

アルツハイマー病の 病因と機序に関する 最新知見

K.イクバル氏

K.Iqbal

ニューヨーク州立大学教授
ニューヨーク州立精神遅滞基礎研究所
(IBR) 神経科学部長



きょうの講演の中で、アルツハイマー病の分子メカニズムについて最新知見がどのようなものか、またこの病気の治療の可能性について論じたいと思います。

ウィリアムズ先生がすでに指摘しているように、老人性痴呆症の約半数は純粋にアルツハイマー病であり、また15%から20%はアルツハイマー病と脳血管性痴呆といわれる多発梗塞性痴呆の重複で起こります。これらをあわせるとアルツハイマー病は老人性痴呆症の全体の4分の3を占めています。

アルツハイマー病は脳を襲い痴呆をもたらす進行性かつ退行性の病気で、記憶や思考や行動に障害が現れます。この病気は中度の物忘れから、錯乱、そして痴呆へとゆるやかに進行します。アルツハイマー病患者は脳内で主要な二つの組織病理学的病変が進行します。PHF（対のねじれ細線維）と称する神経原線維変化が神経内へ蓄積し、ベータアミロイドと呼ばれる蛋白質が細胞外へ蓄積します。ベータアミロイドはまた、異常蛋白を持つニューロンの突起で囲まれています。これらは、異常神経突起と言われるものです。

アルツハイマー病は基本的には代謝性の疾患です。代謝の異常が、この病気の原因と考えられるタウ蛋白の異常なリン酸化をもたらします。これがアルツハイマー病の主要な仮説の一つです。アルツハイマー病は高血圧、冠状動脈疾患、多発性梗塞性痴呆と同様、中高齢者の代謝性疾患であると私たちは考えています。これは遺伝的素因と一つ以上の環境的因子で生じます。これらの環境因子は現在のところ明らかになっていないことを指摘しておかなければなりません、アルミニウムが環境因子の一つであるとみられてはいないことは確かです。ウィリアムズ先生が指摘したように、WHOやCIBA財団シンポジウムからのここ30年間にわたるアルツハイマー病の基礎研究報告は、いまや神経科学の主要分野の一つとなっていますが、これらはアルミニウムがこの病気の危険因子である可能性が非常に低いものであることを示しています。生物学において、なにものをも完全に除外することはできません。私たちが語れるのは関連が証明された

もののみです。この点はウィリアムズ先生がしっかり検証しています。先生はアルミニウムがアルツハイマー病の危険因子である可能性は、落雷で死ぬ確率と同じ、百万に一つであることをわかりやすく説明しています。

アルツハイマー病は単一の病因で引き起こされるものではありません。ここ20年間、とりわけ最近の10年の研究で、ある遺伝子に変異があることがわかりました。たとえば、ベータアミロイド前駆体蛋白質遺伝子は染色体21上にあり、染色体14上のプレセニリン1(PS1)遺伝子、および染色体1上のプレセニリン2(PS2)がアルツハイマー病に関連します。ここで明確にしておくべきことは、こうした突然変異はアルツハイマー病の原因ではなく危険因子であるということです。なぜならまれな例ですが、変異がみられるのに発病しないケースがあるからです。こうした変異をもつ個人の発病確率が100%に近いとしても、原因であるとは言えません。したがって、このような変異はアルツハイマー病の原因ではなく危険因子と呼んでいます。さらにこのような遺伝的危険因子、すなわち突然変異はアルツハイマー病の全発症例の5%以下に過ぎません。言い換えれば、95%以上の症例はこの変異を伴いません。このように、アルツハイマー病の大多数の症例について、単独あるいは複数の病因の確かな性質はまだわかっていないのです。

それから別の遺伝子でコードされるAPOE（アポリポ蛋白）4と呼ばれる蛋白質があり、三つの対立形質E2、E3およびE4を持ちます。研究によりAPOE4は、とくに遅発性アルツハイマー病の危険因子であることがわかっています。一つあるいはそれ以上のAPOE4対立形質をもつ人は、アルツハイマー病を発病する危険が3.5倍です。

これら二つの蛋白質において、ユビキチンとアミロイド前駆体蛋白質に起きるフレームシフト変異もアルツハイマー病に関連していることが、オランダの研究グループにより最近明らかにされました。しかしこれらの研究はまだ他の独立研究機関によって再現されていません。すでに知られているこれらの遺伝子異常に加え、未知の遺伝的危険因子があると思われます。

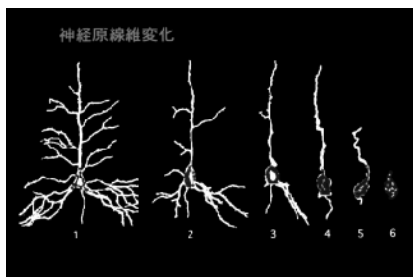


図1 神経原線維変化

アルツハイマー病の遺伝以外の危険因子で、最大のものは加齢であることは間違いありません。申し上げたとおり、この病気は中高年齢者の病気です。頭部の外傷もアルツハイマー病の高い発病率と関連があります。同様に、前の講演者が指摘した教育程度の低さと、性質のまだ明らかにされていない環境因子も、アルツハイマー病の危険因子に含まれます。

まとめますと、アルツハイマー病には二つの顕著な特徴的病変があり、それは脳内の細胞外へのベータアミロイドといわれる蛋白質の蓄積と、PHF（対のねじれ細線維）と称する神経原線維変化の神経への蓄積です。神経原線維変化はPHFからなり、PHFの主要蛋白質サブユニットは、異常にリン酸化されたタウ蛋白で、ここにいらっしゃるインゲ・グルンケ・イクバル氏により発見されたものです。

現在のところ、ベータアミロイド斑と神経原線維変化が直接に関係があるかどうかはわかっていません。これら二つの病変がアルツハイマー病において同時に起こるけれども、多くの証拠が二つが同時に起こる直接の関連はないことを示しています。さらに、ベータアミロイドのみで神経原線維変化がみられないと、アルツハイマー病の臨床症状は示しません。正常な高齢者においても、典型的なアルツハイマー病と同じ程度のベータアミロイド斑がみられることがあります。こういった人々はむしろ正常です。対照的に神経原線維変化のある患者は、痴呆症を示します。

この二つの病変、ベータアミロイド斑と神経原線維変化の蓄積にもかかわらず、脳の重さは約1,200gから800gへと三分の一が失われます。そして神経細胞の脱落だけでは、約400gという脳の重さの減少、脳の萎縮は説明できないのです。

ニューロン（神経細胞）の脱落に加えて広範囲の退行性の変質がみられ、そこではニューロンの細胞体のごくわずかの神経炎を起こした神経突起とともに存在していますが、ほとんどの軸索は失われています。アルツハイマー病患者の脳で起きているのは、タウ蛋白と呼ばれる正常な蛋白質の神経細胞内への沈着ですが、この蛋白

は異常にリン酸化され、蓄積し、ニューロンに対し毒性を持つようになります。この蛋白質がアルツハイマー病患者脳内の神経細胞に蓄積し、われわれが逆行性変性と呼ぶダイイングバック現象を起こします。すなわち脳の機能に必須の、神経細胞間のシナプスの連絡が失われ、ニューロンの分枝が脱落します。ニューロンがほとんどの軸索を失うと、細胞は物理的には存在するものの機能的には死んでいます。そのため、いつこの細胞が、私たちが「墓石」と呼ぶ死んだ原線維変化を後に残して死ぬかはそんなに重要ではありません。

剖検を行った脳組織から神経原線維変化を分離することは可能です。これは私の研究室で行ったもの（図1）で、この構造の分離に成功しました。ご覧のように典型的な細線維で、個々の構造は互いにねじれた二つの細線維からなるようにも、またときとしては単にねじれたリボンのようにもみえます。

1986年、私たちはタウと称する微小管に関連する蛋白質で構成される異常な原線維を見つけ、またアルツハイマー病脳のタウ蛋白質は過剰にリン酸化されていることを発見しました。正常な脳では、タウ蛋白は1分子あたり2から3個のリン酸基を持っていますが、アルツハイマー病の脳では、リン酸化が通常のタウ蛋白もあるけれども、正常脳の3から4倍のリン酸基をもつタウ蛋白が大半です。この正常と異常なタウ蛋白を比較したところ、アルツハイマー病脳で対照群と同程度に正常なタウがみられました。一方アルツハイマー病脳では、対照群と比較して非常に高い異常な過剰リン酸化タウがみられました。つまり総量にして3から4倍、あるいはそれ以上のタウ蛋白がありました。この増加分は、ほとんどすべてが異常に過剰リン酸化されたタウ蛋白でした。

タウはリン蛋白質で、正常なニューロンでは微小管に関連する重要な機能を果たします。私たちの脳が正常に働くためには、神経細胞の中に輸送機能がなくてはなりません。神経細胞には微小管と呼ばれる鉄道にあたる構造物があり、分子や細胞内小器官はこの微小管によって神経細胞間を輸送されます。この輸送には、正方向輸送と呼ばれる神経細胞から神経末梢への輸送と、逆方向

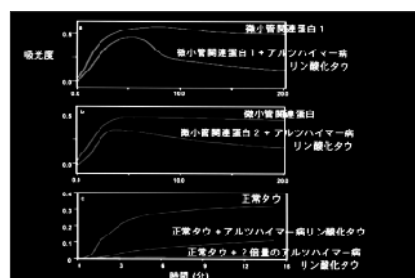


図2 微小管形成実験

輸送と呼ばれる神経末梢から細胞体への輸送の両方あり、微小管はこの輸送になくてはならないものです。タウ蛋白はこの鉄道路線、すなわち微小管の枕木の役割をします。タウ蛋白が正常に働くためには1分子に2あるいは3のリン酸基が必要です。タウ蛋白の生物学的活性は、細胞中でのリン酸化の程度で制御されます。アルツハイマー病では、タウ蛋白は過剰リン酸化状態となり1分子あたりおよそ8個ものリン酸をもち、鉄道の枕木の役割を果たしません。つまり、微小管による輸送システムが破壊されるのです。

蛋白質のリン酸化は、二つの酵素が制御しています。リン酸化タウをつくる蛋白質にリン酸基を付加する酵素群は、プロテインキナーゼと呼ばれます。蛋白質からリン酸基を取り去る酵素群は、プロテインフォスファターゼと呼ばれます。正常な神経細胞ではリン酸化と脱リン酸化は平衡していて、タウ蛋白は1分子あたり2あるいは3のリン酸基があります。この形でタウ蛋白は、微小管のサブユニット蛋白であるチューブリンの形成を促し、微小管を形成しその構造を維持します。

私たちはアルツハイマー病脳から、正常なタウと異常なタウを分離することに成功しました。アルツハイマー病脳から分離した正常なタウをチューブリンに加える *in vitro* 試験管内)での微小管形成試験を行い、微小管の形成に成功しました(図2)。このタウ蛋白を、チューブリンに加える前に脱リン酸化した場合は変化がみられませんでした。形成速度も、微小管の量も同じでした。同じアルツハイマー病脳から異常にリン酸化されたタウ蛋白を分離しチューブリンに加えても、微小管は形成されませんでした。しかし異常にリン酸化されたタウ蛋白をプロテインフォスファターゼで脱リン酸化すると、その生物学的活性を完全に正常に戻すことができました。これらのデータは、タウ蛋白が異常にリン酸化されるとその機能を失い、神経線維の退化に至ることを明確に示しました。もしタウ蛋白を脱リン酸化できれば、その生物学的機能を正常に戻すことができます。

自然界には常に、バックアップを行うシステムが存在し

ます。神経細胞の場合、タウ蛋白以外に二つの微小管に関連する蛋白質があり、同じ機能をもちます。これらの蛋白質はMAP1、MAP2と呼ばれています。タウで微小管が形成されるように、正常なMAP1、MAP2でも微小管が形成されます。アルツハイマー病脳から採取した、異常に過剰リン酸化したタウ蛋白を加えると、微小管の形成が阻害されることを示すことができます。さらに、私たちは正常タウの異常リン酸化タウへの結合は、飽和しえないことを発見しました。これはポリマーの形成では代表的な反応で、アルツハイマー病でまさに起っている神経原線維変化が形成される反応です。

まとめると、アルツハイマー病は家族性、孤発性を問わず、性質がまだよくわかっていない、ある形質導入の機序が関与しています。この形質導入の変化が蛋白質のリン酸化と脱リン酸化の不均衡を起こし、タウの過剰リン酸化という結果を招きます。過剰リン酸化したタウは、微小管関連蛋白質、すなわちタウ、MAP1、MAP2を封鎖し、微小管の分解を招きます。軸索フローと呼ばれる細胞内輸送には、微小管ネットワークが構造的に完全な状態であることが必要なので、微小管の分解は軸索フロー不全ひいては神経細胞がダイニングバック現象、つまり逆行変性に入っていきます。逆行変性の結果、知的機能に必須なシナプスが脱落し痴呆症が生じます。タウ、MAP1、MAP2封鎖の第二の副産物は、これらの蛋白質がPHFの神経原線維変化やストレートフィラメントといったポリマーを形成することです。この段階で蛋白質は、糖化と呼ばれる修飾を受けます。これは糖の付加であり、ユビキチンと呼ばれる細胞内の蛋白質破壊機構が異常な蛋白質を分解しようとし、しかし神経原線維変化はたいへん安定で分解しません。神経変性の最終的段階では、神経原線維変化のある細胞は完全に死にます。しかし本質的に今述べたように、この段階で神経細胞の機能は死んでいます。以上が私たちが神経原線維の変性の機序と考えているものです。

ここ数年アルツハイマー病の治療が試行されています。現在アルツハイマー病のある症状を軽減する薬がありま

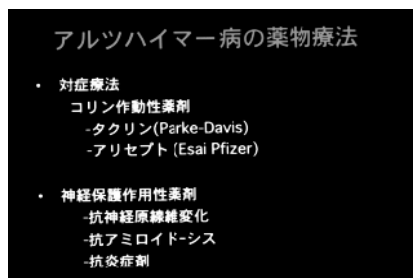


図3 アルツハイマー病の薬物療法

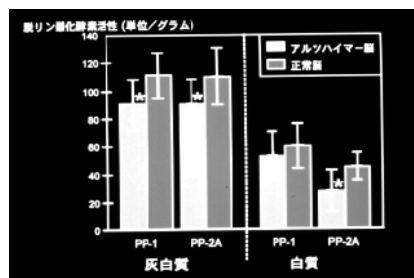


図4 脱リン酸化酵素活性の低下

す 図3)。これら是对症療法薬であり、現在アルツハイマー病の治療法はありません。市販されている二つの薬はコリン作用化合物で、神経伝達物質アセチルコリンのレベルを引き上げます。パークデービス社のタクリンと、エーザイファイザーのアリセプトです。タクリンが肝臓障害などの重大な副作用を持つので、アリセプトはその選択薬で、肝臓にダメージを与えません。しかしこれらの薬は対症薬で、治療薬ではありません。また、現在世界中の主な製薬会社が神経原線維の変性を阻止する薬の研究開発を進めています。何社かはベータアミロイド形成の阻止も研究しています。なんらかの理由で、ベータアミロイドが神経原線維の変性を促進したり起こしたりする場合、ベータアミロイドの抑制で神経原線維の変性を止め、病気を治療できるかもしれないという考え方です。第3群の薬は抗炎症剤です。アルツハイマー病脳で起きる神経原線維変性の二次的变化の一つは、炎症性の変性プロセスであるといわれています。抗炎症剤は、病気の進行を抑制するというアプローチです。

1993年と1995年に、私たちはタウ蛋白のリン酸化を調整しているプロテインフォスファターゼ活性が、アルツハイマー病脳では低化することを明らかにしました 図4)。アルツハイマー病脳の灰白質のタウフォスファターゼ活性は、対照と比べて20%も低下しています。一方その下の神経原線維変化のない白質では、タウフォスファターゼ活性に変化がありません。

私たちは、アルツハイマー病で活性が低化する具体的なプロテインフォスファターゼ発見に、一步を進めたこととなります。これらはプロテインフォスファターゼ2Aとプロテインフォスファターゼ1で、対照群との比較でアルツハイマー病脳では活性が低下しています。私たちは神経原線維変化をアルツハイマー病患者の剖検脳から分離し、試験管内でプロテインフォスファターゼ2Aあるいは2Bで45分から3時間、37度に保持すると、神経原線維変化が脱リンの結果分解し始めることを明らかにしました。脱リン酸化され、この処理でフリーになったタウ蛋白は、微小管構築を促進し生物学的に活性です。プロテインフォス

ファターゼ2Aによる神経原線維変化の脱リンは、アルツハイマー病脳では活性がありませんが、この生物学的活性を正常タウのレベルまで回復させることができます。私たちは、脱リン酸化したタウで微小管が形成されることを電子顕微鏡を使って確認しました。

私たちは、過剰リン酸化の原因の一つはプロテインフォスファターゼの活性の低下と考えています。それからまだ十分に立証されてはいませんが、プロテインキナーゼの増加もあるかもしれません。異常に過剰リン酸化したタウは、チューリンと相互作用しませんが、正常なタウや高分子量MAP蛋白のMAP1やMAP2を封鎖して微小管の解重合をもたらします。異常に過剰リン酸化したタウ自体、神経原線維変化になっていくのですが、重要なことは、それが軸索輸送の低下ひいては退行変性に結びつく、微小管の解重合をもたらすことです。もしタウプロテインフォスファターゼの活性をあげることができれば、タウの異常な過剰リン酸化とそれによる神経線維の変性を阻止することができます。私たちはこの面からアプローチしています。

最後に、本研究に携わった皆さまに謝意を表したいと思います。私が発表した研究は、私の研究室と本会にご出席のインゲ・ヴルンケ・イクバル氏の研究所の、非常に多数の若い優秀な研究者諸君によって進められたものであります。また本研究の一部は、武田先生の研究室との共同作業で行われたことを申し上げます。日本からの非常に熱意あふれる三人の科学者、工藤博士、竹林博士、田中博士が私たちの研究所の博士課程修了客員研修生として、ともに研究に携わりました。この方々への感謝とともに、皆様のご静聴に感謝いたします。ありがとうございました。

(司会) どうもありがとうございました。イクバル先生はタウのリン酸化やPHFの形成などの領域で世界をリードしている先生で、最近の研究についていくつかのことを教え

ていただきました。きょうのお話で強調されたところは、タウのリン酸化とともにマイクロチューブルを重合させるという機能が落ちるわけですが、タウのリン酸化によるマイクロチューブルのポリメライゼーションの能力低下は必ずしも非可逆性ではなくて、可逆性のものであるということです。また、タウがリン酸化される機構として、カイネースとホスファターゼとの両方の平衡作用が相まってアルツハイマー病の脳の中でタウのリン酸化が進んでいると思われませんが、実際にホスファターゼを加えることによってアルツハイマー病の脳中のADPタウの機能が回復してくるということを教えていただきました。それは今後の薬の開発や治療法の開発に随分役に立つだろうと思います。きょうのお話の中で先生が強調された部分は、アルツハイマー病における可逆性のプロセスというものが少しずつわかってきていて、代謝病としてのアルツハイマー病の一つの側面が少しずつわかってきたということです。イクバル先生の研究の一番新しい知見を教えていただいたわけですが、きょうの話の前半で、現在のところアルミニウムがアルツハイマー病の病理過程に直接関係しているという証拠はないということでした。むしろアルツハイマー病の病理については、代謝病としての側面から理解することが重要という、非常に有意義なお話でした。

