中して行われていた分野であり, その知見の集積から治療法確立に向けた試みがなされている. APP と呼ばれる A β の前駆体蛋白質から, β と γ セクレターゼによって切断されて A β が切り出される. したがって, この切断を調節できれば A β の産生を下げ A β に源を発するアミロイドカスケードの発動を抑制しアルツ

ハイマー病病理出現を抑止できると考えられる³⁾。この点からの薬剤開発は、 β セクレターゼ阻害薬ならびに γ セクレターゼ阻害剤の開発が行われている。問題は、これらの酵素の基質が APP 以外にも複数存在するために、それらの代謝にも影響を及ぼし、様々な副作用を惹起してしまうことである。この問題の克服には、APP 切断のみを選択的に抑制する薬剤の開発をいかに行うかが課題となっており、それに向けた研究もなされている⁴⁾⁵⁾。

(2) A β 分解療法

A β を分解する酵素が脳内に複数存在することがわかってきた。代表的なものでは、インスリン分解酵素⁶⁾やネプリライシン⁷⁾⁸⁾がある。ネプリライシンはわが国で同定された A β 分解酵素であり、加齢で発現量が低下すること、孤発性アルツハイマー病患者で低値であること、A β 沈着マウスにネプリライシンを過剰発現させると沈着軽減することなどが明らかになり、この酵素の活性賦活化が治療標的となっている。最近、ソマトスタチンがネプリライシンの活性を増強させることが明らかになった。ソマトスタチンは成長ホルモンの分泌抑制因子として知られている神経ペプチドであり、今後ソマトスタチンの受容体に対するアゴニストの開発によってアルツハイマー病の予防・治療法の開発が期待されている。当研究部でも A β を分解に重要な働きをする別の酵素を同定しており、その活性を調節することでアルツハイマー病の進行抑制ならびに治療法の開発を目指した研究を行っている。

(3) A β ワクチン療法

いったんできてしまった A β を取り除こうとする試みとして、いわゆる“ワクチン療法”がある。これには A β を免疫する能動免疫と、あらかじめ作成した抗 A β 抗体を脳内（あるいは血中）に投与し、脳内 A β を除去する受動免疫がある。A β ワクチン療法は、A β 42 ペプチドを APP トランスジェニックマウスに免疫し、脳内アミロイド沈着が減少したとする報告から始まった⁹⁾。その後、アルツハイマー病患者への臨床試験が行われたが、経過中に副作用（髄膜脳炎が約 6% に出現）を惹起させたため中止となっている¹⁰⁾。しかし、ワクチン療法を受けた患者の中で副作用のなかった症例では、認知症の改善傾向を維持しているとのことであり、アルツハイマー病治療法として最も有効性が期待されるものの 1

つと考えられている。現在、副作用の克服に様々な試みがなされている。たとえば、当研究所・血管性認知症研究部の原室長らは、腸管免疫・鼻粘膜免疫法を試みている¹¹⁾。この方法では、臨床治験の副作用の本態であると考えられる Th1 タイプの T 細胞性免疫反応がおこりにくいため脳炎の発症が抑制されるのではないかと期待されている。実際、この方法の有効性はすでにマウスならびにサルを用いた実験で確認されているようであり、臨床試験での効果が期待されている。

(4) A β の重合・凝集抑制ならびに除去

上述したように、最近の研究から重合体あるいは凝集体を形成した A β が毒性を発揮すると考えられるようになってきた。そのため、重合体形成阻害が予防・治療法の標的となっている。カナダの George-Hyslop らは、A β 凝集を阻止する新規小分子を同定し、その経口投与によりマウス脳内では A β 沈着が抑制され認知機能が改善することを見出している。こうした分子は、複数存在すると考えられることから、より副作用がなく経口投与ができるものを見出せれば、優れた予防・治療薬になる可能性がある。また、受動免疫の考え方から、当研究部でも松原らは、重合体 A β を選択的に認識する抗重合体 A β 抗体を作成し、それを脳内に送り込む治療法などの開発を行っている。また、当研究所副所長の柳澤らは、重合の起始点メカニズムの研究から、GM1 ガングリオシドと結合した A β が重合形成の“種”になることを明らかにし、“種”を標的にした特異抗体を作成して重合抑制法の開発を行っている。

(5) コレステロール代謝調節

スタチンの服用者は多い。スタチン服用者では、非服用者あるいは他の薬剤の服用者に比べてアルツハイマー病発症率の有意な低下がみられるという報告¹²⁾¹³⁾がなされ、大きな関心を呼んだ。スタチンのアルツハイマー病予防効果の分子機構として、細胞内および細胞膜コレステロール量を減少させると A β を切り出す酵素活性に影響を与え、その産生量が低下するためであると説明された¹⁴⁾¹⁵⁾。しかし、これに対しいくつかの疑問点も出されている。たとえば、臨床で使われるスタチン量で十分な髄液移行後の濃度が確保されるかという疑問であり、実際にスタチンの常用量では髄液コレステロール値を下げるものの A β 産生には影響しないとする報告¹⁶⁾¹⁷⁾が

ある。またその後のコホート研究では、スタチン服用群とプラセボ服用群間での認知症発症には有意差はみられなかったという結果¹⁸⁾¹⁹⁾が出ている。また、メカニズムに関する研究でも、スタチンを投与し細胞内コレステロールを軽度(20-30%程度)減少させるとAβ産生量を増加させるとする報告²⁰⁾がなされており、再考が必要となっている。

おそらくこうした混乱の原因の1つは、体循環系と中枢神経系におけるコレステロール代謝の関係および、コレステロール代謝変動とアルツハイマー病病理発現との関係が未解決であることに起因しているのであると思われる。高コレステロール血症が危険因子として働くことやスタチンの発症率低下に対する有用性が本当だとしても、それがなぜ脳内の出来事であるアルツハイマー病発症に関与するのか、十分な説明なしに話題だけが先行したきらいがある。筆者は、これらは動脈硬化などを通して脳内循環の低下、脳虚血などの要因を通してアルツハイマー病発症にかかわっている可能性があると考えている。脳虚血はAPP代謝やAβ代謝に影響することが知られている²¹⁾²²⁾からである。いずれにしても今後必要と思われる研究は、(i)体循環系と中枢神経系におけるコレステロール代謝の関係、(ii)脳内コレステロール代謝制御機構の解明、(iii)脳内コレステロール代謝変動とアルツハイマー病発症との関係を明らかにし、脳内コレステロール代謝調節によってアルツハイマー病の病理進行を抑制する方法を開発することであると考えられる。

コレステロール代謝とアルツハイマー病発症との関連について、筆者の意見ならびに当研究部における研究について以下に述べたい。上記に記載した高コレステロール血症の危険因子説やスタチンの発症率低下作用などは血管性要因を示している他に、脳内コレステロール代謝はアルツハイマー病に関係ないのであろうか。これについては、アルツハイマー病脳および髄液のコレステロールレベルが低下しているとする報告が複数ある²³⁾⁻²⁷⁾ことから、われわれは脳内神経細胞はむしろコレステロール不足の状態にあるのではないかと考えている。脳内にはHDLしか存在しないこと、脳内コレステロール代謝に主要な役割を担うのはApoEによって産生されるApoE-HDLであることから、HDL産生におけるApoEのアイソフォーム特異的作用を検討してきた。その結果筆者らはアストロサイトにおけるApoEによるHDL新生能はApoE2>ApoE3>ApoE4で

あること²⁸⁾²⁹⁾を見出し、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ことを明らかにした。中枢神経系内で産生されるHDL-コレステロールの神経細胞への供給が、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重要な役割を果たすことが示されている³⁰⁾³¹⁾。したがって、定常状態では差がないものの、外傷や神経障害などからの回復期にapoE依存性HDL新生とそれの供給が大きな役割を果たすと考えられ、その能力の差が疾患発症を左右する可能性があると考えられる。

加齢にともなって、あるいは病的過程の始まりとしてAβが重合体を形成すると考えられるが、筆者らは、Aβ重合体は神経細胞膜よりコレステロール、リン脂質およびGM1ガングリオシド等を引き抜き(搬出し)HDL様粒子を形成するが、この脂質-Aβ複合体はApoEによって産生させるHDL様粒子と異なり、細胞に取り込まれないこと³²⁾、またこのAβ重合体は神経細胞内コレステロール合成を抑制し、最終的にその量を減少させる働きがあることを明らかにした³³⁾。こうした作用は単体Aβにはみられなかった³⁴⁾。これらの結果は、アルツハイマー病において増加したAβ重合体が神経細胞内コレステロール代謝を変動させている可能性を示している(図2, ①)。また、筆者らは、神経細胞内コレステロール量の減少がタウ蛋白のリン酸化亢進を誘導すること³⁵⁾⁻³⁷⁾(図2, ②)、さらに神経突起伸長を障害しシナプス形成に影響すること³⁸⁾(図2, ③)を示した。さらに、最近筆者らは、細胞内コレステロール代謝の変動はミトコンドリア機能障害を引き起こすことを明らかにし、コレステロール代謝変動が細胞死へのプロセスに関与することを示した³⁹⁾⁴⁰⁾。細胞内コレステロール代謝の恒常性をApoEはHDL新生と、その神経細胞への供給によって維持していると考えられるが、すでに述べたように、ApoEのHDL形成作用がアイソフォーム依存性であり、コレステロール供給能がApoE3>ApoE4であるため(図2, ④)、ApoE4の場合はより早く代謝破綻を来たしてタウ蛋白のリン酸化亢進・シナプス可塑性維持の障害などを引き起こしアルツハイマー病発症を早めてしまうのではないかと考えられる。したがって、現在の研究標的としては、タウ蛋白のリン酸化状態の制御や神経修復・シナプス形成に重要な役割を果たすHDLの新生を調節することによって神経機能の維持を図りアルツハイマー病発症を予防・

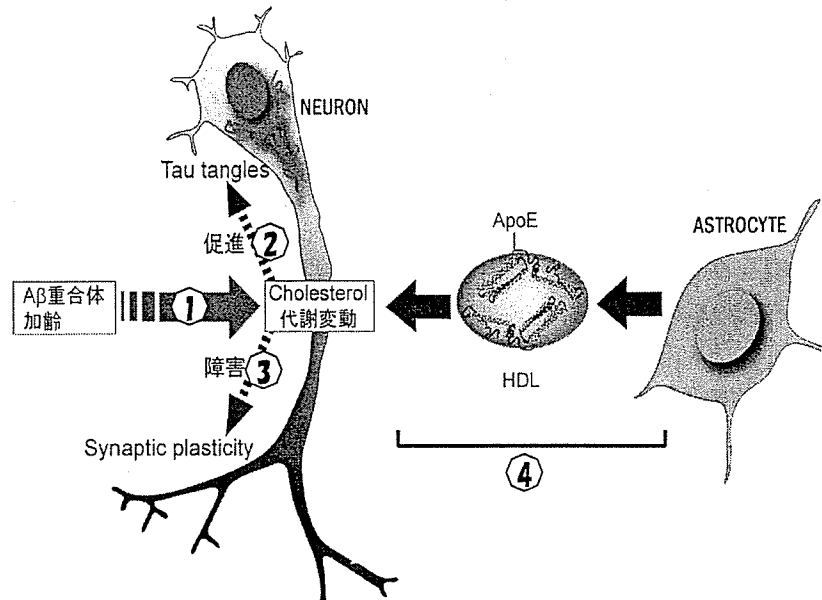


図2 コレステロール代謝変動と神経細胞変性

治療する方法の開発を目指している。なおこれらの作用の他に、脳内 HDL は Aβ と結合してそれを除去することもわかっており、脳内 HDL の新生調節法の開発は、Aβ 沈着を減少させる面からも有力な方法であると考えられる。

【文献】

- 1) Lesne S, Koh MT, Kotilinek L et al: A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. *Nature* 440 : 352-357, 2006
- 2) Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV et al: Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 416 : 535-539, 2002
- 3) Selkoe DJ: Defining molecular targets to prevent Alzheimer disease. *Arch Neurol* 62 : 192-195, 2005
- 4) Netzer WJ, Dou F, Cai D et al: Gleevec inhibits beta-amyloid production but not Notch cleavage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 : 12444-12449, 2003
- 5) Fraering PC, Ye W, LaVoie MJ et al: gamma-Secretase substrate selectivity can be modulated directly via interaction with a nucleotide-binding site. *J Biol Chem* 280 : 41987-41996, 2005
- 6) Qiu WQ, Walsh DM, Ye Z et al: Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation. *J Biol Chem* 273 : 32730-32738, 1998
- 7) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y et al: Identification of the major Abeta1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: suppression leads to biochemical and pathological deposition. *Nat Med* 6 : 143-150, 2000
- 8) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y et al: Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin. *Science* 292 : 1550-1552, 2001
- 9) Schenk D, Barbour R, Dunn W et al: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400 : 173-177, 1999
- 10) Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF et al: Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta 42 immunization. *Neurology* 61 : 46-54, 2003
- 11) Hara H, Monsonogo A, Yuasa K et al: Development of a safe oral Abeta vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 6 : 483-488, 2004
- 12) Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P et al: Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 57 : 1439-1443, 2000
- 13) Jick H, Zornberg GL, Jick SS et al: Statins and the risk of dementia. *Lancet* 356 : 1627-1631, 2000

- 14) Simons M, Keller P, De Strooper B et al: Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 : 6460-6464, 1998
- 15) Fassbender K, Simons M, Bergmann C et al: Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta -amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 : 5856-5861, 2001
- 16) Tokuda T, Tamaoka A, Matsuno S et al: Plasma levels of amyloid beta proteins did not differ between subjects taking statins and those not taking statins. *Ann Neurol* 49 : 546-547, 2001
- 17) Högglund K, Wiklund O, Vanderstichele H et al: Plasma levels of beta-amyloid(1-40), beta-amyloid(1-42), and total beta-amyloid remain unaffected in adult patients with hypercholesterolemia after treatment with statins. *Arch Neurol* 61 : 333-337, 2004
- 18) Rea TD, Breitner JC, Psaty BM et al: Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 62 : 1047-1051, 2005
- 19) Li G, Higdon R, Kukull WA et al: Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 63 : 1624-1628, 2004
- 20) Abad-Rodríguez J, Ledesma MD, Craessaerts K et al: Neuronal membrane cholesterol loss enhances amyloid peptide generation. *J Cell Biol* 167 : 953-960, 2004
- 21) Bennett SA, Pappas BA, Stevens WD et al: Cleavage of amyloid precursor protein elicited by chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Aging* 21 : 207-214, 2000
- 22) Shibata M, Yamada S, Kumar SR et al: Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Invest* 106 : 1489-1499, 2000
- 23) Svennerholm L, Gottfries CG: Membrane lipids, selectively diminished in Alzheimer brains, suggest synapse loss as a primary event in early-onset form (type I) and demyelination in late-onset form (type II). *J Neurochem* 62 : 1039-1047, 1994
- 24) Demeester N, Castro G, Desrumaux C et al: Characterization and functional studies of lipoproteins, lipid transfer proteins, and lecithin:cholesterol acyltransferase in CSF of normal individuals and patients with Alzheimer's disease. *J Lipid Res* 41 : 963-974, 2000
- 25) Merched A, Xia Y, Visvikis S et al: Decreased high-density lipoprotein cholesterol and serum apolipoprotein AI concentrations are highly correlated with the severity of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 21 : 27-30, 2000
- 26) Roher AE, Weiss N, Kokjohn TA et al: Increased A beta peptides and reduced cholesterol and myelin proteins characterize white matter degeneration in Alzheimer's disease. *Biochemistry* 41 : 11080-11090, 2002
- 27) Molander-Melin M, Blennow K, Bogdanovic N et al: Structural membrane alterations in Alzheimer brains found to be associated with regional disease development; increased density of gangliosides GM1 and GM2 and loss of cholesterol in detergent-resistant membrane domains. *J Neurochem* 92 : 171-182, 2005
- 28) Michikawa M, Fan QW, Isobe I et al: Apolipoprotein E exhibits isoform-specific promotion of lipid efflux from astrocytes and neurons in culture. *J Neurochem* 74 : 1008-1016, 2000
- 29) Gong JS, Kobayashi M, Hayashi H 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
- 30) Mauch DH, Nagler K, Schumacher S et al: CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 294 : 1354-1357, 2001
- 31) Hayashi H, Campenot RB, Vance DE et al: Glial lipoproteins stimulate axon growth of central nervous system neurons in compartmented cultures. *J Biol Chem* 279 : 14009-14015, 2004
- 32) Michikawa M, Gong JS, Fan QW et al: A novel action of Alzheimer's amyloid beta-protein (Abeta): oligomeric Abeta promotes lipid release. *J Neurosci* 21 : 7226-7235, 2001
- 33) Gong JS, Swawamura N, Zou K et al: Amyloid beta-protein affects cholesterol metabolism in cul-

- tured neurons: implications for pivotal role of cholesterol in the amyloid cascade. *J Neurosci Res* 70 : 438-446, 2002
- 34) Zou K, Gong JS, Yanagisawa K et al: A novel function of monomeric amyloid beta-protein serving as an antioxidant molecule against metal-induced oxidative damage. *J Neurosci* 22 : 4833-4841, 2002
- 35) Fan QW, Yu W, Senda T et al: Cholesterol-dependent modulation of tau phosphorylation in cultured neurons. *J Neurochem* 76 : 391-400, 2001
- 36) Sawamura N, Gong JS, Garver WS et al: Site-specific phosphorylation of tau accompanied by activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in brains of Niemann-Pick type C mice. *J Biol Chem* 276 : 10314-10319, 2001
- 37) Sawamura N, Gong JS, Chang TY et al: Promotion of tau phosphorylation by MAP kinase Erk1/2 is accompanied by reduced cholesterol level in detergent-insoluble membrane fraction in Niemann-Pick C1-deficient cells. *J Neurochem* 84 : 1086-1096, 2003
- 38) Fan QW, Yu W, Gong JS et al: Cholesterol-dependent modulation of dendrite outgrowth and microtubule stability in cultured neurons. *J Neurochem* 80 : 178-190, 2002
- 39) Yu W, Ko M, Yanagisawa K et al: Neurodegeneration in heterozygous Niemann-Pick type C1 (NPC1) mouse: implication of heterozygous NPC1 mutations being a risk for tauopathy. *J Biol Chem* 280 : 27296-27302, 2005
- 40) Yu W, Gong JS, Ko M et al: Altered cholesterol metabolism in Niemann-Pick type C1 mouse brains affects mitochondrial function. *J Biol Chem* 280 : 11731-11739, 2005

Alzheimer's disease : From bed to bench

Makoto Michikawa

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by loss of memory and other intellectual faculties that occurs in the elderly. The extracellular deposition of amyloid β -protein ($A\beta$) and the intracellular formation of neurofibrillary tangles (NFTs), which are composed of paired helical filaments (PHF), are the diagnostic hallmarks of AD. The major component of PHF is hyperphosphorylated tau, which is a microtubule-associated protein. The accumulating evidence shown by great numbers of molecular and biochemical studies have established an amyloid cascade hypothesis, which is widely accepted idea to explain pathophysiology of AD development. That is, $A\beta$ deposition induces tau pathology and neurodegeneration, leading to dementia. Based on this idea, several approaches have been performed to prevent and inhibit this cascade.

平成 年 月 日

国立医療学会理事長 殿

国立医療学会会員 新規加入申込書

下記のとおり国立医療学会への入会を申込みます

氏 名： _____

連絡先 住所： 〒 _____

TEL: _____ FAX: _____

所属施設名： _____

職 名： _____

- 正規会員（国立病院機構，国立高度専門医療センター及び国立ハンセン病療養所等の国立医療施設に所属の方）
- 賛助会員（上記以外の施設に所属する方）

1) 入会希望年月：平成 年 月から
（年度途中からの入会の場合は会費は月割りとなります）

2) 職種（番号に○をしてください）

- | | |
|------------|-----------------|
| 1. 医師 | 8. 言語聴覚士 |
| 2. 看護師 | 9. 臨床工学技士 |
| 3. 薬剤師 | 10. 管理栄養士 |
| 4. 臨床検査技師 | 11. 医療ソーシャルワーカー |
| 5. 診療放射線技師 | 12. 診療情報管理士 |
| 6. 理学療法士 | 13. 事務 |
| 7. 作業療法士 | 14. その他 |

※申込書はまず下記国立医療学会事務局に FAX または郵便でお申し込み下さい。
申し込み受付後，事務局よりご連絡致します。

申込書送信先

国立医療学会事務局

〒105-0001

東京都港区虎ノ門3-17-7 平井ビル6F

財団法人 政策医療振興財団内

TEL : 03-5776-2525 FAX : 03-5776-2526

アルツハイマー病とコレステロール代謝

道川 誠

アルツハイマー病とコレステロール代謝の問題は、様々な要因を孕みながら見解も複雑化しており、それを紐解くには今までの研究の経過を理解するとともに問題点を洗い出して慎重に見直しをする必要がある。特に、体循環と脳内におけるコレステロール代謝の相互関係の解明、脳内コレステロール代謝の制御機構の解明と制御法の開発、コレステロール代謝変動とアルツハイマー病病理発現との関係の解明、などに焦点をおいた研究が必要であり、ヒト検体の解析やモデル動物を使った実験等によって得られた仮説を検証する必要がある。高齢社会に突入したわが国において、アルツハイマー病の問題は待ったなしの状況にあり、基礎研究によって得られた知見を基盤にアルツハイマー病の発症予防法・治療法の開発が求められている。

1. コレステロール代謝とアルツハイマー病

コレステロール代謝とアルツハイマー病との関連を示唆する発見は、1993年に apolipoprotein E (apoE) の対立遺伝子 e4 がアルツハイマー病発症の危険因子であるという報告が始まると筆者は考えている。なぜなら apoE は脳内においてコレステロール代謝制御を行う主要なアポリポタンパク質であるからである。それ以前にすでに apoE が細胞外に沈着する老人斑あるいは細胞内に形成される神経原線維変化と共同在していること^{1,2)}が報告され、apoE とアルツハイマー病病理との関連が示されていた。しかし apoE とアルツハイマー病発症そのものとの関連を明らかにしたのは、1993年に発表された論文である。すなわち e4 遺伝子を持つ頻度が遅発型家族性アルツハイマー病で著しく高いこと³⁾、この関連は孤発型アルツハイマー病でも確認されること⁴⁾、さらに e4 遺伝子を多く持つほど発症の危険が増大し、発症が早まること (e4 アリル数依存

性)⁵⁾等である。Corder らによれば、e4 遺伝子が一つ増加することによってアルツハイマー病になる危険度は20%から90%に増大し、また発症年齢は平均84歳から69歳に早まるとされる⁵⁾。これらの関連は、わが国でも翌年には確認され、アルツハイマー病患者における e4 遺伝子の頻度が正常群では10%程度なのに対して30%以上に上昇していることが複数のグループによって示された⁶⁻⁸⁾。また、頭部外傷はアルツハイマー病の危険因子の一つと考えられているが、頭部外傷後に amyloid β タンパク質 (A β) の沈着した人の apoE 遺伝子型を調べたところ e4 遺伝子を持つ割合が52%であった⁹⁾ということから、A β 沈着に apoE が関与することが明らかになった。

しかし、1993年の発見の後、apoE 研究は、必ずしもコレステロール代謝との関連で進められたわけではなかった。膨大な生化学的、細胞生物学的、および遺伝子改変動物を用いた研究が行われ、アイソフォーム特異的な作用が複数明らかにされ、疾患発症を説明する仮説として提唱されるに至ったが、主にそれらは apoE のコレステロール代謝以外の作用として議論されたのである。しかしその後、以下に述べるように血清コレステロール値とアルツハイマー病発症率の関連を示唆する疫学研究が発表されるに及んで、改めてコレステロール代謝とアルツハイマー病との関連が研究者の関心を喚起した。すでに横断的なロッテルダム研究により高コレステロール血症が危険因子となっている動脈硬化とアルツハイマー病との関連が指摘されていた

国立長寿医療センター研究所アルツハイマー病研究部
(〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾 36-3)
Alzheimer's disease and cholesterol metabolism
Makoto Michikawa (Department of Alzheimer's Disease Research, National Institute for Longevity Sciences National Institute for Geriatrics and Gerontology 36-3 Gengo, Morioka, Obu, Aichi 474-8522, Japan)

が¹⁰⁾, Notkola らは 1959-1974 年の間の血清コレステロール値と 1989 年におけるアルツハイマー病発症の関連について検討し, (i) アルツハイマー病発症と発症前の長期間にわたる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, (ii) アルツハイマー病発症前に血清コレステロール値が低下することを報告した¹¹⁾. これは以前の報告内容¹²⁾ を支持するものであり, その後, Evans らの横断的な解析から高コレステロール血症とアルツハイマー病発症の関連が確認された¹³⁾. これらの結果から, 比較的長期に亘り先行する高コレステロール血症がアルツハイマー病発症の危険因子ではないかと考えられるようになった. また, Kivipelto らは先行する高コレステロール血症の存在はアルツハイマー病のみならず軽度認知障害 (mild cognitive impairment, MCI) 発症との間にも有意な相関があることを報告した¹⁴⁾.

コレステロール代謝とアルツハイマー病との関連は, コレステロール代謝を制御する他の分子をコードする遺伝子多型の解析からも示唆されている. 例えば, 24-hydroxycholesterol は, 主に脳内でコレステロールの代謝により生成するとされるが, それを担うコレステロール 24-ヒドロキシラーゼをコードする *CYP46* の多型解析によって, ある多型がアルツハイマー病発症率を高めることが報告された¹⁵⁾. 更に, この多型では脳内アミロイド沈着量, 脳脊髄液中の $A\beta$ 量, およびリン酸化タウなどに関連し, 脳脊髄液中の 24-hydroxycholesterol 量が有意に高かった¹⁶⁾. しかし, 24-hydroxycholesterol 値とアルツハイマー病との関連では, 相反する結果も多く^{17,18)}, またアルツハイマー病の病期によっても異なること¹⁹⁾ から, その病的意義については今後の検討が必要である. 他に, HDL 新生に必須と考えられる ATP-binding cassette transporter A1 (*ABCA1*) タンパク質をコードする遺伝子多型についてもアルツハイマー病発症との関連が指摘されている. ある多型では, 脳脊髄液中のコレステロール値が低く, またアルツハイマー病発症年齢がわずかながら遅れるという²⁰⁾. この他にも細胞内コレステロールエステル量がアミロイド前駆体タンパク質 (amyloid β precursor protein, APP) 代謝や $A\beta$ 産生を調節し, エステル化を担う acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (*ACAT*) の阻害剤投与によって $A\beta$ 産生が抑制されるとする研究がある²¹⁾.

さて, このようにコレステロール代謝とアルツハイマー病との関連が指摘される中で, その後血中コレステロールの高値がアルツハイマー病の危険因子であることを否定する, あるいはむしろ相反するデータが発表されていることも付け加えておかななくてはならない. すなわち, 中年期以降の高コレステロール血症はむしろアルツハイマー病発症を抑制し, スタチン服用でアルツハイマー病発症頻度を下げることができないとしている報告がある^{22,23)}. このよう

な乖離がなぜ起こるのかは, 今後の検討に待つ他ないが, 筆者は一つの可能性として中枢神経系の疾患であるアルツハイマー病を血中コレステロール値で議論すること自体にそもそも限界があるためではないかと考えている.

2. 中枢神経におけるコレステロール代謝の独自性

これまで述べてきた疫学研究結果の解釈における問題点の一つは, 血液脳関門によって隔絶されている血液循環系と中枢神経系におけるコレステロール代謝の独立性の問題や体細胞と形態や機能が著しく異なる神経細胞におけるコレステロール代謝を矛盾なく説明理論の中に取り込んでいるかどうか, に関わっていると思われる. コレステロール代謝研究は, 従来から主に血液・肝臓・血管系で行われてきており, その知見の集積は膨大であるが, 最もコレステロールに富む臓器である脳 (中枢神経系) におけるコレステロール代謝についての知見は少ない. 中枢神経系は, 血液脳関門によって体循環系から隔てられているために独立したコレステロール代謝系が存在すると考えられる (図 1). まず神経細胞は, その形態が他の細胞と全く異なる点からも特筆すべきである. 神経突起の膜の表面積は細胞体のそれの数十倍から数百倍に及ぶことが知られており²⁴⁾, 神経突起末端で使用されるすべてのコレステロールを細胞体から運んでいたのでは早い変化 (例えばシナプス可塑性の維持や外傷後の修復など) に対応できない. 突起末端こそ, まさにシナプス可塑性を維持する場所であり, 24 時間以内に全シナプスの 20% 以上が代謝回転するほど激しく変化するとされる²⁵⁾ からである. 従って, 神経突起末端での膜の変化の維持には, 細胞体からのコレステロール供給以外に, 末端局所でのコレステロール代謝機構の果たす役割が大きいと考えられる. 実際, 中枢神経系の細胞外液中の HDL 様粒子のコレステロールがシナプス可塑性維持に重要な役割を果たすことが示されている^{26,27)}. さらに, 神経細胞体に取り込まれた HDL 様粒子のコレステロールは軸索伸長に影響を与えないが, 軸索遠位部で取り込まれた HDL 様粒子由来のコレステロールに軸索伸長作用があることが示されている²⁸⁾. これらの結果は, 神経突起末端における細胞膜の形態・機能維持は, 細胞体からのコレステロール輸送に依存せず, 末端局所でのコレステロール代謝機構によって行われていることを示している.

また, 脳内の毛細血管は, 他の部位の毛細血管と異なる構造と機能を持っている. トリパブルーという色素を静脈注射すると脳や脊髄は染色されないが, 他の臓器は染色されること, またトリパブルーを脳内に注入しても血液中には出てこないことから, 脳と脳内の毛細血管内との間には物質透過を制御する構造 (血液脳関門) があることが知られている. コレステロール代謝に例をとれば, 血液中には LDL, VLDL, IDL, HDL, カイロミクロンなどの

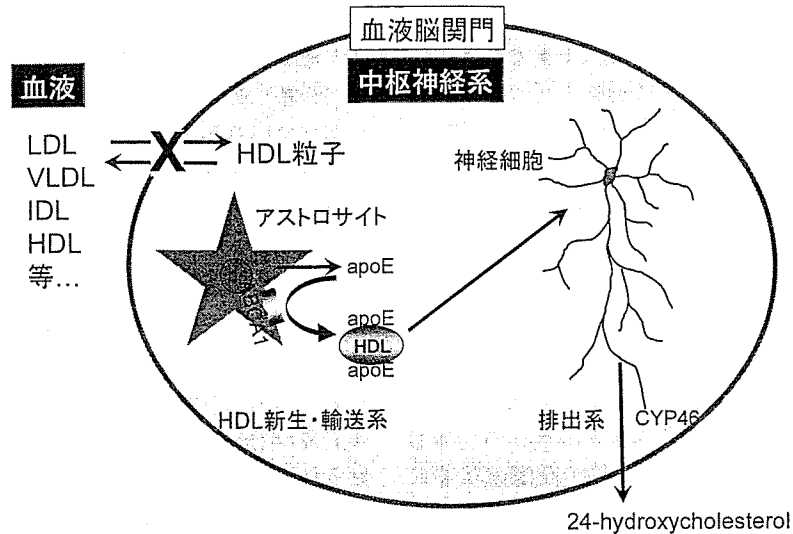


図1 中枢神経系のコレステロール代謝の独自性

リポタンパク質が存在し、血液中でそれぞれが運搬・代謝されているが、中枢神経系（脳脊髄液中）には HDL 様粒子のみが存在する。これは、血脳関門によって血液中の LDL, VLDL, IDL, カイロミクロンなどのリポタンパク質が脳内に入れないことを示している（図1）。アルツハイマー病をコレステロール代謝の側面から考える場合、血中のコレステロール代謝がどの程度脳内コレステロール代謝に影響するのか、しないのかの検討が必要である。これは、当然スタチンの効果を考える際にも避けて通れない問題となる。故にアルツハイマー病発症機構とコレステロールの関係を検討するためには、中枢神経系独自のコレステロール代謝系を明らかにし、さらに「コレステロール代謝」と「アルツハイマー病理」発現との関連を議論する必要があり、スタチンの効果についても同様の議論が必要となる。しかし、こうした基本的な点を考慮しない議論が多いことに注意しなければならない。

確かに、血中の総コレステロール値（あるいは LDL コレステロール値）は、apoE のアイソフォーム依存性である（高い順に apoE4 > apoE3 > apoE2）ことが知られている²⁹⁻³¹。この傾向は、アルツハイマー病の危険因子との関係で論じられるより前にすでに冠動脈疾患との関連で指摘されてきた。しかし、興味深いことに血清 HDL 値は逆相関すること（高い順に apoE2 > apoE3 > apoE4）が同時に指摘されている^{29,31}。これは、おそらく筆者らが報告したように apoE の逆行性コレステロール運搬作用、すなわちコレステロール搬出作用における apoE のアイソフォーム依存性で説明できると考えられる^{32,33}。このようにリポタンパク質に含まれるコレステロール量の apoE のアイソフォーム依存性がリポタンパクの種類（LDL か HDL か）によって異なるのは、血液中に存在する複数のアポリポタ

ンパク質およびリポタンパク質と apoE との関連がそれぞれ異なることから生じているためと考えられる。ここで留意すべきは中枢神経系には HDL しか存在しないこと³⁴、つまり中枢神経系の細胞外液中に存在するコレステロールは HDL コレステロールしかないということである。中枢神経系内の HDL 形成には apoE による脂質搬出機構が apoAI のそれと共に大きな比重を占めると考えられる。したがって、血清 HDL コレステロール値を前提とすれば、中枢神経系の細胞外液中のコレステロール量は、apoE2 > apoE3 > apoE4 である可能性が高い（ちなみに、中枢神経細胞の培養系における HDL 形成能は apoE2 > apoE3 > apoE4 である^{33,35}）。更に、アルツハイマー病患者の血清 HDL コレステロール値が低いとする報告³⁶やアルツハイマー病脳内のコレステロール量が低下しているという報告も複数あることから、アルツハイマー病脳内における HDL コレステロール量は対象群に比し低下していることが示唆される。従って、血清 HDL コレステロール値の低下（そして恐らく HDL 形成機序から考えて脳内 HDL コレステロール量も低下）がアルツハイマー病発症の危険因子である可能性を指摘することも理論的には可能である。実際、アルツハイマー病患者の髄液中のコレステロールを含む脂質濃度は対照群に比し低いことが報告されている³⁷。以上から、神経細胞内コレステロール値が高いのがリスクだとする単純な図式は慎重に検証されるべきであろう。しかし、現在までの血清コレステロール値とアルツハイマー病発症に関する多くの研究結果の解釈に、この点を考慮する議論は欠落している。今後、髄液中の脂質解析が apoE アイソフォームとの関連でなされる必要があると思われる。

しかし、高コレステロール血症がアルツハイマー病の危険因子であるとする考え方から、神経細胞のコレステロー

ル値を下げればアルツハイマー病病理現象は減弱するのではないかという考え方が生じたのは当然かもしれない。以下にその試みを記す。

3. スタチンは疾患発症を抑制するか？

長期に先行する高コレステロール血症（あるいは低HDL血症）がアルツハイマー病あるいは軽度認知障害（MCI）の発症と正の相関があるならば、コレステロール降下剤であるスタチン服用は、アルツハイマー病予防に効果があるかも知れない。この疑問に対して、スタチンの服用者では、非服用者あるいは他の薬剤の服用者に比べてアルツハイマー病発症率の有意な低下が見られるという報告³⁸⁾がなされ、大きな関心を呼んだ。本稿の読者の多くも、この点に関心を持たれているに違いない。スタチンのアルツハイマー病予防効果の分子機構として以下の可能性が提示された。すなわち、スタチンおよびメチルベータサイクロデキストリン処理によって細胞内および細胞膜コレステロール量を減少させるとA β 産生が低下するという報告³⁹⁾である。更に、この研究結果を補完する研究が別のグループによってなされた。すなわち、細胞膜のコレステロール濃度を下げると α セクレターゼ活性が増強して α APP量を増加させ、同時にA β 産生量を減少させるというものである。更に、スタチンを服用させたモルモットの解析から、スタチン服用によって、髄液中のA β 量が減少することが報告された⁴⁰⁾。これらの研究は、新たにスタチンの作用機序を提示し、疫学データを下支えする理論を提供した点で意義があると思われる。

しかし、上記の考え方に対していくつかの疑問点も出されている。例えば、スタチンのアルツハイマー病抑制効果に関しては、コレステロール値とA β 産生との関連で説明ができるのかという疑問が提起されている。すなわち、実験に使われたスタチン濃度は極めて高いことから、臨床で使われるスタチン濃度でもA β 産生を抑制する程度にコレステロール代謝を動かしているのかどうかという問題である。スタチンの髄液移行濃度とその作用効果との観点からの検討が必要である。確かに、simvastatinを服用したヒトでは、血清コレステロール値の低下に伴って脳内のコレステロール量の低下をきたすことが示されている⁴¹⁾。また中枢神経系へのスタチンの影響は、脳脊髄液中の24-hydroxycholesterol値への影響からも確認されている。24-hydroxycholesterolはコレステロール24-ヒドロキシラーゼによって酸化されて生成され、血液脳関門を通過して血液中に運び出され、LDLとして肝臓に運ばれて胆汁酸となる。24-hydroxycholesterolのほとんどは脳内で生成されることから脳内コレステロール代謝を反映するマーカーと考えることができる。スタチンの服用者では、血漿中のLDL値とともに24-hydroxycholesterol値が減少す

ることが解っている^{42,43)}。これらは、確かに臨床使用量のスタチンが脳内コレステロール代謝にも影響することを示している。しかし、問題はそれがA β を低下させる効果を発揮しているかどうかである。上記論文では、スタチンの常用量では髄液コレステロール値を下げるもののA β 産生には影響しない⁴¹⁾とされており、スタチンのアルツハイマー病抑制効果をA β 産生との関連で説明することはできないとしている。スタチンによって髄液中のA β 量の低下を招いたとする研究⁴⁰⁾は、通常服用量の100倍も高いスタチン量を投与したためであり、疫学研究で見られた抑制効果がA β 量の低下によるものかどうか慎重に検討する必要が生じているのである。こうした混乱はマウス実験でも見られる。例えば、高コレステロール食により脳内A β 沈着が亢進し、亢進の程度は血清および髄液コレステロール濃度に比例するという報告^{44~46)}がある一方、反対に高コレステロール食により脳内A β 量が低下するとする報告⁴⁷⁾があり、現状ではこれら相反する事実を巧く説明できていない。そもそも高コレステロール食は、脳内コレステロール産生に影響しないとする報告⁴⁸⁾もある。おそらくこうした混乱の原因は、スタチンの髄液移行の問題以外に、冒頭に述べたように体循環系と中枢神経系におけるコレステロール代謝の関係および、コレステロール代謝変動とアルツハイマー病病理発現との関係が未解決であることに起因しているのではないかと考えられる。

その後、スタチンのアルツハイマー病予防効果を見る研究として20,536人を対象とした5年間に亘る前向き調査の結果が報告された。この研究は、simvastatinを40 mg/日服用した群とプラセボ服用群間での認知症発症を検討しているが、両者間に有意差は見られなかったという⁴⁹⁾。さらに、5,804人を対象に、無作為に選択したプラセボ投与群とpravastatin投与群（40 mg/日）間で行った研究でも、3年後の評価では認知機能に有意差はなかったとのことである⁵⁰⁾。一方、スタチンのアルツハイマー病発症予防効果の分子機構として提唱されているA β 産生抑制効果に対しても、異なる研究結果が報告されている。例えば、APPトランスジェニックマウスであるTg2576マウスにスタチンを投与すると、脳内A β 産生量を増加させたとする報告^{51,52)}があり、De Strooperらは、スタチンで細胞内コレステロールを軽度（20-30%程度）減少させるとA β 産生が増加すると報告している⁵³⁾。これらの結果に対しては、疫学研究においても、生化学的解析においても、スタチン療法とアルツハイマー病発症との関連については、検討の余地を残していると言わざるをえない。

以上のような状況を考慮すれば、スタチンの持つコレステロール合成抑制作用以外の作用による可能性も当然検討されなければならない。実際、スタチンは、細胞内シグナル伝達や細胞増殖に関与するGタンパク質の修飾に必要

な中間産物である farnesyl pyrophosphate や geranylgeranyl pyrophosphate などの産生を阻害する他, endothelial nitric oxide synthase (eNOS), inducible NOS (iNOS) やサイトカインなどの産生を抑制し, 脳内炎症を抑制することが知られている⁵⁴⁾。スタチンによるコレステロールレベルの低下ではなくイソプレノイドの低下が細胞内 A β 量を増加させるとする報告が最近なされた⁵⁵⁾。また, 動脈硬化がアルツハイマー病および血管性痴呆両者の危険因子である¹⁰⁾とされることから, 高コレステロール血症は直接的には動脈硬化促進を介してアルツハイマー病の危険因子となっている可能性, そしてスタチンは炎症性疾患でもある動脈硬化を抑制すること⁵⁶⁾でアルツハイマー病発症を抑制している可能性がある。

最後に, これら一連の研究は, 「高コレステロール血症がアルツハイマー病の危険因子である」ことの分子機構を明らかにしているのではないことを銘記すべきであろう。あくまでもスタチンの予防効果の分子機構として提案された仮説であり, その意味では, コレステロール代謝をめぐる理論としては, 残された側面についての考察が必要である。一般に, 細胞内の遊離コレステロール量は厳密に制御され余剰分はエステル化されてしまうため, その量を増やすことは容易ではない。その点では, 「高い血清コレステ

ロール値がアルツハイマー病発症頻度を上げる」ことのメカニズムに対するアプローチとしては, 「コレステロールエステル量との関連」を論じた研究²¹⁾から, あるいは説明が可能かもしれない。

4. コレステロールとアミロイドカスケード

いままでのアルツハイマー病とコレステロールに関する議論の中で, メカニズムに関しては細胞内コレステロール量が A β の産生を左右するという議論であった。筆者らは, 既述した考え方以外に, アルツハイマー病とコレステロールの関連に関して独自の考え方を持っている。それは, コレステロールを A β 産生・オリゴマー形成より下流の神経細胞変性を左右する分子としてアミロイドカスケードに位置づける考え方である (図2)。筆者らは, A β の神経細胞内コレステロール代謝に対する影響の解析を通して, HDL 複合体形成過程を明らかにした。すなわち, (i) オリゴマー A β が神経細胞膜よりコレステロール, リン脂質および GM1 ガングリオシド等を引き抜き (搬出し) HDL 様粒子を形成するが, この脂質-A β 複合体は apoE によって産生される HDL 様粒子と異なり, 細胞に取り込まれないこと⁵⁷⁾, (ii) オリゴマー A β は神経細胞内コレステロール合成を抑制し, 最終的にその量を減少させる働

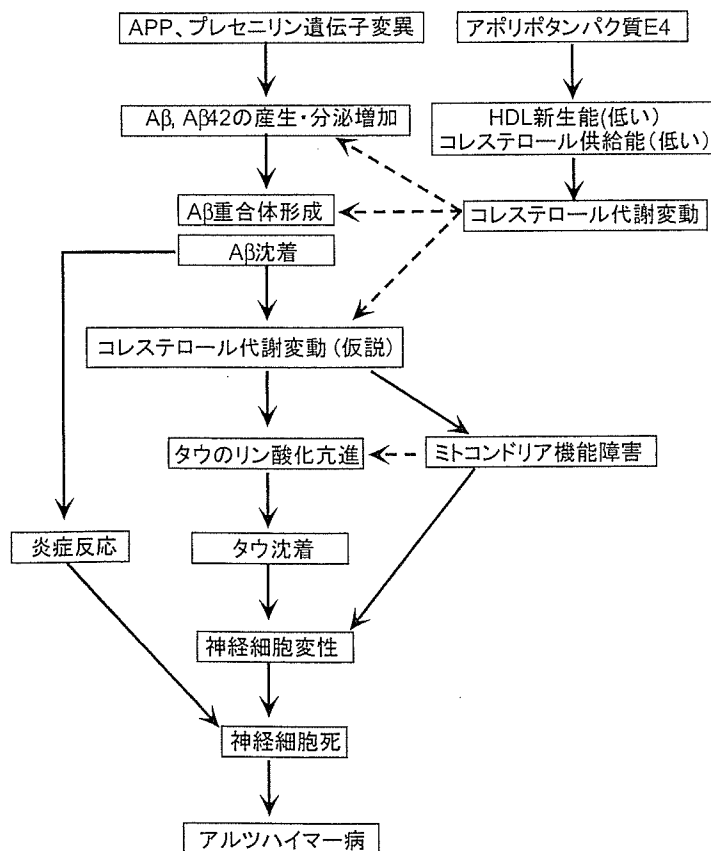


図2 アミロイドカスケード仮説

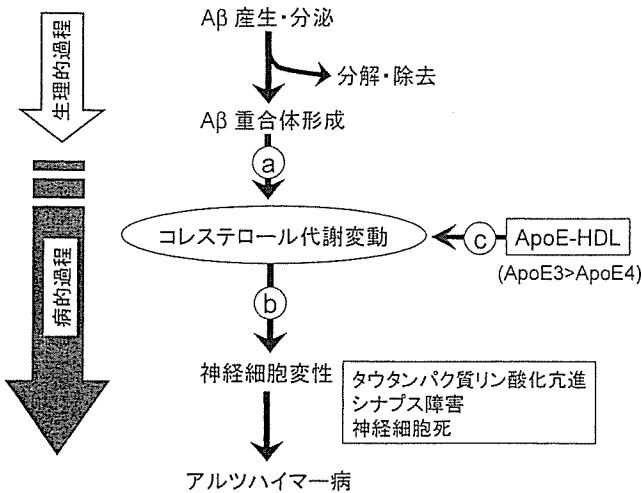


図3 アミロイドカスケード仮説とコレステロール代謝

きがあること⁵⁸⁾である。こうした作用は単体 Aβ には見られない⁵⁹⁾。アルツハイマー病脳ではオリゴマー Aβ 量が増加すると考えられることから、これらの結果は、アルツハイマー病では、増加したオリゴマー Aβ が神経細胞内コレステロール代謝を変動させている可能性を示している(図3 a)。こうした Aβ による細胞膜コレステロール代謝への影響は、他の研究者によっても報告されており、コレステロール合成抑制効果を持つ酸化ステロール (4-cholestan-3-one や 7β-hydroxycholesterol) を生成すること^{60,61)} が明らかになっている。更に、筆者らをはじめとするいくつかのグループの研究結果から、神経細胞内コレステロール量の減少がタウタンパク質のリン酸化亢進⁶²⁾、シナプス可塑性および機能の低下⁶³⁾、そして神経細胞に特異的な細胞死の誘導等のアルツハイマー病病理に類似した諸現象を招くということが明らかになった(図3 b)。こうし

たオリゴマー Aβ によって影響される細胞内コレステロール代謝の恒常性を、apoE は HDL 新生とその神経細胞への供給によって維持していると考えられる。筆者らは、apoE の HDL 形成作用がアイソフォーム依存적であり (apoE3 > apoE4)^{33,35)}、コレステロール供給能が apoE3 > apoE4 であることを明らかにした(図3 c, 図4)。神経細胞のコレステロール代謝は、Aβ オリゴマーや活性酸素によって増加する酸化コレステロール (酸化ステロールには強いコレステロール合成抑制作用を持つものがある) によって代謝変動の圧力がかかると考えられるが、apoE3 はコレステロール代謝の恒常性維持能力が高いため、アルツハイマー病発症の抑制に効果的であると考えられることができるかもしれない。コレステロール欠乏とタウタンパク質のリン酸化亢進との関連については、コレステロール代謝異常を中核病態とする Niemann-Pick disease, type C1 (NPC1) のモデルマウス脳で解析され、MAPK 活性の上昇およびタウタンパク質のリン酸化亢進が確かめられている⁶⁴⁾。この他に、cyclin-dependent kinase 5 (cdk5) の活性化亢進や他の細胞骨格タンパク質のリン酸化亢進が確かめられているとする報告があった⁶⁵⁾ が、p35 欠損マウスと NPC1 マウスとの交配実験から、cdk5 活性化は神経変性に本質的ではないことが示されている⁶⁶⁾。NPC1 における MAPK 活性の上昇およびタウタンパク質のリン酸化亢進の機序として、NPC1 欠損細胞では、マイクロドメインを含む detergent-insoluble membrane fraction 中のコレステロールの低下が、マイクロドメインの構造および機能の障害を招き、それが細胞内シグナルの異常を招くこと、さらにマイクロドメイン機能が APP 代謝にも重要であることが明らかになっている⁶⁷⁾。

我々は最近、ミトコンドリア膜コレステロールには至適濃度が存在し、それが適切に保たれていることがミトコン

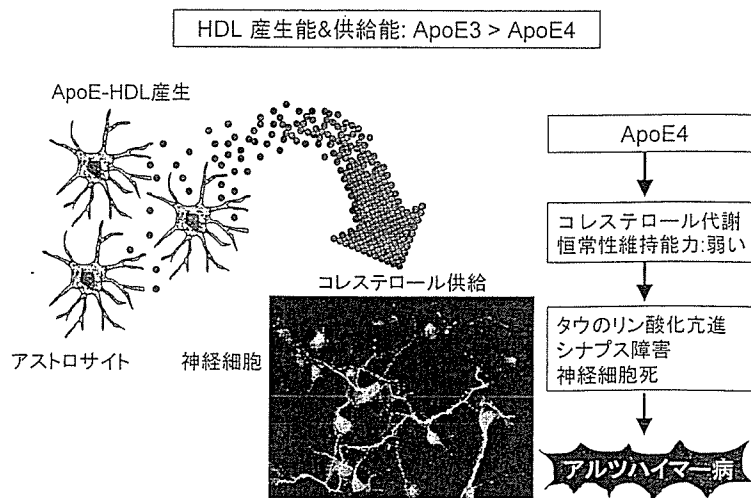


図4 ApoE のアイソフォーム依存的 HDL 産生作用

ドリア機能を正常に維持するために重要であること、NPC1 マウス脳では細胞内コレステロールの代謝変動によってミトコンドリア膜のコレステロール代謝変動が生じるためミトコンドリア機能障害・ATP 産生低下を来すことを見出した^{68,69}。アルツハイマー病においてもミトコンドリア障害が指摘されていることから、アルツハイマー病におけるコレステロール代謝変動が NPC1 病と同様にタウオパチーおよびミトコンドリア障害を誘導し神経細胞変性に関与している可能性がある (図 3 b)。更に、我々は脳内コレステロール代謝が、神経細胞の種類によって異なっていることも見出した。海馬神経と大脳皮質神経細胞を培養したもので脂質解析を行うと、タンパク質当りのコレステロール濃度が大脳皮質神経細胞に比べて海馬神経で有意に高いこと、コレステロール濃度を増減させたときの神経突起伸長への影響も神経細胞の種類によって異なることを見出した⁷⁰。これらの結果は、コレステロール代謝変動の影響が、神経細胞の種類によって、あるいは脳部位別に異なることを示しており、コレステロール代謝とアルツハイマー病病理を議論する際に重要な視点になると考えられる。

すでに述べたように、細胞内コレステロール高値は、 $A\beta$ 産生を促進しアルツハイマー病の病的過程のスイッチを入れるのかもしれない。また、細胞膜コレステロール濃度が高いと毒性を持つ $A\beta$ 重合体形成を促進させるのかもしれない。その意味では、それがコレステロール代謝を介する $A\beta$ の産生抑制・重合抑制であれ、それ以外の作用 (例えば抗炎症作用) であれ、スタチンに疾患予防効果が本当にあるかどうかを確定する必要がある。一方、アルツハイマー病の病理過程がかなり進行し、脳内での $A\beta$ のオリゴマー形成が進んだ状態になると、神経細胞のコレステロール代謝に悪影響を与え始め、コレステロール量の低下などによる利用障害が神経細胞変性を促進させる可能性があるのではないだろうか。故に、少なくともアルツハイマー病発症以降では、神経細胞内コレステロール量はむしろ低過ぎないことが大事であると言えるかもしれない。もちろん、これらは *in vitro* または動物モデルでの知見であり、当然ながらただちにヒトに適用できる訳ではないが、少なくともアルツハイマー病発症後におけるスタチン服用には慎重でなくてはならない。病的過程におけるコレステロールの意義については、スタチンによるコレステロール減少の他に、HDL 新生を促進させること (HDL 療法: 下記参照) によるアルツハイマー病病理発現への影響をモデル動物を用いて検証する必要がある。

5. ABCA1 発現のアミロイド沈着

最後に、脳内コレステロール代謝調節によるアルツハイマー病発症予防・治療の観点からなされた研究を紹介したい。脳内のリポタンパク質は HDL 様の粒子にしか存在し

ないことは記述した。この HDL 粒子には apoE が含まれることから、apoE 受容体を介して細胞に取り込まれ、コレステロール供給源としても働く。近年の研究から、アポリポタンパク質による HDL 新生には、ABCA1 が重要な役割を果たすことが明らかになった^{71,72}。また、この ABCA1 発現は、酸化ステロールをリガンドとする LXR やレチノイン酸をリガンドとする RXR などの核内受容体によって制御されることも解ってきた⁷³⁻⁷⁵。従って脳内のコレステロール代謝調節には、これら核内受容体のリガンドの投与が有力な戦略の一つと考えられる。LXR 受容体と RXR 受容体はヘテロダイマー複合体を形成して作用を発揮するとされる。これらそれぞれのアゴニストである 22-hydroxycholesterol 並びに retinoic acid を培養細胞に投与したところ、ABCA1 発現が増強され、それに伴ってコレステロール搬出が増強された結果、細胞内コレステロール量が下がり $A\beta$ 分泌が減少したとする報告⁷⁶ がなされた。しかし一方、同様の処理によって逆の結果、すなわち $A\beta$ 分泌が増加し RNAi による ABCA1 発現抑制で $A\beta$ 分泌量の増加は抑えられたとする報告⁷⁷ もあり異なる結果となっている。そこで重要なのは、生体内における作用である。最近、ABCA1 のノックアウトマウスを用いて ABCA1 の脳内 $A\beta$ 沈着に対する影響を検討した 3 編の論文が同時に発表された⁷⁸⁻⁸⁰。それらに共通する結果は、ABCA1 ノックアウトマウスでは脳内 $A\beta$ の沈着が増強するということが、apoE レベルが低下することであった。これらの結果に対しては、いくつかの解釈が可能であろうが、HDL の産生量が著明に低下したため HDL に結合して除去されるべき $A\beta$ が除去されなかったため、 $A\beta$ 沈着が増強した可能性や、脂質の少ない apoE-HDL のために apoE の $A\beta$ 線維化作用が増強された可能性などが考えられる。我々も ABCA1 に関しては、神経修復やコレステロール代謝の恒常性維持の観点から、HDL 新生調節が重要であろうと考えている。今後は、ABCA1 の発現増強によって、 $A\beta$ 沈着を予防し、神経変性を抑制できる可能性を検証し、“HDL 療法”ともいべき予防・治療法の開発につなげたいと考えている。

文 献

- 1) Namba, Y., Tomonaga, M., Kawasaki, H., Otomo, E., & Ikeda, K. (1991) *Brain Res.* 541, 163-166
- 2) Wisniewski, T. & Frangione, B. (1992) *Neurosci. Lett.* 135, 235-238
- 3) Strittmatter, W.J., Saunders, A.M., Schmechel, D., Pericak-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G.S., & Roses, A.D. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 1977-1981
- 4) Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D., George-Hyslop, P.H., Pericak-Vance, M.A., Joo, S.H., Rosi, B.L., Gusella, J.F., Crapper-MacLachlan, D.R., Alberts, M.J., et al. (1993) *Neurology* 43, 1467-1472