

# コレステロールとアルツハイマー病

## Cholesterol Paradox をひも解く—考察

道川 誠

Makoto MICHIKAWA

国立長寿医療センター研究所・アルツハイマー病研究部部長

### はじめに

アルツハイマー病患者の第1例がドイツの精神科医である Alois Alzheimer によって報告されたのは1906年のことである。今年で101年目を迎えたが、未だに根本的な治療法は確立していない。しかし、世界的にも平均寿命が延びて65歳以上の高齢者の占める割合が高くなっている状況下において、アルツハイマー病の制圧は医学のみならず社会的にも大きな課題となっている。ここ20年間に、アルツハイマー病研究は長足の進歩を遂げ、発症メカニズムの大きな枠組みはほぼ理解されたと考えられている。1つには、家族性アルツハイマー病を引き起こす原因遺伝子が複数特定され、それらの機能解析が進み、アルツハイマー病病態を引き起こす病的カスケードが明らかにされたことがあげられる。その結果、治療法の開発においても研究結果に基づいたアプローチが可能になり、より根本的な方法の開発が数多く試みられている。

また、1993年にはHDL新生を通してコレステロール代謝を司る apolipoprotein E (ApoE) の対立遺伝子  $\epsilon 4$  が遺伝的な危険因子であることが明らかになった。さらに、血中コレステロール高値がアルツハイマー病の発症と相関すること、血中のコレステロール値を降下させる薬剤であるスタチンがアルツハイマー病発症の予防効果があることが報告され、コレステロール代謝とアルツハイマー病との関連が注目されている。しかし、この両者の関係は未だに不確定であり、現在でも議論の残る問題となっている。本稿では、両者の関連について今日に至る混乱した議論を整理して解説するつもりであるが、それがアルツハイマー病研究におけるコレステロー

ルパラドックスをひも解くヒントになれば幸いである。

### 2

### コレステロールパラドックス： 血清コレステロール値とアルツハイマー病

血液中のコレステロール値が高いことがアルツハイマー病のリスクになることが示された。<sup>1)</sup> しかし、アルツハイマー病発症頻度と血中コレステロールの高値との相関が常に観察されているわけではない。例えば、総コレステロールレベルは違いがないが、LDLコレステロールレベルで比較すれば対象群に比べてアルツハイマー病群で有意に高く、HDLコレステロールレベルで比較すればアルツハイマー病群で有意に低いとする報告があり、リポタンパクの種類によって高低に違いがあるとしている。<sup>2)</sup> さらに、血中コレステロール値は両者間で違いがないとする報告がある。<sup>3)</sup> 逆に、LDL-コレステロール値は両者間で違いがないが、総コレステロール値はアルツハイマー病患者群で低いとする報告や、<sup>4)</sup> 血清コレステロール高値はアルツハイマー病あるいは血管性認知症になるリスクを減少させるとする研究もある。<sup>5)</sup>

1986~1999年までになされた10報告のメタ解析では、コレステロール値はアルツハイマー病患者で有意に低下していることが示されている。<sup>6)</sup> 以上のように、血中コレステロールレベルの高低とアルツハイマー病発症との相関に一定の関連はないように見える。メカニズムに関する視点からいえば、たとえ血中コレステロールレベルに違いがあったにせよ、上記報告でみいだされた程度の違いでアルツハイマー病が発症するか否かは依然として議論の余地を残している。少なくとも血中におけるコレステロール値の違いの程度がそのまま脳内のコレステ

有意な低下が見られるという報告があるが,<sup>11)</sup> その機序として前章で述べたように血中コレステロール値の降下作用によって抗動脈硬化効果が発揮され、脳虚血等が予防されることでアルツハイマー病予防に効果があると理解することが可能である。しかし、スタチン服用とアルツハイマー病発症抑制の分子メカニズムを説明する研究は、この考え方とは異なる展開をみせた。すなわち、脳内の神経細胞におけるコレステロールレベルとA $\beta$ 産生との関連に焦点が当てられたのである。スタチン及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及び細胞膜コレステロール量を減少させるとA $\beta$ 産生が低下し、<sup>12)</sup>  $\alpha$ -セクレターゼ活性が増強して無毒なsAPP $\alpha$ 量を増加させるというものであった。さらに、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 $\beta$ 量が減少することが示され、<sup>13)</sup> スタチンのアルツハイマー病発症抑制の機序としてAPP代謝・A $\beta$ 産生系への作用を提示している。しかし、これらの研究は血中のコレステロール代謝の問題を脳内コレステロール代謝に直ちに適応し、スタチンによって脳内神経系細胞のコレステロール値も下げるはずだ(証明しているものは少ない)という論理の飛躍によって成り立っている。

ところが両者の間には血液脳関門が存在するため、スタチンの効果が神経細胞に及ぶかどうかは丁寧な検証が必要である。実際その後、幾つかの疑問点が出されている。例えば、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同じことがいえるのかどうか、スタチンの髄液移行濃度とその効果との観点からの検討が必要だという批判である。その後の報告では、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 $\beta$ 産生には影響しないと報告され、<sup>14)</sup> スタチンのアルツハイマー病抑制効果をA $\beta$ 産生との関連で説明する考え方には否定的な見方もある。スタチンによって髄液中のA $\beta$ 量の低下を招いたとする動物実験<sup>15)</sup>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 $\beta$ 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。このほかに、スタチン

投与はアルツハイマー病発症に関係ないとする疫学研究<sup>16)</sup>や、スタチン投与は逆にA $\beta$ 産生を促進するという結果が報告されている。<sup>15)</sup>

以上から、血液脳関門を越えて脳内コレステロール代謝に働いた結果A $\beta$ 産生量を抑制するという可能性の他に、血管内皮細胞に作用して動脈硬化抑制効果を介してアルツハイマー病発症抑制に働いている可能性を考えるべきかもしれない。これは、高コレステロール血症が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<sup>16)</sup>とも符号する。なお、動脈硬化とその結果としての脳循環障害が、どのようにアルツハイマー病病理に関係するのかについては既に3で述べた通りである。

## 5 コレステロール代謝とApoE遺伝子多型

コレステロール代謝、特にHDL産生に重要な役割を果たすApoEをコードする対立遺伝子 $\epsilon 4$ を持つことがアルツハイマー病発症の危険因子であることが1993年に明らかになった。<sup>17)</sup> ApoE4のアルツハイマー病発症に関わるメカニズムに関する研究にあたり、私たちはApoEの脳内コレステロール代謝において果たす作用に着目した。なぜなら、脳内においてApoEはHDL産生を通してコレステロール代謝に大きな役割を果たすことが予想されたこと、また私たちの研究からコレステロール代謝変動(異常)がタウオパシー発症に関与する可能性をみいだしたからである。<sup>18,19)</sup>

驚くべきことに、最もコレステロールに富む臓器である脳におけるコレステロール代謝系に関する研究は少なかった。神経細胞は、その形態が他の細胞と異なり細胞体の数十倍から数百倍に及ぶ膜表面積を持つ神経突起を有するため、すべてのコレステロールを細胞体から末端まで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。したがって、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く、細胞外液中のHDL-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。<sup>20)</sup> 中枢神経系と体循環系は血液脳関門によって隔絶され、中枢神経系には独立したコレステロール代謝系が存在する。例えば、

ロール値の違いに相関することはないと考えられることから(血液脳関門の存在等により), 脳内の  $A\beta$  産生にはほとんど影響ないと考えるのが妥当であろう。血中のコレステロール値と脳内アミロイド沈着を比較した最近の研究によれば, アミロイド沈着の程度と血中コレステロール値との間には相関はなかったとされる。<sup>1)</sup>

これら血中コレステロールレベルにおける相反する結果や, 脳内  $A\beta$  代謝との関係をどう説明したらよいのであろうか。自明のことではあるが, アルツハイマー病は中枢神経系の疾患である。中枢神経系のコレステロール代謝は, 血液脳関門によって隔絶されているため血液中(体循環)のコレステロール代謝から独立した系を営む。そのため, 両系におけるコレステロール代謝に直接の相関はない。したがって, 血中のコレステロール代謝の変動によって中枢神経系疾患であるアルツハイマー病の発症機構を説明するのは不可能である。しかるに, 両者を同じ土俵で考えてしまうとところにコレステロール代謝変動とアルツハイマー病の発症機構を考えるときの混乱の原因の1つがある。これらのコレステロールパラドックスを紐解くために, 以下のように論点を整理して話を進めたい。

1つの可能性として, 血清コレステロール値が中年期に測定されたものか,<sup>1)</sup> 老年期に測定されたものか<sup>5)</sup>によってコレステロール高値が全く逆の意味を持つという可能性がある。両者間に相関がないとする研究は, コレステロール測定時の年齢の幅が大きく, そのため一定の傾向が出にくかったのかもしれない。虚血性心疾患のリスクに関する研究から, 中年期における血清コレステロール高値は, 虚血性心疾患のリスクの上昇と関連するが, 老年期の血清コレステロール高値は相関しないことが分かっている。これと類似したことがコレステロール代謝とアルツハイマー病発症の場合にも当てはまるのかもしれない。すなわち, 虚血性心疾患と同様に動脈硬化を来した結果, 脳循環障害・虚血によって脳内のアルツハイマー病発症に直接関わる事象に関与する可能性である。実際, 動脈硬化並びにその関連因子とアルツハイマー病発症との相関は, 多くの研究が指摘しているところでもある。最近, 低 HDL 血症

を含むメタボリック症候群が, アルツハイマー病発症と強く相関することが示されており, アルツハイマー病発症の背景に血管性要因(動脈硬化)が関与することが示唆されている。<sup>7)</sup> なお, 血清コレステロール値は高い順に  $ApoE 4 < ApoE 3 < ApoE 2$  であることが複数の研究で示されており,  $ApoE 4$  は動脈硬化の危険因子とされている。

### 3 動脈硬化・循環障害とアルツハイマー病病理

動脈硬化・循環障害とアルツハイマー病病理との関連については, 既に幾つかの報告がある。例えば, 加齢ラット脳の慢性的な循環不全によって APP の代謝を変化させ, 脳内  $A\beta$  レベルが増加するとされている。<sup>8)</sup> また, 局所的な脳虚血によってラット脳の APP の mRNA レベルが増加し, 脳全体の虚血負荷の後に APP がタンパクレベルでも増加することが確認されている。<sup>9)</sup> これらの研究結果は, アルツハイマー病における神経変性過程に, 脳虚血が増悪因子として一定の役割を果たしている可能性を示唆している。禁煙の研究から, 脳血管性認知症の危険因子であった, 高血圧, 糖尿病, 高コレステロール血症などがアルツハイマー病の危険因子でもあることが明らかになってきた。これらの危険因子の果たす詳細なメカニズムは, 今後検討される必要があるが, 今までの研究から明らかになったことから判断して, 動脈硬化などの血管性病変に起因する循環障害や慢性脳虚血がアルツハイマー病発症の閾値を下げる可能性が考えられる。すなわち, 循環障害や慢性脳虚血がより直接的に  $A\beta$  の産生や沈着を促進する作用を持つ可能性, さらに血液脳関門の脆弱性を惹起させ, その結果脳外への  $A\beta$  のクリアランス能力を障害してしまう可能性<sup>10)</sup>などが考えられる。

### 4 スタチンとアルツハイマー病

スタチン服用とアルツハイマー病発症予防との関係も, こうした文脈から理解できるかもしれない。すなわち, スタチンの服用者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

中枢神経系(髄液中)にはLDL, VLDLなどのリポタンパク質は存在せずHDLのみが存在する。中枢神経系のHDLは主にアストロサイトから分泌されるApoEによって産生され、ApoE受容体を介して神経細胞に供給される。私たちは、アストロサイトで産生・分泌されるApoEのHDL産生能は、 $ApoE2 > ApoE3 > ApoE4$ であることを明らかにした。<sup>21)</sup> 加齢やA $\beta$ 毒性などによってシナプスの可塑性維持や外傷や回復が必要になる場合に、より多くのコレステロールを供給できるApoE2やApoE3型のアストロサイトを持つヒトでは、ApoE4を持つヒトに比べて神経機能維持に有利である可能性が考えられる。

## 6 脳内コレステロール代謝とアルツハイマー病

既にコレステロールとアルツハイマー病との関連は、動脈硬化を介する脳循環障害・脳虚血に起因するものとして理解しうる、ということを述べた。それでは、脳内コレステロール代謝(変動)とアルツハイマー病発症(病理発現)には直接の関係はないのであろうか。脳内コレステロールを解析した研究によると、アルツハイマー病患者の脊髄液ではコレステロール濃度が有意に低下している、<sup>22)</sup> あるいは脳のコレステロールレベルが低下している<sup>23)</sup>と報告されている。ApoE3はApoE4に比べてHDL新生能力が2倍以上あるため、<sup>21)</sup> ApoE3型のヒトでは神経突起の伸長やシナプス形成に有利であると考えられる。以上から、HDL産生増加が治療法開発につながるかもしれないと考えられる。

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、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が明らかになった。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一つと考えられる。ABCA1のノックアウトマウスを用いた研究によると、<sup>24)</sup> ABCA1ノックアウトマウスでは脳内A $\beta$ の沈着が増強し、ApoEレベルも低下するという。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ことから、HDLに結合して除去されるべきA $\beta$ が除去されず脳内に留まったためA $\beta$ 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が作られてしまい、結果として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。A $\beta$ 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、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”ともいうべき予防・治療法の開発ができるかもしれない。

## 7 脳内コレステロール代謝とタウオパシー

さて、脳内コレステロール代謝変動は何を招くのであろうか。私たちの実験から、神経細胞内コレステロール量の減少がタウタンパクのリン酸化亢進を招くことが示された。<sup>18)</sup> コレステロール代謝異常とタウタンパク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活性の上昇及びタウタンパクのリン酸化亢進、<sup>19)</sup> cdk5の活性化亢進や他の細胞骨格タンパクのリン酸化亢進が確かめられている。最近、私たちはNPC1神経細胞におけるコレステロール輸送障害は、ミトコンドリア機能障害を誘導することをみいだした。<sup>25)</sup> 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神経細胞変性とコレステロール代謝変動との関連を検討することが必要と考えている。

## 8 おわりに

血液中のコレステロール代謝と中枢疾患であるアルツハイマー病との関連は、血液脳関門の存在があるため直接関係で理解することは困難であると考えられ、むしろ動脈硬化-脳虚血を介したアルツハイマー病病理との関連で理解できるかもしれない。危

危険因子としての中年期における高コレステロール血症やスタチンの予防効果などは、これによって説明できるかもしれない。これとは別に、脳内コレステロール代謝と神経細胞変性過程との直接関連から危険因子としての ApoE のアイソフォーム特異性や脳内 HDL の意義などが説明できるのではないかと考えている。

本稿では述べなかったが、脂質とアルツハイマー病との関連は、コレステロール以外にはガングリオシドが知られている。特に、GM1 ガングリオシドの A $\beta$  凝集開始点 (seed 形成) における意義と分子機構については多くの研究から明らかにされており、<sup>26)</sup> ここへの介入によって予防・治療法の開発の可能性が指摘されている。

#### 文 献

- 1) Pappolla M. A. *et al.*, *Neurology*, 61, 199-205 (2003).
- 2) Kuo Y. M. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 252, 711-715 (1998).
- 3) Li G. *et al.*, *Neurology*, 63, 1624-1628 (2004).
- 4) Romas S. N. *et al.*, *Neurology*, 53, 517-521 (1999).

- 5) Hall K. *et al.*, *Neurology*, 66, 223-227 (2006).
- 6) Knittweis J. W., McMullen W. A., *Neurology*, 54, 2356-2358 (2000).
- 7) Vanhanen M. *et al.*, *Neurology*, 67, 843-847 (2006).
- 8) Bennett S. A. *et al.*, *Neurobiol. Aging*, 21, 207-214 (2000).
- 9) Lin B. *et al.*, *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 97, 359-368 (1999).
- 10) Sadowski M. *et al.*, *Neurochem. Res.*, 29, 1257-1266 (2004).
- 11) Wolozin B. *et al.*, *Arch. Neurol.*, 57, 1439-1443 (2000).
- 12) Simons M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95, 6460-6464 (1998).
- 13) Fassbender K. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98, 5856-5861 (2001).
- 14) Fassbender K. *et al.*, *Neurology*, 59, 1257-1258 (2002).
- 15) Abad-Rodriguez J. *et al.*, *J. Cell. Biol.*, 167, 953-960 (2004).
- 16) Hofman A. *et al.*, *Lancet*, 349, 151-154 (1997).
- 17) Strittmatter W. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 90, 1977-1981 (1993).
- 18) Fan Q. W. *et al.*, *J. Neurochem.*, 76, 391-400 (2001).
- 19) Sawamura N. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 276, 10314-10319 (2001).
- 20) a) Mauch D. H. *et al.*, *Science*, 294, 1354-1357 (2001); b) Hayashi H. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1354-1357 (2004).
- 21) a) Michikawa M. *et al.*, *J. Neurochem.*, 74, 1008-1016 (2000); b) Gong J. S. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 277, 29919-29926 (2002).
- 22) Demeester N. *et al.*, *J. Lipid Res.*, 41, 963-974 (2000).
- 23) Molander-Melin M. *et al.*, *J. Neurochem.*, 92, 171-182 (2005).
- 24) Koldamova R. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 280, 43224-43235 (2005).
- 25) a) Yu W. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 280, 11731-11739 (2005); b) Yu W. *et al.*, *ibid.*, 280, 27296-27302 (2005).
- 26) a) Hayashi H. *et al.*, *J. Neurosci.*, 24, 4894-4902 (2004); b) Yamamoto N. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 282, 2646-2655 (2007).



## 4. アルツハイマー病とアポリポタンパク質 E

道川 誠

アポリポタンパク質 E (ApoE) は脳内コレステロール代謝を担う主要なアポリポタンパク質である。近年, ApoE の対立遺伝子 e4 をもつことが, 最も強力なアルツハイマー病 (AD) の危険因子であることが明らかになった。この発見以降, ApoE のもつコレステロール輸送以外の新たな機能に関する研究が相次ぎ, それらにおけるアイソフォーム依存的な観点から AD 発症を説明しようとする仮説が数多く生まれた。しかし, 実際に ApoE のどのような機能が AD 発症に関与するのかについては依然議論のあるところであり, 具体的な ApoE 機能に着目した治療法の開発までには至っていない。

### はじめに

1993 年にアポリポタンパク質 E (apolipoprotein E : ApoE) をコードする対立遺伝子 epsilon 4 がアルツハイマー病の危険因子であることが明らかになり<sup>1)</sup>, それ以降 ApoE4 の発症メカニズムについてさまざまな研究が行われた。その結果, 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ている。その多くは, ApoE3 には神経保護的な作用があるが ApoE4 は神経細胞の

保護作用が弱くむしろ結果的に傷害作用を発揮するという内容になっている。例えばそれらは, 神経突起伸長作用<sup>2)</sup>, 神経変性過程の抑制作用<sup>3)</sup>, 認知機能低下に対する作用<sup>4)</sup>, タウタンパク質リン酸化状態および神経原線維変化形成に対する作用<sup>5)</sup>, 抗酸化作用を介した神経細胞防御システムとしての作用<sup>6) 7)</sup>, HDL 産生作用<sup>8) 9)</sup>, アミロイド  $\beta$  タンパク質 (A $\beta$ ) の沈着や除去そして老人斑形成に対する作用<sup>10)</sup>, 細胞内シグナル伝達に対する作用, そして脳細胞内アンドロゲン受容体の発現量に対する作用などにおける ApoE A

### [キーワード&略語]

アポリポタンパク質 E, コレステロール, 高密度リポタンパク質 (HDL), アミロイド  $\beta$  タンパク質

AD : Alzheimer's disease (アルツハイマー病)

ApoE : apolipoprotein E (アポリポタンパク質 E)

HDL : high density lipoprotein (高密度リポタンパク質)

IDL : intermediate density lipoprotein (中間密度リポタンパク質)

LDL : low density lipoprotein (低密度リポタンパク質)

MCI : mild cognitive impairment (軽度認知障害)

VLDL : very low density lipoprotein (超低密度リポタンパク質)

Alzheimer's disease and apolipoprotein E

Makoto Michikawa : Department of Alzheimer's Disease Research, National Center for Geriatrics and Gerontology (国立長寿医療センター研究所アルツハイマー病研究部)

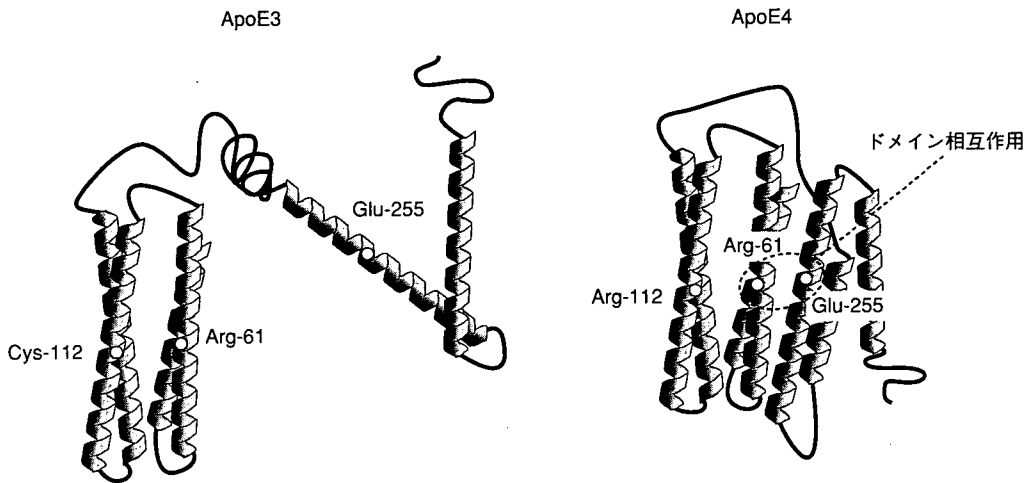


図1 ApoEのアイソフォーム特異的な構造の違い

ApoE4では、112番目のアミノ酸残基 Arg が、61番目のアミノ酸残基 Arg と作用してその構造を変え、その結果 Arg-61 と Glu-255 が結合してN末端側ドメインとC末端側ドメインが近接してコンパクトな構造をとる(ドメイン相互作用, 図右)。ApoE3では、112番目のアミノ酸残基がCysであるためこのような構造変化は生じない(図左)

イソフォーム依存的作用として報告されている。しかし、これら多くのApoEの作用のなかで、実際の脳内で最も重要な役割を果たすものは何か、あるいはApoE4によるアルツハイマー病発症に最も影響しているものは何か、については未だ結論に至っておらず、したがってApoE作用の調節・制御による予防・治療法の開発は今後に残された課題となっている。

## 1 ApoEの構造と機能

それでは、以上述べたApoEのアイソフォーム特異性を支える分子メカニズムは何であろうか。後述するように、各ApoEアイソフォームの違いはアミノ酸1分子の違いによることから、理論的にはこれらアミノ酸の違いから引き起こされるApoEの構造の違い(ApoE分子内あるいはApoE分子間の相互作用による)に起因するか、異なるアミノ酸そのものもつ生物作用の違いに起因するかである。

### 1) ApoE4ドメイン相互作用(分子内相互作用) 仮説

ApoE4は2つの構造的ドメインをもつ。22kDのN末端側ドメイン(アミノ酸残基1-191)と10kDのC末端側ドメインである。前者はLDL受容体結合領域を含み、後者は脂質あるいはリポタンパク質結合領域

を含む。X線構造解析による結果から、ApoE4のN末端側ドメインにある112番目のアルギニンと電氣的に反発した61番目のアルギニンがC末端側ドメイン255番目にあるグルタミン酸とsalt bridgeを形成してコンパクトな三次構造をつくるが、ApoE2やApoE3ではアルギニン61は異なるコンフォメーションをとるので、N末端側ドメインとC末端側ドメインは開いた分子構造になると考えられている<sup>11)</sup>(図1)。この構造上の違いが、ApoE4は粒子サイズの大きなVLDLと結合しやすいのに比べ<sup>11)</sup>、ApoE2とApoE3は粒子サイズの小さなHDLに結合しやすいというアイソフォーム特異的作用の違いを生むと考えられている。われわれも、コレステロール搬出、すなわちHDL新生作用にApoEアイソフォーム特異性があること(ApoE3 > ApoE4)を発見したが<sup>8) 9)</sup>、その違いの原因の一部としてドメイン間相互作用が働いている可能性がある。

### 2) ApoE分子間相互作用

後述するように、ApoE2, ApoE3, およびApoE4はそれぞれ2, 1, および0個のシステインをもっている。したがってApoE2およびApoE3は、ジスルフィド結合によってホモあるいはヘテロ二量体の形成が可能である。ApoE間によるジスルフィド結合によって血漿中のApoE3の約55%は二量体として存在し、

しかもこれが実験によるアーティファクトではないことが確認されている<sup>12)</sup>。当然ながら、このようなApoE分子間の相互作用は、ApoE機能を左右する。システイン112はN末端側ドメインに存在するが、二量体を形成したApoEは、N末端のみならずC末端側ドメイン機能、例えば受容体結合効率や脂質との結合効率などに影響を及ぼすと考えられる。二量体を形成したApoE3は、単体に比べてHDLへの結合親和性が有意に増加する<sup>12)</sup>。最近のわれわれの研究でも、ApoE3における二量体形成が、ApoE3とApoE4におけるHDL産生能のアイソフォーム特異性発現に関与することを確認している。

## 2 脳内における ApoE 産生とその制御

従来から、ApoEはアストロサイトやオリゴデンドロサイト、あるいは上皮細胞によって産生され、神経細胞では産生されないと考えられてきた。しかし近年の研究から、アストロサイトに比べれば濃度が低いものの、脳内の神経細胞においてApoEが発現することがタンパク質レベルおよびmRNAレベルで確認され、しかも低濃度で作用をもつことが報告された<sup>13)</sup>。われわれの検討では少なくとも神経細胞の純粋培養系においては、培地中のApoEの分泌濃度はウエスタンブロット解析の検出限度以下であることから、例えば0.2 μM以上の濃度が必要なコレステロール搬出（HDL産生）作用などは引き起こさないと考えられる。したがって、神経細胞でのApoE産生の意義は、（もしあるとすれば）低濃度でも効率的に働く別の機序にかかわっていると考えるのが妥当であろう。

では神経細胞内で産生されるApoEはどのような作用をもつのであろうか。こうした神経細胞で産生されるApoEは、神経細胞特異的に発現しているキモトリプシン様のプロテアーゼでアミノ酸残基272番目と283番目で切断され、そのN末端側断片に活性があるとされる<sup>14)</sup>。この断片はアルツハイマー病脳で高濃度に検出されるとされ、かつApoE4の方がより切断を受けやすいとされる<sup>15)</sup>。その細胞障害機序の詳細は不明であるが、結果として細胞内ミトコンドリア障害を引き起こすと考えられている。神経細胞内ApoE産生は、さまざまな病理学的状況—例えば毒性をもつAβへの暴露、脳外傷、酸化ストレス暴露など—で促進されることから、病的な脳内変化を受けてApoE産生が増加

し、ApoE4はより多くが断片化されて細胞死への過程を促進している可能性も考えられる。

## 3 ApoE 遺伝子多型とアルツハイマー病

ApoEは299のアミノ酸からなる34kDのタンパク質であり、ApoE2、ApoE3、ApoE4の主要な3つのアイソフォームが存在する。ApoE2、ApoE3、ApoE4のアイソフォームの違いは、112番目と158番目のアミノ酸が1つずつ異なることによって生じる。ApoE3は112番目がシステインで158番目がアルギニンであるが、ApoE2は両方ともシステインであり、ApoE4は両方ともアルギニンである。これらApoEタンパク質は、それぞれ3つの対立遺伝子 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ の遺伝子産物である。これらの遺伝子多型のなかでApoE e3/e3型が最も多く、およそ全体の50～70%を占め、 $\epsilon 3$ 遺伝子をもつ割合は全体の70～80%に達することが示されている。これに対して、 $\epsilon 2$ および $\epsilon 4$ の遺伝子頻度は、10～15%および5～10%であることが示されている。

'93年以前に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局在していることが報告されており、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との関連を明らかにしたのは、 $\epsilon 4$ 遺伝子をもつ頻度が晩期発症型の家族性アルツハイマー病で著しく高いことを示した報告<sup>16)</sup>である。この傾向は孤発性アルツハイマー病でも確認され、さらに $\epsilon 4$ 遺伝子を多くもつほど発症の危険が増大し、発症が早まること（ $\epsilon 4$ アリル数依存性）が明らかにされた。これらの結果は、わが国においても早速検討され、同様の結果を得ている。また、頭部外傷後にアミロイドβタンパク質の沈着した人のApoE遺伝子型を調べたところ、ApoE  $\epsilon 4$ 遺伝子の割合が52%であったとする報告がなされ、ApoE4の作用としてAβの沈着を増強することが示された。これは外傷後に神経修復（コレステロール供給などが重要な要素となる）などにApoEが重要な役割を果たしていることを示唆していると筆者は考えている。さらにPS1に遺伝子変異をもつ家族性アルツハイマー病の家系においてもApoE  $\epsilon 4$ 遺伝子をもつ人では発症が早まることが報告されており<sup>17)</sup>、ApoE4は原因遺伝子PS1の作用に相加的に働き、発症を早めている可能性がある。



## 4 ApoEとアルツハイマー病病理

### 1) A $\beta$ 除去, 老人斑形成への影響

脳内A $\beta$ 濃度の上昇やA $\beta$ 沈着がアルツハイマー病病態の中心的な役割を果たすと考えられている(アミロイドカスケード仮説)。アルツハイマー病病理の鍵分子であるA $\beta$ とApoEは, SDSや塩酸グアニジンに抵抗性である複合体を形成し, ApoE4の方がApoE3よりも結合速度が速く<sup>16)</sup>, さらに長いインキュベーションによってApoE4の方が線維化A $\beta$ を形成しやすくと報告された。これらの結果から, ApoE4がA $\beta$ に結合しやすく毒性の強いA $\beta$ 重合体や線維化A $\beta$ を形成して老人斑の沈着を誘導すると考えられる。しかし, 一方でA $\beta$ との結合や線維化促進・抑制にApoEアイソフォーム特異性はないとの結果も報告されており<sup>18)</sup>, 議論を整理する必要がある。また, 脂質と結合したApoEと遊離したApoEではA $\beta$ との結合結果が異なることが明らかにされた。生理的条件下ではApoEは主にHDL粒子と結合して存在するが, こうしたApoEはA $\beta$ に対してApoE3がApoE4の20倍以上の結合親和性を示すことが示された<sup>19)</sup>。これらの結果は, ApoE3はA $\beta$ により強く結合して脂質複合体をつくるためにHDL取り込みを介してA $\beta$ を除去し, 毒性の強いA $\beta$ 重合体形成を防いでいる可能性がある。

次に, ApoEのA $\beta$ 沈着に対する役割に関する研究について記したい。変異ヒトアミロイド前駆体タンパク質(APP)のトランスジェニックマウスとApoE欠損マウスとを交配させたマウス脳を解析すると脳内A $\beta$ 沈着が劇的に減少した<sup>20)</sup>。このことから, ApoEはA $\beta$ 沈着を促進する,あるいは必須であると考えられた。しかし, ApoE欠損マウスにヒトのApoE3, ApoE4を導入したマウスで同様の実験をしたところ, ヒトのApoEは, ApoE欠損よりもさらにA $\beta$ 沈着を減少させ<sup>21)</sup>, しかもこの減少作用はApoE3>ApoE4であった。以上から, マウスApoEは, A $\beta$ 沈着を促進するが, ヒトのApoEはA $\beta$ 沈着を軽減し, しかもその作用はApoEアイソフォーム特異的であると考えられる。この違いは, マウスとヒトのApoEのアミノ酸の違いが約25%程度あることで説明ができるかもしれない。

さらに筆者の注目する点を挙げれば, ApoE野生型マウスとApoE欠損マウスの双方の脳内でのA $\beta$ 沈着

部位に明瞭な違いがある点である<sup>21)</sup>。ApoE野生型マウスでは海馬CA1~CA2に老人斑形成が限局されているのに対し, ApoE欠損マウスでは海馬歯状回に限局した沈着がみられる。ApoEの発現・非発現でA $\beta$ の沈着する部位が異なるとすれば, ApoEは脳の部位別に強弱を含めて異なる作用をもつことを意味し, 同時にA $\beta$ 沈着メカニズムも脳の部位によって異なることを示すことになるからである。

### 2) ApoEとタウタンパク質

ApoEとタウタンパク質との関連についての最初の報告は'94年になされ, ApoE3は, そのN末端側ドメインを介してタウタンパク質と結合しSDS抵抗性の複合体を形成するがApoE4は形成しないというものであった<sup>5)</sup>。その後もミトコンドリアさらには神経原線維変化にApoEのC末端断片が局在・結合するとの報告<sup>14)</sup>がなされている。分泌タンパク質であるApoEがどのような機構で細胞質に移行しミトコンドリアやタウタンパク質と関係するかについての詳細な機構の解明が必要であろう。その後も, ヒト型タウタンパク質を神経細胞で発現させたマウスではタウタンパク質のリン酸化亢進が起こるが, アストロサイトに発現させたマウスではリン酸化亢進が起こらなかったとする報告がなされ<sup>22)</sup>, タウタンパク質に対するApoEの影響は, 神経細胞特異的であると考えられる。またこれらのことは, 外から取り込まれたものではなく, 内在性に発現されたApoEがタウタンパク質との直接相互作用を起こす可能性を示唆しており, 今後の検討が必要である。

## 5 ApoEと認知能力

ApoE欠損マウスにヒトApoE3, ApoE4を発現させたマウス(ノックインマウス)を用いた研究により, ApoE4-ノックインマウスは水迷路試験などによって学習能力が低下していることが示された<sup>4)</sup>。こうした学習障害は加齢とともに増悪し, またメスのみみられた。またApoE欠損マウス脳でみられた加齢依存的な神経細胞変性をApoE3は抑制したが, ApoE4は抑制しなかった。また, 他のトランスジェニックマウスを用いた研究からも, ApoE4型マウスでは, 著しいワーキング記憶の低下がみられたことが報告されている<sup>23)</sup>。ApoE4型のヒトであっても発育・成長には影響がないと考えられてきたことから, これらがマウス

のみにみられることなのか、ヒトにも当てはまることか、さらに加齢依存的・性差があるのか等について慎重に検討する必要がある。

## 6 ApoE と脳内コレステロール代謝

### 1) 脳内コレステロール代謝の特異性

さらに、体循環系と脳内との間には血液脳関門が存在するために、脳内には体循環系とはその制御が異なった独自のコレステロール代謝系が存在する。例えば、血液中にはLDL, VLDL, IDL, HDL, カイロミクロンなどのリポタンパク質（脂質とタンパク質からなる粒子）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のみが存在する。これは、血液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。

さて、エステル化されていない遊離コレステロールはすべての細胞膜を構成する重要な脂質である。しかし、中枢神経系でのコレステロールのもつ意義について特筆すべきは、脳を構成する脂質量の多さと神経系細胞構造の特殊性がある。中枢神経系の重量は体重の2.1%に過ぎないが、体全体の23%の非エステル化コレステロールを含むことが知られている。多くの動物における中枢神経の発達は、生後数週間から数年の間に起こるが、ミエリネーションや神経ネットワークの構築などの分化・発達に必要とされるコレステロールはすべて脳内での産生に依存し、食事からの供給には依らない。さらに構造の特徴として、神経細胞の形態および機能が他の細胞と大きく異なる点と、よく発達したミエリン構造としての膨大な膜成分の存在がある。神経細胞は、莫大な膜面積を有する神経突起を有することが知られており、神経突起の膜の表面積は細胞体のその数十～数百倍に及ぶ。またシナプス可塑性が起こっている突起末端では、24時間以内に全シナプスの20%以上がturn overするほど激しく変化するとされる。おそらく、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（輸送）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<sup>24)</sup>と考えられる。神経突起末端での膜の変化の維持に、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ことを示す研究として、細胞外液中のHDL-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た<sup>25)</sup>。

### 2) ApoE の HDL 産生作用におけるアイソフォーム依存性

脳内コレステロール代謝を制御する主要な因子の1つがApoEである。ApoEが産生するHDLはApoE受容体を介して細胞に取り込まれ再利用される。すなわちApoEはHDLの産生と供給を司る鍵分子である。実はこのHDL産生作用がApoE3とApoE4では大きく異なり、ApoE3は効率よくHDLを産生するが、ApoE4はその作用が弱くApoE3に比べて半分以下の能力しかないことがわれわれの研究から明らかになった。

### 3) コレステロール代謝と ApoE 遺伝子多型

アルツハイマー病発症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、アルツハイマー病のみならずMCI (mild cognitive impairment) 発症率をも高めるということも報告された。血清コレステロール値とApoEの遺伝子多型との関係については、すでに多くの論文があり、血清コレステロール値はApoE2 < ApoE3 < ApoE4の順に高くなることが示されている<sup>26)</sup>。これらから、ApoE4は血清コレステロール高値を招くためにアルツハイマー病発症の危険因子である、と考えることができる。しかし、アルツハイマー病は中枢神経系の疾患であるから、血清コレステロール高値の意義が動脈硬化など血管性の要因なのか、それとも血清コレステロール値が脳内コレステロール値と相関することによって発症メカニズムにかかわっているのかをはっきりさせておくことが重要になる。これに関しては、血清のコレステロール値と髄液中のそれとは相関がないとされている<sup>27)</sup>。また、脳内のリポタンパク質はHDL様の粒子のみであるとされることから、両者の相関のなさ、あるいは脳内脂質代謝の独立性が容易に想定される。その原因は血液脳関門の存在による。しかし、両者の間に面白い相関も読み取れる。血清HDL-コレステロール値に着目すると、その値は総コレステロール値（あるいはLDLコレステロール値）とは逆に、高い順にApoE2 > ApoE3 > ApoE4になるのである<sup>26)</sup>。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われわれが報告したように、ApoEによるHDL新生作用におけるApoEのアイソフォーム依存性で説明できるかもしれない<sup>8) 9)</sup>。すなわち、アル

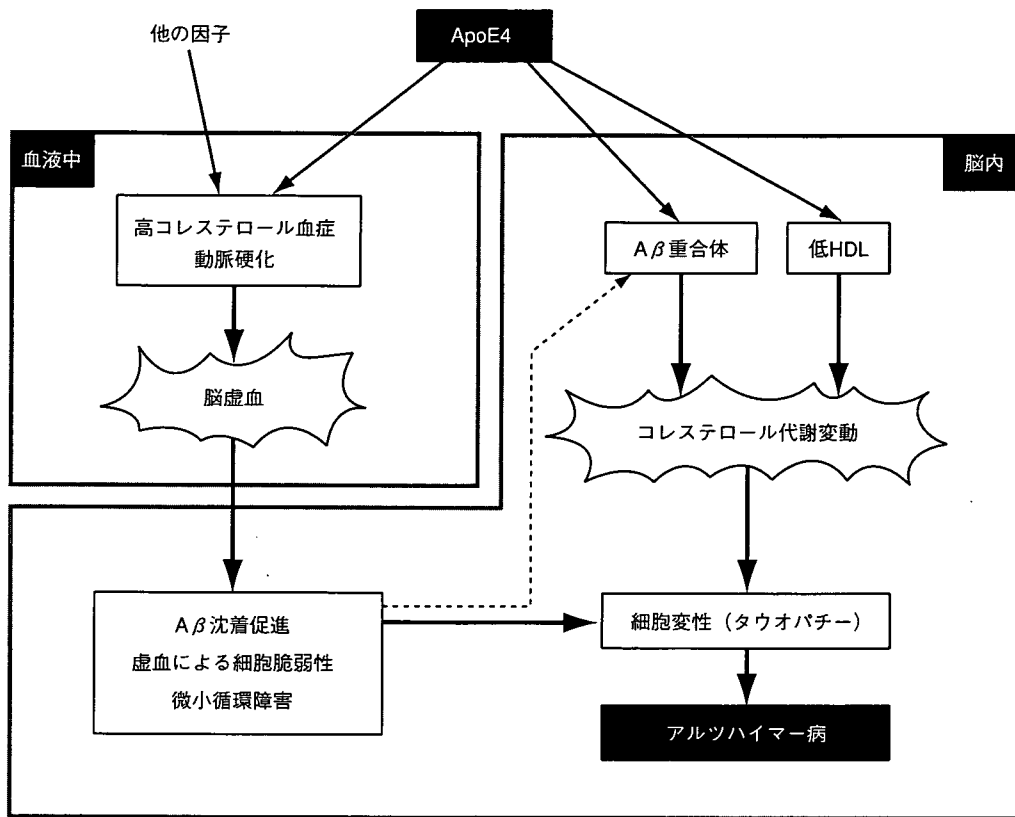


図2 コレステロールパラドックスを紐解く

血中コレステロール値が高いことがアルツハイマー病発症の危険因子であることが報告される一方、脳内コレステロール値（HDLコレステロール値）はむしろ低いとする報告がある。これらを説明するための1つの考え方を示した。すなわち、血液中における高コレステロール値は、高血圧などとともに動脈硬化促進を介して脳虚血をもたらし、それが脳内Aβ代謝や神経細胞の脆弱性を招来してアルツハイマー病病理発症の閾値を下げる方向に働く。一方、脳内コレステロール代謝はApoEによるHDL産生と供給によって担われているが、その機能はApoE3 > ApoE4であるためApoE4では代謝破綻からタウオパチーやシナプス障害を誘導するという考え方である。体循環系と脳内のコレステロール代謝の議論を混同しないことが重要である

アルツハイマー病患者血清ではLDLコレステロールは高値だが、HDLコレステロールは低値であり、髄液HDLコレステロール値がアルツハイマー病患者で低値である<sup>28)</sup>という結果に矛盾しない。いずれにしても、コレステロール値とApoEのアイソフォーム依存性を論じる場合には、着目すべき視点であると思われる。

その後、血清コレステロール高値がアルツハイマー病の危険因子であることそのものを否定するデータがいくつか発表されている。例えば、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<sup>29)</sup>。このような乖離が起こるのは、

どうしてであろうか。中年期の血清コレステロール高値が、どのようなメカニズムでアルツハイマー病発症と関連しているのであろうか。1つの可能性として虚血性心疾患と同様に動脈硬化をきたした結果、脳循環障害・虚血によってアルツハイマー病発症に関与する可能性があるのではないかと筆者は考えている。実際、動脈硬化ならびにその関連因子とアルツハイマー病発症との相関は、多くの研究が指摘している<sup>30)</sup>。最近、低HDL血症を含むメタボリック症候群が、アルツハイマー病発症と強く相関することが示されており、アルツハイマー病発症の背景に血管性要因（動脈硬化）が関与することが示唆されている<sup>31)</sup>。そのメカニズム

として、脳虚血状態ではAPPの代謝が変化しA $\beta$ 産生の上昇が起こる<sup>32)</sup>とされ、また血液脳関門の機能が障害されA $\beta$ の排出が障害され、A $\beta$ 沈着が増悪する<sup>33)</sup>とされている(図2参照)。

## おわりに—今後の展望

ApoE4が最も強い危険因子であることが指摘されて11年が経過し、さらにコレステロール代謝変動とアルツハイマー病との強い相関が指摘されているにもかかわらず、これらに関する知見からの有力な予防法や治療法は未だ確立していない。われわれの研究室では現在、HDL産生におけるApoE4の劣った機能を補い、HDL産生を増強させる薬剤開発を行っている。HDLは神経細胞へのコレステロール供給以外にもA $\beta$ と結合してその除去に働くとされることから、この戦略は二重の意味で効果があると期待している。しかし、いずれにしても今までの研究から明らかになったことは、ApoEが実に多様な機能をもつということであり、したがってアルツハイマー病発症にも複数のメカニズムを介してかかわっている可能性があるということである。これは治療標的も複数存在することを意味する。理論的あるいは予備的研究から、ApoE4のドメイン間相互作用の抑制、ApoE3の脳内遺伝子導入によるA $\beta$ 沈着の抑制<sup>34)</sup>、ApoE発現調節(スタチンやFGF-1などがApoE発現を強めることが知られている)、他のlipid acceptorによるHDL形成の調節、ApoE4依存的なA $\beta$ 凝集の抑制<sup>35)</sup>、ApoE4型に対する抗酸化剤や神経保護薬の投与<sup>36)</sup>などが挙げられ、今後それぞれのメカニズムに応じた研究を通じて予防法や治療法の開発が求められている。

## 文献

- 1) Corder, E. H. et al. : Science, 261 : 921-923, 1993
- 2) Nathan, B. P. et al. : Science, 264 : 850-852, 1994
- 3) Buttini, M. et al. : J. Neurosci., 19 : 4867-4880, 1999
- 4) Raber, J. et al. : Nature, 404 : 352-354, 2000
- 5) Strittmatter, W. J. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91 : 11183-11186, 1994
- 6) Miyata, M. & Smith, J. D. : Nat. Genet., 14 : 55-61, 1996
- 7) Tamaoka, A. et al. : Neurology, 54 : 2319-2321, 2000
- 8) Michikawa, M. et al. : J. Neurochem., 74 : 1008-1016, 2000
- 9) Gong, J. S. et al. : J. Biol. Chem., 277 : 29919-29926, 2002
- 10) Holtzman, D. M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97 : 2892-2897, 2000
- 11) Dong, L. M. & Weisgraber, K. H. : J. Biol. Chem., 271 : 19053-19057, 1996
- 12) Weisgraber, K. H. & Shinto, L. H. : J. Biol. Chem., 266 : 12029-12034, 1991
- 13) Aoki, K. et al. : Acta. Neuropathol. (Berl) , 106 : 436-440, 2003
- 14) Huang, Y. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98 : 8838-8843, 2001
- 15) Harris, F. M. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100 : 10966-10971, 2003
- 16) Strittmatter, W. J. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90 : 1977-1981, 1993
- 17) Pastor, P. et al. : Ann. Neurol., 54 : 163-169, 2003
- 18) Naiki, H. et al. : Biochemistry, 36 : 6243-6250, 1997
- 19) LaDu, M. J. et al. : J. Biol. Chem., 269 : 23403-23406, 1994
- 20) Bales, K. R. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96 : 15233-15238, 1999
- 21) Holtzman, D. M. et al. : J. Clin. Invest., 103 : R15-R21, 1999
- 22) Tesseur, I. et al. : Am. J. Pathol., 157 : 1495-1510, 2000
- 23) Hartman, R. E. et al. : Exp. Neurol., 170 : 326-344, 2001
- 24) Hayashi, H. et al. : J. Biol. Chem., 279 : 14009-14015, 2004
- 25) Mauch, D. H. et al. : Science, 294 : 1354-1357, 2001
- 26) Braeckman, L. et al. : Atherosclerosis, 120 : 67-73, 1996
- 27) Fagan, A. M. et al. : Ann. Neurol., 48 : 201-210, 2000
- 28) Demeester, N. et al. : J. Lipid Res., 41 : 963-974, 2000
- 29) Reitz, C. et al. : Arch. Neurol., 61 : 705-714, 2004
- 30) Honig, L. S. et al. : Neurology, 64 : 494-500, 2005
- 31) Vanhanen, M. et al. : Neurology, 67 : 843-847, 2006
- 32) Bennett, S. A. et al. : Neurobiol. Aging, 21 : 207-214, 2000
- 33) Lin, B. et al. : Acta. Neuropathol. (Berl) , 97 : 359-368, 1999
- 34) Dodart, J. C. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102 : 1211-1216, 2005
- 35) Sadowski, M. et al. : Am. J. Pathol., 165 : 937-948, 2004
- 36) Raber, J. et al. : J. Neurosci., 22 : 5204-5209, 2002

### <著者プロフィール>

道川 誠 : 1985年、東京医科歯科大学医学部卒。'96年3月、国立長寿医療研究センター痴呆疾患研究部室長。2005年10月より現職。研究所専門：アルツハイマー病の基礎研究、脂質生化学、神経内科。

## Alzheimer病研究の進歩と治療戦略

Recent advances in Alzheimer's disease



道川 誠

Makoto MICHIKAWA

国立長寿医療センター研究所アルツハイマー病研究部

◎Alzheimer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現在約170万人の認知症患者がいると推定されるが、その約半数はAlzheimer病患者であり、今後もその数は増大すると考えられており、予防・治療法の開発が急がれている。Alzheimer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伴って、脳内で凝集・沈着するアミロイドβ蛋白が引き金となってシナプス障害、神経原線維変化(タウ病変)、神経細胞脱落を引き起こし、やがて認知症を引き起こす(アミロイドカスケード仮説)と考えられている。現在、この仮説に基づいた治療法の開発が複数試みられている。



Alzheimer病、アミロイドカスケード仮説

Alois Alzheimer が Alzheimer 病患者の第一例を報告してから101年が経つが、わが国において Alzheimer 病が社会的に広く知られ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 Alzheimer 病を広く社会に知らしめたものであったように思う。この小説はきた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で描いた作品であり、当時の人びとに与えたインパクトは大きかった。しかし、当時の行政機関や社会全体が Alzheimer 病や認知症を現在ほど差し迫った医療ならびに社会の問題として考えていたわけではなかった。差し迫った問題として認識されるには高齢者の割合があるレベルを超える高齢社会の到来が必要であった。現在、わが国の65歳以上の人口は2,500万人を超え、高齢社会に突入した。認知症患者数は現在170万人ともいわれるが、その数は今後も増加すると考えられ、20年後には300万人に達すると予測されている。その過半数が Alzheimer 病患者と考えられており、その克服はまさしく国家的な課題となっている。

本稿では、生化学的・分子生物学的方法論の導

入によって Alzheimer 病研究が飛躍的に進んだ経過を解説し、病態メカニズムの大枠が解明された基盤のうえから行われている予防・治療法開発の現状と可能性について述べたい。

### 原因遺伝子APPの発見

Alzheimer 病はどこまで理解され、予防・治療に関する研究はどこまで進んだのか、Alzheimer は最初の報告で51歳の認知症の女性患者の臨床症状と脳内に沈着する老人斑と神経原線維変化の2大病理学的変化を記載したが、現在でもこれらに関する研究が主流になっている。Alzheimer の報告から数十年間はその実体が不明のまま分子基盤の解明がなされない状況が続いた。しかし、1980年代に入ってからアミロイドを構成する主要な蛋白の同定に焦点がそそがれた。その結果、2つの病理学的特徴をなす蓄積物である老人斑と神経原線維変化の主要成分がそれぞれアミロイドβ蛋白(amyloid β-protein: Aβ)ならびにタウ蛋白であることが明らかになった。

Glennner と Wong は Alzheimer 病患者脳の小血管に沈着したアミロイドを精製し、4 kDa 蛋白の

アミノ酸配列を部分的に決定し、それを A $\beta$  と命名した<sup>1)</sup>。その直後に Beyreuther, Master らは Alzheimer 病患者脳に沈着した老人斑から同じ蛋白を同定した。ほぼ同時期には微小管関連蛋白であるタウが神経原線維変化を構成する主要な蛋白であることが同定された。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、病理の実体が明らかになったことで Alzheimer 病研究の進歩は速度を増した。21 番染色体のトリソミーを病因とする Dawn 症患者では脳内に老人斑と神経原線維変化がみられることが知られていたが、1987 年、Beyreuther らは 21 番染色体長腕に局在する 1 回膜貫通型の蛋白であるアミロイド蛋白前駆体蛋白質 (APP) の遺伝子配列を決定した。APP は 1 回膜貫通型の蛋白で神経細胞にも非神経細胞にもユビキタスに発現しているものである。

1987 年に  $\beta$  アミロイド前駆体蛋白 (APP) が 21 番染色体上に同定されると、複数の常染色体優性遺伝を示す家族性 Alzheimer 病の家系の連鎖解析から 21 番染色体との連鎖が示唆され、1990 年にはオランダ型遺伝性脳出血において A $\beta$  の第 22 残基の Glu を Gln に置換する変異が発見された<sup>2)</sup>。この家系の病型は、いわゆる Alzheimer 病とは異なっていたものの、沈着する老人斑の構成成分はまぎれもなく A $\beta$  そのものであり、APP が病因遺伝子となることがはじめて示された。さらに 1991 年には APP717 位における London 型変異<sup>3)</sup>が、1992 年には APP670/671 の 2 つのアミノ酸置換を有するスウェーデン型変異が発見され<sup>4)</sup>、その後も家族性 Alzheimer 病の APP における別の変異がつぎつぎに発見された。

## アミロイドカスケード仮説

こうした発見によって APP が Alzheimer 病の原因遺伝子であることが明らかになり、その結果、A $\beta$  の沈着が Alzheimer 病にみられる一連の病態を引き起こすカスケードの引き金になる、というアミロイドカスケード仮説が提案された<sup>5)</sup>。この仮説は、その後多少の修正を加えつつ、広く受け入れられる仮説として発展した。

従来の研究では比較的簡単に検出できる線維化

した A $\beta$  に毒性があると考えられていたが、認知症の程度と線維化した A $\beta$  の量 (沈着量) との間の相関性は弱い点が指摘されてきた。これはしばしばアミロイドカスケード仮説を否定する論拠となったが、最近の研究から可溶性の線維化していない A $\beta$  (オリゴマー A $\beta$ )こそが神経毒性を発揮する主体であることが明らかになり<sup>6,7)</sup>、このオリゴマー A $\beta$  はシナプス脱落や認知症の程度によく相関することが示されている<sup>8)</sup>。すなわち A $\beta$  オリゴマーがシナプス機能障害、ミクログリア・アストログリアの活性化、タウ蛋白のオリゴマー・線維化、そして神経伝達物質の低下を伴う神経細胞死と認知障害を引き起こす原因分子であると考えられている (図 1)。APP における遺伝子変異の多くは  $\beta$  あるいは  $\gamma$  切断部位周囲に集中しており、A $\beta$  産生に関連していることを示唆している。A $\beta$  内変異も複数報告されているが、これらは A $\beta$  凝集に関連していると考えられている<sup>9)</sup>。アミロイドカスケード仮説が正しいとすれば、理論的にはこのカスケードのどの点に介入しても予防・治療法の開発は可能であると考えられることから、現在この理論に基づいた複数の治療法開発が行われている (図 1)。

## 原因遺伝子プレセニリンの発見

A $\beta$  が Alzheimer 病病態を引き起こす鍵分子であるとするこの仮説は、さらに別の原因遺伝子の同定からも支持されることになる。すなわち、A $\beta$  を切り出す酵素のひとつであるプレセニリンにおける遺伝子変異が家族性 Alzheimer 病家系で数多く発見されたことである。1 回膜貫通型蛋白である APP の N 末端側は膜の内腔側で切断を受け、膜貫通部分を含むその C 末端側が、さらに膜内切断を受けて産生されること、すなわち最初の切断を担うのが  $\beta$ -site APP-cleaving enzyme (BACE) であり、さらに膜内切断を担うのがプレセニリン複合体であることがわかった<sup>10)</sup> (図 2-A)。APP の N 末端側には 2 つの切断部位が存在し、 $\alpha$  セクレターゼ (メタルプロテアーゼの ADAM family に属する酵素) が行う切断からは A $\beta$  が産生されないが、 $\beta$  セクレターゼで切断を受けるとその断片はさらに  $\gamma$  セクレターゼによって膜内切断を受け

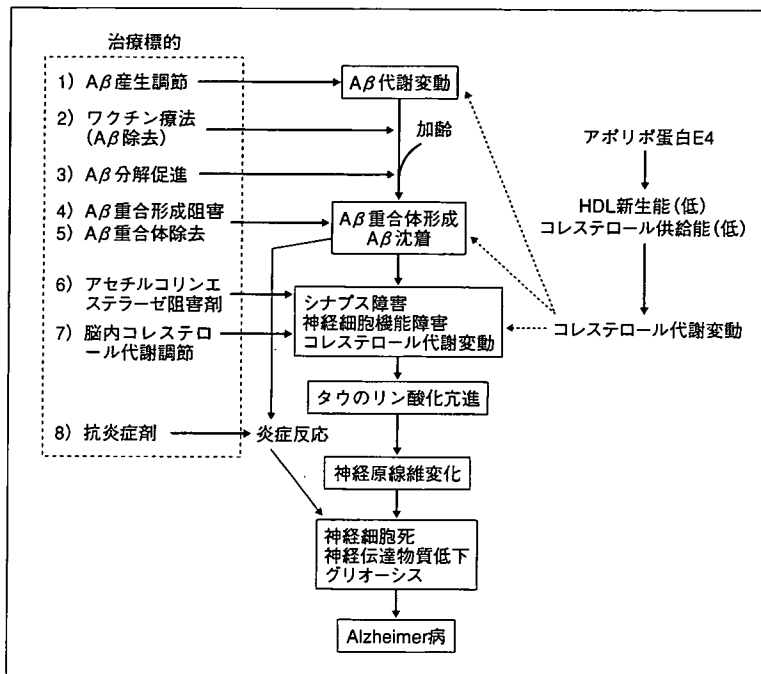


図 1 アミロイドカスケード仮説と治療戦略

Aβが産生されうることになる(図 2-A). γセクレターゼは単一の分子ではなく、活性中心はプレセニリンであるものの、そのほかにニカストリン、Aph1 が活性発揮に必須な複合体から形成されることが明らかになった<sup>11,12)</sup>.

その後の研究からγ切断部位は複数あることが明らかになった(図 2-B). どの部位で切断されるかはその後の Aβ の自己凝集に大きな影響を与えるため重要である. すなわち, Aβ42 は Aβ40 や Aβ38 などに比べて非常に凝集能が高いため, 毒性をもつオリゴマーを形成しやすいからである.

### ● Aβの神経毒性

いったいなにが, 間欠的に生じる海馬神経機能障害やエピソード記憶の障害を引き起こすのか. アミロイドカスケード仮説からは Aβが中心的な役割を果たしていると考えられるが, どのような Aβがいかなる分子機構で神経機能障害を引き起こすのかはいまのところ不明である. 認知障害のない剖検脳において, しばしば辺縁系や皮質連合野にかなりの量のアミロイド沈着がみられることや, アミロイド沈着と認知機能障害とに相関がない, などの批判があったが, ELISA 法を用いた生

化学的解析によって脳内可溶性 Aβ(オリゴマー Aβを含む)量と認知障害の程度は老人斑数との比較に比べてよく相関することが示されている<sup>13)</sup>. 老人斑の単位 Aβ量当りの表面積は可溶性 Aβオリゴマーのそれと比べるとはるかに低値であり, また後者はシナプス間隙にアクセスできるが, 前者はできないなど, すくなくともシナプス機能障害発揮の本体は小さな可溶性 Aβオリゴマーである可能性が高いと考えられる. 一方, 高度に凝集したアミロイド凝集塊は神経毒性が弱いことが示されている. しかし, アミロイド凝集塊としての老人斑には dystrophic neurite がみられ, また周囲にはより小さな Aβ凝集体が存在することから, 老人斑が直接神経細胞障害を引き起こしているかどうかを確認することは困難である. しかし, すくなくとも Alzheimer 病発症の初期の段階においてシナプス機能障害を引き起こす責任分子として可溶性 Aβオリゴマーを考えることは以下の事実から間違いではないと考えられる.

### ● Aβオリゴマーのさまざまな種類

すでに多くの報告があるように, Aβオリゴマーはその作成方法や抽出方法に従ってさまざまであ

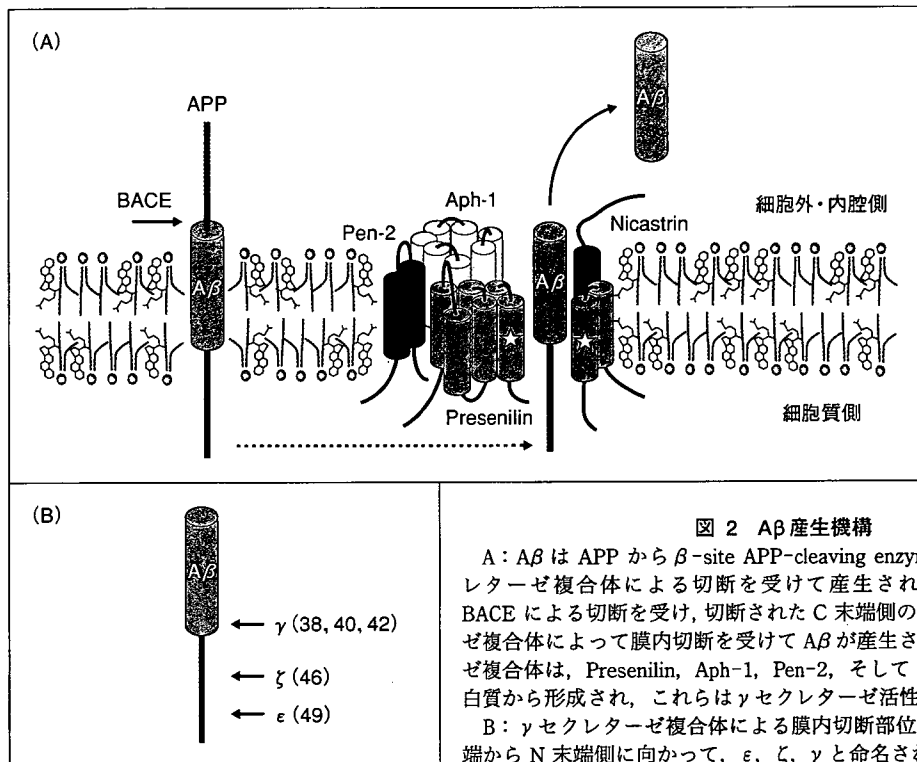


図 2 Aβ 産生機構

A: Aβ は APP から β-site APP-cleaving enzyme (BACE) と γ セクレターゼ複合体による切断を受けて産生される。APP は最初に BACE による切断を受け、切断された C 末端側の断片が γ セクレターゼ複合体によって膜内切断を受けて Aβ が産生される。γ セクレターゼ複合体は、Presenilin, Aph-1, Pen-2, そして nicastrin の 4 つの蛋白質から形成され、これらは γ セクレターゼ活性発揮に必須である。

B: γ セクレターゼ複合体による膜内切断部位。切断部位は、C 末端から N 末端側に向かって、ε, ζ, γ と命名されている。

る。可溶性オリゴマーは生物材料中に存在するものあるいは合成 Aβ で作成したものを問わず、超遠心してもペレット分画には回収されないものと定義される。合成 Aβ で作成したものの以外にも可溶性 Aβ オリゴマー(二量体, 三量体)は脳脊髄液や培養細胞の培地中에서도検出され、Aβ\*56 などの十二量体オリゴマー<sup>6)</sup>などと同じように、シナプス障害さらに記憶障害を引き起こす共通の特性をもっている可能性が示されている。

すでに細胞から分泌生成されるオリゴマー(二~三量体のオリゴマー)は、nmol 濃度以下でも強いシナプス機能障害(LTP 抑制)作用をもつことが示されている<sup>7)</sup>。こうしたオリゴマーの毒性発揮の機序は不明であるが、たとえばシナプス膜に結合し受容体やチャネル蛋白との相互作用を介してシグナル系に作用しシナプス可塑性を障害する可能性が考えられている。細胞間液における Aβ 濃度はシナプス活動と相関していることが APP トランスジェニックマウスの解析から明らかになっている。また、興味深いことに Aβ オリゴマーは、NMDA 受容体のエンドサイトーシスを促進しその

結果、NMDA 刺激による LTP を抑制している可能性が示されている<sup>14)</sup>。

### シナプス機能維持に焦点をあてた 薬剤開発——塩酸ドネペジル

既述したように、可溶性 Aβ オリゴマーが、シナプスの機能障害を引き起こすことがわかってきた。Alzheimer 病では Meynert 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、コリン作動性シナプスを標的に開発されたのが塩酸ドネペシルである。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<sup>®</sup>はわが国で開発され、また唯一認可されている Alzheimer 病治療薬である。アセチルコリン作動性ニューロンが十分に残っていることが前提となるため、軽症から中程度の Alzheimer 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する報告もある。残念ながら Alzheimer 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。このほかに、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。

### ● $A\beta$ 生・分泌調節による治療法開発

$A\beta$  の産生制御はアミロイドカスケードのもっとも上流に位置する介入点である。この観点からの治療法はまだ確立されていない。しかし、もっと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 から  $\beta$  と  $\gamma$  セクレターゼによって切断されて  $A\beta$  が切りだされる。したがって、この切断を調節できれば  $A\beta$  の産生を下げ、 $A\beta$  に源を発生するアミロイドカスケードの発動を抑制し AD 病理出現を抑止できる<sup>15)</sup>。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、さまざま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<sup>16)</sup>。

### ● $A\beta$ 分解療法

$A\beta$  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<sup>17)</sup> やネプリライシン<sup>18,19)</sup> がある。ネプリライシンはわが国で同定された  $A\beta$  分解酵素であり、加齢で発現量が低下すること、弧発性 Alzheimer 病患者で低値であること、 $A\beta$  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。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 Alzheimer 病の予防・治療法の開発が期待されている。

著者らは毒性の強い  $A\beta_{42}$  の C 末端側の 2 つ

のアミノ酸を切断し毒性の弱い  $A\beta_{40}$  に変換する酵素の同定を進めるなかで、その酵素がアンジオテンシン転換酵素 (ACE) であることを特定した。ACE は  $A\beta$  分解作用をもつことが知られていたが、Tg2576 マウスに ACE 阻害剤を長期 (10 カ月以上) 投与すると脳内の  $A\beta_{42}$  沈着が増強することを見出した<sup>20)</sup>。現在、ACE 活性を増強することで Alzheimer 病の進行抑制ならびに治療法の開発をめざした研究を進めている。

### ● $A\beta$ ワクチン療法

いったんできてしまった  $A\beta$  を取り除く治療戦略として、いわゆる“ワクチン療法”がある。これには、 $A\beta$  で免疫する能動免疫と、あらかじめ作成した抗  $A\beta$  抗体を脳内 (あるいは血中) に投与し、脳内  $A\beta$  を除去する受動免疫がある。 $A\beta$  ワクチン療法は  $A\beta_{42}$  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はじまった<sup>21)</sup>。その後、Alzheimer 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<sup>22)</sup>。その後、ワクチン療法を受けた患者のなかで副作用のなかった症例における認知症の経過を追跡しているが、ワクチン療法を受けたすべての人の解析報告では一般的な認知機能検査では明らかな治療効果は認められなかったが、血中の抗体価の高い群では抗体価に依存して症状の進行が抑えられたとされ<sup>23)</sup>、ワクチン療法は Alzheimer 病の治療法としてもっとも有効性が期待されるもののひとつと考えられている。

現在、副作用の克服にさまざまな試みがなされている。たとえば、当研究所の田平らは腸管免疫・鼻粘膜免疫法を試みている<sup>24)</sup>。この方法では臨床試験の副作用の本態であると考えられる Th1 タイプの T 細胞性免疫反応が起こりにくいため、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。この方法を用いた実験はマウスならびにサルで行われている。また、副作用の克服のために受動免疫の考え方から  $A\beta$  の N 末端を認識するモノクローナル抗体を作成し、それを投与する臨床試験 (第 II 相) が行われている。また、著者らの研究

部の松原らはオリゴマー A $\beta$  を選択的に認識する抗オリゴマー A $\beta$  モノクローナル抗体を作成し、それを経静脈的に投与する治療法開発を行っている。当研究所の柳澤らはオリゴマー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 $\beta$  がオリゴマー形成の“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。

最近の研究では A $\beta$  の免疫療法は単に A $\beta$  のオリゴマー形成や A $\beta$  沈着を抑制するばかりではなく、リン酸化タウのクリアランスにも効果があると報告している。この事実は A $\beta$  オリゴマーがアミロイドカスケードのもっとも上流に位置し、タウの凝集を引き起こすことを示している。抗 A $\beta$  抗体療法の治療メカニズムとしてミクログリアによる局所の A $\beta$  貪食能によるものか、体循環系の A $\beta$  の除去によって脳内 A $\beta$  の体循環系への移行を促進させた結果なのか、あるいは A $\beta$  のオリゴマー形成阻害と毒性抑制によるのか、などが考えられている。

### 高コレステロール血症と Alzheimer 病

コレステロールと Alzheimer 病の関連については多くの研究があるが、まだ予防・治療法への応用は確立していない。注目を集めた研究は、血液中のコレステロール高値が Alzheimer 病発症頻度を上げ、スタチン服用者ではその頻度が下がるというものである。これらの研究結果はその後の報告によって否定されることも多く、結論は出ていない。その理由として、自明のことながら Alzheimer 病は中枢神経系の疾患であること、中枢神経系のコレステロール代謝は血液脳関門によって隔絶されているため血液中(体循環)のコレステロール代謝から独立した系を営むこと、そのため両系におけるコレステロール代謝に直接の相関はないこと、したがって、血中のコレステロール代謝の変動によって中枢神経系疾患である Alzheimer 病の発症機構を直接説明するのは不可能であること、などが考えられる。

しかし、注意してデータを解釈しなおすと、つぎのような可能性がみえてくる。すなわち、高コレステロール血症が動脈硬化を招きその結果、脳

循環障害・虚血によって脳内の Alzheimer 病発症に直接かかわる事象に関与する可能性である。実際、動脈硬化ならびにその関連因子と Alzheimer 病発症との相関は多くの研究が指摘しているところでもある。最近、低 HDL 血症を含むメタボリック症候群が Alzheimer 病発症と強く相関することが示されており、Alzheimer 病発症の背景に血管性要因(動脈硬化)が関与することが示唆されている。これについては、加齢ラット脳の慢性的な循環不全によって APP の代謝変動を誘導して脳内 A $\beta$  レベルが増加すること<sup>25)</sup>、ならびに局所的なラット脳の虚血負荷の後に APP レベルが増加することが確認されている<sup>26)</sup>。これらの研究結果は Alzheimer 病における神経変性過程に、脳虚血が増悪因子として一定の役割を果たしている可能性を示唆している。加えて循環障害や慢性脳虚血が血液脳関門の脆弱性を惹起させ、その結果、脳外への A $\beta$  のクリアランス能力を障害してしまう可能性などが指摘されている。

### 脳内コレステロール代謝と Alzheimer 病

血中のコレステロール代謝と Alzheimer 病との関連は、動脈硬化を介する脳循環障害・脳虚血に起因するものとして説明しうる可能性を述べた。では脳内コレステロール代謝(変動)と Alzheimer 病発症(病理発現)には直接の関係はないのか。脳内コレステロールを解析した研究によると、Alzheimer 病患者の脊髄液ではコレステロール濃度が有意に低下している<sup>27)</sup>、あるいは脳のコレステロールレベルが低下していると報告されている。アポ E3 は、アポ E4 に比べて HDL 新生能力が2倍以上あるため<sup>28)</sup>、アポ E3 型のヒトでは神経突起の伸長やシナプス形成に有利であると考えられる。また、A $\beta$  は HDL に結合して除去されることから、HDL 産生増加が治療法開発につながるかもしれない。

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、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が明らかになった。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戦略のひとつと考えられる。ABCA1のノックアウトマウスを用いた研究によると、ABCA1ノックアウトマウスでは脳内A $\beta$ の沈着が増強し、アポEレベルも低下するという<sup>29)</sup>。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ことから、HDLに結合して除去されるべきA $\beta$ が除去されず脳内にとどまったためA $\beta$ 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 $\beta$ 線維化作用が増強された可能性などが考えられる。A $\beta$ 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・治療法の開発ができるかもしれない。

## 文献

- 1) Glenner, G. G. and Wong, C. W. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **120** : 885-890, 1984.
- 2) Levy, E. et al. : *Science*, **248** : 1124-1126, 1990.
- 3) Chartier-Harlin, M. C. et al. : *Nature*, **353** : 844-846, 1991.
- 4) Mullan, M. et al. : *Nat. Genet.*, **1** : 345-347, 1992.
- 5) Hardy, J. A. and Higgins, G. A. : *Science*, **256** : 184-185, 1992.
- 6) Lesne, S. et al. : *Nature*, **440** : 352-357, 2006.
- 7) Walsh, D. M. et al. : *Nature*, **416** : 535-539, 2002.
- 8) McLean, C. A. et al. : *Ann. Neurol.*, **46** : 860-866, 1999.
- 9) Yamamoto, N. et al. : *Neuroreport*, **17** : 1735-1737, 2006.
- 10) Haass, C. : *EMBO J.*, **23** : 483-488, 2004.
- 11) Kimberly, W. T. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100** : 6382-6387, 2003.
- 12) Takasugi, N. et al. : *Nature*, **422** : 438-441, 2003.
- 13) Lue, L. F. et al. : *Am. J. Pathol.*, **155** : 853-862, 1999.
- 14) Snyder, E. M. et al. : *Nat. Neurosci.*, **8** : 1051-1058, 2005.
- 15) Selkoe, D. J. : *Arch. Neurol.*, **62** : 192-195, 2005.
- 16) Fraering, P. C. et al. : *J. Biol. Chem.*, **280** : 41987-41996, 2005.
- 17) Qiu, W. Q. et al. : *J. Biol. Chem.*, **273** : 32730-32738, 1998.
- 18) Iwata, N. et al. : *Nat. Med.*, **6** : 143-150, 2000.
- 19) Iwata, N. et al. : *Science*, **292** : 1550-1552, 2001.
- 20) Zou, K. et al. : *J. Neurosci.* (in press.)
- 21) Schenk, D. et al. : *Nature*, **400** : 173-177, 1999.
- 22) Orgogozo, J. M. et al. : *Neurology*, **61** : 46-54, 2003.
- 23) Gilman, S. et al. : *Neurology*, **64** : 1553-1562, 2005.
- 24) Hara, H. et al. : *J. Alzheimers Dis.*, **6** : 483-488, 2004.
- 25) Bennett, S. A. et al. : *Neurobiol. Aging*, **21** : 207-214, 2000.
- 26) Lin, B. et al. : *Acta Neuropathol. (Berl)*, **97** : 359-368, 1999.
- 27) Demeester, N. et al. : *J. Lipid Res.*, **41** : 963-974, 2000.
- 28) Gong, J. S. et al. : *J. Biol. Chem.*, **277** : 29919-29926, 2002.
- 29) Koldamova, R. et al. : *J. Biol. Chem.*, **280** : 43224-43235, 2005.

\* \* \*

# Alzheimer病の早期画像診断

——発症前診断をめざして

Early diagnosis of Alzheimer disease by SPECT, PET and MRI

百瀬 敏光

Toshimitsu MOMOSE

東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻放射線医学講座核医学分野

◎Alzheimer 病発症機構の分子レベルの解明と治療法の進歩により、早期診断の重要性が強調されている。Alzheimer 病のもっとも初期に現れる病理変化は老人斑と考えられ、その主成分である $\beta$ -アミロイド凝集体の画像化は、 $\beta$ シート構造に親和性のある Thioflavin 誘導体などの放射性標識化合物により可能となってきた。このアミロイドイメージングは、発症前の変化をもっとも早期にとらえることのできる検査法として注目を集めている。老人斑の蓄積とその後の神経原線維変化の進展に伴い、シナプス活動性の低下、引き続き神経細胞の脱落による脳萎縮が進行すると考えられ、その時点で、糖代謝を測定する FDG-PET や脳血流 SPECT、さらに MRI を用いた容積測定法が病態の推移を評価するうえで重要性をもつと考えられる。本稿においては Alzheimer 病の早期診断に重要と考えられる画像診断法を紹介し、その位置づけ、今後の展開について述べる。



Alzheimer病, FDG-PET, アミロイドイメージング, SPECT, VBM

Alzheimer 病は記憶力障害・記憶障害を中核とし、失語、失見当識、構成障害、抽象概念の障害、判断力障害、性格変化などを伴い、高次脳機能が進行性に低下する疾患である。病理学的には、老人斑、神経原線維変化、神経細胞脱落を認め、進行とともに脳萎縮を認める。Alzheimer 病の診断は、臨床症状、知能・心理学的検査、家族や周囲の人たちからの詳細な病歴の聴取、さらに画像検査、血液生化学的検査などを参考にして総合的になされる。ある程度経過を観察し、進行した段階での Alzheimer 病の診断は比較的容易ではあるが、発症初期段階での診断はかならずしも容易ではない。Alzheimer 病は記憶力障害やうつ状態などで発症することが多く、こうした症状は Alzheimer 病以外の疾患や、正常な加齢性変化としても現れることがある。現時点で、Alzheimer 病を確実に診断できる検査法はなく、最終的診断は病理像によってなされる。Alzheimer 病に限らず、変性疾患による認知症の早期診断においては、慢性硬膜下血腫、脳腫瘍、脳梗塞、正常圧水頭症など外科手

術や、生活習慣の改善、内科的治療により治癒または症状の改善が可能な器質的病変を、通常の頭部 CT または MRI 検査により除外しておく必要がある。ただし、これらの疾患があっても、その部位や程度に見合わない高次脳機能障害が存在すれば、変性疾患の可能性について考慮し、さらに精査する必要がある。Alzheimer 病の最終診断はあくまで病理診断であるが、より客観的に診断していくために画像診断の果たす役割は大きい。その背景には、コンピュータの進歩による新しい画像診断技術の開発、普及がある。

本稿においては Alzheimer 病の早期診断に重要と考えられる画像診断法を紹介し、その位置づけ、今後の展開について述べる。



## 脳形態・脳容積変化の画像化：VBM

加齢とともに脳容積は徐々に減少し、萎縮として表現される。MRI の高速三次元収集法の開発により、短時間に灰白質と白質の良好なコントラストを有する脳全体の容積画像を得ることができる