

総説

アルツハイマー病の分子機構

Molecular mechanism of Alzheimer s disease

中村 美砂¹⁾、久利 彩子¹⁾、大田喜一郎²⁾

要約：光学顕微鏡レベルでのアルツハイマー病 (Alzheimer s disease ; AD) の病理学的変化として3つ挙げることができる。一つは老人斑、二つ目は神経原線維変化、三つ目は神経細胞の脱落である。家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として、主にアミロイド前駆体タンパク質 (APP)、プレセニリン (PS) が知られている。老人斑はAPPが切断されてできる β アミロイド ($A\beta$) が沈着したものである。APP遺伝子の変異は、この $A\beta$ の相対的産生量を増加させることと、より凝集性が高いタイプの $A\beta_{42}$ の産生量を増加させる。また、PS変異は $A\beta_{42}$ の産生量を増加させる。さらにAPP遺伝子変異やPS変異とタウタンパクが相互作用することで神経原線維変化や神経細胞の脱落を引き起こすことが明らかとなった。本稿では、ADの病理学的特徴とこれらの遺伝子の分子機構について概説した。

Key Words：アルツハイマー病、アミロイド前駆体タンパク質、プレセニリン、老人斑、神経原線維変化、遺伝子

はじめに

近年、感染症の研究やガン研究の進展によって我々人類はこれまでにない長寿を得ることに成功してきた。2050年には日本人の平均寿命は91歳になると予想されている。アルツハイマー病 (Alzheimer s disease ; AD) は、認知症の約半分を占めると考えられており、高齢化社会において、重要な課題となる病気の一つである。ADは、40歳代あたりからアミロイドが脳に蓄

積し始め、やがて神経原線維変化をもたらし、それがひどくなるとはじめて臨床的にADと診断される。ADは、優性遺伝する“家族性アルツハイマー病” (familial Alzheimer s disease ; FAD) (全体の5~10%を占める)と、そうではない“孤発性 (散発性)アルツハイマー病” (sporadic Alzheimer s disease ; SAD) (全体の約90%を占める)の2つに分類される。家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として、主にアミロイド前駆体タンパク質 (APP)、プレセニリン (PS) が知られている。本稿では、ADにおけるこれらの遺伝子の機能と病態との関係について概説する。

Misa Nakamura

大阪河 リハビリテーション大学

リハビリテーション学部 理学療法学専攻

E-mail : nakamuram@kawasakigakuen.ac.jp

1) リハビリテーション学部 理学療法学専攻

2) リハビリテーション学部 作業療法学専攻

1. アミロイド前駆体タンパク質 (amyloid precursor protein APP)

(1) APP遺伝子

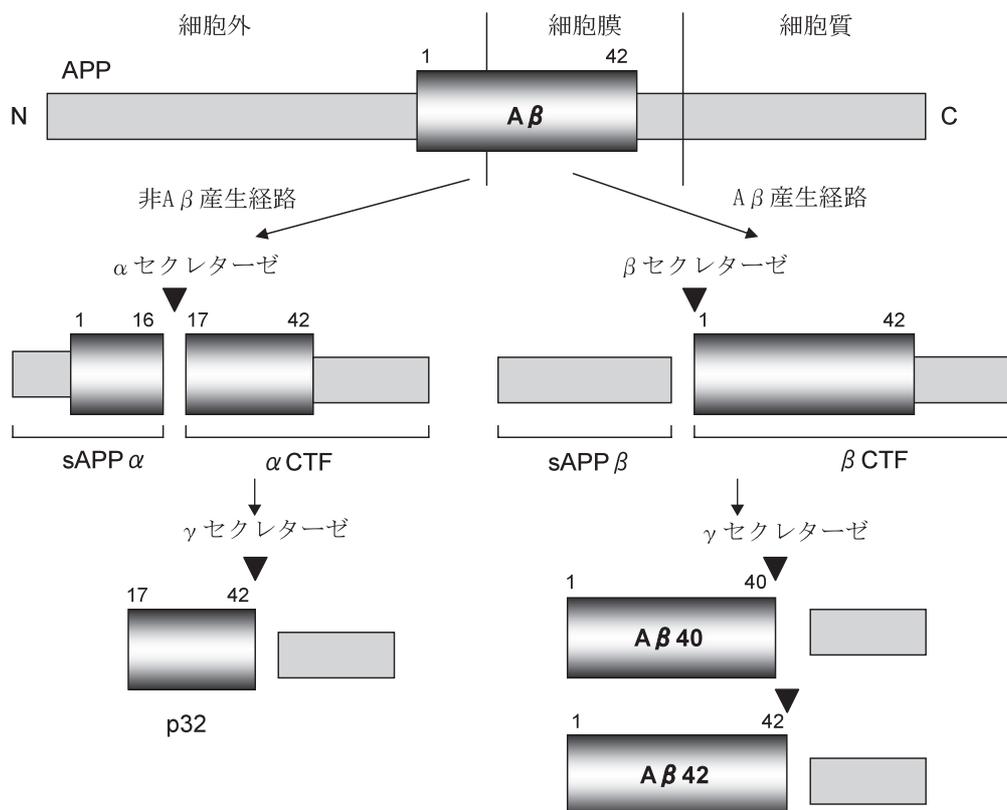


図1. APPからAβ産生経路 (文献4を一部改変)

神経変性疾患であるADにおける特徴的な病理学的所見としてまず、老人斑アミロイドと神経原線維変化が挙げられる。老人斑の構成成分はβアミロイド (Aβ) が主体である。1984年、85年にアミロイドのアミノ酸配列が報告され、最大770個のアミノ酸からなる前駆体であるAPPからプロセッシングを受け、Aβが産生されることが明らかとなった^{1),2)}。APP遺伝子は21番染色体長腕21q21に位置し、約300kbのアミノ酸をコードし、18個のエクソンを有する³⁾。選択的スプライシングにより3種類のアイソフォーム (APP770, APP751, APP695) があり、脳では主にAPP695が優位に発現している。APPは生体内では中枢神経以外にも広く発現しており、APP自体の詳細な機能については不明な点が多い。図1に示すように、APPからAβ産生経路については2通りの代謝経路が存在する。Aβを産生しない非Aβ産生経路とAβを産生するAβ

産生経路である。非Aβ産生経路では、APPはαセクレターゼにより切断を受ける。Aβ産生経路では、βセクレターゼによって切断されて生じるβCTFがγセクレターゼによる切断を受けてAβが産生される。γセクレターゼによるβCTFの切断部位は複数報告されているが、主には40残基をもつAβ40と42残基をもつAβ42が産生される⁴⁾。

(2) APP遺伝子異常

1991年Goateらのグループは早発型FAD16家系を調査し、2家系にAPPミスセンス変異 (V717I) が存在することを報告した⁵⁾。その後、カナダ⁶⁾、日本⁷⁾、イタリア⁸⁾で報告が相次ぎ、人種を超えAPPがFADの原因遺伝子であると考えられるようになった。現在のところ約20か所以上もの点突然変異が報告されている。APPの遺伝子変異は老人斑の構成成分となるAβの配

列の前後に存在する。A β アミノ酸配列のアミノ末端の側の変異はスウェーデン型⁹⁾と呼ばれ、カルボキシル末端側の変異はロンドン型¹⁰⁾と呼ばれている。A β はC末端の切断部位の違いによってA β 40(40アミノ酸)とそれより2アミノ酸カルボキシル末側で切断されるA β 42が存在する。A β 42のC末端側の2アミノ酸は疎水残基であるためA β 40よりも凝集性が高く、AD患者の脳内でもA β 42がまず沈着する。つまり、A β はADにのみ認められるペプチドではなく、正常な状態でも恒常的に産生されているが、A β 42単独、あるいはA β 40を含めた総A β 産生量の増加がFADに共通して認められる現象である。ロンドン型の場合A β 42の増大が引き起こされる。またスウェーデン型の場合A β 40とA β 42の両方の増大を引き起こすことが、培養細胞にそれぞれの変異APPを遺伝子導入することによって明らかにされている。スウェーデン型の場合は β セクレターゼ(BACE)によって切断されやすい変異であり、ロンドン型は γ セクレターゼと呼ばれる分解酵素によってA β 42を切断する部位が切れやすくなっていると考えられている。A β 42の存在比はA β 40の約1/10だがA β 40に比べて疎水性が高く凝集しやすいことが知られている。In vitroの実験ではA β 40をインキュベーションしても凝集を起こさないが、そこにA β 42を添加するとそれが核となってA β 40の凝集を引き起こす。すなわち、ロンドン型、スウェーデン型の変異はA β 42の増大を引き起こし凝集したA β となり、ADの一つの病理像である老人斑形成を促進すると考えることが出来る。このことから、A β がADの原因であるとするアミロイド仮説が提唱されるようになった。APP遺伝子変異には、その他A β アミノ酸配列内部の変異やAPP遺伝子重複が報告されている。

以上より、APP遺伝子変異のもたらす効果は以下のようにまとめられる。1) β セクレターゼによる切断の増加あるいは α セクレターゼに

よる切断の減少により、A β の産生量が増加する。

2) A β のC末端外側、 γ セクレターゼ切断部位近傍の変異により凝集性の高いA β 42が増加する。一方、正常に産生されるA β の代謝、分解過程を担うネプリライシンという酵素が発見された¹¹⁾。実際にネプリライシンはAD患者で低下している。ネプリライシンの発現はソマトスタチンにより制御されており、加齢に伴うソマトスタチンの発現量の低下を抑制することにより、ADの予防、治療が可能なのではないかと期待されている¹²⁾。

2. プレセニリン (presenilin PS)

(1) PS遺伝子

プレセニリンには1 (presenilin-1; PS1)と2 (presenilin-2; PS2)がある。PS1は、1995年に常染色体優性遺伝によって早期に発症するFADの原因遺伝子としてポジショナルクローニングにより同定された¹³⁾。さらにPS1の相同性を手がかりに1番染色体上の遺伝子座にマップされるPS2の変異がHenniga German家系の原因であることが明らかとなった¹⁴⁾。PS1は14番染色体、PS2は1番染色体に位置する。全長はほぼ47kDのタンパク質であるが、合成されると直ぐに限定分解を受け28kDのN末フラグメントとC末フラグメントとして存在する。ヒトPS1, PS2はそれぞれ476, 448個のアミノ酸からなるタンパク質をコードしており、ともに複数の疎水性領域を有し細胞膜を6~8回貫通する構造をとる膜タンパクで、小胞体やゴルジ装置に主に分布することが明らかとなっている。PSはCa漏出チャネルの形成以外は、他のタンパク質との結合によって機能を獲得する場合が多い。その中でも特にnicastrin、APH-1 (anterior pharynx defective-1)、Pen-2 (presenilin enhancer-2)といったタンパク質と結合して γ セクレターゼ複合体として働く¹⁵⁾。この場合、PSはアスパラギン酸プロテアーゼとしての触媒中心として働く。 γ

セクレターゼによる膜内切断はAPPやNotchをはじめ多くのI型膜タンパク質を基質とすることが報告され、かつ各基質の関わるシグナル伝達に重要な影響を及ぼすことが判明されてきた。すなわち、 γ セクレターゼにより切断されて遊離した細胞内ドメインは核に移行し、他のタンパク質とともにシグナル伝達系に入り、遺伝子転写を調節すると考えられている。実際に γ セクレターゼによって切断されたAPP断片がEGF(epidermal growth factor)受容体の発現誘導に関与することが指摘されている。また、PS1のノックアウトマウスは胎生期ないしは生後早期に死に至る¹⁶⁾。一方、PS2ノックアウトマウスでは明らかな異常が認められない。

PSは γ セクレターゼ複合体の核形成の他、Notchシグナリングにおいて、Notchの細胞内ドメインを切断するプロテアーゼとして働いていることも指摘されていることから、神経系の発達に必要であると同時に神経の正常機能におい

て重要であると考えられている。事実、PS1、PS2ダブルノックアウトマウスでは γ セクレターゼ活性、Notch切断活性いずれも消失することが示されている¹⁷⁾。

(2) PS変異と γ セクレターゼ

現在までにPS1には162種類、PS2には10種類のFAD原因変異が報告されている¹⁸⁾。AD患者の脳に沈着する $A\beta$ はその前駆体であるAPPから β セクレターゼおよび γ セクレターゼと呼ばれるプロテアーゼ群によって切り出されてくるが、PSはその γ セクレターゼの活性本体であると考えられている。PSに異常が起こると、 γ セクレターゼによるAPPの切断位置が2アミノ酸だけC末側にシフトし、正常ではあまり産生されない長い $A\beta_{42}$ が産生されるようになる。この $A\beta$ ($A\beta_{42}$)は正常の $A\beta$ ($A\beta_{40}$)よりも凝集しやすく脳に沈着しやすい。つまりPS変異がFADで共通する変異効果として、 γ セクレター

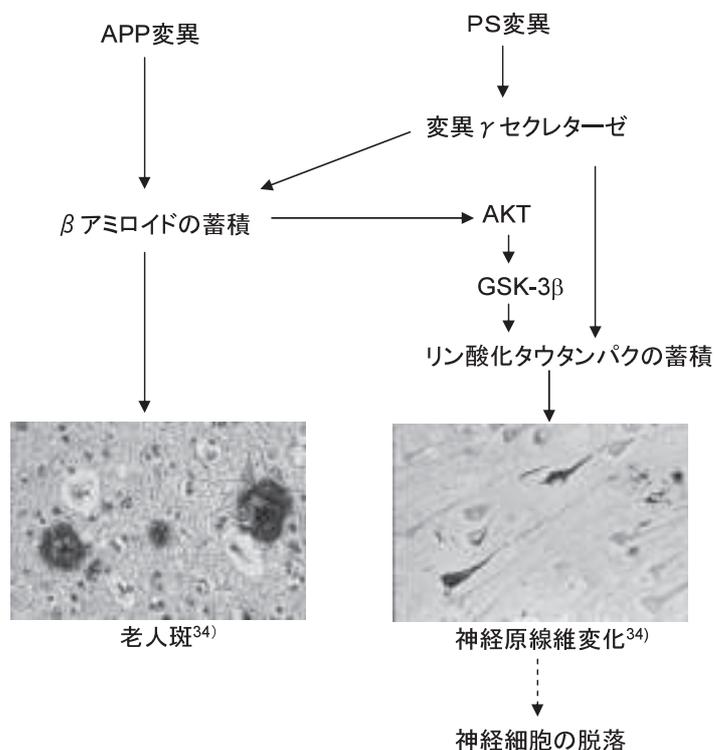


図2. ADの形態変化と遺伝子異常との関係

ゼ活性を修飾しA β の生成を1.5から5倍程度に増加させる¹⁹⁾。

以上述べたA β 42の増加はPS変異による異常機能獲得 (gain-of-abberant function) と考えられている。しかしながら、A β 42は不完全な活性をもつ γ セクレターゼによって生成される可能性が指摘されてきた。また、基質となるI型膜タンパク質の細胞内ドメインの遊離を指標に見ると、多くのFADにおける変異PSは低活性を示す。また、中枢神経のPS1の発現をノックアウトすると神経変性が起こることも報告されている。したがって、PS変異により γ セクレターゼの低活性が起こり、その結果多くの基質の切断不全によるシグナル伝達障害や細胞機能異常が病態に関与する可能性も考えられる。

3. タウタンパク

神経原線維変化を持つ神経細胞は、嗜銀性の線維状封入体であるneurofibrillary tangle (NFT) とneuropil thread (NT) が蓄積している。この神経原線維変化を持つ神経細胞は、時間経過とともにタンパク質分解酵素で分解され、不溶性になったNFTだけがghost tangleとして存在する。NFTやNTを電子顕微鏡で観察するとこれらがpaired helical filament (PHF) と呼ばれる特徴的な線維から構成されていると考えられている。PHFは直径が10nmで、80nmの周期でくびれと膨らみを繰り返しているリボン状の線維である。このPHFの生化学的解析の結果、PHFは過剰にリン酸化された微小管結合タンパク質タウが β -sheet構造を持つ線維状になった集合体であることが明らかとなった²⁰⁾。ADにおける神経脱落部位では神経原線維変化が見られる。神経原線維変化をもつ神経細胞の数と脱落した神経細胞の数は正の相関があり、神経細胞の脱落は神経原線維変化形成の数倍の速度で引き起こされる。特にAD患者の脳の上側頭回では、神経細胞の脱落数が神経原線維変化の数を5-7倍上

回っていることが報告されている²¹⁾。神経細胞死と神経原線維変化の機構にタウタンパクがリン酸化などの修飾によりタウの機能に障害が起こることが関係していることが言われている。ADにおけるタウリン酸化は、主にグリコーゲンシンターセキナーゼ3 (GSK-3) とサイクリン依存性キナーゼ5 (CDK-5) によって誘導され、これにプロテインキナーゼPKAとPKCが付加的な役割を果たすと考えられている。A β 蓄積がかなりの神経毒性効果を引き起こし、その結果Akt (PKB)/GSK3 β 経路の活性化などキナーゼの活性化、カルシウムホメオスタシスの損失が起こると言われている²²⁾⁻²⁶⁾。以上をまとめると、過剰にリン酸化したタウが脱離することで微小管は不安定になり、細胞骨格の破壊または重合して最終的にはADの特徴であるPHFやNFTのような神経原線維変化を引き起こすと考えられる。

一方、前出の変異PS1間で老人斑、神経原線維変化を比較した報告では興味深い結果が示されている。PS1変異A群 (M139V, I143F, G209V, R269H, E280A) とB群 (E120D, E120K, A260V, exon 10欠失) で老人斑の数には有意な差は見られなかったが、神経原線維変化を持つ神経細胞の1年間あたりの増大数と神経細胞の脱落速度はA群の方がB群にくらべて有意に増大を示した²⁷⁾。すなわち、PS1変異によるAD発症においてPS1はA β 42の増大だけではなく神経原線維変化形成機構にも関与していることが考えられた。PS1の抗体を用いてAD患者の脳を染色すると神経原線維変化にPS1の免疫反応が観察される。すなわち、神経原線維変化を起こしている神経細胞ではPS1の蓄積も起きていること、PS1が蓄積すると神経原線維変化が起きることが予測される。

高島らは、PS1がタウとGSK-3 β に結合していることを報告した²⁸⁾。PS1のタウ結合部位は250-298であり、この部分には多くの遺伝子異

常が報告されている。遺伝子異常があるとPS1とGSK-3 β の結合が3倍強くなり、タウの異常リン酸化が増加する。この結果からPS1がGSK-3 β によるタウリン酸化をコントロールしていることが示唆される。ADの病理学的変化とAPPおよびPS変異さらにタウタンパクとの関係を図2に示した。

培養細胞にA β の前駆体であるAPPとPS2を同時にトランスフェクトするなどの従来のin vitroの実験に加えて、最近ではターゲット遺伝子のトランスジェニックやノックアウトの手法を用いたin vivoの実験がAD研究に最新の情報を提供している。HolcombらはPS1とAPPの両者の変異遺伝子をもつトランスジェニックマウスの作成に成功し、このマウスの大脳皮質や海馬に多数の線維化したアミロイドを検出した²⁹⁾。さらに、この二重遺伝子導入マウスでは認知機能の低下も観察されることを示すなど、ADあるいはFADの動物モデルも臨床像を反映する有用なものにまで発展してきている。

以上、APP遺伝子とPS遺伝子を中心にADの発症に関係する分子機構について概説したが、その他、FADではアポリポタンパクE(APOE)遺伝子の ϵ 4アレルの頻度が高いことが報告されている³⁰⁾。これは孤発性ADや脳血管壁のA β 沈着が見られるアミロイドアンギオパチー(CAA)でも多く見られ、遺伝的危険因子として広く認められている^{31),32)}。今後これらの遺伝子機能のさらなる解析や他の遺伝子の探索などによりADの原因解明が進むことで、治療や予防へつながることが期待される。

〔参考文献〕

- 1) Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984; 120:885-890.
- 2) Masters CL, Multhaup G, Simms G, et al. Neuronal origin of a cerebral amyloid: neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease contain the same protein as the amyloid of plaque cores and blood vessels. *EMBO J.* 1985; 4:2757-2763.
- 3) Korenberg JR, Pulst SM, Neve RL, West R. The Alzheimer amyloid precursor protein maps to human chromosome 21 bands q21.105-q21.05. *Genomics.* 1989; 5:124-127.
- 4) 柳下聡介、石浦章一 アミロイド前駆体蛋白質の分子生物学. *日本臨床*2008, 増刊号66:45-51.
- 5) Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature.* 1991; 349:704-706.
- 6) Karlinsky H, Vaula G, Haines JL, et al. Molecular and prospective phenotypic characterization of a pedigree with familial Alzheimer's disease and a missense mutation in codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Neurology.* 1992; 42:1445-1453.
- 7) Yoshioka K, Miki T, Katsuya T, et al. The 717Val---Ile substitution in amyloid precursor protein is associated with familial Alzheimer's disease regardless of ethnic groups. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991; 178:1141-1146.
- 8) Sorbi S, Nacmias B, Mortilla M, et al. Molecular genetics of Alzheimer's disease in Italian families. *Neurochem Int.* 1994; 25:81-84.
- 9) Mullan M, Crawford F, Axelman K, et al. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of beta-amyloid. *Nat Genet.* 1992; 1:345-347.
- 10) Theuns J, Marjaux E, Vandenbulcke M, et al. Alzheimer dementia caused by a novel mutation located in the APP C-terminal intracytosolic fragment. *Hum Mutat.* 2006; 27:888-896.
- 11) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al. Identification of the major Abeta1-42- degrading catabolic pathway in brain parenchyma: suppression leads to biochemical

- and pathological deposition. *Nat Med.* 2000; 6:143-150.
- 12) Saito T, Iwata N, Tsubuki S, et al. Somatostatin regulates brain amyloid beta peptide A β 42 through modulation of proteolytic degradation. *Nat Med.* 2005; 11:434-439.
 - 13) Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature.* 1995;375:754-760.
 - 14) Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science.* 1995; 269:973-977.
 - 15) Koo EH, Kopan R Potential role of presenilin-regulated signaling pathways in sporadic neurodegeneration. *Nat Med.* 2004;10:Suppl:S26-33.
 - 16) Wong PC, Zheng H, Chen H, et al. Presenilin 1 is required for Notch1 and Dll1 expression in the paraxial mesoderm. *Nature.* 1997; 15:2881292.
 - 17) Maraver A, Tadokoro CE, Badura ML, et al. Effect of presenilins in the apoptosis of thymocytes and homeostasis of CD8+ T cells. *Blood.* 2007; 1:3218-3225.
 - 18) 西村正樹 プレセニリン. *日本臨床*2008, 増刊号66:144-149
 - 19) Borchelt DR, Thinakaran G, Eckman CB, et al. Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate A β 1-42/1-40 ratio in vitro and in vivo. *Neuron.* 1996;17:1005-1013.
 - 20) 高島明彦 神経原線維変化と痴呆, 第125回日本医学会シンポジウム 記録集 アルツハイマー病 2003, 40-44.
 - 21) Gomez-Isla T, Hollister R, West H, et al. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1997; 41:17-24.
 - 22) Selkoe DJ Cell biology of protein misfolding: the examples of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Nat Cell Biol.* 2004; 6:1054-1061.
 - 23) Lee HG, Perry G, Moreira PI, et al. Tau phosphorylation in Alzheimer's disease: pathogen or protector? *Trends Mol Med.* 2005; 11:164-169.
 - 24) Ryder JW, Bassel-Duby R, Olson EN, Zierath JR. Skeletal muscle reprogramming by activation of calcineurin improves insulin action on metabolic pathways. *J Biol Chem.* 2003; 278:44298-44304.
 - 25) Cedazo-Medez A, Popescu BO, Blanco-Millan JM, et al. Apolipoprotein E and beta-amyloid (1-42) regulation of glycogen synthase kinase-3 β . *J Neurochem.* 2003; 87:1152-1164.
 - 26) Pei JJ, Khatoon S, An WL, et al. Role of protein kinase B in Alzheimer's neurofibrillary pathology. *Acta Neuropathol.* 2003; 105:381-392.
 - 27) Gomez-Isla T, Growdon WB, McNamara MJ, et al. The impact of different presenilin 1 and presenilin 2 mutations on amyloid deposition, neurofibrillary changes and neuronal loss in the familial Alzheimer's disease brain: evidence for other phenotype-modifying factors. *Brain.* 1999; 122:1709-1719.
 - 28) Takashima A, Murayama M, Murayama O, et al. Presenilin 1 associates with glycogen synthase kinase-3 β and its substrate tau. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95:9637-9641.
 - 29) Holcomb L, Gordon MN, McGowan E, et al. Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nat Med.* 1998; 4:97-100.
 - 30) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90:1977-1981.
 - 31) Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, et al. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet.* 1993; 342:697-699.
 - 32) Fryer JD, Simmons K, Parsadanian M, et al. Human

apolipoprotein E4 alters the amyloid-beta 40:42 ratio and promotes the formation of cerebral amyloid angiopathy in an amyloid precursor protein transgenic model. *J Neurosci.* 2005; 25:2803-2810.

- 33) 社団法人日本病理学会教育委員会編集 病理各論
コア画像

<http://jsp.umin.ac.jp/corepictures2007/intro/index.html>