

13. Cai, D., Leem, J. Y., Greenfield, J. P., Wang, P., Kim, B. S., Wang, R., Lopes, K. O., Kim, S. H., Zheng, H., Greengard, P., Sisodia, S. S., Thinakaran, G., and Xu, H. (2003) Presenilin-1 regulates intracellular trafficking and cell surface delivery of beta-amyloid precursor protein. *J. Biol. Chem.* **278**, 3446–3454.
14. Kaether, C., Lammich, S., Edbauer, D., Ertl, M., Rietdorf, J., Capell, A., Steiner, H., and Haass, C. (2002) Presenilin-1 affects trafficking and processing of betaAPP and is targeted in a complex with nicastrin to the plasma membrane. *J. Cell Biol.* **158**, 551–561.
15. Leem, J. Y., Saura, C. A., Pietrzik, C., Christianson, J., Wanamaker, C., King, L. T., Veselits, M. L., Tomita, T., Gasparini, L., Iwatsubo, T., Xu, H., Green, W. N., Koo, E. H., and Thinakaran, G. (2002) A role for presenilin 1 in regulating the delivery of amyloid precursor protein to the cell surface. *Neurobiol. Dis.* **11**, 64–82.
16. Naruse, S., Thinakaran, G., Luo, J. J., Kusiak, J. W., Tomita, T., Iwatsubo, T., Qian, X., Ginty, D. D., Price, D. L., Borchtel, D. R., Wong, P. C., and Sisodia, S. S. (1998) Effects of P ϵ 1 deficiency on membrane protein trafficking in neurons. *Neuron* **21**, 1213–1221.
17. Uemura, K., Kitagawa, N., Kohno, R., Kuzuya, A., Kageyama, T., Chonabayashi, K., Shibasaki, H., and Shimohama, S. (2003) Presenilin 1 is involved in maturation and trafficking of N-cadherin to the plasma membrane. *J. Neurosci. Res.* **74**, 184–191.
18. Gowrishankar, K., Zeidler, M. G., and Vincenz, C. (2004) Release of a membrane-bound death domain by gamma-secretase processing of the P75^{ntr} homolog Nr4a1. *J. Cell Sci.* **117**, 4099–4111.
19. Nyabi, O., Bentahir, M., Horre, K., Herremans, A., Gottardi-Littell, N., Van Broeckhoven, C., Merchiers, P., Spittaels, K., Annaert, W., and De Strooper, B. (2003) Presenilins mutated at Asp-257 or Asp-385 restore Pen-2 expression and nicastrin glycosylation but remain catalytically inactive in the absence of wild type presenilin. *J. Biol. Chem.* **278**, 43430–43436.
20. Wood, D. R., Nye, J. S., Lamb, N. J., Fernandez, A., and Kitzmann, M. (2005) Intracellular retention of caveolin 1 in presenilin-deficient cells. *J. Biol. Chem.* **280**, 6663–6668.
21. Annaert, W. G., Esselens, C., Baert, V., Boeve, C., Snellings, G., Cupers, P., Craessaerts, K., and De Strooper, B. (2001) Interaction with telencephalin and the amyloid precursor protein predicts a ring structure for presenilins. *Neuron* **32**, 579–589.
22. Herremans, A., Hartmann, D., Annaert, W., Saftig, P., Craessaerts, K., Semeels, L., Umans, L., Schrijvers, V., Checler, F., Vanderstichele, H., Baekelandt, V., Dressel, R., Cupers, P., Huylebroeck, D., Zwijsen, A., Van Leuven, F., and De Strooper, B. (1999) Presenilin 2 deficiency causes a mild pulmonary phenotype and no changes in amyloid precursor protein processing but enhances the embryonic lethal phenotype of presenilin 1 deficiency. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **96**, 11872–11877.
23. Xia, W., Zhang, J., Ostaszewski, B. L., Kimberly, W. T., Seubert, P., Koo, E. H., Shen, J., and Selkoe, D. J. (1998) Presenilin 1 regulates the processing of beta-amyloid precursor protein c-terminal fragments and the generation of amyloid beta-protein in endoplasmic reticulum and Golgi. *Biochemistry* **37**, 16465–16471.
24. Shiraishi, H., Sai, X., Wang, H. Q., Maeda, Y., Kurono, Y., Nishimura, M., Yanagisawa, K., and Komano, H. (2004) Pen-2 enhances gamma-cleavage after presenilin heterodimer formation. *J. Neurochem.* **90**, 1402–1413.
25. Humphries, J. D., Schofield, N. R., Mostafavi-Pour, Z., Green, L. J., Garratt, A. N., Mould, A. P., and Humphries, M. J. (2005) Dual functionality of the anti-beta1 integrin antibody, 12g10, exemplifies agonistic signalling from the ligand binding pocket of integrin adhesion receptors. *J. Biol. Chem.* **280**, 10234–10243.
26. Akiyama, S. K., and Yamada, K. M. (1987) Biosynthesis and acquisition of biological activity of the fibronectin receptor. *J. Biol. Chem.* **262**, 17536–17542.
27. Argraves, W. S., Suzuki, S., Arai, H., Thompson, K., Pierschbacher, M. D., and Ruoslahti, E. (1987) Amino acid sequence of the human fibronectin receptor. *J. Cell Biol.* **105**, 1183–1190.
28. De Strooper, B., Van Leuven, F., Carmeliet, G., Van Den Berghe, H., and Cassiman, J. J. (1991) Cultured human fibroblasts contain a large pool of precursor beta 1-integrin but lack an intracellular pool of mature subunit. *Eur. J. Biochem.* **199**, 25–33.
29. Koo, E. H., and Kopan, R. (2004) Potential role of presenilin-regulated signaling pathways in sporadic neurodegeneration. *Nat. Med.* **10**, S26–S33.
30. Yu, G., Chen, F., Nishimura, M., Steiner, H., Tandon, A., Kawarai, T., Arawaka, S., Supala, A., Song, Y. Q., Rogava, E., Holmes, E., Zhang, D. M., Milman, P., Fraser, P. E., Haass, C., and George-Hyslop, P. S. (2000) Mutation of conserved aspartates affects maturation of both aspartate mutant and endogenous presenilin 1 and presenilin 2 complexes. *J. Biol. Chem.* **275**, 27348–27353.
31. Hynes, R. O. (1992) Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* **69**, 11–25.
32. Hynes, R. O. (2002) Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* **110**, 673–687.
33. Yamada, K. M., and Even-Ram, S. (2002) Integrin regulation of growth factor receptors. *Nat. Cell Biol.* **4**, E75–76.
34. Kim, S. H., Leem, J. Y., Lah, J. J., Slunt, H. H., Levey, A. L., Thinakaran, G., and Sisodia, S. S. (2001) Multiple effects of aspartate mutant presenilin 1 on the processing and trafficking of amyloid precursor protein. *J. Biol. Chem.* **276**, 43343–43350.
35. Jaspers, M., de Strooper, B., Spaepen, M., van Leuven, F., David, G., van den Berghe, H., and Cassiman, J. J. (1988) Post-translational modification of the beta-subunit of the human fibronectin receptor. *FEBS Lett.* **231**, 402–406.
36. Lenter, M., and Vestweber, D. (1994) The integrin chains beta 1 and alpha 6 associate with the chaperone calnexin prior to integrin assembly. *J. Biol. Chem.* **269**, 12263–12268.
37. Bellis, S. L. (2004) Variant glycosylation: an underappreciated regulatory mechanism for beta1 integrins. *Biochim. Biophys. Acta* **1663**, 52–60.
38. Kim, D. Y., Ingano, L. A., Carey, B. W., Pettingell, W. H., and Kovacs, D. M. (2005) Presenilin/gamma-secretase-mediated cleavage of the voltage-gated sodium channel beta2-subunit regulates cell adhesion and migration. *J. Biol. Chem.* **280**, 23251–23261.
39. Delwel, G. O., de Melker, A. A., Hogervorst, F., Jaspars, L. H., Fles, D. L., Kuikman, I., Lindblom, A., Paulsson, M., Timpl, R., and Sonnenberg, A. (1994) Distinct and overlapping ligand specificities of the alpha 3a beta 1 and alpha 6a beta 1 integrins: recognition of laminin isoforms. *Mol. Biol. Cell* **5**, 203–215.
40. Kreidberg, J. A. (2000) Functions of alpha3beta1 integrin. *Curr. Opin. Cell Biol.* **12**, 548–553.
41. Borza, C. M., Pozzi, A., Borza, D. B., Pedchenko, V., Hellmark, T., Hudson, B. G., and Zent, R. (2006) Integrin alpha3beta1, a novel receptor for alpha3 (iv) noncollagenous domain and a trans-dominant inhibitor for integrin alphavbeta3. *J. Biol. Chem.* **281**, 20932–20939.
42. Hodivala-Dilke, K. M., DiPersio, C. M., Kreidberg, J. A., and Hynes, R. O. (1998) Novel roles for alpha3beta1 integrin as a regulator of cytoskeletal assembly and as a trans-dominant inhibitor of integrin receptor function in mouse keratinocytes. *J. Cell Biol.* **142**, 1357–1369.
43. Pietri, T., Eder, O., Brea, M. A., Topilko, P., Blanche, M., Brakebusch, C., Fassler, R., Thiery, J. P., and Dufour, S. (2004) Conditional beta1-integrin gene deletion in neural crest cells causes severe developmental alterations of the peripheral nervous system. *Development* **131**, 3871–3883.
44. Chan, C. S., Weeber, E. J., Zong, L., Fuchs, E., Sweatt, J. D., and Davis, R. L. (2006) Beta 1-integrins are required for hippocampal ampa receptor-dependent synaptic transmission, synaptic plasticity, and working memory. *J. Neurosci.* **26**, 223–232.

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年東京医科歯科大学医学部卒業。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研究部長。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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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、 $A\beta$ 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的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.

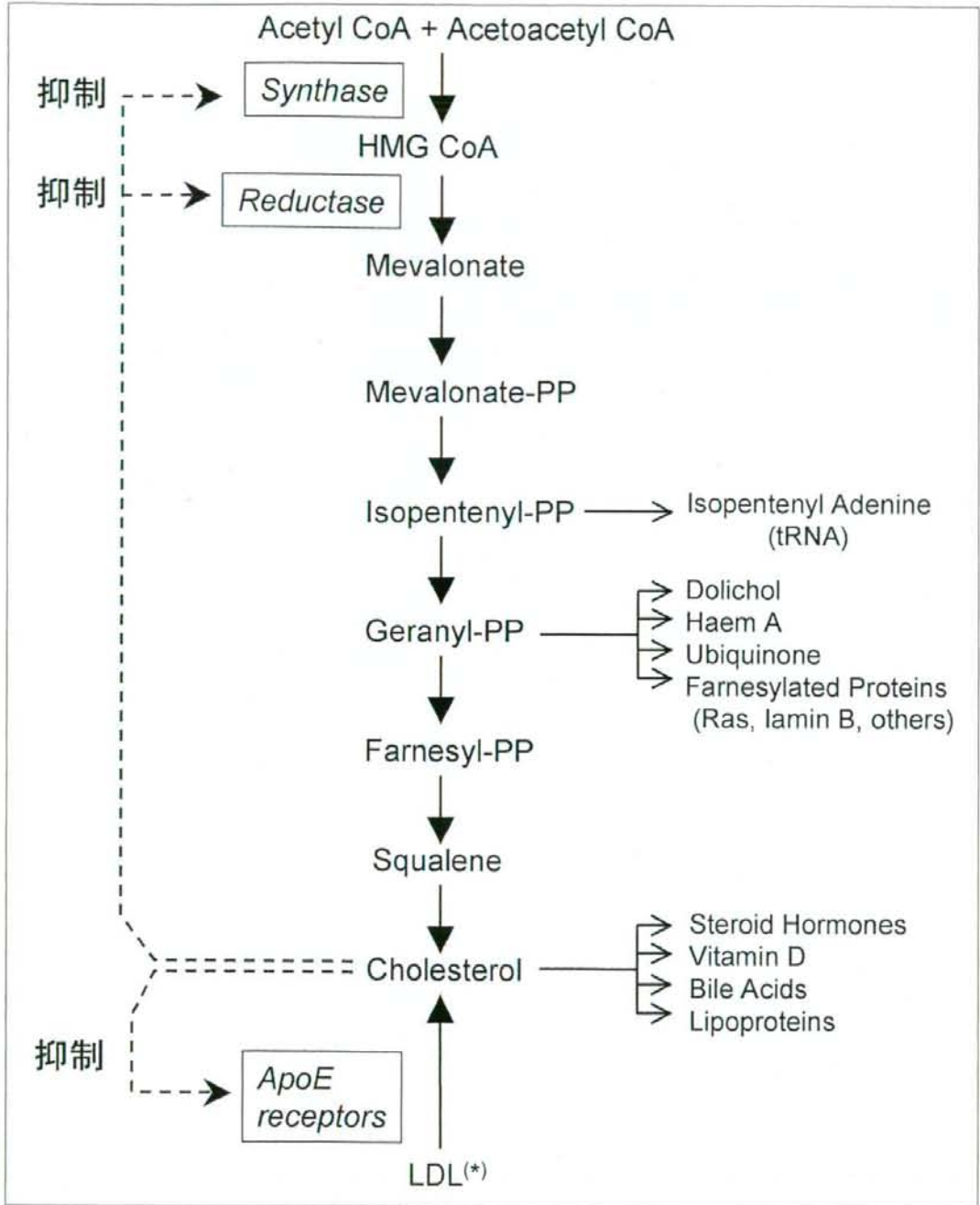


図 Mevalonate pathwayの制御
脳内では取り込まれるアポリポ蛋白はApoE-HDLとなる (*)

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、 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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からである。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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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A β 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関与する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（徳島大学教授）

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—疾患モデ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

日本臨牀 66巻 増刊号1 (2008年1月28日発行) 別刷

アルツハイマー病

—基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム—

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

道川 誠

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

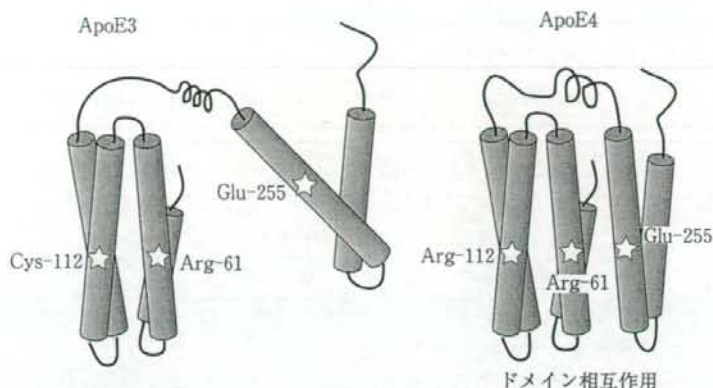


図1 ApoEアイソフォーム特異的な構造の違い

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³⁾。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³⁾、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³⁾。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

レベルで確認され、しかも低濃度で作用をもつことが示された³⁾。著者らの検討では神経細胞の純粋培養系における、1週間培養した培地中の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った。例えば0.2 μ M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、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。一連の研究から、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⁴⁾。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⁵⁾。その細胞障害機序の詳細は不明であるが、興味深いことに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、様々な病理学的状況—例えば毒性をもつA β への曝露、脳外傷、酸化ストレス曝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. アルツハイマー病病理とApoE

a. A β 除去、老人斑形成への影響

脳内A β 濃度の上昇やA β 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)。ApoE4型のヒトの脳ではA β 沈着が増強している原因として、アルツハイマー病病理の鍵分子であるA β とApoEは複合体を形成し、ApoE4の方がApoE3よりも結合速度が速く、長いインキューションによってApoE4の方が線維化A β を形成しやすいと報告された。しかし、一方でA β 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⁶⁾、結論は出ていない。また、脂質と結合した

ApoEと遊離したApoEではA β 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 β 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⁷⁾。これらの結果は、ApoE3はA β により強く結合して脂質複合体を作るためにHDL取り込みを介してA β を除去し、毒性の強いA β 重合体形成を防いでいることを示唆しているのかもしれない。

また、変異ヒトアミロイド前駆体蛋白質(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の解析から、脳内A β 沈着が劇的に減少することがわかった。このことから、ApoEはA β 沈着を促進する、あるいはA β 沈着に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欠損よりも更にA β 沈着を減少させ⁸⁾、しかもこの減少作用はApoE3>ApoE4であった。以上から、rodent ApoEは、A β 沈着を促進するが、ヒトのApoEはA β 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た。この違いは、rodent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。

b. ApoEとタウ蛋白あるいはミトコンドリア

ApoEとタウ蛋白との関連についての最初の報告は1994年になされ、ApoE3は、そのN末端側ドメインを介してタウ蛋白と結合しSDS抵抗性の複合体を形成するがApoE4は形成しないこと、タウのリン酸化はApoE3とタウの結合を阻害することが報告された。その後も神経原線維変化にApoEのC末端断片が蓄積するとの報告⁹⁾がなされている。

一方、ミトコンドリア障害は、アルツハイマー病脳に認められる障害の一つであり、特にApoE4型のヒトで報告されている。C末端が切断されたApoE(1-272)は、ミトコンドリアに局在し、その機能障害を引き起こすことが示されている⁹⁾。またApoE(1-272)のトランスジェ

ニックマウスではタウ蛋白のリン酸化亢進と神経原線維変化様の構造がみられ、学習記憶障害がみられた⁹⁾。C末端を切断する酵素は、神経細胞に特異的に発現し、またApoE4が切断を受けやすいことが示されており、ApoE4特異的にタウの変化とミトコンドリア障害ならびに学習記憶障害を引き起こすとしている。ApoE(1-272)分泌蛋白であるApoEがどのような機構で細胞質に移行しタウ蛋白やミトコンドリアと関係するかについての機構解明が必要である。

4. 認知能力とApoE

ApoE欠損マウスにヒトApoE3, ApoE4を発現したマウス(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ている。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という。また、ApoE欠損マウス脳でも加齢依存的な神経細胞変性がみられたというが、ApoE3はこれを抑制し、ApoE4は抑制しなかったという。更にApoE3, ApoE4のトランスジェニックマウスの解析においても、ApoE4型マウスではアルツハイマー病病理がないにもかかわらず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¹⁰⁾。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、上記がマウスのみみられることなのかヒトにも当てはまることか、更に加齢依存的・性差があるのか、またアルツハイマー病病理には関係しないのかあるいは増悪因子として働くのかなどについて検討する必要がある。もし、ApoEのみで認知機能にアイソフォーム依存的な違いを生じるとすれば、危険因子ApoE4の意義は神経機能の脆弱性を引き起こすことでアルツハイマー病発症の閾値を下げている可能性が出てくる。

5. 脳内コレステロール代謝とApoE

a. 脳内コレステロール代謝の特異性

更に、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蛋白が存在し、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蛋白が脳内に入れられないことを示している。

さて、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%にすぎないが、体全体の23%の非エステル化コレステロールを含む。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。神経系細胞構造の特徴は、神経細胞が莫大な膜面積を有する神経突起を有するという形態と、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。そのため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HDLを介するコレステロール輸送機構の果たす役割が大きい¹¹⁾。特に、シナプス形成・可塑性の維持にはHDLコレステロールの供給が必須であることが示されている。

b. 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一つが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の産生と供給をつかさどる鍵分子である。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著者らの研究から明らかになった^{12,13)}。現在、これらの分子機構の詳細について検討中であるが、分子間ならびに分子内の相互作用による構造の違いによって説明できるのではないかと考えられる。ApoEは、血液

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機能の中で何に注目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.

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³⁾。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²⁾。

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²⁾か、老年期に測定されたもの⁷⁾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⁸⁾。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、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¹⁶⁾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の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だろうか。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”ともいうべき予防・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。

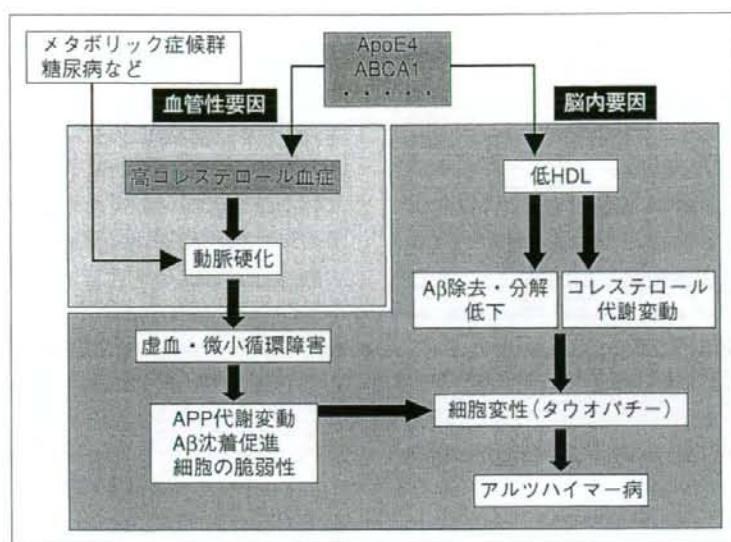


図1 体循環系と脳内で異なる脂質(コレステロール)代謝の意義(仮説)

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, Rousseau 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.

* * *

今月の主題 アルツハイマー病の最近の進歩

トピックス

コレステロール代謝とアルツハイマー病

道川 誠

臨 床 検 査

第52巻 第3号 別刷

2008年3月15日 発行

医学書院