
アルツハイマー病研究

～この10年の進歩～

Advances in Alzheimer's disease in these ten years

東京大学・大学院医学系研究科・神経病理学

井原 康夫*

はじめに

今から10年前は、1994年。第1, 14染色体と連鎖する家系の解析がすすみ、もう presenilin がクローニングされる前夜である。すでに、87年に β -amyloid protein precursor (APP) はクローニングされており¹⁾、APPのバイオロジーが盛んに研究されていたが、アルツハイマー病発症と関係したためばしい知見は得られていなかった。この沈滞ムードを打破したのが、91年における APP (V717I) に連鎖する家族性アルツハイマー病 (familial Alzheimer's disease; FAD) の発見である²⁾。Mann によって、amyloid β -protein ($A\beta$) の沈着がタウよりも先におこることは、各年齢の Down 症脳の検索で確立していた³⁾。この観察をもとに、APP との連鎖を発見した Hardy はアミロイドカスケード仮説を定式化した⁴⁾。ようやく FAD は、同じ一つの遺伝子の異常で起こるのではないらしいことが急速に受け入れられて、第1, 14染色体と連鎖する家系解析が注目を集め、この1, 2年でこれらの原因遺伝子も positional cloning されるのではないかとの見通しが広まった。93年には、第19染色体にマップされる APOE という感受性遺伝子が同定され (もったもかなりの懐疑をもって迎えられたが)⁵⁾、人種差をこえて通用する非常に強力な危険因子らしいことが分かりかけていた。

Genetics の勝利から治療法の開発へ

それから今日 (2004年) に至るまで、アルツハイマー病 (AD) 研究において数多くの重要な発見がされた。今の時点で考えると、90年代は、genetics の見事な勝利といってよいだろう。95年には、第14, 1染色体上のそれぞれ presenilin 1, 2 が原因遺伝子として同定された^{6), 7)}。バイオロジーの分野では、 $A\beta$ 40, $A\beta$ 42 の分離⁸⁾、APP, presenilin 変異による $A\beta$ 42 の産生の増加⁹⁾、 γ secretase が実は prsenilin であること¹⁰⁾、frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) の原因遺伝子がタウであること¹¹⁾、などがアルツハイマー病研究の歴史に残る大きな発見であろう。

アミロイドカスケード仮説にのっとれば、 $A\beta$ の沈着自体がそれ以降の事象、すなわち、神経原線維変化、神経細胞脱落、痴呆のすべてをひきおこす。 $A\beta$ の沈着を阻止できたら根本的な治療法となるのではないかという考えが製薬会社に浸透したのは当然であろう。アミロイドカスケード仮説にもとづいた薬物の開発はなかなか進まなかったが、この5年で急速に臨床応用の気配が見えてきた。99年、Schenk は、ワクチン療法を発表し、治療の先駆けをした¹²⁾。彼は、 β アミロイドに対する抗体のごく一部が (血液脳関門を通過して) 脳内に入って脳内の老人斑に結合し、ミクロ

* Yasuo Ihara: Department of Neuropathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
現) 同志社大学生命医科学部神経病理学/教授

グリアの貪食作用を活性化すれば、老人斑のアミロイドを取り除くことが出来るのではないかと考えた。彼は、PDAPP mice (V717F変異を有するヒトAPPを過剰発現する) という transgenic mice に A β 42 を注射した。この mice は、通常で4ヶ月にて老人斑が出現するが、ワクチンを投与すると、老人斑は全く見られないという驚くべき発見をした。その後、phase 2 まで治療がすすんだが、ワクチンを投与された患者の約5%に脳炎様症状が出現することがわかり、現在中断されている。

治療薬として現在注目されている抗炎症剤は、70年代の、関節リウマチの患者にアルツハイマー病が少ないという臨床的な観察に由来する。アルツハイマー病脳では老人斑の周囲に特殊な慢性炎症が存在し、それが神経細胞死の進展を早めているとする推測である。この仮説にもとづいて transgenic mice に NASIDs (non-steroidal anti-inflammatory drug) が投与され、投与群において老人斑の量が抑制されることが判明した。ここでも思いがけない発見がされた。一部の NSAIDs の作用として抗炎症作用の他に、A β 40 の産生は阻害しないが、A β 42 の産生を特異的に阻害する(代償的に A β 38 が増加する)ことが分かったのである¹³⁾。さらに、この阻害作用は、Notch の切断には全く影響を与えない、すなわち通常の γ 阻害剤とは異なる作用機序である。さらに Cox (cyclooxygenase) 1/2 knock-out cell でも同様な作用が確かめられ、A β 42 産生の抑制作用は抗炎症作用と切り離すことが原理的に可能であることが明らかになった。このラインに沿って現在臨床治療が進められている。

おわりに—今後の10年

94年に於いて、とても想像がつかない進歩がこの10年アルツハイマー病の各分野に於いて見られた。同様に考えれば、これから10年何が発見されるか(現時点でははかりかねるが)楽しみである。すべての分野で進歩すると考えられるが、とくに、selective A β 42 suppression のパラダイムのもと、治療薬開発の分野では研究が活潑に行われ、10年後には有望な新薬が市場に出回っていることと思われる。

文献

- 1) Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al: The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325: 733-736, 1987
- 2) Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlihan H, et al: Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the β -amyloid precursor protein gene, *Nature* 353: 844-846, 1991
- 3) Mann DM, Esiri MM: The site of the earliest lesions of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 318: 789-790, 1988
- 4) Hardy JA, Higgins GA: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256: 184-185, 1992
- 5) Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter EJ, et al: Increased amyloid β -peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 9649-9653, 1993
- 6) Sherrington R, Rogaev E, Liang Y, et al: Cloning of a gene bearing missense mutations in early onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375: 754-760, 1995
- 7) Rogave EI, Sherrington R, Rogaeva E, et al: Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a novel gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's Disease type 3 gene. *Nature* 376: 775-778, 1995
- 8) Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, et al: Visualization of A β 42(43) and A β 40 in senile plaques with end-specific A β monoclonals: evidence that an initially deposited species is A β 42(43). *Neuron* 13: 45-53, 1994
- 9) Suzuki N, Cheung TT, Cai XD, et al: An increased percentage of long amyloid β protein secreted by familial amyloid β protein precursor (β APP717) mutants, *Science* 264: 1336-1340, 1994
- 10) Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL, et al: Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required

- for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. *Nature* 398:513-517, 1999
- 11) Hutton M, Kendon CL, Rizzu P, et al: Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 393: 702-705, 1998
- 12) Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al: Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400: 173-177, 1999
- 13) Weggen S, Eriksen JL, Das P, et al: A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A β 42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 414: 212-216, 2001
- この論文は、平成16年7月24日(土) 第18回老年期痴呆研究会 (中央) で発表された内容です。