

A β 産生に影響すると考えるのには無理がある。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いという報告¹¹や、アルツハイマー病脳における老人斑の蓄積した場所ではコレステロールレベルの低下がみられたとする報告¹²がある。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り、中枢神経系と体循環系におけるコレステロール代謝に直接の相関はないという立場に立てば、血中のコレステロール代謝の変動によってアルツハイマー病の発症機構を説明するのは難しくなる。にもかかわらず、両者を同じ土俵で考えてしまうとところに混乱の原因の一つがある。では血中コレステロールとアルツハイマー病発症とは関係ないのであろうか。あるいは、この混乱を整理することができるのであろうか。

一つの可能性として、血中コレステロール値が中年期に測定されたもの¹³か、老年期に測定されたもの⁵かによってコレステロール高値が全く逆の意味を持つ可能性がある。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幅が大きく、そのため一定の傾向が出にくかった可能性がある。虚血性心疾患のリスクに関する研究から、中年期における血中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、老年期の血中コレステロール高値は相関しないことがわかっている。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きたした結果、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シンドロームが、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⁸。なお、血清コレステロール値は高い順にApoE4>ApoE3>ApoE2であることが複数の研究で示されており、ApoE4は動脈硬化の危険因子とされている。この可能性について、さらに文献的検証を加えてみたい。

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、すでにいくつかの報告がある。加齢ラット脳の慢性的な循環不全によってAPP(amyloid precursor protein:アミロイド前駆体蛋白質)代謝が変化し、脳内A β レベルが増加すること⁹や、局所的な脳虚血によってラット脳のAPPレベルが増加すること¹⁰が確認されている。これらの研究結果は、A β 産生系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。また最近の研究から、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。これらの危険因子は、動脈硬化の危険因子でもあることから、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を示唆しているのかもしれない。循環障害や慢性脳虚血は、直接A β の産生や沈着を促進する作用を持つ以外にも血液脳関門の脆弱性を惹起させ、その結果脳外へのA β のクリアランス能力を障害してしまう可能性¹¹なども考えられる。

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のような文脈、すなわち動脈硬化を予防することによるアルツハイマー病発症予防、という観点から理解できるのではないかと考えられる。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、この考え方は異なる展開をみせ、脳内の神経細胞におけるコレステロールレベルとA β 産生との関連に焦点が当てられたのである。スタチンおよびメチルベータシ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 産生が低下し¹²、モルモットの実験においても、大量のスタチン服用によって髄液中のA β 量が減少することが示された¹³。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置き換えている点に問題がある。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、丁寧な検証が必要なためである。実験に使われたスタ

チン濃度は極めて高く、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効果との観点からの検討が必要である。その後、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¹⁴⁾との報告もあり、スタチンのアルツハイマー病抑制効果をA β 産生との関連で説明する考え方には否定的な見方もある。このほかにも、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²⁾や、スタチン投与は逆にA β 産生を促進するという結果¹⁵⁾が報告されており、いまだに議論の余地が残る。

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¹⁶⁾。ApoEは体循環系でHDL産生作用があることが知られていたことから、私たちはApoEの脳内コレステロール代謝における作用に着目した研究を行ってきた。神経細胞は、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、コレステロールを末端まで運んでいたのではシナプス可塑性の維持や外傷後の修復など早い変化に対応できない。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^{17,18)}。中枢神経系の脂質輸送はHDLによって担われており、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^{19,20)}、その分子機構のほぼ全容を明らかにした(論文提出準備中)。加齢やA β 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。また、HDLあるいはHDLに結合しているApoEはA β と結合し、ApoE受容体を介して細胞に取り込まれ、細胞の

リソソーム系で分解処理されると考えられる。したがって、HDL量は、神経細胞へのコレステロール供給以外にもA β の除去にも役立っている²¹⁾と考えられる。以上のような観点から、HDL産生増加が治療法開発につながる可能性を考えている。

6. 脳内コレステロール代謝とアルツハイマー病

すで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。これに関しては、2007年の米国神経科学学会年会においてApoEやコレステロール代謝とアルツハイマー病に関する研究発表が著しく増加しており、脳内脂質代謝とアルツハイマー病病理発現との関係にかつてない関心が寄せられていた。そのなかには、コレステロール量の変化がA β 産生を制御するという従来型の考え方で研究もあったが、新たな視点からの研究も散見された。その一つがスウェーデン型変異を持つAPPのトランスジェニックマウス(Tg2576)を解析した研究である。その研究では、Tg2576マウス脳では野生型マウスに比し16個の遺伝子発現が増強し、そのうち10個がコレステロール代謝関連遺伝子であり、APPあるいはA β の増加・沈着がコレステロール量の低下を誘導した可能性が強く示唆されるらしいとのことであった。すでに、APPがLRP1(LDL-related protein 1)を介してApoE発現やコレステロール代謝を調節すること²²⁾が示され、またA β がコレステロール産生を抑制し^{23,24)}、スフィンゴ脂質代謝に影響を与えること²⁴⁾が報告されている。これらは、コレステロール代謝変動がAPP代謝・A β 産生系に膜環境を変化させることで影響する以外に、双方向性で影響し合っていることを示している。後者の研究は、脳内A β の増加、重合体形成、蓄積などが細胞内コレステロール代謝を変化させ、その結果シナプス可塑性障害などを含むタウオパチー(次項参照)を引き起こす可能性を示唆している。これについては、次に述べたい。

7. コレステロール代謝変動とタウオパチー

脳内コレステロール代謝変動は何を招くのか、という問題は従来から私たちの研究部で追求してきたテーマである。私たちは、神経細胞内コレステロール量を動かしてその変化を観察するなかで、コレステロールの減少がタウのリン酸化亢進²⁵⁾を招くことを見いだした。コレステロール代謝異常とタウ蛋白のリン酸化亢進との関連については、コレステロール代謝異常を中核病態とする Niemann-Pick disease, type C1 (NPC1) のモデルマウス脳を解析し、コレステロール量の欠乏がラフト機能を障害するとともに、MAPK 活性の上昇およびタウ蛋白のリン酸化亢進²⁶⁾、cdk5 の活性化亢進や他の細胞骨格蛋白のリン酸化亢進などを確かめた。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見いだした^{27,28)}。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タウオパチー・ミトコンドリア障害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り、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のではないかとする考え方を提案した。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、これによって説明ができる可能性がある。これとは別に、APP や A β の代謝変動が脳内コレステロール代謝変動を招くとする、従来とはベクトルが逆の考え方が出てきている。脳内コレステロール代謝変動に起因するタウオパチーとの文脈のなかで、危険因子としての ApoE のアイソフォーム特異性や脳内 HDL の意義などの説明が可能になるかもしれない。

文 献

- 1) Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, et al : Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology* 61 : 199-205, 2003
- 2) Li G, Higdon R, Kukull WA, et al : Statin therapy and risk of dementia in the elderly : a community-based prospective cohort study. *Neurology* 63 : 1624-1628, 2004
- 3) Kuo YM, Emmerling MR, Bisgaier CL, et al : Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer's disease correlates with brain abeta 1-42 levels. *Biochem Biophys Res Commun* 252 : 711-715, 1998
- 4) Romas SN, Tang MX, Berglund L, et al : APOE genotype, plasma lipids, lipoproteins, and AD in community elderly. *Neurology* 53 : 517-521, 1999
- 5) Hall K, Murrell J, Ogunniyi A, et al : Cholesterol, APOE genotype, and Alzheimer disease : an epidemiologic study of Nigerian Yoruba. *Neurology* 66 : 223-227, 2006
- 6) Knittweis JW, McMullen WA : The effect of apoE on dementia is not through atherosclerosis : the Rotterdam study. *Neurology* 54 : 2356-2358, 2000
- 7) Ledesma MD, Abad-Rodriguez J, Galvan C, et al : Raft disorganization leads to reduced plasmin activity in Alzheimer's disease brains. *EMBO Rep* 4 : 1190-1196, 2003
- 8) Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, et al : Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease : a population-based study. *Neurology* 67 : 843-847, 2006
- 9) Bennett SA, Pappas BA, Stevens WD, et al : Cleavage of amyloid precursor protein elicited by chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Aging* 21 : 207-214, 2000
- 10) Lin B, Schmidt-Kastner R, Busto R, et al : Progressive parenchymal deposition of beta-amyloid precursor protein in rat brain following global cerebral ischemia. *Acta Neuropathol (Berl)* 97 : 359-368, 1999
- 11) Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H, et al : Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res* 29 : 1257-1266, 2004
- 12) Simons M, Keller P, De Strooper B, et al : Cholesterol depletion inhibits the generation of β -amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 6460-6464, 1998
- 13) Fassbender K, Simons M, Bergmann C, et al : Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 : 5856-5861, 2001
- 14) Fassbender K, Stroick M, Bertsch T, et al : Effects of statins on human cerebral cholesterol metabolism and secretion of Alzheimer amyloid peptide. *Neurology* 59 : 1257-1258, 2002
- 15) Abad-Rodriguez J, Ledesma MD, Craessaerts K, et al : Neuronal membrane cholesterol loss enhances amyloid peptide generation. *J Cell Biol* 167 : 953-960, 2004
- 16) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al : Apolipoprotein E : high-avidity binding to β -amy-

- loid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 1977-1981, 1993
- 17) Mauch DH, Nagler K, Schumacher S, et al : CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 294 : 1354-1357, 2001
 - 18) Hayashi H, Campenot RB, Vance DE, et al : Glial lipoproteins stimulate axon growth of central nervous system neurons in compartmented cultures. *J Biol Chem* : 1400-14015, 2004
 - 19) Michikawa M, Fan QW, Isobe I, et al : Apolipoprotein E exhibits isoform-specific promotion of lipid efflux from astrocytes and neurons in culture. *J Neurochem* 74 : 1008-1016, 2000
 - 20) Gong JS, Kobayashi M, Hayashi H, et al : Apolipoprotein E (apoE) isoform-dependent lipid release from astrocytes prepared from human-apoE3-and apoE4-knock-in mice. *J Biol Chem* 277 : 29919-29926, 2002
 - 21) Koldamova R, Staufenbiel M, Lefterov I : Lack of ABCA1 considerably decreases brain ApoE level and increases amyloid deposition in APP23 mice. *J Biol Chem* 280 : 43224-43235, 2005
 - 22) Liu Q, Zerbinatti CV, Zhang J, et al : Amyloid precursor protein regulates brain apolipoprotein E and cholesterol metabolism through lipoprotein receptor LRP1. *Neuron* 56 : 66-78, 2007
 - 23) Gong JS, Sawamura N, Zou K, et al : Amyloid β -protein affects cholesterol metabolism in cultured neurons : Implications for pivotal role of cholesterol in the amyloid cascade. *J Neurosci Res* 70 : 438-446, 2002
 - 24) Grimm MO, Grimm HS, Patzold AJ, et al : Regulation of cholesterol and sphingomyelin metabolism by amyloid- β and presenilin. *Nat Cell Biol* 7 : 1118-1123, 2005
 - 25) Fan QW, Yu W, Senda T, et al : Cholesterol-dependent modulation of tau phosphorylation in cultured neurons. *J Neurochem* 76 : 391-400, 2001
 - 26) Sawamura N, Gong JS, Garver WS, et al : Site-specific phosphorylation of tau accompanied by activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in brains of Niemann-Pick type C mice. *J Biol Chem* 276 : 10314-10319, 2001
 - 27) Yu W, Gong JS, Ko M, et al : Altered cholesterol metabolism in Niemann-Pick type C1 mouse brains affects mitochondrial function. *J Biol Chem* 280 : 11731-11739, 2005
 - 28) Yu W, Ko M, Yanagisawa K, et al : Neurodegeneration in heterozygous Niemann-Pick type C1 (NPC1) mouse : implication of heterozygous NPC1 mutations being a risk for tauopathy. *J Biol Chem* 280 : 27296-27302, 2005

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

編集 (社)日本医学放射線学会・(社)日本放射線技術学会マンモグラフィガイドライン委員会
乳房撮影委員会・乳房撮影専門小委員会

A4 頁96 2007年
定価2,940円(本体2,800円+税5%)
[ISBN978-4-260-00423-7]

2000年から乳癌検診にマンモグラフィが導入され、今後、さらに精度の高いマンモ検診の普及と受診率向上を目指し、よりマンモグラフィの役割が大きくなっていくであろう。本書は、乳癌検診でその役割を担う放射線技師、読影医にとつての読影技術向上のために必須のテキストとして仕上がっている。

特集

認知症と動脈硬化リスクファクター

高脂血症と
アルツハイマー病*

道川 誠**

Key Words : Alzheimer's disease, apolipoprotein E, cholesterol, HDL, atherosclerosis

はじめに

ドイツの精神科医であるAlois Alzheimerによってアルツハイマー病患者の第一例が報告されてから、すでに102年が過ぎたが、いまだに根本的な治療法は確立していない。一方、わが国では高齢社会に突入し、65歳以上の高齢者の占める割合が高くなっており、高齢者になるに従って発症率が高くなるアルツハイマー病の制圧は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。一つには、家族性アルツハイマー病をひ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ひき起こす病的カスケードが明らかにされた結果、治療法の開発においても科学的根拠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アポリポ蛋白E (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関連す

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るようになってきている。最近、根本的治療法として期待されているワクチン療法は、脳内アミロイドベータ蛋白質 (amyloid β -protein : A β)沈着の減少には効果があったが、症状と病状の進行には効果がなかった、という臨床試験の結果が報告¹⁾され、治療戦略の見直しが必要になっている。その意味では、予防の観点から危険因子ならびに関連分子・現象の解析と応用はますます重要になってきていると考えられる。しかし、脂質代謝とアルツハイマー病発症機構との関係はいまだに未決着の問題であり、議論のあるところである。

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、今後の展望について記したい。

高コレステロール血症と
アルツハイマー病

高コレステロール血症とアルツハイマー病発症頻度との相関が示された²⁾が、両者の相関が常に観察されるわけではない。また、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く、HDLコレステロールレベルはその逆である

* Hyperlipidemia and Alzheimer's disease.

** Makoto MICHIKAWA, M.D.: 国立長寿医療センター研究所アルツハイマー病研究部(〒474-8522 大府市森岡町源吾36-3); Department of Alzheimer's Disease Research, National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG), Obu 474-8522, JAPAN

ことが報告されている²¹。さらに、血中総コレステロール値は両者間で違いがないとする報告⁴⁾がある一方で、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逆の報告⁵⁾もある。1986～1999年までの10報告のメタ解析では、血液中の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とされる⁶⁾。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みえる。

これに加えて問題を複雑にしているのは、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、上記報告で見出された程度のコレステロール値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点である。アルツハイマー病は脳内の病理現象であるが、血中のコレステロール代謝変動がどのように脳内の病理に関与するかが明確に示されていないのである。血液脳関門の存在から、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ロール値の違いに相関するとは考えられない。脳内にはいわゆるLDL, VLDL, IDLなどのリポ蛋白は存在せず、脳内で主にApoEによって産生されたHDL様の粒子が存在するのみであるからである。マウスの実験では、血液中のコレステロールレベルを3倍程度に上昇させても脳内のコレステロールレベルはほとんど変化しないことが示されている。このことは、通常みられる高コレステロール血症であっても、脳内のコレステロール代謝が大きく変動するとは考えられず、したがって、脳内のA β 産生にはほとんど影響ないと考えるのが妥当かもしれない。これを支持するように、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のである²²⁾。

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 β 代謝との関係をどう説明したらよいのであろうか。注意すべき点は、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、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一つがあると考えられる。

動脈硬化・循環障害と アルツハイマー病

まず体循環系に限って議論する場合、同じ血清コレステロール値といっても、それが中年期に測定されたもの²³⁾か、老年期に測定されたもの²⁴⁾かによってコレステロール高値が異なる意味をもつという可能性がある。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わかっているからである。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きたした結果、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²⁵⁾。なお、血中コレステロール値は高い順にApoE4>ApoE3>ApoE2であること、またHDLコレステロール値はApoE4<ApoE3<ApoE2の順に高いことが複数の研究で示されており、ApoE4は動脈硬化の危険因子とされている。

アルツハイマー病病理と動脈硬化・循環障害との関連については、すでにいくつかの報告がある。たとえば、局所的な脳虚血はラット脳のアミロイド前駆体蛋白(amyloid precursor protein: APP)のmRNAレベルを増加させ、脳全体の虚血負荷はAPPの蛋白レベルが増加することが報告さ

れている⁹⁾。また、加齢ラット脳に慢性的な循環不全を起こすと脳内APP代謝が変化し、脳内A β レベルが増加するとされている¹⁰⁾。これらの結果は、アルツハイマー病におけるA β 代謝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している。最近の研究から、動脈硬化の危険因子であった高血圧、糖尿病、メタボリック症候群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。これらをまとめると、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、循環障害やそれによる慢性脳虚血が、直接的に脳内A β 産生や沈着を促進する作用をもつ可能性である。さらには血液脳関門の脆弱性を惹起させ、その結果、脳外へのA β のクリアランス能力を障害してしまう可能性¹¹⁾などが考えられる。

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。スタチンの服用者は非服用者に比べてアルツハイマー病発症率の有意な低下がみられるという報告¹²⁾があるが、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降下作用による抗動脈硬化効果が発揮され、その結果、脳虚血など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も可能である。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世界の研究の流れは、当初、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 β 産生に焦点が当てられたのである。スタチンなどの薬剤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 産生が低下し¹³⁾、 α -セクレターゼ活性が増強して無毒なsoluble APP α 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髄液中のA β 量が減少することが示され¹⁴⁾、スタチンは直接APP代謝・A β 産生系へ作用するとされたのである。これらの研究では、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ただちに適応し、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である(証明しているものは少ない)という論理展開がなされている。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、その後いくつかの疑問点が出されている。たとえば、実験に使われたスタチン濃度はきわめて高いことから、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、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報告され¹⁵⁾、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。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動物実験¹⁴⁾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、疫学研究でみられた抑制効果が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。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⁴⁾や、スタチン投与は逆にA β 産生を促進するという結果¹⁶⁾が報告されている。スタチンは血管内皮細胞に作用して動脈硬化を抑制し、その結果、アルツハイマー病発症抑制に働く可能性を考えてもよいかもしれない。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¹⁷⁾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、すでに前章で述べたとおりである。

脳内コレステロール代謝と ApoE遺伝子多型

ApoEはHDL産生を通してコレステロール代謝に重要な役割を果たすことが知られているが、ApoEをコードする対立遺伝子 $\epsilon 4$ をも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¹⁸⁾。脳はもっともコレステロールに富む臓器であるにもかかわらず、脳内コレステロール代謝系に関する研究は体循環系それに比べて驚くほど少ない。神経細胞は、その

形態がほかの細胞とまったく異なる点に特徴がある。つまり、細胞体の数十倍から数百倍に及ぶ膜表面積をもつ神経突起を有すること、神経細胞同士が数千にも及ぶ神経突起の末端でシナプス結合して情報伝達を行っていること、さらに、シナプスは短時間に形成改変を繰り返していること(可塑性)などである。しかも、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(たとえばシナプス可塑性の維持や外傷後の修復など)に対応できないことなどから、脳内では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ことがわかっている¹⁹⁾²⁰⁾。中枢神経系と体循環系は血液脳関門によって隔絶されており、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。すなわち、中枢神経系(髄液中)にはLDL, VLDLなどのリポ蛋白質は存在せず、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²¹⁾²²⁾。加齢やAβ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もつヒトでは、ApoE4をも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。ApoEのアイソフォーム依存的作用については前章で、動脈硬化との観点から論じたが、それに加えて脳内においてもHDL産生とその供給能の観点から説明できる可能性がある。

脳内コレステロール代謝と アルツハイマー病

これまで述べてきたように、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Aβ代謝変動として理解しうる、ということを述べた。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ところ、

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²³⁾、あるいは脳実質のコレステロールレベルが低下している²⁴⁾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²¹⁾²²⁾ため、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。最近の報告でも、ApoE4の発現レベルはApoE3に比して低く、コレステロール搬出量も低いとされる²⁵⁾。以上から、HDL産生増加が治療法開発につながる可能性が出てくる。近年の研究から、アポリポ蛋白質によるHDL新生には、ABCA1が重要な役割を果たすことが明らかになり、脳内のコレステロール代謝調節にはABCA1発現調節が戦略の一つと考えられる。ABCA1ノックアウトマウスでは脳内Aβの沈着が増強し、ApoEレベルも低下することが示されている²⁶⁾。逆に、ABCA1トランスジェニックマウスでは脳内Aβの沈着が減少することが示されている。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Aβが除去されず脳内に留まったためAβ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Aβ線維化作用が増強された可能性などが考えられる。Aβ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Aβ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”ともいえるべき予防・治療法の開発ができるかもしれない。こうした考え方を支持する研究結果、すなわち、ApoEはAβの分解を促進させる、とする研究成果が最近報告された²⁷⁾。ApoE(とくに脂質との複合体を形成したApoE、これはHDL-ApoEのこと)がAβの細胞内ならびに細胞外分解を促進し、その作用の強さはApoE2>ApoE3>ApoE4の順であること、HDL産生を増強させるABCA1発現を誘導するLXRアゴニストを投与すると脳内Aβ沈着が減少し、記憶障害が改善することなどが、明らかにされている。

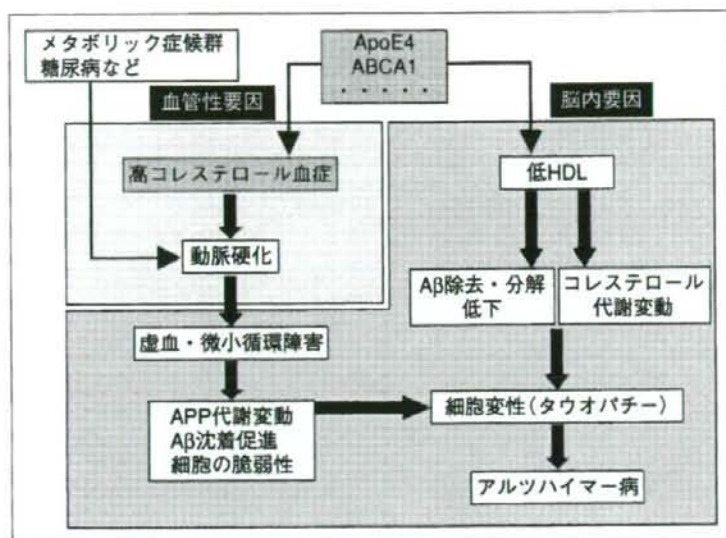


図1 体循環系と脳内で異なる脂質(コレステロール)代謝の意義(仮説)

タウオパシーとアルツハイマー病

脳内コレステロール代謝変動は何を招くのか。私たちは、神経細胞内コレステロール量の減少が τ のリン酸化亢進²⁸⁾を招くことを明らかにした。コレステロール代謝異常とタウ蛋白のリン酸化亢進との関連については、コレステロール代謝異常を中核病態とするNiemann-Pick disease, type C1 (NPC1)のモデルマウス脳でも解析し、MAPK活性の上昇およびタウ蛋白のリン酸化亢進²⁹⁾、cdk5の活性化亢進やほかの細胞骨格蛋白のリン酸化亢進を確かめた。さらに、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見出した³⁰⁾³¹⁾。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。

まとめ

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る。むしろ、動脈硬化—脳虚血とアルツハイマー病病理との関連として考え

れば理解できるのではないかと提案した。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についても、この考え方で説明ができると思われる。一方、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(図1)。すなわち、二元論的に考えるということである。

文 献

- 1) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372: 216.
- 2) Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, et al. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology* 2003; 61: 199.
- 3) Kuo YM, Emmerling MR, Bisgaier CL, et al. Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer's disease correlates with brain abeta 1-42 levels. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 252: 711.
- 4) Li G, Higdon R, Kukull WA, et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004;

- 63 : 1624.
- 5) Romas SN, Tang MX, Berglund L, et al. APOE genotype, plasma lipids, lipoproteins, and AD in community elderly. *Neurology* 1999 ; 53 : 517.
 - 6) Knittweis JW, McMullen WA. The effect of apoE on dementia is not through atherosclerosis : the Rotterdam study. *Neurology* 2000 ; 54 : 2356.
 - 7) Hall K, Murrell J, Ogunniyi A, et al. Cholesterol, APOE genotype, and Alzheimer disease : an epidemiologic study of Nigerian Yoruba. *Neurology* 2006 ; 66 : 223.
 - 8) Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease : a population-based study. *Neurology* 2006 ; 67 : 843.
 - 9) Lin B, Schmidt-Kastner R, Busto R, et al. Progressive parenchymal deposition of beta-amyloid precursor protein in rat brain following global cerebral ischemia. *Acta Neuropathol (Berl)* 1999 ; 97 : 359.
 - 10) Bennett SA, Pappas BA, Stevens WD, et al. Cleavage of amyloid precursor protein elicited by chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Aging* 2000 ; 21 : 207.
 - 11) Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H, et al. Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res* 2004 ; 29 : 1257.
 - 12) Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 1439.
 - 13) Simons M, Keller P, De Strooper B, et al. Cholesterol depletion inhibits the generation of β -amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 6460.
 - 14) Fassbender K, Simons M, Bergmann C, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 5856.
 - 15) Fassbender K, Stroick M, Bertsch T, et al. Effects of statins on human cerebral cholesterol metabolism and secretion of Alzheimer amyloid peptide. *Neurology* 2002 ; 59 : 1257.
 - 16) Abad-Rodriguez J, Ledesma MD, Craessaerts K, et al. Neuronal membrane cholesterol loss enhances amyloid peptide generation. *J Cell Biol* 2004 ; 167 : 953.
 - 17) Hofman A, Ott A, Breteler MM, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997 ; 349 : 151.
 - 18) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E : high-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 1977.
 - 19) Mauch DH, Nagler K, Schumacher S, et al. CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 2001 ; 294 : 1354.
 - 20) Hayashi H, Campenot RB, Vance DE, et al. Glial lipoproteins stimulate axon growth of central nervous system neurons in compartmented cultures. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 14009.
 - 21) Michikawa M, Fan QW, Isobe I, et al. Apolipoprotein E exhibits isoform-specific promotion of lipid efflux from astrocytes and neurons in culture. *J Neurochem* 2000 ; 74 : 1008.
 - 22) Gong JS, Kobayashi M, Hayashi H, et al. Apolipoprotein E (apoE) isoform-dependent lipid release from astrocytes prepared from human-apoE3- and apoE4-knock-in mice. *J Biol Chem* 2002 ; 277 : 29919.
 - 23) Demeester N, Castro G, Desrumaux C, et al. Characterization and functional studies of lipoproteins, lipid transfer proteins, and lecithin : cholesterol acyltransferase in CSF of normal individuals and patients with Alzheimer's disease. *J Lipid Res* 2000 ; 41 : 963.
 - 24) Molander-Melin M, Blennow K, Bogdanovic N, et al. Structural membrane alterations in Alzheimer brains found to be associated with regional disease development ; increased density of gangliosides GM1 and GM2 and loss of cholesterol in detergent-resistant membrane domains. *J Neurochem* 2005 ; 92 : 171.
 - 25) Riddell DR, Zhou H, Atchison K, et al. Impact of

- apolipoprotein E (ApoE) polymorphism on brain ApoE levels. *J Neurosci* 2008 ; 28 : 11445.
- 26) Koldamova R, Staufenbiel M, Lefterov I. Lack of ABCA1 considerably decreases brain ApoE level and increases amyloid deposition in APP23 mice. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 43224.
- 27) Jiang Q, Lee CY, Mandrekar S, et al. ApoE promotes the proteolytic degradation of Abeta. *Neuron* 2008 ; 58 : 681.
- 28) Fan QW, Yu W, Senda T, et al. Cholesterol-dependent modulation of tau phosphorylation in cultured neurons. *J Neurochem* 2001 ; 76 : 391.
- 29) Sawamura N, Gong JS, Garver WS, et al. Site-specific phosphorylation of tau accompanied by activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in brains of Niemann-Pick type C mice. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 10314.
- 30) Yu W, Gong JS, Ko M, et al. Altered cholesterol metabolism in Niemann-Pick type C1 mouse brains affects mitochondrial function. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 11731.
- 31) Yu W, Ko M, Yanagisawa K, et al. Neurodegeneration in heterozygous Niemann-Pick type C1 (NPC1) mouse : implication of heterozygous NPC1 mutations being a risk for tauopathy. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 27296.

* * *