

of a 287 base-pair sequence of DNA in intron 16 of the *ACE* gene. The mean serum ACE levels in DD carriers were approximately twice those found in II genotype individuals. The I/D polymorphism accounted for approximately half (47%) of the observed variance in ACE levels in this group. Later studies showed that the involvement of the I/D polymorphism is not only limited to ACE levels in the plasma, but also to tissue ACE levels /13,16/. Despite the important role played by ACE in RAS, there is no evidence to support a link between the ACE locus and essential hypertension /34,77/. This is also confirmed in mice having 1, 2, or 3 functional copies of the gene at its normal chromosomal location. Although serum ACE activity increases progressively from the 1-copy animals to the 3-copy animals, the blood pressure of the mice did not differ significantly regardless of copy number /42/. D allele carriers were found to be associated with a higher risk of diabetic nephropathy and less physical performance than II carriers /32,53,59,73/. Some studies also suggested that the D allele is a risk factor for atherosclerosis /72/, coronary heart disease and stroke /10,47,81/, whereas it may be positively associated with longevity and affect survival into old age /22,75/.

In 1999, the I allele of the *ACE* gene was demonstrated to be associated with AD in the Cardiff, London and Belfast populations by Kehoe *et al.* /37/. In their case-control studies, positive associations were found between the presence of the I allele and AD in all the three independent case-control samples (Cardiff: OR = 2.43, 95% CI = 1.4-4.4; London: OR = 2.71, 95% CI = 1.5-4.9; Belfast: OR = 1.82, 95% CI = 1.1-3; for II/ID versus DD genotypes). Later, this association was confirmed in the Japanese population by Hu *et al.* (OR = 2.7, 95% CI = 1.3-5.6) /31/ and in the Spanish population by Alvarez *et al.* (OR = 1.28, 95% CI = 1.04-1.58) /2/. Although many studies could not confirm the findings of Kehoe *et al.* /11,20,52,74/, increasing data suggested the association of the I allele with increased susceptibility to AD /49,57,84,88,91/. These conflicting results prompted the meta-analyses of ACE studies. Elkins *et al.* conducted a meta-analysis of the associations between variants of the ACE gene and late-onset AD. They analyzed 23 independent studies, con-

sisting of 28 independent sets of cases and controls, and the I allele was found to be associated with an increased risk of late-onset AD /18/. This was subsequently confirmed by Lehmann *et al.* in a larger meta-analysis, which included 39 samples, comprising 6,037 patients with AD and 12,099 controls, from three ethnic groups (North Europeans, South Caucasians and East Asians); D homozygotes were found to have a lower risk of AD /44/. Thus, the risk of developing AD might be related to the reduced availability of ACE, which could increase the concentrations of amyloid β -protein ($A\beta$). This notion is further supported by studies of haplotypes of the *ACE* gene. One synonymous-coding SNP (rs4343) proximate to I/D has been associated with AD in a combined sample of four case-control samples. Individuals with a combination of the SNPs rs4343 and rs4351 had a 45-fold higher risk of developing AD /36,51/. In contrast to this finding, the D allele of the *ACE* gene was shown to be associated with cognitive decline in the elderly /3,5,67/. Because these studies included all types of dementia and the D allele is associated with atherosclerosis and stroke, the cognitive impairment observed in the ACE D homozygotes may be related to stroke dementia /47,72,81/.

ACE AND $A\beta$ DEGRADATION

A mechanistic link between ACE and AD was first established by Hu *et al.* /30/. Affinity-purified ACE was shown to degrade synthetic $A\beta_{1-40}$ between the Asp7-Ser8 bond *in vitro*, producing a truncated 33-residue peptide that exhibited decreased aggregation and cytotoxic potential. Later, the same group further showed that the N-domain of ACE, but not its C-domain, is responsible for the degradation of synthetic $A\beta_{1-40}$ using purified recombinant truncated proteins bearing one ACE active site /62/. In contrast, Hemming and Selkoe /28/ showed that both the N- and C-domains of ACE can degrade $A\beta_{40}$ and $A\beta_{42}$ secreted by amyloid precursor protein (APP)-transfected cells using conservative mutations to inactivate each catalytic domain in the same molecule. It is possible that the C-domain can only degrade $A\beta$ in intact cells, but not *in vitro*. There is evidence that

each catalytic domain of ACE regulates the activity of the other [7], suggesting that the full-length protein is required for normal substrate recognition and degradation. Furthermore, recent studies suggested that ACE can cleave at multiple sites of $A\beta_{1-42}$. MALDI-TOF-MS of the reaction mixture of ACE and $A\beta_{1-42}$ revealed several peaks with masses corresponding to those of $A\beta_{1-40}$, $A\beta_{1-35}$, $A\beta_{1-34}$, $A\beta_{1-22}$, $A\beta_{1-20}$ and $A\beta_{1-19}$ [94]. The sites of $A\beta$ cleaved by ACE are shown in Figure 1. Interestingly, the generation of $A\beta_{1-40}$ from $A\beta_{1-42}$ by ACE suggested the existence of a novel catalytic pathway of $A\beta$ degradation and generation, that is, a certain portion of $A\beta_{1-40}$ may be generated from secreted $A\beta_{1-42}$ in addition to that generated by γ -secretase cleavage.

Several recent studies have shown the effects of ACE inhibitors on $A\beta$ levels or deposition in APP transgenic mouse brain. An acute, one-shot oral administration of ACE inhibitors or an injection into the intracerebroventricle did not significantly alter brain soluble $A\beta$ levels in wild-type and young APP transgenic mice [17,94], indicating ACE is not involved in $A\beta$ degradation in the brain in an acute manner. Hemming *et al.* [29] and Zou *et al.* [94] further showed that short-term treatment of APP transgenic mice with ACE inhibitors did not cause increased brain $A\beta$ deposition, whereas long-term treatment induced a significant enhancement of $A\beta$ deposition, specifically, predominant $A\beta_{1-42}$ deposition, in the aged mouse brain [94]. This suggests that a slight, non-significant increase in the levels of soluble $A\beta$ in the brain or in the $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ ratio as a result of ACE inhibitor treatment may lead to increased brain $A\beta$ deposition when the mice age.

Given that $A\beta_{1-40}$ can be converted from $A\beta_{1-42}$ by ACE, it is possible that $A\beta_{40}$ deposition in the AD brain is the result of $A\beta_{42}$ conversion by ACE and other $A\beta_{1-42}$ to $A\beta_{1-40}$ converting enzymes. An early immunohistological study of sporadic and familial AD brains undertaken by Iwatsubo *et al.* [33] showed that diffuse plaques, representing the earliest stage of $A\beta$ deposition, were exclusively positive for $A\beta_{42}$, but completely negative for $A\beta_{40}$. Interestingly, $A\beta_{40}$ positivity appeared at the core portion of mature plaques, which are considered to be the most aged portion of $A\beta$ plaques. This may

imply the conversion of $A\beta_{40}$ -positive plaques from $A\beta_{42}$ -positive diffused plaques by ACE or other $A\beta_{1-42}$ to $A\beta_{1-40}$ converting enzymes. It is unlikely that $A\beta_{40}$ is selectively deposited only at the center of $A\beta_{42}$ -positive diffuse plaques. This notion is supported by the findings that $A\beta_{1-40}$ can inhibit $A\beta_{1-42}$ aggregation and $A\beta_{1-42}$ -induced neurotoxicity *in vitro* and inhibits $A\beta$ deposition *in vivo* [40,93]. Furthermore, McGowan *et al.* developed transgenic models that express $A\beta_{1-40}$ or $A\beta_{1-42}$ in the absence of human APP and demonstrated that mice expressing high levels of $A\beta_{1-40}$ do not develop overt amyloid pathology [50]. Although both $A\beta_{1-42}$ and $A\beta_{1-40}$ levels were elevated coordinately in late-onset sporadic AD brains [80], the evidence from transgenic mice did not support that high levels of $A\beta_{1-40}$ can form $A\beta_{40}$ -positive plaques *in vivo* [50,55] (Fig. 2).

AMYLOID HYPOTHESIS AND AD: DIFFERENT ROLES PLAYED BY $A\beta_{1-40}$ AND $A\beta_{1-42}$

AD is a progressive neurodegenerative disorder and the most common cause of dementia, affecting millions of men and women worldwide. It is characterized by cerebral extracellular $A\beta$ deposits [80]. Important components of the $A\beta$ deposits are $A\beta_{1-40}$ and $A\beta_{1-42}$, derived from APP [79]. Most AD investigators consider that the abnormal deposition of $A\beta$ or the $A\beta$ oligomer in the brain is crucial to AD pathogenesis, which is called the 'amyloid hypothesis'. The strongest evidence for the crucial role played by $A\beta$ in AD pathogenesis has been the mutations that underlie familial early onset cases of the disease. All of these inherited mutations affect the processing and accumulation of $A\beta$. Familial Alzheimer's disease (FAD) is associated with point mutations in APP in regions that are involved in the proteolytic processing of $A\beta$ [26,45] and with point mutations in presenilins (PSs) 1 and 2. Mutations in either PS or APP consistently increase the relative ratio between the long ($A\beta_{1-42}$) and short ($A\beta_{1-40}$) $A\beta$ peptides [9,76]. In addition to cases of FAD, it is suggested that trisomy of chromosome 21, where the APP gene is localized, causes the overexpression of APP and the formation of $A\beta$ deposits in Down's syndrome [65]. In epidemiological studies,

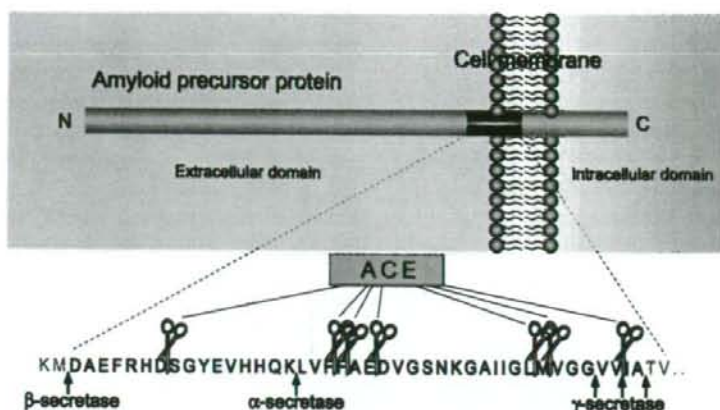


Fig. 1: Generation of amyloid β -protein ($A\beta$) and cleavage sites of angiotensin-converting enzyme (ACE). $A\beta$ peptides are generated in a variety of sizes, of which the 42 amino acid form ($A\beta_{1-42}$) is thought to contribute significantly to the development of Alzheimer's disease. $A\beta$ peptides are produced from the amyloid precursor protein (APP) by enzymatic activities known as α -, β - and γ -secretases. γ -Secretase can cleave APP at several positions, generating $A\beta$ peptides of different lengths (38, 40 or 42 amino acids). ACE cleaves $A\beta_{1-42}$ at multiple sites. One of those cleavage sites is between 40-Val and 41-Ile, which generates $A\beta_{1-40}$ from $A\beta_{1-42}$. N = N-terminal; C = C-terminal.

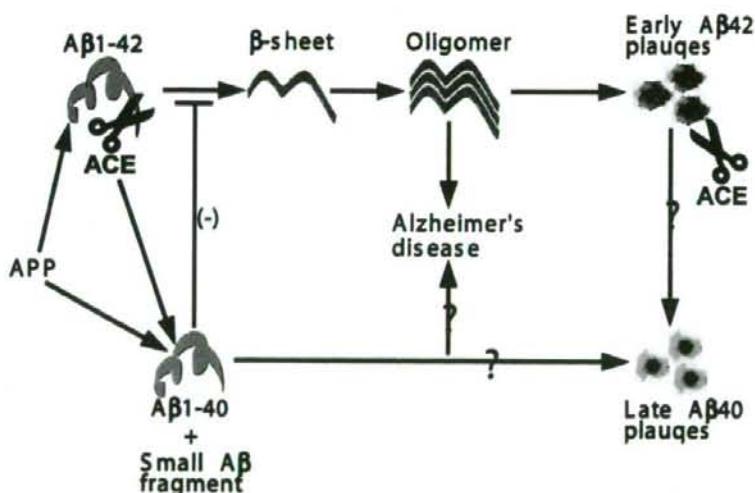


Fig. 2: Amyloidogenic processing of amyloid precursor protein (APP), formation of amyloid β -protein ($A\beta$) oligomers and plaques and proposed role of angiotensin-converting enzyme (ACE) in $A\beta$ plaque formation and Alzheimer's disease (AD). Two major $A\beta$ peptides ($A\beta_{1-40}$ and $A\beta_{1-42}$) are generated from APP. $A\beta_{1-42}$ is transformed to β -sheet structure and forms oligomers rapidly and the early stage $A\beta_{42}$ -positive plaques. The oligomers of $A\beta$ or the process of $A\beta$ aggregation are thought to be the causes of AD. $A\beta_{1-40}$ inhibits the β -sheet transformation of $A\beta_{1-42}$ and thereby inhibits $A\beta$ deposition *in vivo*. ACE may exert a protective effect via converting $A\beta_{1-42}$ to $A\beta_{1-40}$ or $A\beta$ degradation. There is no evidence from *in vivo* studies showing that high levels of $A\beta_{1-40}$ can form $A\beta_{40}$ -positive plaques in the brain and cause AD. Thus, in brain, the late-appearing $A\beta_{40}$ -positive plaques are likely converted from the early-appearing $A\beta_{42}$ -positive plaques by ACE or other $A\beta_{1-42}$ to $A\beta_{1-40}$ converting enzymes.

statistically significant relationships have been established between the A β plaque burden and the degree of cognitive impairment /15/, and such data have been complemented by even stronger correlations with cortical A β ₄₂ levels measured biochemically /58/. Moreover, the results that the reduction in A β plaque burden induced by A β vaccination correlated with the amelioration of cognitive impairments in transgenic mice strengthened the 'amyloid hypothesis' /24/.

However, some investigators consider A β as a neuroprotective molecule /43/. This point of view is also supported by a number of studies. The most frequent criticism of the 'amyloid hypothesis' is that A β deposits are not associated with cognitive status and neurodegeneration in aging, mild cognitive impairment and AD /25,27/. Although A β accumulation and senile/neuritic plaque formation are striking morphological hallmarks of AD and widely used in its neuropathological diagnosis, it is clearly recognized that amyloid depositions in the brain parenchyma and blood vessels are common in non-demented individuals of advanced age /48,78/. Two recent studies showed that the biochemical alteration in cortical A β does not reflect the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and AD and that the A β burden is not associated with brain atrophy /21,35/. In contrast to the 'amyloid hypothesis', it has been found that neuronal oxidative stress precedes A β deposition in Down's syndrome and AD, and the A β burden of the brain is negatively correlated with oxidative stress markers, suggesting an antioxidant effect of A β /14,60,61/. The protective effect of A β against lipoprotein oxidation in the CSF and plasma was reported by Kontush *et al.* /41/.

The 'amyloid hypothesis' and the 'protective amyloid hypothesis' have been proposed for nearly 20 years, and both phenomena are likely to take place simultaneously in the AD brain. A β ₁₋₄₀ is the major soluble A β species in biological fluids, which represents approximately 90% of the total secreted A β . Finally, A β ₁₋₄₂, although generated by neurons at a tenfold lower rate than A β ₁₋₄₀, is the main component of amyloid plaques in the brains of patients with AD. The insoluble A β ₁₋₄₂ level increases exponentially and steeply in an age-dependent manner, accompanied by much smaller

increases in the A β ₁₋₄₀ level /54/. Furthermore, A β ₁₋₄₂ is deposited early and selectively in senile plaques, and this deposition is an invariant feature of all forms of AD /33/. Opposite effects of A β ₁₋₄₀ and A β ₁₋₄₂ on the survival of neurons were found. Monomeric A β ₁₋₄₀ protects neurons from metal- and A β ₁₋₄₂-induced neuronal death, whereas A β ₁₋₄₂ exhibits neurotoxicity under physiological conditions /92,93/. A β ₁₋₄₀, but not A β ₁₋₄₂, rescues neurons from β - or γ -secretase inhibitor-induced cell death /66/. Moreover, some FAD presenilin (PS) mutants showed loss of function of PS, which causes a reduction in A β ₁₋₄₀ production /6/. Two recent studies demonstrated that A β ₁₋₄₂ is essential for parenchymal and vascular amyloid deposition in mice, and that a high A β ₁₋₄₀ expression level inhibits A β deposition *in vivo* /40,50/. Thus, the 'amyloid hypothesis' and the 'protective amyloid hypothesis' might be integrated by the different roles played by A β ₁₋₄₀ and A β ₁₋₄₂; that is, A β ₁₋₄₀ is neuroprotective and A β ₁₋₄₂ is neurotoxic. In light of the neuroprotective and A β deposition inhibitory effects of A β ₁₋₄₀, the inhibition of A β ₁₋₄₀ generation or the removal/degradation of A β ₁₋₄₀ may not be appropriate for treatment of AD. In addition to modulating the shift of γ -secretase from generating A β ₁₋₄₂ to A β ₁₋₄₀, the enhancement of the activities of ACE and cathepsin B, which converts A β ₁₋₄₂ to A β ₁₋₄₀, may be a novel treatment strategy for AD /56,94/ (Fig. 2).

ACE INHIBITORS AND AD

ACE inhibitors are widely used for the treatment of hypertension, which is a risk factor for AD. There have been very few clinical studies on the effects of ACE inhibitors on AD development and cognitive decline in patients with AD, and the results obtained to date are inconclusive /8,23,38, 39,64/. A recent study undertaken by Khachaturian *et al.* /39/, which involved more than 3,000 participants, showed the relationship of antihypertensive medication use with the incidence of AD among the elderly population. It revealed that the use of both β -blockers and diuretics is associated with the lowest risk of developing AD based on hazard ratios adjusted for age, sex, education, number of ApoE4 alleles, cholesterol, diabetes mellitus, myo-

cardial infarction, and stroke. In contrast, ACE inhibitors were shown to be the only drug class to potentially be associated with a slight increased incidence of AD (adjusted hazard ratio of 1.13) /39/. An early report by Sudilovsky *et al.* /85/ showed that ACE inhibitors appear to be ineffective in improving cognitive function in patients with AD. Louis *et al.* determined the acute effects of perindopril (an 18-week, crossover study) on cognition in elderly hypertensives, and no treatment-related changes in cognitive ability were observed /46/.

In contrast with these findings, Ohri *et al.* showed that treatment with brain-distributed ACE inhibitors is beneficial for maintaining the cognitive ability of patients with AD with hypertension compared with non-brain-distributed ACE inhibitors or calcium channel blockers /64/. The beneficial effect of ACE seems to be limited to brain-distributed ACE inhibitors; in the analysis of individual groups ($n = 4,124$) of antihypertensive drugs, the incidences of AD were similar in patients administered total ACE inhibitors (2.1%), calcium-channel blockers (2.1%), β -blockers (2.6%), and diuretics (2.6%) /63/. These data are also consistent with the results of a year-long follow-up study on antihypertensive medication (ACE inhibitors in particular) undertaken by Rozzini *et al.* /70/. Individuals ($n = 74$) with mild cognitive impairment (MCI) who were taking ACE inhibitors were shown to have significantly more stable cognitive ability, suggesting that ACE inhibitors protect against cognitive deterioration. Although the mechanism remains unclarified, the protective effect of ACE inhibitors is likely to be attributable to their antioxidant effects /69/, vascular protective effects /19/ and direct effects on the brain RAS. Angiotensin II was shown to decrease potassium-stimulated acetylcholine (a primary neurotransmitter involved in memory) release from slices of rat entorhinal and human temporal cortex; thus, by preventing angiotensin II formation, ACE inhibitors may enhance the potassium-mediated release of acetylcholine /4/. These findings seem to disagree with studies suggesting that ACE degrades $A\beta$ and converts $A\beta_{1-42}$ to $A\beta_{1-40}$ and that a chronic inhibition of ACE enhances $A\beta_{1-42}$ deposition in the hAPP^{swc} transgenic mouse brain /28,30,62,93,94/. In addition,

ACE inhibitors create an environment of reduced ACE activity that is similar to that resulting from I polymorphism, which is considered to be associated with an increased risk of AD. Taken together, there is conflicting evidence concerning the potential benefits of ACE inhibitors. Because ACE inhibitors are used globally for the treatment of hypertensive patients, who are also usually elderly people with increased risk of developing AD, further studies are required to determine the effects of long-term use of ACE inhibitors on $A\beta$ deposition in the brain.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (Research on Human Genome and Tissue Engineering [H17-004]), the Program for Promotion of Fundamental Studies on Health of the National Institute of Biomedical Innovation (NIBIO), Japan Society for the Promotion of Science (JSPS P04578), and Grant-in-Aid for Young Scientists (Start-up), Scientific Research (B), and Scientific Research on Priority Areas - Research on Pathomechanisms of Brain Disorders - from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (18023046 and 19800040).

REFERENCES

1. Alhenc-Gelas F, Richard J, Courbon D, Warnet JM, Corvol P. Distribution of plasma angiotensin I-converting enzyme levels in healthy men: relationship to environmental and hormonal parameters. *J Lab Clin Med* 1991; 117: 33-39.
2. Alvarez R, Alvarez V, Lahoz CH, Martinez C, Pena J, Sanchez JM, Guisasaola LM, Salas-Puig J, Moris G, Vidal JA, Ribacoba R, Menes BB, Uria D, Coto E. Angiotensin converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase DNA polymorphisms and late onset Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 733-736.
3. Amouyel P, Richard F, Cotel D, Amant C, Codron V, Helbecque N. The deletion allele of the angiotensin I converting enzyme gene as a genetic susceptibility factor for cognitive impairment. *Neurosci Lett* 1996; 217: 203-205.

- Barnes JM, Barnes NM, Costall B, Coughlan J, Kelly ME, Naylor RJ, Tomkins DM, Williams TJ. Angiotensin-converting enzyme inhibition, angiotensin, and cognition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19 (Suppl 6): S63-71.
- Bartres-Faz D, Junque C, Clemente IC, Lopez-Alomar A, Valveny N, Lopez-Guillen A, Lopez T, Cubells MJ, Moral P. Angiotensin I converting enzyme polymorphism in humans with age-associated memory impairment: relationship with cognitive performance. *Neurosci Lett* 2000; 290: 177-180.
- Bentahir M, Nyabi O, Verhamme J, Tolia A, Horre K, Wiltfang J, Esselmann H, De Strooper B. Presenilin clinical mutations can affect gamma-secretase activity by different mechanisms. *J Neurochem* 2006; 96: 732-742.
- Binevski PV, Sizova EA, Pozdnev VF, Kost OA. Evidence for the negative cooperativity of the two active sites within bovine somatic angiotensin-converting enzyme. *FEBS Lett* 2003; 550: 84-88.
- Birkenhager WH, Forette F, Staessen JA. Dementia and antihypertensive treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 225-230.
- Borchelt DR, Thinakaran G, Eckman CB, Lee MK, Davenport F, Ratovitsky T, Prada CM, Kim G, Seekins S, Yager D, Slunt HH, Wang R, Seeger M, Levey AI, Gandy SE, Copeland NG, Jenkins NA, Price DL, Younkin SG, Sisodia SS. Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate A β 1-42/1-40 ratio in vitro and in vivo. *Neuron* 1996; 17: 1005-1013.
- Cambien F, Poirier O, Lecerc L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-644.
- Chapman J, Wang N, Treves TA, Korczyn AD, Bornstein NM. ACE, MTHFR, factor V Leiden, and APOE polymorphisms in patients with vascular and Alzheimer's dementia. *Stroke* 1998; 29: 1401-1404.
- Chiu AT, Herblin WF, McCall DE, Ardecky RJ, Carini DJ, Duncia JV, Pease LJ, Wong PC, Wexler RR, Johnson AL, et al. Identification of angiotensin II receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165: 196-203.
- Costerousse O, Allegrini J, Lopez M, Alhenc-Gelas F. Angiotensin I-converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes. *Biochem J* 1993; 290: 33-40.
- Cuajungco MP, Goldstein LE, Nunomura A, Smith MA, Lim JT, Atwood CS, Huang X, Farrag YW, Perry G, Bush AI. Evidence that the beta-amyloid plaques of Alzheimer's disease represent the redox-silencing and entombment of A β by zinc. *J Biol Chem* 2000; 275: 19439-19442.
- Cummings BJ, Pike CJ, Shankle R, Cotman CW. Beta-amyloid deposition and other measures of neuropathology predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996; 17: 921-933.
- Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA, van den Brink AM, Saxena PR, Riegger GA, Schunkert H. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 1995; 92: 1387-1388.
- Eckman EA, Adams SK, Troendle FJ, Stodola BA, Kahn MA, Fauq AH, Xiao HD, Bernstein KE, Eckman CB. Regulation of steady-state beta-amyloid levels in the brain by neprilysin and endothelin-converting Enzyme but not angiotensin-converting enzyme. *J Biol Chem* 2006; 281: 30471-30478.
- Elkins JS, Douglas VC, Johnston SC. Alzheimer disease risk and genetic variation in ACE: a meta-analysis. *Neurology* 2004; 62: 363-368.
- Enseleit F, Hurlimann D, Luscher TF. Vascular protective effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and their relation to clinical events. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37 (Suppl 1): S21-30.
- Farrer LA, Sherbatich T, Keryanov SA, Korovaitseva GI, Rogaeva EA, Petruk S, Premkumar S, Moliaka Y, Song YQ, Pei Y, Sato C, Selezneva ND, Voskresenskaya S, Golimbet V, Sorbi S, Duara R, Gavrilova S, St George-Hyslop PH, Rogaev EI. Association between angiotensin-converting enzyme and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 210-214.
- Forman MS, Mufson EJ, Leurgans S, Pratico D, Joyce S, Leight S, Lee VM, Trojanowski JQ. Cortical biochemistry in MCI and Alzheimer disease: lack of correlation with clinical diagnosis. *Neurology* 2007; 68: 757-763.
- Galinsky D, Tysoe C, Brayne CE, Easton DF, Huppert FA, Denning TR, Paykel ES, Rubinsztein DC. Analysis of the apo E/apo C-I, angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase genes as candidates affecting human longevity. *Atherosclerosis* 1997; 129: 177-183.
- Gard PR, Rusted JM. Angiotensin and Alzheimer's disease: therapeutic prospects. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 87-96.
- Gerlai R. Alzheimer's disease: beta-amyloid hypothesis strengthened! *Trends Neurosci* 2001; 24: 199.
- Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bussiere T, Bouras C, Kovari E, Perl DP, Morrison JH, Gold G, Hof PR. Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology* 2003; 60: 1495-1500.
- Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991; 349: 704-706.
- Guillozet AL, Weintraub S, Mash DC, Mesulam MM. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2003; 60: 729-736.
- Hemming ML, Selkoe DJ. Amyloid beta-protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *J Biol Chem*

- 2005; 280: 37644-37650.
29. Hemming ML, Selkoe DJ, Farris W. Effects of prolonged angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment on amyloid beta-protein metabolism in mouse models of Alzheimer disease. *Neurobiol Dis* 2007; 26: 273-281.
 30. Hu J, Igarashi A, Kamata M, Nakagawa H. Angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid beta-peptide (A beta); retards A beta aggregation, deposition, fibril formation; and inhibits cytotoxicity. *J Biol Chem* 2001; 276: 47863-47868.
 31. Hu J, Miyatake F, Aizu Y, Nakagawa H, Nakamura S, Tamaoka A, Takahash R, Urakami K, Shoji M. Angiotensin-converting enzyme genotype is associated with Alzheimer disease in the Japanese population. *Neurosci Lett* 1999; 277: 65-67.
 32. Huang W, Gallois Y, Bouby N, Bruneval P, Heudes D, Belair MF, Krege JH, Meneton P, Marre M, Smithies O, Alhenc-Gelas F. Genetically increased angiotensin I-converting enzyme level and renal complications in the diabetic mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13330-13334.
 33. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara Y. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron* 1994; 13: 45-53.
 34. Jeunemaitre X, Lifton RP, Hunt SC, Williams RR, Lalouel JM. Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. *Nat Genet* 1992; 1: 72-75.
 35. Josephs KA, Whitwell JL, Ahmed Z, Shiung MM, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, Petersen RC, Dickson DW, Jack CR Jr. Beta-amyloid burden is not associated with rates of brain atrophy. *Ann Neurol* 2008; 63: 204-212.
 36. Kehoe PG, Katzov H, Feuk L, Bennet AM, Johansson B, Wiman B, de Faire U, Cairns NJ, Wilcock GK, Brookes AJ, Blennow K, Prince JA. Haplotypes extending across ACE are associated with Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 859-867.
 37. Kehoe PG, Russ C, McIlroy S, Williams H, Holmans P, Holmes C, Liolitsa D, Vahidassr D, Powell J, McGleenon B, Liddell M, Plomin R, Dynan K, Williams N, Neal J, Cairns NJ, Wilcock G, Passmore P, Lovestone S, Williams J, Owen MJ. Variation in DCP1, encoding ACE, is associated with susceptibility to Alzheimer disease. *Nat Genet* 1999; 21: 71-72.
 38. Kehoe PG, Wilcock GK. Is inhibition of the renin-angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2007; 6: 373-378.
 39. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC, Tschanz JT, Mayer LS, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 686-692.
 40. Kim J, Onstead L, Randle S, Price R, Smithson L, Zwizinski C, Dickson DW, Golde T, McGowan E. Aβ40 inhibits amyloid deposition in vivo. *J Neurosci* 2007; 27: 627-633.
 41. Kontush A, Berndt C, Weber W, Akopyan V, Arlt S, Schippling S, Beisiegel U. Amyloid-beta is an antioxidant for lipoproteins in cerebrospinal fluid and plasma. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 119-128.
 42. Krege JH, Kim HS, Moyer JS, Jennette JC, Peng L, Hiller SK, Smithies O. Angiotensin-converting enzyme gene mutations, blood pressures, and cardiovascular homeostasis. *Hypertension* 1997; 29: 150-157.
 43. Lee HG, Zhu X, Castellani RJ, Nunomura A, Perry G, Smith MA. Amyloid-beta in Alzheimer disease: the null versus the alternate hypotheses. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321: 825-829.
 44. Lehmann DJ, Cortina-Borja M, Warden DR, Smith AD, Sleegers K, Prince JA, van Duijn CM, Kehoe PG. Large meta-analysis establishes the ACE insertion-deletion polymorphism as a marker of Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 305-317.
 45. Lendon CL, Ashall F, Goate AM. Exploring the etiology of Alzheimer disease using molecular genetics. *JAMA* 1997; 277: 825-831.
 46. Louis WJ, Mander AG, Dawson M, O'Callaghan C, Conway EL. Use of computerized neuropsychological tests (CANTAB) to assess cognitive effects of antihypertensive drugs in the elderly. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. J Hypertens* 1999; 17: 1813-1819.
 47. Maeda Y, Ikeda U, Ebata H, Hojo Y, Seino Y, Hayashi Y, Kuroki S, Shimada K. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in hypertensive individuals with parental history of stroke. *Stroke* 1996; 27: 1521-1523.
 48. Mann DM, Jones D, South PW, Snowden JS, Neary D. Deposition of amyloid beta protein in non-Alzheimer dementias: evidence for a neuronal origin of parenchymal deposits of beta protein in neurodegenerative disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992; 83: 415-419.
 49. Mattila KM, Rinne JO, Roytta M, Laippala P, Pietila T, Kalimo H, Koivula T, Frey H, Lehtimäki T. Dipeptidyl carboxypeptidase 1 (DCP1) and butyrylcholinesterase (BCHE) gene interactions with the apolipoprotein E ε4 allele as risk factors in Alzheimer's disease and in Parkinson's disease with coexisting Alzheimer pathology. *J Med Genet* 2000; 37: 766-770.
 50. McGowan E, Pickford F, Kim J, Onstead L, Eriksen J, Yu C, Skipper L, Murphy MP, Beard J, Das P, Jansen K, Delucia M, Lin WL, Dolios G, Wang R, Eckman CB, Dickson DW, Hutton M, Hardy J, Golde T. Aβ42 is essential for parenchymal and vascular amyloid deposition in mice. *Neuron* 2005; 47: 191-199.
 51. Meng Y, Baldwin CT, Bowirrat A, Waraska K, Inzelberg R, Friedland RP, Farrer LA. Association of polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene with Alzheimer disease in an Israeli Arab community. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 871-877.

52. Monastero R, Caldarella R, Mannino M, Cefalu AB, Lopez G, Noto D, Camarda C, Camarda LK, Notarbartolo A, Averna MR, Camarda R. Lack of association between angiotensin converting enzyme polymorphism and sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2002; 335: 147-149.
53. Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, Hayward M, Holliman DE, Jubb M, World M, Thomas EL, Brynes AE, Saeed N, Barnard M, Bell JD, Prasad K, Rayson M, Talmud PJ, Humphries SE. Human gene for physical performance. *Nature* 1998; 393: 221-222.
54. Morishima-Kawashima M, Oshima N, Ogata H, Yamaguchi H, Yoshimura M, Sugihara S, Ihara Y. Effect of apolipoprotein E allele $\epsilon 4$ on the initial phase of amyloid beta-protein accumulation in the human brain. *Am J Pathol* 2000; 157: 2093-2099.
55. Mucke L, Masliah E, Yu GQ, Mallory M, Rockenstein EM, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Johnson-Wood K, McConlogue L. High-level neuronal expression of A β 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J Neurosci* 2000; 20: 4050-4058.
56. Mueller-Stener S, Zhou Y, Arai H, Roberson ED, Sun B, Chen J, Wang X, Yu G, Esposito L, Mucke L, Gan L. Anti-amyloidogenic and neuroprotective functions of cathepsin B: implications for Alzheimer's disease. *Neuron* 2006; 51: 703-714.
57. Narain Y, Yip A, Murphy T, Brayne C, Easton D, Evans JG, Xuereb J, Cairns N, Esiri MM, Furlong RA, Rubinsztein DC. The ACE gene and Alzheimer's disease susceptibility. *J Med Genet* 2000; 37: 695-697.
58. Naslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, Buxbaum JD. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 2000; 283: 1571-1577.
59. Ng DP, Tai BC, Koh D, Tan KW, Chia KS. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects. *Diabetologia* 2005; 48: 1008-1016.
60. Nunomura A, Perry G, Aliev G, Hirai K, Takeda A, Balraj EK, Jones PK, Ghanbari H, Wataya T, Shimohama S, Chiba S, Atwood CS, Petersen RB, Smith MA. Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60: 759-767.
61. Nunomura A, Perry G, Pappolla MA, Friedland RP, Hirai K, Chiba S, Smith MA. Neuronal oxidative stress precedes amyloid-beta deposition in Down syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 1011-1017.
62. Oba R, Igarashi A, Kamata M, Nagata K, Takano S, Nakagawa H. The N-terminal active centre of human angiotensin-converting enzyme degrades Alzheimer amyloid beta-peptide. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 733-740.
63. Ohru T, Matsui T, Yamaya M, Arai H, Ebihara S, Maruyama M, Sasaki H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of Alzheimer's disease in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 649-650.
64. Ohru T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, Matsui T, Maruyama M, Niwa K, Arai H, Sasaki H. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004; 63: 1324-1325.
65. Patterson D, Gardiner K, Kao FT, Tanzi R, Watkins P, Gusella JF. Mapping of the gene encoding the beta-amyloid precursor protein and its relationship to the Down syndrome region of chromosome 21. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 8266-8270.
66. Plant LD, Boyle JP, Smith IF, Peers C, Pearson HA. The production of amyloid beta peptide is a critical requirement for the viability of central neurons. *J Neurosci* 2003; 23: 5531-5535.
67. Richard F, Berr C, Amant C, Helbecque N, Amouyel P, Alperovitch A. Effect of the angiotensin I-converting enzyme I/D polymorphism on cognitive decline. The EVA Study Group. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 75-80.
68. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-1346.
69. Rosenkranz AC, Lob H, Breitenbach T, Berkels R, Roesen R. Endothelial antioxidant actions of dihydropyridines and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Pharmacol* 2006; 529: 55-62.
70. Rozzini L, Chilovi BV, Bertozzi E, Conti M, Del Rio I, Trabucchi M, Padovani A. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors modulate the rate of progression of amnesic mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 550-555.
71. Savaskan E. The role of the brain renin-angiotensin system in neurodegenerative disorders. *Curr Alzheimer Res* 2005; 2: 29-35.
72. Sayed-Tabatabaei FA, Houwing-Duistermaat JJ, van Duijn CM, Witteman JC. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid artery wall thickness: a meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 1634-1639.
73. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Witteman JC. ACE polymorphisms. *Circ Res* 2006; 98: 1123-1133.
74. Scacchi R, De Bernardini L, Mantuano E, Vilardo T, Donini LM, Ruggeri M, Gemma AT, Pascone R, Corbo RM. DNA polymorphisms of apolipoprotein B and angiotensin I-converting enzyme genes and relationships with lipid levels in Italian patients with vascular dementia or Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 186-190.
75. Schachter F, Faure-Delanef L, Guenot F, Rouger H, Froguel P, Lesueur-Ginot L, Cohen D. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nat Genet* 1994; 6: 29-32.
76. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, Suzuki N, Bird TD, Hardy J, Hutton M, Kukull W, Larson E, Levy-Lahad E, Viitanen M, Peskind E,

- Poorkaj P, Schellenberg G, Tanzi R, Wasco W, Lannfelt L, Selkoe D, Younkin S. Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med* 1996; 2: 864-870.
77. Schmidt S, van Hooft IM, Grobbee DE, Ganten D, Ritz E. Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch Hypertension and Offspring Study. *J Hypertens* 1993; 11: 345-348.
 78. Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, Smith CD, Ashford JW, Markesbery WR. "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology* 2000; 55: 370-376.
 79. Selkoe DJ. Normal and abnormal biology of the beta-amyloid precursor protein. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17: 489-517.
 80. Selkoe DJ. Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies. *Ann Intern Med* 2004; 140: 627-638.
 81. Sharma P. Meta-analysis of the ACE gene in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 227-230.
 82. Sibony M, Gasc JM, Soubrier F, Alhenc-Gelas F, Corvol P. Gene expression and tissue localization of the two isoforms of angiotensin I converting enzyme. *Hypertension* 1993; 21: 827-835.
 83. Skeggs LT Jr, Kahn JR, Shumway NP. The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. *J Exp Med* 1956; 103: 295-299.
 84. Slegers K, den Heijer T, van Dijk EJ, Hofman A, Bertoli-Avella AM, Koudstaal PJ, Breteler MM, van Duijn CM. ACE gene is associated with Alzheimer's disease and atrophy of hippocampus and amygdala. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 1153-1159.
 85. Sudilovsky A, Cutler NR, Sramek JJ, Wardle T, Veroff AE, Mickelson W, Markowitz J, Repetti S. A pilot clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor ceranapril in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1993; 7: 105-111.
 86. Turner AJ, Hooper NM. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 177-183.
 87. von Bohlen and Halbach O, Albrecht D. The CNS renin-angiotensin system. *Cell Tissue Res* 2006; 326: 599-616.
 88. Wang B, Jin F, Yang Z, Lu Z, Kan R, Li S, Zheng C, Wang L. The insertion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene associated with the APOE epsilon 4 allele increases the risk of late-onset Alzheimer disease. *J Mol Neurosci* 2006; 30: 267-271.
 89. Whitebread S, Mele M, Kamber B, de Gasparo M. Preliminary biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 163: 284-291.
 90. Wright JW, Harding JW. Important role for angiotensin III and IV in the brain renin-angiotensin system. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 25: 96-124.
 91. Yang JD, Feng G, Zhang J, Lin ZX, Shen T, Breen G, St Clair D, He L. Association between angiotensin-converting enzyme gene and late onset Alzheimer's disease in Han Chinese. *Neurosci Lett* 2000; 295: 41-44.
 92. Zou K, Gong JS, Yanagisawa K, Michikawa M. A novel function of monomeric amyloid beta-protein serving as an antioxidant molecule against metal-induced oxidative damage. *J Neurosci* 2002; 22: 4833-4841.
 93. Zou K, Kim D, Kakio A, Byun K, Gong JS, Kim J, Kim M, Sawamura N, Nishimoto S, Matsuzaki K, Lee B, Yanagisawa K, Michikawa M. Amyloid beta-protein (A β)₁₋₄₀ protects neurons from damage induced by A β ₁₋₄₂ in culture and in rat brain. *J Neurochem* 2003; 87: 609-619.
 94. Zou K, Yamaguchi H, Akatsu H, Sakamoto T, Ko M, Mizoguchi K, Gong JS, Yu W, Yamamoto T, Kosaka K, Yanagisawa K, Michikawa M. Angiotensin-converting enzyme converts amyloid beta-protein 1-42 (A β ₁₋₄₂) to A β ₁₋₄₀, and its inhibition enhances brain A β deposition. *J Neurosci* 2007; 27: 8628-8635.
 95. Zubenko GS, Volicer L, Direnfeld LK, Freeman M, Langlais PJ, Nixon RA. Cerebrospinal fluid levels of angiotensin-converting enzyme in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain Res* 1985; 328: 215-221.

8 アルツハイマー病と スタチン

みちかわ まこと
道川 誠

国立長寿医療センター研究所・アルツハイマー研究部



道川 誠
1985年東京医科大学医学部
卒業。90年カナダ・アリソン
ユコロンビア大学留学。96年国
立長寿医療センター室長。
2005年国立長寿医療センター研
究所アルツハイマー病研究部長。
研究テーマは、アルツハイマー病
の予防・治療法開発。脂質生化学。

Key words : Cholesterol, HMG-CoA reductase, HDL

Abstract

近年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、多くの関心が集まっている。しかし、脳内と体循環系のコレステロール代謝には直接の相関が無いにもかかわらず、それらを混同した議論があることも事実である。スタチンの効果についての議論も同様である。動脈硬化や脳虚血がAβ代謝に影響することを考慮すれば、スタチンとアルツハイマー病との関連は、脳内におけるAβ産生の問題と体循環系における動脈硬化に関連した問題の両面から考える必要がある。

はじめに

アルツハイマー病は進行性の認知・知能機能低下を主要症状とする神経変性疾患であり、脳内のいくつかの領域における神経細胞脱落を来す疾患である。アルツハイマー病は、認知症を来す疾患の中では、最も頻度の高い原因疾患である。アルツハイマー病でみられる主要な病理学的変化は、細胞外に蓄積する老人斑と細胞内に形成される神経原線維変化である。前者の主要成分はアミノ酸40-42個からなるペプチドであり、後者の主

要成分は、異常にリン酸化されたタウ蛋白である。

いくつかの研究から、Aβ産生とタウのリン酸化亢進は、血清ならびに細胞膜コレステロール濃度に関連することが示唆されている。更に、疫学研究から、コレステロール降下剤として使用されているスタチンが、アルツハイマー病の発症を抑制することが示されている。この総説では、こうしたコレステロール代謝とアルツハイマー病との相関を示唆する基礎研究及び疫学研究の結果と、両者の相関に合致しない結果も合わせて提示し、コレステロール代謝とアルツハイマー病の関連を議論するときの問題点を明らかにするとともに、関与する分子機構及び臨床の妥当性についても議論する。

2. スタチンの構造と機能

HMG-CoA リダクターゼ阻害剤であるスタチンは、最も広く臨床で使用されてきたコレステロール降下剤である。最初にHMG-CoA リダクターゼ阻害活性が見出されたのは、

Alzheimer's disease and statin : Makoto Michikawa, Department of Alzheimer's Disease Res, National Center for Geriatrics and Gerontology.

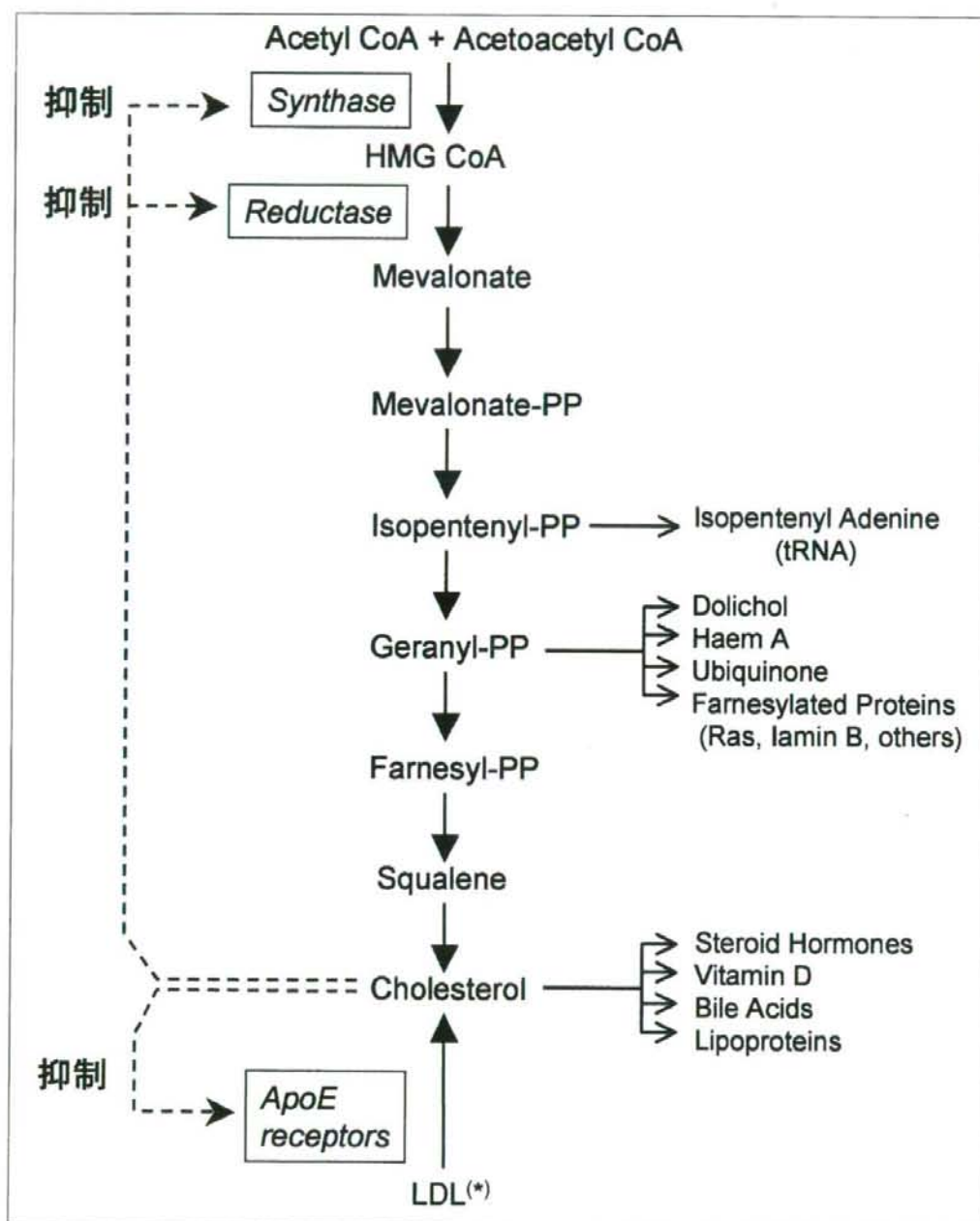


図 Mevalonate pathwayの制御
脳内では取り込まれるアポリポ蛋白はApoE-HDLとなる (*)

mevastatin(compactin)で、1970年代に発見されたものである。その後、HMG-CoAリダクターゼ阻害として2番目に見出されたのがlovastatinであり、1987年にFDAに認可され、最初に臨床応用された。現在、7つのスタチンが臨床で使用されているが、これらは大きく2つのグループに分類することができる。一つは、自然界にあるスタチンである。このグループは、菌類に起源を持つものであり、lovastatin, pravastatinそしてsimvastatinである。この中で完全に自然界に存在しているものがlovastatinであり、他の2つは、半分合成されたアナログである。これら3つのスタチンは、その化学構造が似通っているが、以下に述べるように薬物動態学的な性質は重要な点で異なることが知られている。これら3つのスタチンの他にfluvastatin, atrovastatin, pitavastatinがあるが、これに上記の2つsimvastatinとlovastatinを加えた5つは、いずれも疎水性の性質を持つ。

一方、pravastatinとrosuvastatinは親水性の性質を持つことが知られている。親水・疎水性の違いにもかかわらず、すべてのスタチンは、肝細胞におけるコレステロール量を減少させる効果を持つことが分かっている。しかし、末梢組織へのアクセス効率は疎水性が高まることが知られている。このためにpravastatinの末梢細胞におけるコレステロール抑制作用は疎水性の他のスタチンに比べて非常に弱い。スタチンの中樞神経系への透過性もスタチンによって異なっている。例えば、疎水性のsimvastatinやlovastatinは、容易に血液脳関門を通過するが、親水性のpravastatinは、通過しにくい。ただし、pitavastatinはpravastatinに比べてより疎水性にもかかわらず、

脳への移行は低いことが知られており、単純に親水性、疎水性で説明できないことから、何らかのトランスポーターの存在が示唆されている。スタチンとアルツハイマー病との関連を議論する際には、スタチンのどのような効果（脳内のコレステロール合成抑制効果なのか、脳内の抗炎症作用なのか、あるいは血液中のコレステロール降下作用なのか、抗動脈硬化作用なのか、等）に焦点を当てるかによって、以上のべたような薬物動態学的特徴を加味する必要が出てくる。

3. コレステロール合成系とスタチン

細胞内におけるコレステロール産生は、アセチルCoAからHMG-CoA合成酵素によってHMG-CoAが産生され、更にHMG-CoA還元酵素によってmevalonateが作られる。この過程がコレステロール産生系の律速過程となっている（図参照）。生体内では、細胞内コレステロール代謝恒常性を維持するフィードバック機構が存在する。このため最終産物であるコレステロール濃度が高まると、これが細胞内コレステロール合成のHMG-CoA合成酵素・還元酵素や、細胞外から低密度リポ蛋白質を介してのコレステロール摂取に関与するLDL受容体などの遺伝子転写レベルでの抑制がかかるシステムになっている。スタチンは、こうしたコレステロール産生系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素の働きを競合的に阻害し、最終産物であるコレステロール合成を阻害する。

スタチンは、このコレステロール合成系を上流で阻害するために、多くの産生分子の産生にも影響を与える（図参照）。例えば、

mevalonate は、コレステロールの前駆体ばかりでなく、他の重要な中間産物の前駆体でもあり、isoprenoids farnesyl pyrophosphate や geranylgeranyl pyrophosphate の産生を抑制する。これらの産物は、細胞内シグナルに関与する多くの分子の翻訳後修飾に重要な役割を果たし、farnesyl や geranylgeranyl 残基が、蛋白との共有結合をする際などに関与するため、細胞増殖をはじめとする他の細胞の諸機能に大きな影響を与えると考えられる。

4. スタチンとアルツハイマー病

コレステロールを含む脂質代謝を担う ApoE の epsilon 4 が、孤発型アルツハイマー病の危険因子であるという発見を別にすれば、近年コレステロールとアルツハイマー病との関連に多くの研究者の関心を再び喚起した大きな理由のひとつは、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の成果であるといえるだろう。すなわち、Notkola らは 1959-1974 年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。その後、Evans らも横断的な研究なが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を確認した。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の病歴がアルツハイマー病発症の危険因子であると結論されている。その後、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 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。

こうした報告を受け、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と考えるのは自然であろう。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。Simons らは、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をした。更に、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 sAPP α 量を増加させ、同時に A β 産生量を減少させるという報告が続いた。また、スタチンを服用させたモルモットの解析においても髄液中の A β 量が減少することが報告された。これら一連の研究は、スタチンのコレステロール降下作用が A β 産生量を減少させることを示し、疫学データを支持する結果を提供した。

これに加えて最近、スタチンの A β 代謝への効果をコレステロール産生と同時に抑制される isoprenoid 産物産生抑制の効果としても認識すべきことを明らかにした研究がある。す

なわち、コレステロール産生抑制ならびに isoprenoid 産物産生抑制は、どちらも APP 代謝、A β 産生に影響すること、細胞 isoprenoid レベルが低下すると細胞内に APP, APP-CTF β ならびに A β が蓄積するというものである。しかも、コレステロールと isoprenoid の低下は、それぞれ独立して APP 代謝に影響するというものである。これらの結果はスタチンの影響は単にコレステロールの量的変化のみでは説明しきれないことを示している。

ところで、上記の考え方に対していくつかの疑問点も出された。例えば、モルモットの試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言えるのかどうか、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という批判である。これは、既述したようにスタチンの薬物動態との関連、血液脳関門に対する透過性の問題などを考慮した議論が必要なことを指摘している。実際、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。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。

しかし、一方、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され、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考え方には否定的な見方もあるからである。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。こうした混乱は他の *in vivo* マウス実験の結果においても見られる。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がある一方で、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もあり、現状ではこれら相反する事実を巧く説明できていない。こうした混乱の原因は、スタチンの髄液移行の問題の他に、冒頭に述べたように体循環系と中枢神経系におけるそれぞれ独立したコレステロール代謝系の存在の問題、および未解決な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問題などに起因しているのではないかと考えられる。

その後、スタチンの予防効果の追試として 20,536 人を対象として 5 年間に亘る前向き調査がなされたが、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たところ、両者間の有意差は見られなかったということである。さらに、Shepherd らによる 5,804 人を対象と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。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がある。また 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Aβ産生が増加すると報告している。したがって、疫学研究においても、また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、その濃度、コレステロール抑制の程度など生理的な条件を考慮に入れた慎重な議論が要求されているといえるだろう。

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も当然検討されなければならない。既述したようにスタチンは、細胞内シグナル伝達や細胞増殖に關与するG蛋白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。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でアルツハイマー病発症を抑制している可能性がある（これについては、本誌の他の章を参照のこと）。

<BIO Information>

第48回 日本呼吸器学会

日本呼吸器学会は下記日程で学術総会を開催します。

会 期：2008年6月15日（日）～17日（火）

会 場：神戸市・神戸コンベンションセンター（神戸国際会議場・神戸国際展示場）

会 長：曾根 三郎（徳島大教授）

メインテーマ：「社会のニーズに応える呼吸器学の展開」

基調講演：「免疫記憶をゲノムに刻む分子AID」

本庶 佑（京都大学大学院医学研究科免疫ゲノム医学）

招請講演：「Targeting Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Lessons From the Past and Prospects for the Future」

Paul W. Noble (Duke University, U.S.A.)

「Surfactant proteins mediate a link between innate and adaptive immunity」

Jo Rae Wright (Duke University, USA)

会長講演：「呼吸器学—疾患モアルから分子標的治療への橋渡し研究—」

曾根 三郎（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子制御内科学）

他講演多数

連絡先：社）日本呼吸器学会内第48回日本呼吸器学会学術講演会事務局：

TEL (03) 5805-3560 / FAX (03) 5805-3554

※バックナンバーを会場で販売予定です。お立ち寄り下さい。

<BIO Information>

JGOG婦人科がん最新治療法報告会（ASCO2008）

JGOG婦人科がん最新治療法報告会は下記日程で開催します。

会 期：2008年6月6日（金）15：30～17：30

会 場：グランドプリンスホテル高輪B1F「クラウンルーム」

出席者：野田起一郎（近畿大学名誉学長）

杉森甫（佐賀医科大学元学長）

杉山徹（岩手医科大学教授）

波田江正紀（鹿児島市立病院 部長）

安田允（東京慈恵会医科大学 教授）

勝俣範之（国立がんセンター腫瘍内科 医長）

磯西成治（東京慈恵会医科大学 准教授）

竹内正弘（北里大学臨床薬理研究所 所長）

稲葉憲之（獨協医科大学 教授）

八重樫伸生（東北大学 教授）

吉川 史隆（名古屋大学 教授）

木村 英三（立正佼正会附属佼正病院 部長）

連絡先：（株）東京バンケットプロデュース 村上雅和 TEL (03) 3556-6854 / FAX (03) 3556-6966

II. 基礎編

アルツハイマー病の病理・病態
アルツハイマー病の危険因子

アポリポ蛋白 E

Apolipoprotein E

道川 誠

Key words : アポリポ蛋白 E, HDL 産生, A β 沈着, コレステロール代謝

はじめに

アポリポ蛋白 E (ApoE) は 299 のアミノ酸からなる 34 kDa の蛋白質であり, 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 蛋白質は, それぞれ 3 つの対立遺伝子 ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4 の遺伝子産物である。これらの遺伝子多型の中で ApoE ϵ 3/ ϵ 3 型が最も多く (およそ全体の 50-70%), ϵ 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, ϵ 2 および ϵ 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。

1993 年に ϵ 4 遺伝子をもつ頻度が晩発性家族性アルツハイマー病で著しく高いことが報告され, 更にこの傾向は孤発型アルツハイマー病でも確認された。また, ϵ 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 (ϵ 4 アリル数依存性) が明らかにされた。頭部外傷後に amyloid β 蛋白が沈着した人の 52% が

ApoE ϵ 4 遺伝子であったことから, ApoE4 は A β の沈着を増強することが示されている。

その後, ApoE4 のアルツハイマー病発症促進にかかわる分子機構に関する研究が数多くなされ, ApoE には多くのアイソフォーム特異的な作用があることが明らかにされた。しかし, 実際の脳内でどの作用が最も重要な役割を果たすのかについてはまだ結論に至っていない。ApoE を構成する 299 個のアミノ酸のうち 1 つのアミノ酸の違いが, ApoE の構造ならびに機能の違いを生み, それがアイソフォーム特異的な作用として現れていると考えられることから, 構造と機能を明らかにし, それらを調節・制御することによって予防・治療法を開発できる可能性がある。

1. ApoE の構造と機能

ApoE のアイソフォーム特異性をささえる分子メカニズムは何であろうか。既に述べたように, 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

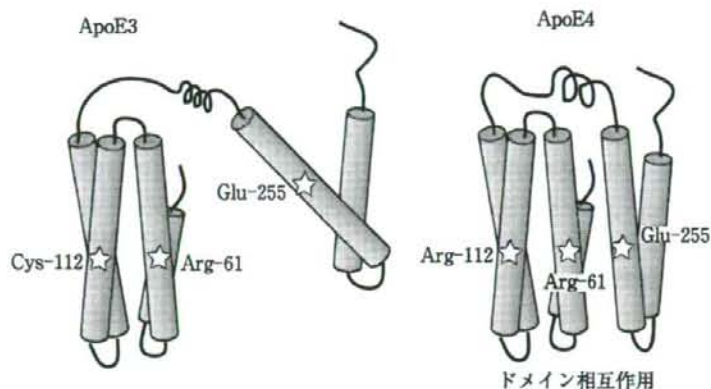


図1 ApoEアイソフォーム特異的な構造の違い

ApoE4では、112番目のArgが、61番目の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(右図))。ApoE3では、112番目がCysであるためこのような構造変化は生じない(左図)。

かが考えられる。

a. 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(図1)。すなわち22kDaのN末端側ドメイン(アミノ酸残基1-191)と10kDaのC末端側ドメインである。N末端側ドメインはLDL受容体結合領域を含み、C末端側ドメインは脂質結合領域を含む。構造解析から、ApoE4のN末端側ドメインに存在する112番目のアルギニンと電気的に反発した61番目のアルギニンがC末端側ドメインに存在する255番目のグルタミン酸とsalt bridgeを形成してコンパクトな3次構造を作ることが知られている。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²⁾、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。

b. ApoE分子間相互作用

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ため、

ApoE2およびApoE3は、disulfide結合によってホモあるいはヘテロ2量体の形成が可能である。実際、ApoE間によるdisulfide結合によって血漿中のApoE3の約55%は2量体として存在することが確認されている³⁾。ApoE3分子間の相互作用によってできる2量体分子は構造上も大きな違いを生むことから、当然ApoE機能を左右すると考えられる。システイン112はN末端側ドメインに存在するが、2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。2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⁴⁾。著者らの研究でも、ApoE3における2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が発現されることが蛋白レベルおよびmRNA

ならびに脳脊髄液中では遊離して存在せず、ほとんどがHDLとして存在している。従来の研究から脂質粒子によるコレステロール搬出とアポリポ蛋白によるコレステロール搬出は異なる機構によって担われることが明らかになっている。すなわち前者は物理化学的な拡散であり、後者は細胞内機構を介する生物学的現象である。最近、著者らは、脂質-ApoE複合体によるコレステロール搬出は、脂質粒子表面のApoE蛋白数によって異なること、ApoE4はHDL粒子上に多く結合するためコレステロール搬出作用がApoE3-HDLに比べて弱いことを見いだした¹⁴⁾。生物学的には、細胞膜上のコレステロールを細胞外HDLコレステロールと交換(refresh)する意義があると考えられる。

c. 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ているが、反論も多い。また、スタチン服用がアルツハイマー病発症予防に効果があるとする研究もあるが、これにも反論があり未解決の問題となっている。明らかになっているのは、血清コレステロール値とApoEの遺伝子多型との関係であろう。既に多くの論文があり、血清(LDL)コレステロール値はApoE2 < ApoE3 < ApoE4であることが示されている¹⁵⁾。ApoEの観点からいえば、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、と考えることもできる。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。一般に両者の間には血液脳関門が存在するために、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ためである¹⁶⁾。一つの可能性として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著者は考えている。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。最近、低HDL血症を含むメタボリックシンドロームや高血圧症が、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¹⁷⁾。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 β 産生の上昇が起こる¹⁸⁾とされ、また血液脳関門の機能が障害されA β の排出が障害され、A β 沈着が増悪するとされている。この意味では、ApoE4は、血液中のHDLコレステロールを低下させ、動脈硬化性変化からアルツハイマー病病理発現に関与している可能性がある。これとは別に、ApoEは脳内コレステロール輸送に関係した神経変性過程に関与している可能性があると考えている。

おわりに

アイソフォーム特異性がみられる作用の多くは、構造の違いに原因があると考えられる。アイソフォーム特性を解消する方法は、理論的には構造を変えるか、発現量を変えて作用の大きさを変えることである。前者の可能性として、ドメイン相互作用を起こさせない化合物の開発や2量体形成を阻害する薬剤の開発があげられる。著者らは、後者の方法を取っている。すなわち、ApoE4によるHDL産生能がApoE3に比し半分以下であること、HDLはシナプス形成・可塑性維持に重要であるばかりでなく、A β と結合してその除去にかかわっていること、などから脳内HDL産生を増加させる方法の確立を目指している。いずれにしても複数あるApoE機能の中で何に着眼するかによって複数の治療法開発が可能になる可能性がある。

■ 文 献

- 1) Dong LM, Weisgraber KH: Human apolipoprotein E4 domain interaction. Arginine 61 and glutamic acid 255 interact to direct the preference for very low density lipoproteins. *J Biol Chem* 271: 19053-19057, 1996.
- 2) Weisgraber KH, Shinto LH: Identification of the disulfide-linked homodimer of apolipoprotein E3 in plasma. Impact on receptor binding activity. *J Biol Chem* 266: 12029-12034, 1991.
- 3) Aoki K, et al: Expression of apolipoprotein E in ballooned neurons—comparative immunohistochemical study on neurodegenerative disorders and infarction. *Acta Neuropathol (Berl)* 106: 436-440, 2003.
- 4) Huang Y, et al: Apolipoprotein E fragments present in Alzheimer's disease brains induce neurofibrillary tangle-like intracellular inclusions in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 8838-8843, 2001.
- 5) Harris FM, et al: Carboxyl-terminal-truncated apolipoprotein E4 causes Alzheimer's disease-like neurodegeneration and behavioral deficits in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 10966-10971, 2003.
- 6) Naiki H, et al: Concentration-dependent inhibitory effects of apolipoprotein E on Alzheimer's beta-amyloid fibril formation in vitro. *Biochemistry* 36: 6243-6250, 1997.
- 7) LaDu MJ, et al: Isoform-specific binding of apolipoprotein E to beta-amyloid. *J Biol Chem* 269: 23403-23406, 1994.
- 8) Holtzman DM, et al: Expression of human apolipoprotein E reduces amyloid-beta deposition in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Clin Invest* 103: R15-R21, 1999.
- 9) Chang S, et al: Lipid- and receptor-binding regions of apolipoprotein E4 fragments act in concert to cause mitochondrial dysfunction and neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 18694-18699, 2005.
- 10) Hartman RE, et al: Behavioral phenotyping of GFAP-apoE3 and -apoE4 transgenic mice: apoE4 mice show profound working memory impairments in the absence of Alzheimer's-like neuropathology. *Exp Neurol* 170: 326-344, 2001.
- 11) Hayashi H, et al: Glial lipoproteins stimulate axon growth of central nervous system neurons in compartmented cultures. *J Biol Chem* 279: 14009-14015, 2004.
- 12) Michikawa M, et al: Apolipoprotein E exhibits isoform-specific promotion of lipid efflux from astrocytes and neurons in culture. *J Neurochem* 74: 1008-1016, 2000.
- 13) 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.
- 14) Gong JS, et al: Novel action of apolipoprotein E(ApoE): ApoE isoform specifically inhibits lipid-particle-mediated cholesterol release from neurons. *Mol Neurodegener* 2: 9, 2007.
- 15) Braeckman L, et al: Apolipoprotein E polymorphism in middle-aged Belgian men: phenotype distribution and relation to serum lipids and lipoproteins. *Atherosclerosis* 120: 67-73, 1996.
- 16) Fagan AM, et al: Differences in the Aβ40/Aβ42 ratio associated with cerebrospinal fluid lipoproteins as a function of apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol* 48: 201-210, 2000.
- 17) Vanhanen M, et al: Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology* 67: 843-847, 2006.
- 18) Bennett SA, et al: Cleavage of amyloid precursor protein elicited by chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Aging* 21: 207-214, 2000.

コレステロール代謝とアルツハイマー病

道川 誠¹⁾

(KEYWORDS) コレステロール, アポリポ蛋白 E, HDL

1. はじめに

1906年に、アルツハイマー病患者の第一例がドイツの精神科医である Alois Alzheimer によって報告されたが、いまだに根本的な治療法は確立していない。しかし、65歳以上の高齢者人口が2,500万人を超え超高齢社会に突入したわが国においては、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数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。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、それらの機能解析や関連病理現象に関する研究の結果、アルツハイマー病病態はアミロイドカスケードという脳内 A β (amyloid β) の増加・凝集・沈着に起因する一連の病的カスケードとして理解されるに至っている。その結果、治療法の開発においても、A β の産生、分解、除去、重合体形成やシナプス機能障害など、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。

一方、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低下させる薬剤で

あるスタチンに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、この両者の関係はいまだに不確定であり、現在でも議論の残る問題となっている。本稿では、アルツハイマー病の危険因子の観点からコレステロール代謝とアルツハイマー病との関連について概説するとともに、混乱した議論を整理したい。

2. 血中コレステロール代謝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を示した報告¹⁾がある一方で、総コレステロールレベルでは違いがない²⁾、LDL-コレステロールレベルはアルツハイマー病群で有意に高い³⁾、HDL-コレステロールレベルは有意に低い³⁾などとする報告がある。あるいは逆に、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⁴⁾や、血清コレステロール高値はアルツハイマー病になるリスクを減少させるとする研究⁵⁾もある。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⁶⁾。以上のように、この両者の関連は確定していない。血液脳関門の存在により、体循環系でのコレステロール代謝と、脳内のそれとは独立しているため、血中におけるコレステロール値の違いがそのまま脳内のコレステロール値の違いに相関することはないためであろう。したがって、血中のコレステロール代謝が直接脳内のコレステロール代謝と連動して脳内

1) MICHIKAWA Makoto 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