

アルツハイマー病の分子病態とアミロイドβ蛋白

玉岡 晃

人間総合科学研究科教授

1. はじめに

2005年12月16日付けで、筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻神経病態医学分野（臨床医学系 神経内科）教授を拝命し、助教授より昇任いたしました。気分を新たに神経内科学教室の運営に取り組もうと思っておりました矢先に膠原病・アレルギー・リウマチ内科の住田孝之教授より「研究室だより」の執筆依頼があり、ひとつの区切りとして私のこれまでの主要な研究の歩みをアルツハイマー病（Alzheimer's disease ; AD）の生化学を中心に御紹介申し上げることに致しました。

2. 神経内科学とAD

私は1980年東京大学医学部を卒業し、2年間の内科研修の後、豊倉康夫教授（故人 東京大学名誉教授、東京都老人医療センター名誉院長）が主宰されていた東大神経内科に入局させていただきました。神経

内科は脳、小脳、脳幹、脊髄、末梢神経、神経・筋接合部、筋に至る大変広範な領域の病態に対して内科的に診療するとともに、そのような神経・筋疾患の研究や教育を行う学問分野であります。具体的には、脳炎、髄膜炎、脳血管障害、神経変性疾患（AD、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症等）、多発性硬化症、変形性脊椎症、末梢神経障害、筋ジストロフィー症、多発筋炎、等々極めて多数の多彩な疾患を対象としております。このような多種多様な神経・筋疾患を経験するために私は東大およびその関連病院で4年間の神経内科全般の研鑽を行ない、医学部を卒業した後6年間は臨床中心の生活を送っておりました。日本神経学会の専門医資格も取得し臨床修練も一段落した頃、当時の萬年 徹 東大神経内科教授よりお話をいただき、東京都老人総合研究所にて井原康夫博士（現 東大神経病理教授）の元でADの生化学的研究に従事する

ことになりました。高齢化社会を迎えて、
当時からADの病態解明は神経内科の領域
においても大きな課題であったわけです。

3. AD脳における異常構造物の蓄積

AD脳の病理学的な特徴は、まず肉眼的
には萎縮がみられることでありますが、組
織学的特徴は老人斑や神経原線維変化とい
う異常構造物が広範に認められることで
あります。

当時井原先生は神経原線維変化の構成成
分の同定に集中しておられ、微小管結合蛋
白の一つであるタウ蛋白が異常にリン酸化
され、ユビキチン化されていることをつき
とめられていました。私はもう一方の沈着
物である老人斑の構成成分を解析すること
になりましたが、当時はアミロイド β 蛋白
($A\beta$)がGlennierらにより報告されたばかり
であり、これが主要構成成分であるか否か
は未だ確立していませんでした。

4. 脳血管・老人斑アミロイドの構成成分 の解析

老人斑はコンゴレッド染色で染まり
重屈折性を有するアミロイドと呼ばれる細
線維の集合体ですが、同様の物質は
脳血管壁にも認められました。私はまず脳
血管アミロイドを精製し、それに対するポ
リクローナル抗体を作成し、それを用いた

脳の生化学的解析により、脳血管・老人斑
アミロイドがそれまで言われておりました
 $A\beta$ のみでなく、それ以外の成分も含むこ
とを間接的に証明いたしました。しかしな
がら、AD脳切片を蟻酸で処理すると極め
て多数の老人斑が抗 $A\beta$ 抗体で染め出され
ることがわかり、脳血管・老人斑の主要構
成成分は $A\beta$ であることは次第に明確な事
実となっていきました。その後私は井原先
生の紹介によりハーバード大学のセルコー
教授の元に留学し、引き続きADの研究に
従事しましたが、研究の中心は $A\beta$ に置く
ことにいたしました。まず $A\beta$ に対するモ
ノクローナル抗体の解析から、 $A\beta$ と解糖
系の重要な酵素でありますGAPDHが交差
反応性を有することを見出しました。

5. APPのプロセシング

ハーバード大学ではまた、 $A\beta$ 前駆体(APP)
のプロセシングに関する研究もおこないま
した。当初APPのプロセシングについては、
これを強制発現させた培養系を用いて調べ
られましたが、通常では $A\beta$ 部分の途中で
切断され、それよりN末側の大きな可溶性
APPが分泌され、C末側の10k蛋白が膜側に
残されることが明らかになりました。従っ
て正常状態では、 $A\beta$ は生成、沈着しないも
のとされてきました。では何故に $A\beta$ がAD
脳に沈着するかということが問題となって

くるわけですが、これに関しまして当時提唱されていたのが異常プロセッシング仮説でありました。即ち、正常では大部分の APP は A β の中ほどで切る α セクレターゼで分解され、A β は産生されませんが、AD では A β の N 末で切断する β セクレターゼや C 末で切断する γ セクレターゼによる異常な分解が生じ、A β が産生・沈着するものと考えられたわけでありました。

私はこうした想定の下に、まず A β 全長を含む APP のフラグメントの探索を行いました。まず脳血管を精製し、その脳血管画分をウェスタンで解析いたしますと脳血管、更にその膜画分に特異的に認められる 22kD の APP フラグメントの存在が明らかとなりました。種々の抗 APP 抗体による検討により、この 22kD 蛋白は A β の全長を含む APP の C 末端フラグメントであろうと考えられました。私が見いだした脳血管に特異的な 22kDa フラグメント以外にも、ほぼ同時期に他のグループからも、脳内に 19kDa や 12kDa の A β の全長を含む C 末端フラグメントが報告されました。しかしながら、残念なことにこうした A β 全長を含む APP の C 末端フラグメントの量は AD と正常対照脳との間で差がなく、AD における APP の異常プロセッシング仮説は少し下火となつてまいりました。

6. A β のヘテロな分子種

こうした状況下における A β 沈着機序の解明に関わる最初のブレイクスルーは、可溶性 A β の発見でありました。即ち、A β は正常代謝経路でも産生され、可溶性 A β として存在していることが APP を強制発現させた培養系を用いた実験により明らかにされたわけでありました。これによって可溶性 A β が如何にして不溶性 A β となって沈着していくのか、その量的、質的变化に興味の焦点が移されて参りました。ちょうどこのような時期に金澤一郎東大神経内科教授（現 国立精神神経センター総長）の御推挙により、1992 年に筑波大学神経内科講師として赴任することになりました。つくばの環境は自然が豊かでハーバードのあるボストンとも似ており、留学先からの直接の赴任でしたが、あまり違和感も無くスムーズに新しい生活に移行できたことを覚えております。講師時代は研究学園都市つくばの特性を生かした共同研究を行い、A β 分子種に関する研究をはじめとして大変有意義な成果を上げることが出来ました。

一口で A β と申しましてその分子種にはさまざまなものが報告されておりました。可溶性 A β としての髄液 A β では A β 1-40 などが主要分子種であり、不溶性 A β では、脳血管アミロイドとしては A β 1-40 や 1-42 が、老人斑アミロイドでは主として A β 1

—42が同定されてきました。

私は武田製薬の筑波研究所との共同研究により、AD脳より精製したA β のマススペクトロメトリーによる解析を行い、C末端はやはり40位と42位が主であり、N末端は1から11まで多彩で、3位や11位はパイログルタメート化していることを明らかに致しました。当初このようなA β 分子種の多様性に関しては、その意味づけが必ずしも明らかではありませんでしたが、合成A β ペプチドを用いた重合実験によってC末端が42で終わるA β 42が極めて重要な意義をもつことが1993年にマサチューセッツ工科大学の研究者により明らかにされました。

7. A β の重合核依存性重合モデル

即ちA β 42はA β 40に比べて極めて重合しやすく、一旦重合するとそれが核となってA β 42のみならずA β 40の凝集をも促進することが証明され、こうした実験事実を基にして、アルツハイマー病の発症機序に関して、Nucleation-dependent polymerization (重合核依存性重合モデル) 仮説、いわゆる seeding 仮説が提唱されました。正常ではわずかしかな存在しないA β 42が何らかの機序により増加し、これが契機となってアミロイド線維の沈着が進行する、というものであります。この様な仮説に基づき、その後A β 分子種の意義に関する研究を行い、多

くの知見を明らかにして参りました。

例えば、

- ・AD脳に最も早期に沈着する瀰慢性老人斑が主にA β 42から成ること、
 - ・ヒト脳においてもまずA β 42が蓄積し、その後A β 40の沈着が増加するという seeding 仮説が適用できること、
 - ・ADの遺伝的背景であるAPPやPS1変異、ダウン症候群、APOE- ϵ 4が、A β 分子種の沈着に影響すること、
 - ・ADの髄液ではA β 42が有意に低下すること、
 - ・ADの危険因子である慢性低還流や外傷が脳内A β の増加に作用すること、
- などであります。特に常染色体性優性遺伝で早期発症型の家族性ADの原因遺伝子であるAPPやPS1変異が凝集性の強いA β 42を増加させることを明らかにしたことは、A β 42の増加によってADの早期発症が促進される可能性を示唆するものであり、以下のアミロイド・カスケード仮説を支持する重要な根拠となりました。

8. ADのアミロイド・カスケード仮説

現在のところいくつかの知見によってA β のほうが神経原線維の構成成分であるタウ蛋白より、ADの発症機序においてより本質的で重要な位置をしめていると考えられております。即ち、A β 沈着の疾患特異

性、APP に点突然変異を有する常染色体性優性遺伝の家族性ADの存在、AD脳における最も初期の病変である瀰漫性老人斑がアミロイド線維を形成する前のAβからなること、重合したAβの神経毒性、などがあります。従いまして、現在のところ、AβはADとより強く関連し、タウは前頭側頭型認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺などでも同様な異常が認められるため認知症との関連はあるものと考えられておりますが、ADの病態における意義は二次的なものと見なされております。

図1のシェーマにありますようにADの発症機序は極めて複雑であり、ヘテロであると考えられますが、Aβ沈着→神経原線維形成→神経細胞脱落は共通経路だと考えられております。ADの遺伝的要因である

PS1、PS2、APPの変異やAPOE-ε4がAβの沈着に影響することや、虚血や外傷というADの危険因子もAβを増加することが明らかとなり、Aβ、特にAβ42のADの病態における意義が確立してきました。このようにAβをADの病態の上流に位置するものとしてとらえ、その後の病態を惹起する主要原因として重視する仮説はアミロイド・カスケード仮説と呼ばれております。

本年のNature genetics誌1月号に、フランスのグループより、APP遺伝子の重複により脳血管アミロイドを伴った早期発症型の家族性AD家系の報告がなされ(Nature genetics 38: 24-26,2006)、アミロイド・カスケード仮説は更なる強力なエビデンスを得るに至っております。

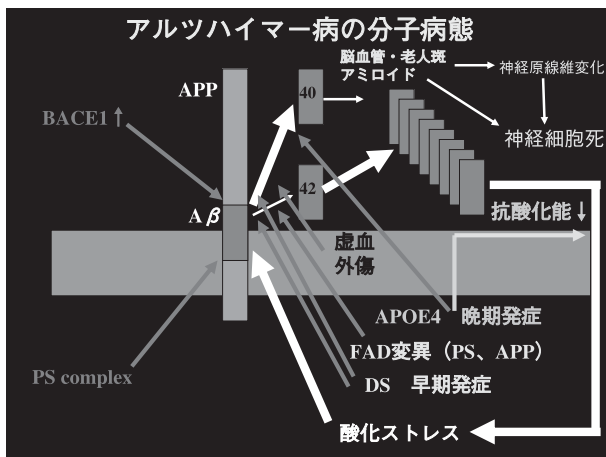


図1

9. アミロイド・カスケード仮説に基づいたADの根本的治療

現在、前記のような理由でアミロイド・カスケード仮説に基づいた治療法が最も根本的なものに近いと考えられています(図2)が、この内いくつかのテーマに関する私たちの知見を最後に紹介しておきたいと思えます。

A β 産生酵素の一つである β セクレターゼのBACE1がAD脳の残存神経細胞で増加していることを明らかにし、BACE1の阻害剤がADの治療薬としての可能性を有することを示唆致しました。また、A β 分解酵素の一つであると考えられているインスリン分解酵素がAD脳で減少していることを示し、この活性を刺激することがADの治療に繋がることを示しました。疫学的に非ステロイド系抗炎症剤NSAIDsを服用してい

る対象者にはADの罹患率が低いことが示されていましたが、私たちはNSAIDsのいくつかがA β の神経細胞毒性を緩和することを示しました。

今後アミロイド・カスケード仮説に則ったAD治療法の開発が更に進展すれば、これらのカクテル療法によってADの進行を抑制するばかりでなく、超早期診断が可能となった場合のハイリスクの対象者の発症を予防することも不可能ではないと考えられます。

10. 今後の展望—神経変性疾患の解明に向けて—

今後の展望といたしましては、ADの治療や予防の観点から、その危険因子の作用機序や、PS、A β 、タウのADのキーモレキュールといわれるものと神経細胞死との

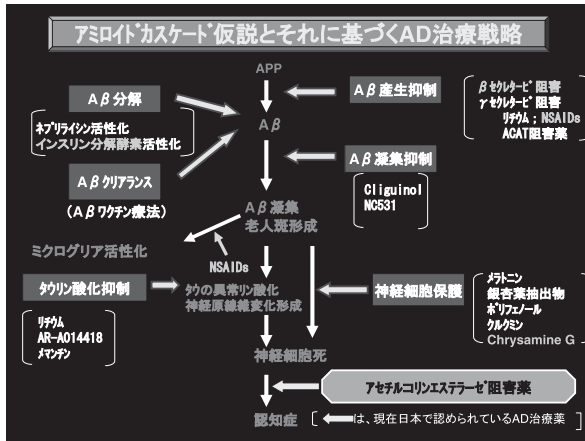


図2

関連などについての研究を推進していく必要があると思っております。また、キモレキュールのトランスジェニックやノックアウトマウスなどの発生日工学的手法も駆使して以上のことを *in vivo* で検証していきたいと思っております。

AD 以外に関しましては、神経内科の代表的な疾患であります、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症を中心に、これらがいずれも AD と同様に、孤発性と家族性が認められること、異常な沈着物質を有するものがあることから、AD で踏襲してまいりました手法を駆使して、家族性で認められた遺伝子異常や異常沈着物質の構成成分を手掛かりに、遺伝子と蛋白の両面からアプローチしていきたいと思っております。

以上のような研究面での分子病態の解析に加えて、私たち神経内科グループは、診療面では神経内科全般の疾患に対応するべく、平素から臨床の腕を磨くことに熱意をもって取り組んでおります。高齢化社会を迎え神経内科の疾患は益々増加し、神経内科医を求める職場の要望が多くて嬉しい悲鳴をあげております。茨城県神栖市で発覚した有機ヒ素中毒の問題では、率先して健診業務に携わり、環境省や県庁の保健・医療・福祉行政への惜しみない協力を行っております。

私たち筑波大学神経内科グループは、「分子から個体、社会へ」の視点を持って、「つくば研究学園都市から世界に向けて」発信することを目指して、更なる発展を遂げるべく邁進してまいりたいと思っております。
(たまおか あきら／神経内科学)