
アルツハイマー病： 分子病態と治療戦略

Alzheimer's disease: molecular pathophysiology and therapeutic strategies

筑波大学医学医療系神経内科学／教授

玉岡 晃*

1. はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は認知症の原因の中で最も頻度が高い疾患である。ADの主要な神経病理学的特徴は海馬や新皮質に広範にみられる神経細胞脱落と老人斑や神経原線維変化の存在である。神経細胞脱落はコリン作動性ニューロンの集まりであるマイネルトの基底核でも顕著であり、AD脳ではアセチルコリンの減少が認められる。また、アミロイドβ蛋白 (amyloid β protein: Aβ) は老人斑の、タウ蛋白 (以下、タウ) は神経原線維変化のそれぞれ主要構成成分であり、これらの異常沈着物質がシナプス障害や神経細胞死、さらには脳萎縮に関連するものと考えられている。ADの病態仮説には多くのものが存在するが、ADの病理学的変化に関連した主要な病態仮説は、「コリン仮説」、「アミロイド仮説」、「タウ仮説」である。現在ADの治療薬として認可されているもののうちコリンエステラーゼ阻害薬は「コリン仮説」を基盤にしたものであるが、「アミロイド仮説」や「タウ仮説」に基づいて、様々な疾患修飾薬が開発されつつある。本稿では、酸化ストレスやβセクレターゼ、即ちBACE1 (β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1) に関する我々の知見を含めて、ADの分子病態とそれに基づく治療戦略について紹介する。

2. ADの分子病態

1) アミロイド・カスケードと疾患修飾薬の開発

先行研究により、Aβの脳内沈着はADの発症機序

においてタウよりも上流に位置し、ADの病因により密接に関連した現象であろうと推測されており、AD発症機構に関してアミロイド・カスケード仮説¹⁾が提唱されてきた。これを基盤とした疾患修飾薬としては、βセクレターゼ阻害薬、γセクレターゼ阻害薬、αセクレターゼやAβ分解酵素の活性化、Aβ免疫療法、Aβ凝集阻害薬、抗炎症薬、神経細胞保護薬などの開発が進められてきた (図1)。また、老人斑などとして沈着した高度に重合したAβではなく、少量が重合したAβオリゴマーが主要な病因関連物質と考えられており、これに対する治療 (Aβオリゴマー特異的モノクローナル抗体など) にも注目が集められている。一方、最近の分子イメージングの進歩により、AβとタウはそれぞれADの診断マーカー、症状進行マーカーとしての意義を有することが明らかとなっており、抗タウ療法の重要性も再認識されている。

我々の研究でも、AD脳における残存神経細胞におけるBACE1の発現は対照脳より増加しており、βセクレターゼ阻害剤がADの病態抑制のために有用であることが示唆されている²⁾。また、ADの細胞モデルを用いて、Aβオリゴマーによる刺激を加えると、細胞障害性の変化とともに神経突起部でのBACE1レベルの増加が認められることが示され³⁾ (図2)、Aβオリゴマーにより更に多くのAβが産生されるようになる悪循環メカニズムが形成されることが推測されている。

* Akira Tamaoka: Professor, Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

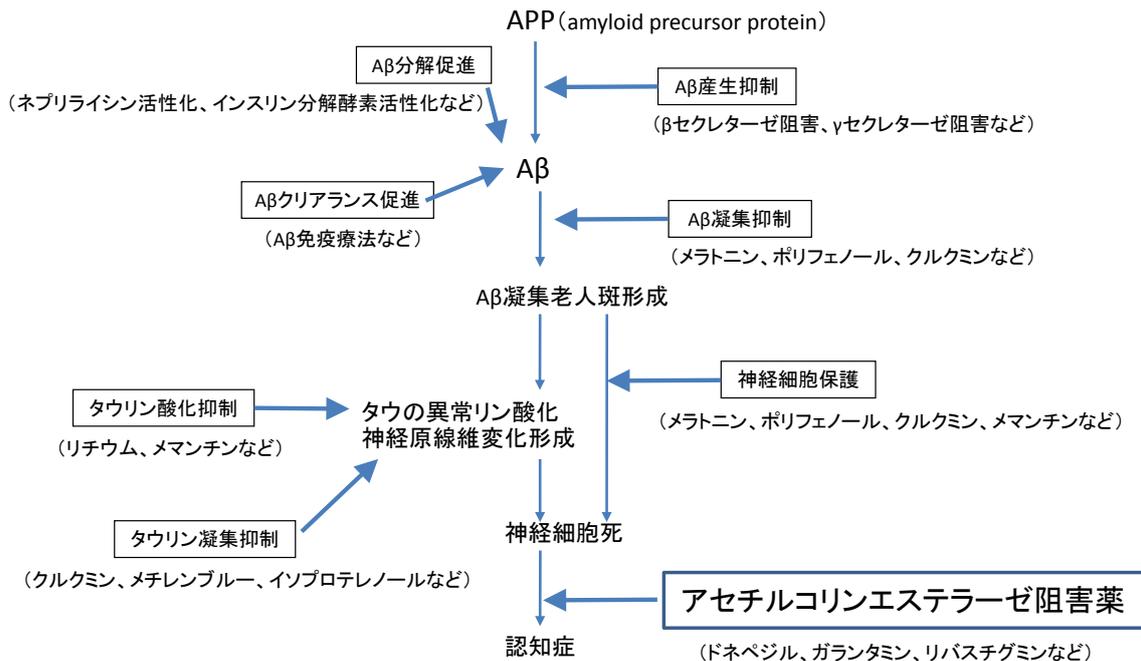


図1 アミロイドカスケード仮説とそれに基づくAD治療戦略

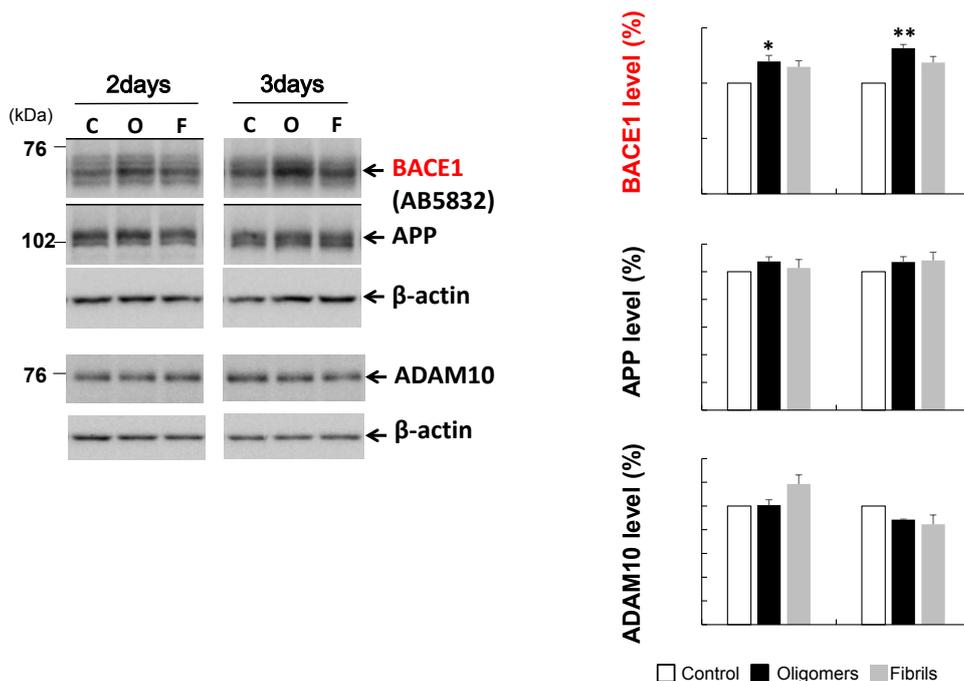


図2 Aβ処理によるBACE1蛋白量の変化(文献³⁾より改変して引用)

BACE1蛋白量は、Day2, Day3ともにAβオリゴマー処理を行った細胞では、処理2日後、3日後ともにコントロールと比較して20-30%程度の有意なBACE1蛋白量の増加がみられた。Fibril処理でもBACE1蛋白量が増加したが、その変化はオリゴマーと比較し軽微であった。一方、APPおよびαセクレターゼであるADAM10はAβ処理により有意な変化は認められなかった。

2) Aβの毒性発現機序

Aβのオリゴマーはその大きさにより、各種分子種に分類されており、何れのオリゴマーがADの病因となっているかについては未だ議論があるが、Aβ

の毒性が作用する主要な標的はシナプス、特にシナプス後部であると考えられている。Aβの毒性により、シナプスや棘突起が脱落し、長期抑制が誘導され、長期増強が障害される。シナプス後部でAβの毒性

を仲介する受容体としては、プリオン蛋白、 $\alpha 7$ -ニコチン受容体、代謝型グルタミン酸受容体、NMDA型グルタミン酸受容体などが挙げられている。特にNMDA受容体の過剰刺激による興奮毒性は、 $A\beta$ の神経毒性の中心的役割を果たしているものと考えられており（「グルタミン酸神経毒仮説」）、メマンチンの有効性を支持する理論的背景となっている。

また、AD脳においては脂質、蛋白、核酸の酸化障害が認められ、ADの病態において酸化ストレスが注目されてきたことに加えて、酸化刺激によって *in vitro* で細胞内 $A\beta$ 、特に $A\beta 42$ の増加が報告されており、ADの危険因子であるApoEのisoform依存的な抗酸化作用が関与する可能性も示唆されている^{4,5)}。これらの知見より、酸化ストレスがADの病態カスケードのかなり上流において重要な意義を有する可能性が推測されている。また、ミトコンドリア内での $A\beta$ の産生は否定的であったが⁶⁾、Glu-22、Asp-23付近にターン構造を有する $A\beta$ の毒性コンホマー（生理的にはGly-25、Ser-26付近でターンする非毒性コンホマーが優位）の存在が示されており、この毒性コンホマーはMet-35のラジカル形成能を増強することから、酸化ストレスの観点からも注目されている。著者らの検討では、 $A\beta$ の産生に関与する γ -セクレターゼの構成成分であるプレセニリン1が酸化ストレスにより増加しており⁷⁾、酸化ストレスがアミロイド・カスケード仮説の悪循環に関与する可能性が考えられる。また、活性酸素を除去可能なニトロキシラジカル（TEMPO）を担持したポリマーナノ粒子が、ADモデルマウス（Tg2576）脳の $A\beta$ 沈着を抑制し、認知機能の低下を軽減することが明らかにされ⁸⁾、抗酸化薬のAD治療薬としての可能性が示唆された。

3) $A\beta$ -タウ相関

$A\beta$ とタウの相関の少なくとも一部は間接的なものであり、 $A\beta$ が蛋白キナーゼの活性化を介して、タウの過剰リン酸化を誘発する可能性が示唆されている。一方、 $A\beta$ とタウの相関には直接的なものも明らかにされており、 $A\beta$ はタウと結合し、*in vitro*で低濃度の $A\beta$ オリゴマーによってタウのオリゴマー化が誘発される。これらの知見は、*in vivo*において $A\beta$ オリゴマーがタウのオリゴマー化の端緒となる核を形成し、一旦重合したタウは自己増殖的に、 $A\beta$ の追加なしに重合していく可能性を示唆するものと考えられる。このことは $A\beta$ を標的とする治療薬が現在のところ失敗に終わっている原因を説明出来る事象かも知れない。即ち、 $A\beta$ 標的薬の治験対象のAD患

者はタウ病理が既に進行し、 $A\beta$ 非依存的にタウが自己重合している状態と考えられる。ラットの初代培養神経細胞に $A\beta$ オリゴマーの添加によって生じた変化（タウのリン酸化、カスパーゼ3の活性化、 β カテニンの異常変化）が、 $A\beta$ オリゴマーの除去によって回復することが示されており⁹⁾、可及的早期に抗 $A\beta$ 療法が行われれば、ADの病態が回復する可能性が予測される。

タウがアミロイド・カスケードの中で占める位置に関しては未だ確立しておらず、タウがADの病態の主役であるのか、 $A\beta$ の毒性を仲介するのか、単なる随伴症状であるのかは今後の課題である。 $A\beta$ とタウの何れかを病態の主役と考えるかによって、それぞれ「アミロイド仮説」、「タウ仮説」と呼ぶようになってきている。 $A\beta$ もタウも別々の機序で毒性を発揮しうるが、両者の関係については以下の可能性、即ち、① $A\beta$ によるタウ病理の促進、②タウによる $A\beta$ 毒性の仲介、③ $A\beta$ とタウの毒性の相乗作用が示唆されている。

3. ADの治療戦略

ADの今後の薬物療法としては、 $A\beta$ 産生酵素阻害薬、 $A\beta$ 重合阻止薬、 $A\beta$ ワクチン療法、抗 $A\beta$ 抗体療法などのアミロイド・カスケード仮説に基づく抗 $A\beta$ 療法及び抗タウ免疫療法やタウのリン酸化や凝集の抑制薬などの抗タウ療法がADの疾患修飾薬として期待が持たれている。最近、凝集した $A\beta$ を選択的に標的とするヒトモノクローナル抗体aducanumabをADの前駆症状の見られる患者あるいは軽度のADの患者に月1回の静脈内注入を1年間続けると、投与量および投与期間に依存的に脳内 $A\beta$ が減少することが示された。また、これにより臨床的に認知機能低下が抑制されることも証明された¹⁰⁾。今後早期ないし超早期のADに対する抗 $A\beta$ 療法の有用性が確立されれば、 $A\beta$ の低下作用が証明されているスタチン¹¹⁾もADの有望な治療薬となる可能性が示唆される（図3）。スタチンは既存薬であるため、drug repositioningという面からも重要な戦略となる可能性がある。タウの凝集抑制作用が示されたイソプロテレノール¹²⁾も同様な意味で重要である。

4. おわりに

ADでは、脳の病理学的変化の時系列から、 $A\beta$ がまず凝集・蓄積し、その後タウの凝集・蓄積を経て、シナプス変性や神経細胞死が生じ、認知症をきたすというアミロイド・カスケード仮説が広く信奉され

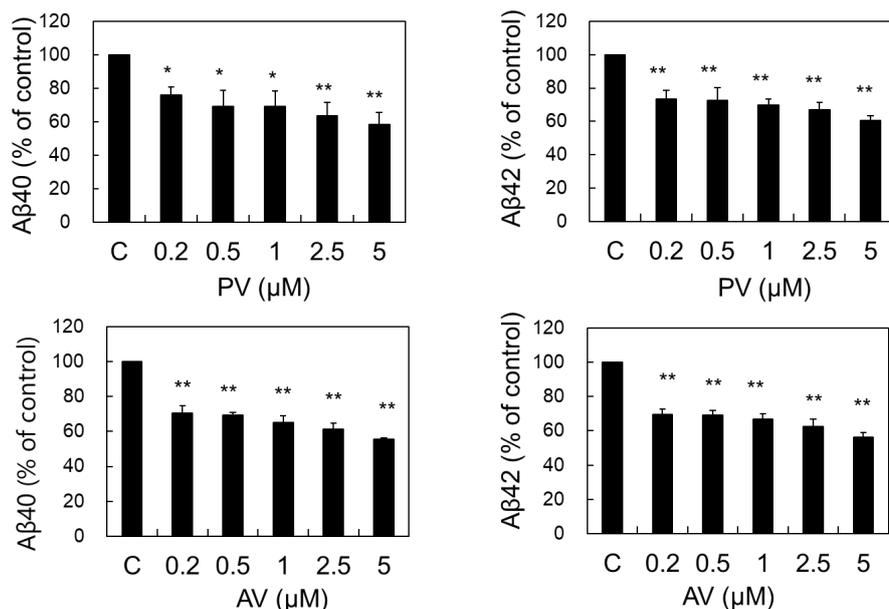


図3 スタチンによるAβの変化(文献¹⁰⁾より改変して引用)

プラバスタチン(PV)、アトルバスタチン(AV)を0-5μMの異なる濃度で4日間処理した。PVはAβ40、42とも低濃度では軽度の低下、高濃度ではさらに強く低下し、PV5μMではコントロールに比べて40%程度の低下を認めた。AVも、PVと同様に、濃度依存的にAβ分泌レベルの低下を認めた。

てきたが、分子イメージングを含むバイオマーカーの進歩により、AβはADの診断に、タウはADの症状や進行度に相関することが明らかにされてきた。現在、ADの治療薬として認可されているものは、「コリン仮説」に基づくコリンエステラーゼ阻害薬や「グルタミン酸神経毒仮説」に基づくNMDA受容体拮抗薬であるが、今後の疾患修飾薬を目指して、抗Aβ薬や抗タウ薬の開発が進められている。また、スタチンやイソプロテレノール関連のdrug repositioningも期待されている。一方、酸化ストレスに関連して、活性酸素を除去可能なニトロキシラジカル(TEMPO)を担持したポリマーナノ粒子の有効性が、ADモデルマウスにて明らかにされており、抗酸化薬の可能性も示唆されている。ADの疾患修飾薬の有効性は、その使用される時期に依存するものと考えられ、今後はADの早期ないし前駆期、あるいはそれ以前の介入が課題となる。

引用文献

- Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256:184-5, 1992
- Harada H, Tamaoka A, Ishii K, Shoji S, Kametani F, Saito Y, Murayama S. Beta-site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) is increased in

- remaining neurons in Alzheimer's disease brains. *J Neurosci Res* 54(1): 24-29, 2006
- Mamada N, Tanokashira D, Hosaka A, Kametani F, Tamaoka A, Araki W. Amyloid β-protein oligomers upregulate the β-secretase, BACE1, through a post-translational mechanism involving its altered subcellular distribution in neurons. *Mol Brain* 8(1):73. doi: 10.1186/s13041-015-0163-5. 2015
- Tamaoka A, Miyatake F, Matsuno S, Ishii K, Nagase S, Sahara N, Ono S, Mori H, Wakabayashi K, Tsuji S, Takahashi H, and Shoji S: Apolipoprotein E allele-dependent antioxidant activity in brains with Alzheimer's disease. *Neurology* 54(12): 2319-2321, 2000
- Persson T, Lattanzio F, Calvo-Garrido J, Rimondini R, Rubio-Rodrigo M, Sundström E, Maioli S, Sandebring-Matton A, Cedazo-Minguez Á. Apolipoprotein E4 elicits lysosomal cathepsin D release, decreased thioredoxin-1 levels, and apoptosis. *J Alzheimers Dis* 56(2):601-607, 2017
- Mamada N, Tanokashira D, Ishii K, Tamaoka A, Araki W. Mitochondria are devoid of amyloid β-protein (Aβ)-producing secretases: Evidence for unlikely occurrence within mitochondria of Aβ generation from amyloid precursor protein. *Biochem*

- Biophys Res Commun. 486(2):321-328, 2017
- 7) Oda A, Tamaoka A, Araki W. Oxidative stress up-regulates presenilin 1 in lipid rafts in neuronal cells. *J Neurosci Res.* 85(5):1137-45, 2010
- 8) Boonruamkaew P, Chonpathompikunlert P, Vong LB, Sakaue S, Tomidokoro Y, Ishii K, Tamaoka A, Nagasaki Y. Chronic treatment with a smart antioxidative nanoparticle for inhibition of amyloid plaque propagation in Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 7(1):3785, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-03411-7.
- 9) Tanokashira D, Mamada N, Yamamoto F, Taniguchi K, Tamaoka A, Lakshmana MK, Araki W. The neurotoxicity of amyloid β -protein oligomers is reversible in a primary neuron model. *Mol Brain.* 10(1):4, 2017. doi: 10.1186/s13041-016-0284-5.
- 10) Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O'Gorman J, Qian F, Arastu M, Li M, Chollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch RM, Sandrock A. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 537:50-56, 2016
- 11) Hosaka A, Araki W, Oda A, Tomidokoro Y, Tamaoka A: Statins reduce amyloid β -peptide production by modulating amyloid precursor protein maturation and phosphorylation through a cholesterol-independent mechanism in cultured neurons. *Neurochem Res.* 38: 589-600, 2013
- 12) Soeda Y, Yoshikawa M, Almeida OF, Sumioka A, Maeda S, Osada H, Kondoh Y, Saito A, Miyasaka T, Kimura T, Suzuki M, Koyama H, Yoshiike Y, Sugimoto H, Ihara Y, Takashima A. Toxic tau oligomer formation blocked by capping of cysteine residues with 1,2-dihydroxybenzene groups. *Nat Commun* 6:10216, 2015. doi:10.1038/ncomms10216.
- この論文は、平成 29 年 10 月 21 日（土）第 22 回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。