

アルツハイマー病—病態から治療へ—

京都大学大学院医学研究科・臨床神経学

下濱 俊

1．はじめに

アルツハイマー病は、初老期以降に潜行性に発症し、緩徐に進行する痴呆を特徴とする神経変性疾患である。1906年にLois Alzheimerが、高度の痴呆を呈する56歳の女性例を初めて報告した。その後約1世紀を経ようとしている今日、アルツハイマー病の研究は精力的に行われ、様々な成果をあげている。しかし確実に効果の得られる治療法・予防法は未だ確立されていないのが現実である。看護に大きな負担をかける痴呆は医学的のみならず社会的にも重要な問題であり、アルツハイマー病の克服は急速に高齢化していく現代社会の緊急課題である。

アルツハイマー病は進行性の痴呆を主症状とするが、病理学的特徴として老人斑、神経原線維変化が脳内に多数みられること、ニューロンの脱落による脳萎縮が認められることがあげられる。これまでのアルツハイマー病に関する研究と治療がどのような観点からなされてきたかを整理し、今後のアルツハイマー病に対する治療法・予防法について考えたい。

2．コリン仮説

神経伝達物質の研究が盛んに行われるようになった1970年代後半に入ってアルツハイマー病患者脳大脳皮質において正常対照群に比してChAT活性が低下していることが発見された。また、このアルツハイマー病患者の大脳皮質ChAT活性と認知機能スコアが相関していることなどが報告された。さらに、中枢神経系には、前脳基底部に神経細胞群を有し、大脳皮質や海馬に投射するアセチルコリン作動性神経経路が知られていたが、アルツハイマー病脳で前脳基底部のマイネルト核でアセチルコリン作動性神経細胞の顕著な脱落が見られることが報告された。一方、薬理学的にも数多くの研究でAChE阻害剤やニコチンにより脳内アセチルコリン系神経伝達を促進したり、アトロピンやスコポラミンにより脳内アセチルコリン系神経伝達を遮断することが、学習、記憶行動に影響を及ぼすことが示され、アセチルコリン作動性神経が、学習記憶を含む認知機能に深く関係していることが裏付けられた。

アセチルコリン作動性神経系の障害が痴呆を呈するアルツハイマー病の病態の重要な要因であるならば、パーキンソン病におけるドーパミン補充療法のL-dopaのように中枢神経系のアセチルコリン作動性神経系を賦活することにより症状の改善が期待できるのではないかとの観点から治療法が検討された。AChは脳外から供給されるコリン(choline)と脳で産生されるacetyl CoAからChATにより触媒されて合成される。

ACh は AChE により分解されてコリンと酢酸(acetate)になる。ChAT、AChE は神経細胞体で合成されたものが、軸索輸送により神経終末に運ばれ、そこで働くと考えられる。AChE は神経終末より細胞間隙に放出され、そこでシナプス間隙にある ACh を分解して作用を失わせる。分解されたコリンは神経終末に取り込まれて再利用される。この様に ACh はたえず合成・放出・分解を繰り返している動的な物質である。まず、コリンやレシチンが臨床試験されたが有効性は確認されなかった。次に臨床試験に供されたのが AChE 阻害剤である。AChE による ACh の不活性化を阻害することでシナプス間隙の ACh を増加させ、アセチルコリン作動性神経系を賦活化させる方法である。世界的な臨床試験により認知機能改善作用が認められるとのことで、AChE 阻害剤は、現在承認されている唯一のアルツハイマー病治療薬である。

ACh の情報伝達は、ACh 受容体に結合することにより引き起こされるが、同受容体にはニコチン性受容体とムスカリン性受容体が存在し、これらはさらに再分類される。基本的にニコチン性受容体はサブユニットからなる五量体で ACh が結合するとイオンチャネルとして機能する。ムスカリン性受容体は単量体の膜タンパク質であり、その情報は三量体型 G タンパク質を介して下流に伝えられる。アルツハイマー病脳での受容体に関する研究では、ニコチン性受容体数の著しい減少が、大脳皮質、海馬、嗅脳、マイネルト核で報告されている。ニコチン性受容体を介する神経伝達は、注意や記憶に関与すると報告されている。また、いくつかの疫学的研究によりアルツハイマー病の頻度と喫煙量との間には、他の因子とは独立に負の相関があることが報告されていることより、ニコチン性受容体を介する治療法の開発も期待される。

3 . アミロイド仮説

アルツハイマー病治療薬としての AChE 阻害剤は、あくまでもアルツハイマー病の症状を軽減するものであり、それを治すものではないとの意見がある。最近のアルツハイマー病の研究は、アルツハイマー病脳に存在する老人斑や神経原線維変化といった異常沈着物の生成機構や遺伝的背景からその原因に迫ろうとしている。その結果、アミロイド β タンパク質(A β)の沈着が引き金となってそれ以降の現象、すなわち、神経原線維変化の形成、神経細胞の脱落、引いては痴呆を引き起こすというアミロイド仮説が提唱されている。

A β は、アミロイド前駆体タンパク質(β amyloid precursor protein; APP)が 2 種類のプロテアーゼで切断されることにより産生される。APP から A β の産生に関与するプロテアーゼはセクレターゼと呼ばれている。A β のアミノ末端側を切断するものが β セクレターゼ、カルボキシル末端を切断するものが γ セクレターゼ、さらに A β 内部の 16 番目のリジンのカルボキシル末端で切断するものが α セクレターゼである。amyloidogenic pathway では、APP が β セクレターゼにより切断されて、分泌型 APP(APPs β)と β -stub と呼ばれるカルボキシル末端断片を生じる。この断片を γ セクレターゼ

が切断し、 $A\beta$ と γ stub が産生される。non-amyloidogenic pathway では、 α セクレターゼが APP を切断して分泌型 APP($APPs\alpha$) と α -stub と呼ばれるカルボキシル末端断片を生じる。この断片を γ セクレターゼが切断し、 $p3$ と γ -stub が産生される。この二つの経路はともに正常な状態で働いている。そして生理的分子として産生された $A\beta$ は大部分が細胞外に分泌される。実際、正常人でも脳脊髄液と血漿中に $A\beta$ が検出される(図1)。

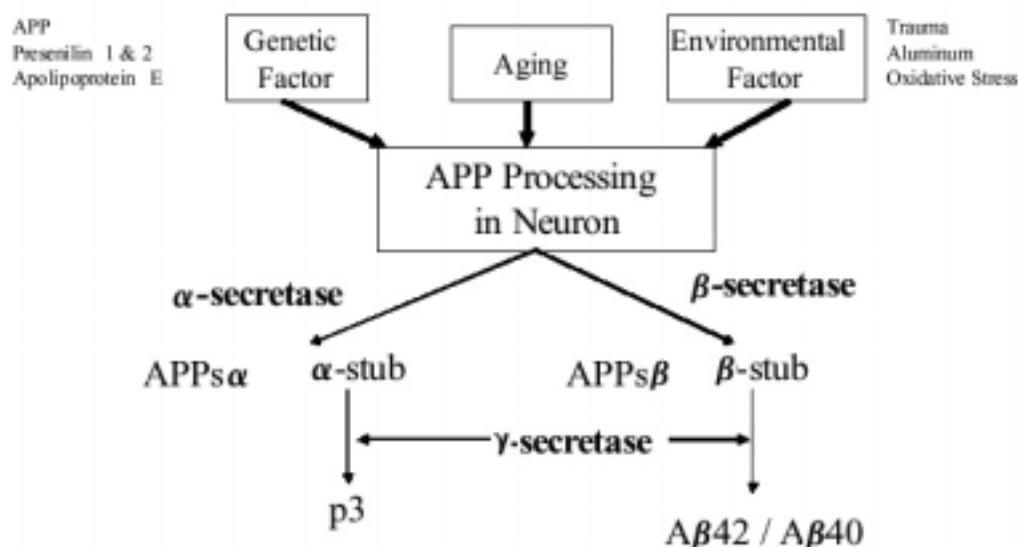


図1 アミロイド前駆体タンパク質 (APP) プロセッシング

アルツハイマー病研究で現在、最も活気を帯びているのがセクレターゼに関する研究であろう。治療薬開発を睨んで製薬会社やベンチャー企業の参入も盛んであり、特に、 β セクレターゼと γ セクレターゼに焦点が当てられて、その治療薬に向けた阻害剤の開発が進められている。すなわち、 $A\beta$ 産生を抑えることでアルツハイマー病の痴呆症状の発現や進展を防止しようという策である。これまでこれらのセクレターゼ活性を担う酵素の実態はほとんど不明であったが、近年の研究の進歩からその分子的な実態や酵素学的性質が徐々に明らかにされつつあり、 β セクレターゼや γ セクレターゼを阻害する化合物が報告され始めている。その一方、これらの酵素の他の基質も明らかにされ、セクレターゼを阻害することによる副作用の危険性も予測されつつある。治療法として成立するかどうかは今後の実証が必要である。

上記のように $A\beta$ からなる β アミロイドの蓄積は、アルツハイマー病の病因と不可分の関係にあると広く信じられており、その蓄積防止、除去を目指した治療法の開発が盛んである。常染色体優性遺伝性の家族性アルツハイマー病では、 $A\beta$ の蓄積は主に産生のレベルの増加において規定されるものと考えられている。しかし、大多数を占める散发性アルツハイマー病においては、 $A\beta$ の産生のレベルの異常は未だ捉えら

れていない。一方、 $A\beta$ 蓄積の原因を分解ないし除去の異常に求める考え方がある。脳内における $A\beta$ の量を制御する方法の 1 つは $A\beta$ 分解の促進である。主要な $A\beta$ 分解酵素としてネプリライシン、インスリン分解酵素、エンドセリン変換酵素などが候補分子として同定されている。これらの $A\beta$ 分解酵素活性を正方向に制御することによって、 $A\beta$ 量を減少させることが可能になるかもしれない。

最近、分解によらない $A\beta$ ワクチン療法も注目されている。1999 年、老人斑を認めるトランスジェニックマウスに $A\beta$ 42 ペプチドで免疫すると脳内 $A\beta$ 沈着が劇的に改善されることが報告された。その作用機序は、血中に産生された抗 $A\beta$ 抗体が血液脳関門を越えて脳内で β アミロイドと結合し、結合した免疫グロブリンの Fc 部分が受容体依存性にミクログリアによる貪食を促進するものと説明された。これらの結果を踏まえて、2001 年 7 月から合成 $A\beta$ 42 によるヒトを対象とした phase I study が開始され、同年 9 月には欧米で軽度から中等度の外来アルツハイマー病患者に二重盲験他施設共同試験(phase II study)が開始された。しかし、2002 年 3 月、15 例の脳炎患者が発症したため治験は中止された。脳炎患者の詳細な状態と経過が明らかにされる必要はあるが、脳アミロイド沈着が可逆的であることを示した意義は大きい。また、 $A\beta$ ペプチドの接種のみならず、抗 $A\beta$ 抗体の静脈内投与による受動免疫も同様のアミロイド除去作用を持つことが示されている。その機序として $A\beta$ をインタクトの形のまま脳の細胞外腔から除去するクリアランス機構が注目されている。血液脳関門を通過して脳内に入らず、毒性が低く、血中からの代謝・除去が迅速で、可溶性 $A\beta$ との親和性の高い低分子化合物が開発できれば、 $A\beta$ クリアランス増強療法の治療薬候補として有望であろう。 $A\beta$ の凝集過程を標的とする凝集抑制薬の探索とともに、血液脳関門における $A\beta$ 輸送担体の解明、 $A\beta$ 40、 $A\beta$ 42 の輸送、除去機構の異同についても今後詳細な検討が必要である。

4 . アルツハイマー病における痴呆発現機序

アルツハイマー病における痴呆発現の基本病態は、ニューロン変性・細胞死とそれに伴う神経回路網の破綻と考えられる。近年、細胞死の分子機構に関する研究は盛んであるが、アルツハイマー病の病理に基づくニューロン変性・脱落の分子機序の解明は必ずしも十分とは言えない。アルツハイマー病のニューロン変性機序の全容は未だ明らかでないが、上記のように $A\beta$ の作用機構の解明が一つの鍵であることは間違いない。一方、アルツハイマー病ではニューロンの変性・脱落とともに、アストロサイトやミクログリアの活性化や増殖といった多彩な応答が時間的にも空間的にも複雑に惹起され、実際、老人斑ではアミロイドコアの周囲に変性した神経突起、反応性アストロサイト、活性化ミクログリアが観察される。 $A\beta$ に起因するニューロン・グリアの細胞間相互作用とそれに続く細胞内情報伝達機構異常の解明が、アルツハイマー病の痴呆発現機序を解明し、治療・予防法を開発する上で重要であると考えられる（図

2)。その際、細胞の恒常性の維持は、死カスケードと生存カスケードとのバランスの上に成り立っているとの考えが大切ではなからうか。我々は、アルツハイマー病では細胞外 $A\beta$ がニューロンに作用し、細胞内生存シグナルの down-regulation を引き起こす一方、 $A\beta$ はグリアに作用し、細胞外グルタミン酸濃度の上昇や活性酸素種の産生を惹起し、それらがニューロンに作用する結果、ニューロン内のラジカル発生を促進し、細胞内死シグナルを優位とし、ニューロンの変性・細胞死に至るとの病態仮説を立て研究を進めている。これまでの研究で、ニューロン内の生存シグナルの一つとして phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)カスケードが重要な働きをしていること、 $A\beta$ によりそのシグナルの down-regulation が見られること、 $A\beta$ を作用させるとミクログリアで活性酸素種の産生が上昇する一方、ミクログリアは $A\beta$ クリアランス機能を有すること、 $\beta 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体刺激やエストラジオールは $A\beta$ 毒性を抑制するが、その保護機構に PI3K カスケードが絡んでいることなどを明らかにしている。

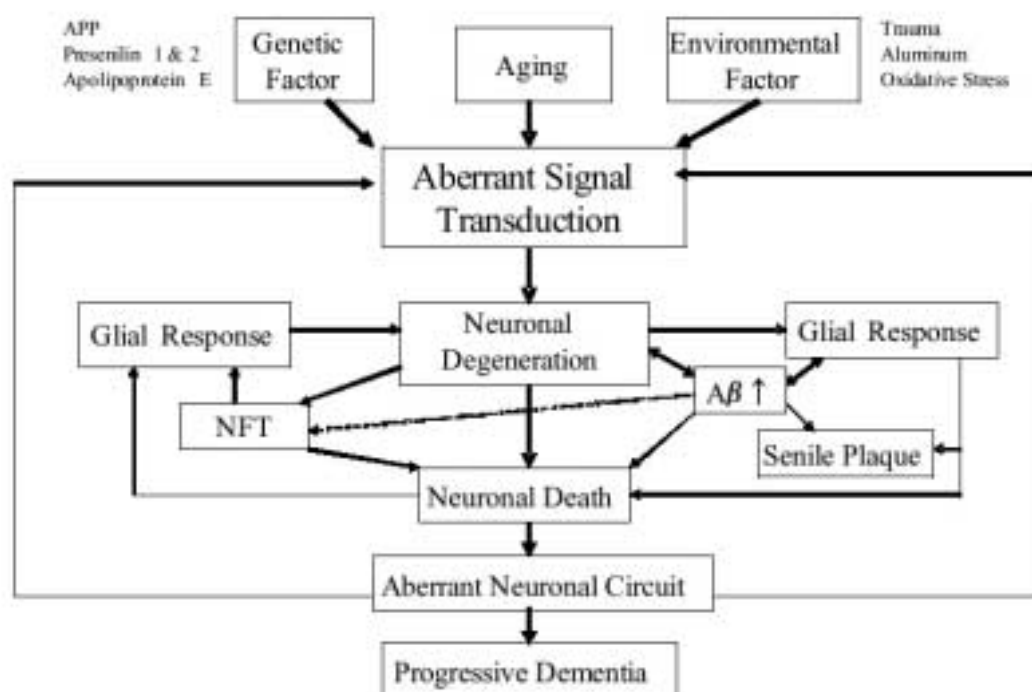


図2 アルツハイマー病の発症機構仮説

5. おわりに

アルツハイマー病の発症機序のカスケードにおいて $A\beta$ 蓄積は比較的上流に位置するものと考えられ、この意味で脳内の $A\beta$ を減少させることが根本的な治療法につながる可能性が高い。今後、検証を経て、より効果があり副作用の少ないものが選別され、有効な治療法として生き残るであろう。また、アルツハイマー病である程度症状

が進んだ段階では、根本療法だけでは十分ではないと予想される。アルツハイマー病発症の下流に位置するカスケードを標的とする治療法も重要であり、そのためにもアルツハイマー病における情報伝達系の全容を明らかにする必要がある。

文献

Shimohama S et al. Changes in nicotinic and muscarinic cholinergic receptors in Alzheimer-type dementia. *J. Neurochem.* 46: 288-293, 1986

Kihara T et al. Alpha7 nicotinic receptor transduces signals to phosphatidylinositol 3-kinase to block a beta-amyloid-induced neurotoxicity.
J. Biol. Chem. 276: 13541-13546, 2001

Kakimura J et al. Microglial activation and amyloid-beta clearance induced by exogenous heat-shock proteins. *FASEB J.* 16: 601-603, 2002