
アルツハイマー病と $A\beta$ 代謝

Alzheimer's disease and $A\beta$ metabolism

理化学研究所脳科学総合研究センター 神経蛋白制御研究チーム

岩田 修永* (副チームリーダー) 西道 隆臣* (チームリーダー)

はじめに

アミロイド β ペプチド ($A\beta$) の蓄積はアルツハイマー病 (AD) 脳で観察される様々な病理変化の上流に位置し、進行的な神経細胞の機能障害と脱落を起こす引き金になる。しかし、ADの大半を占める孤発性ADにおいて、何故 $A\beta$ が蓄積するのか、現時点では全く不明である。家族性ADと異なり、 $A\beta$ 合成の上昇が普遍的な現象として認められないことから、老化に伴う $A\beta$ 分解システムの低下が脳内 $A\beta$ レベルを上昇させ、蓄積の原因となる可能性が考えられる (図1)。しかしながら、脳内における $A\beta$ 分解システムの実体は未解明であったので、我々はこの分解システムを明らかにすることを試みた。一方、この分解システムが明らかになれば、これを正方向に制御することによって、脳内 $A\beta$ レベルを低下させる手立てになる。

1. 脳内 $A\beta$ 分解システム

$A\beta$ の分解メカニズムは、ラジオアイソトープで標識した $A\beta$ をラット・マウス脳内に注入し分解過程を解析する実験系と $A\beta$ 分解酵素の候補となるプロテアーゼ遺伝子のノックアウト動物の解析により明らかになり、主要 $A\beta$ 分解酵素としてネプリライシンが同定された¹⁾。ネプリライシン欠損マウス脳では、著しい $A\beta$ 分解活性の低下と変異型プレセニリン1を発現するマウス脳に匹敵する内在性 $A\beta$ レベルの上昇が認められた²⁾。

ネプリライシン欠損マウスではネプリライシン遺伝子発現レベルおよびネプリライシン活性に逆相関して脳内 $A\beta$ レベルが増加し、部分的なネプリライシンレベルの低下によっても $A\beta$ 蓄積の原因になりうることを示された。

2. ネプリライシンと AD 病理との関連性

AD罹患者数は加齢に伴って上昇すること、およびヒト正常脳でも脳内 $A\beta$ レベルは40歳前後から上昇し始め加齢と共にADレベルに近づくことから、加齢がADの最大の危険因子であることは議論の余地が無い。そこで、ネプリライシンの時・空間的発現レベルの変化とAD病理との関連性について検討した。先ず、海馬体でのネプリライシンの分布を免疫組織染色より解析したところ、ネプリライシンの局在は歯状回分子層および海馬網状分子層に強く、透明層、歯状回多形細胞層、そして歯状回顆粒細胞層や海馬錐体細胞層の周辺にも認められた³⁾。しかし、老齢マウス脳では歯状回外側分子層および多形細胞層、海馬CA3領域の透明層で局所的に著しい低下が観察された⁴⁾。歯状回外側分子層は、AD脳やFAD変異をもつAPP-トランスジェニックマウス脳で共通して $A\beta$ 蓄積が観察される部位で、また嗅内野からの投射を行う貫通路の終末部位でもある。このようにネプリライシンレベルの低下はAD脳で認められる神経回路の脆弱性と一致する。このように、ネプリライシンレベルの低下が老化に伴う $A\beta$ 蓄積の原因になる可能性が示唆された。一方、孤発

* Nobuhisa Iwata, Ph.D. (Deputy Laboratory Head), Takaomi C. Saido, Ph.D. (Laboratory Head): Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Brain Science Institute

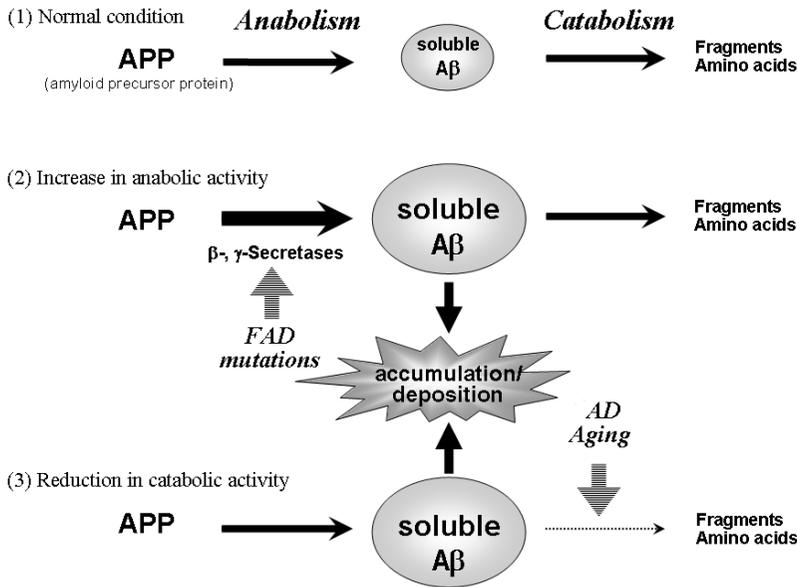


図1 脳内A β の代謝(産生・分解)過程と蓄積の関係

性AD患者で海馬や側頭葉の脳回で選択的にネプリライシン発現量および酵素含量の低下が報告され、ヒトの場合にもネプリライシンとAD発症との因果関係が示唆されている⁵⁾。

3. A β 分解システムのAD予防・治療への応用

最近我々は、初代培養神経細胞にネプリライシンを強制発現させると、細胞内外のA β が顕著に減少することを見出した⁶⁾。この結果はA β 分解システムの低下を抑制することや分解システムを操作して増強することが、加齢に伴うA β 蓄積を抑制し、本症の予防や治療に役立つ可能性を示す。

一方、好中球や線維芽細胞ではモルヒネやサブスタンス P によってネプリライシンレベルが上昇することが知られており、ネプリライシンの発現制御を行なうリガンド-レセプターシステムの存在が示唆される。神経ペプチドの分泌量や作用は自身に対するレセプターを介して制御されるので、ある神経ペプチドの場合ネプリライシンの発現制御を介したネガティブフィードバック機構が組み込まれている可能性がある。つまり、神経ペプチドのようなリガンドがレセプターを介してネプリライシン遺伝子のプロモーター部位に作用し発現制御を行なう、またはネプリライシ

ンの細胞膜への顕在化を促すように働きかけるとする考え方で、老化やADに向かう過程でリガンドになるべき神経ペプチドの産生が低下した場合(図2①)、それがネプリライシンの基質であれば、脳内の存在レベルを維持するためにネプリライシンの発現を抑制するというものである(図2②)。しかし、その場合A β の分解も低下するため蓄積が起こるのである(図2③)⁷⁾。神経ペプチドのリセプターはG蛋白質共役型であるので、将来的に薬理的に脳内A β 含量を制御できる可能が期待される。

おわりに

これまで脳内A β 量を低下させるための戦略として、A β の産生抑制ならびに分解促進、そして沈着抑制や沈着A β のクリアランスが標的とされてきた。分解システムに主要な役割を果たすネプリライシンを利用することは、上述のものとは異なる新しい標的である。孤発性AD脳でA β が蓄積する原因が実際にネプリライシン発現レベルの低下であるとしたら、低下したものを正常値に戻し異常に蓄積したものを積極的に生体内から排除することは治療戦略として妥当であると筆者らは考えている。

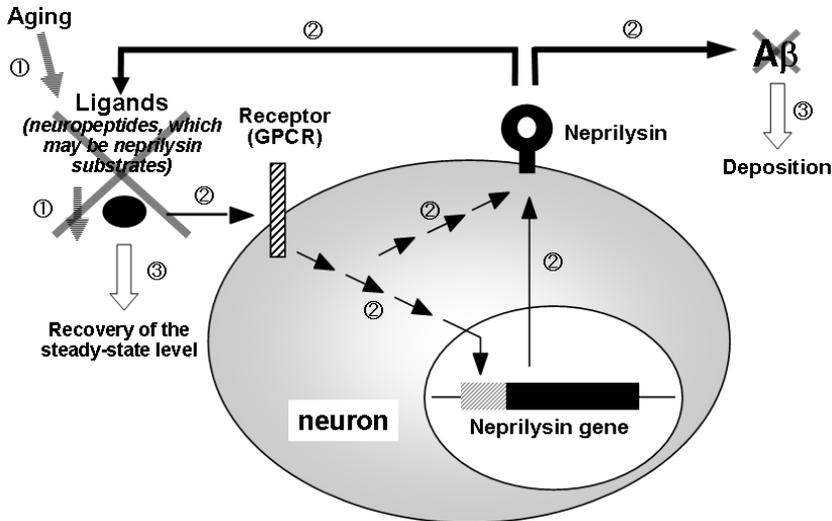


図2 リガンド-レセプターシステムを介した A β の代謝調節機構

謝辞

脳内 A β の定量に際し、高感度で特異的な ELISA キットをご提供頂きました武田薬品工業にお礼申し上げます。

参考文献

- 1) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al: Identification of the major A β 1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: suppression leads to biochemical and pathological deposition. *Nature Med* 6:143-150, 2000
- 2) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al: Metabolic regulation of brain A β by neprilysin *Science* 292:1550-1552, 2001
- 3) Fukami S, Watanabe K, Iwata N, et al: A β -degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse brain: synaptic and axonal localization inversely correlating with A β pathology. *Neurosci Res* 43:39-56, 2002
- 4) Iwata N, Takaki Y, Fukami S, et al: Region-specific reduction of A β -degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse hippocampus upon aging. *J Neurosci Res* 70:493-500, 2002
- 5) Yasojima K, Akiyama H, McGeer EG, et al: Reduced neprilysin in high plaque areas of Alzheimer brain: a possible relationship to deficient degradation of β -amyloid peptide. *Neurosci Lett* 297:97-100, 2001
- 6) Hama E, Shirotani K, Masumoto H, et al: Clearance of extracellular and cell-associated amyloid β peptide through viral expression of neprilysin in primary neurons. *J. Biochem.* 130:721-726, 2001
- 7) Saito T, Takaki Y, Iwata N, et al: SAGE KE (Science, online) <http://sageke.sciencemag.org/cgi/content/full/sageke;2003/3/pe1>

この論文は、平成15年11月15日(土) 第15回東北老年期痴呆研究会で発表された内容です。