

## 銅と脳神経機能

児玉 浩子, 森 庸介, 志賀 勝秋,  
佐藤 恵美, 水沼 真紀子, 顧 艶紅  
(帝京大学医学部小児科\*)

### Copper and Brain Function

Hiroko KODAMA, Yosuke MORI, Katsuaki SHIGA, Emi SATO,  
Makiko MIZUNUMA, Yan-Hong GU

*Department of Pediatrics, Teikyo University School of Medicine*

Copper is an essential trace element which forms an integral component of copper-dependent enzymes, including cytochrome c oxidase, dopamine  $\beta$  hydroxylase, lysyl oxidase, Cu/Zn superoxide dismutase, tyrosinase and ceruloplasmin. Copper deficiency results in decrease of these enzyme activities. Menkes disease, a genetic disorder of a copper-transporting ATPase deficiency, shows the typical manifestations of copper deficiency, including neurological disturbances, hypothermia, hair abnormalities and arterial abnormalities. These disorders are very severe and thus most patients die by the age of 3 years. In patients with mild type of Menkes disease, the characteristic neurological finding is ataxia, suggesting that mild copper deficiency causes ataxia.

Copper accumulation in the brain also damages the brain. In Wilson disease, another genetic disorder of copper metabolism, copper accumulates in the brain, resulting in neurological disturbances, including extrapyramidal symptoms and psychological disorders. In familial amyotrophic lateral sclerosis, a fatal progressive motor neuron disease, also, copper toxicity in motor neurons is suspected to contribute to the pathogenesis.

銅は必須微量元素であり、生命維持、脳機能に不可欠な銅酵素の構成成分である。先天性銅代謝異常症である Menkes 病は銅欠乏により、Wilson 病は銅蓄積により、それぞれ重篤な神経障害をきたす。1993年に Menkes 病および Wilson 病がそれぞれ非常に類似した銅輸送 ATPase (Menkes 病は ATP7A, Wilson 病は ATP7B と名称されている) の遺伝子異常であること、筋萎縮性側索硬化症が Cu/Zn スーパーオキシドジスムターゼ (Cu/Zn SOD) の遺伝子異常症であることが判明した<sup>1)</sup>。近年、細胞内銅代謝機構が次々と解明されてきている。

#### I) 脳の銅代謝

1) 細胞内銅輸送機構: Fig. 1 に一般的な細胞内の銅輸送機構を示す<sup>2)</sup>。銅は CTR1 蛋白で細胞内に取り込まれ、取り込まれた銅は、サイトソル中を3つのシャペロンによりそれぞれ目標とする銅蛋白に運ばれる。すなわち、CCSはCu/Zn SODに、COX17はチトクロームCオキシダーゼ (CCO), HAH1はATP7A/Bに銅を運ぶ。ATP7A/Bによりゴルジ体内に輸送された銅は、分泌顆粒を経て、細胞外に分泌される。

2) 神経細胞への銅輸送: 経口摂取で体内に吸収された銅は主に肝でセルロプラスミンとなり、血液中に分泌される。

\*所在地: 東京都加賀2-11-1 (〒173-8605)

本稿は第18回微量栄養素研究会シンポジウムにおいて行われたシンポジウムの内容をとりまとめたものである。

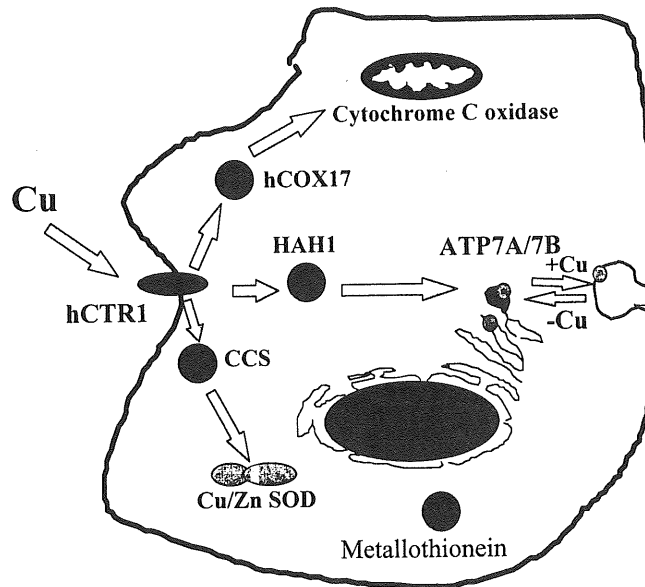


Fig. 1 Model for human Cu uptake and distribution at the cellular level.

血液中の銅の90%以上はセルロプラスミンで、他はアルブミンやアミノ酸と結合した銅であり、血中から脳に取り込まれる銅は主にヒスチジン銅であるとされている<sup>3,4)</sup>。血液中物質が神経細胞への移行するには血液脳関門、血液脳脊髄液関門を通過しなければならないが、これら関門を構成している血管内皮細胞、アストロサイト、脈絡叢細胞、上皮細胞では、ATP7Aが機能しており、血液から神経細胞への銅の輸送を司っていると考えられている<sup>5,6)</sup>。

3) 銅の脳での機能：銅酵素としてはCCO，ドーパミンβヒドロキシダーゼ，チロシナーゼ，モノオキシゲナーゼ，リシルオキシダーゼ，サルフィドヒドロキシダーゼ，セルロプラスミン，Cu/Zn SODがあり，このうち脳機能に特に重要な銅酵素はチトクロームCオキシダーゼ，ドーパミンβヒドロキシダーゼ<sup>7)</sup>で，これら酵素活性が低下すると神経障害をきたす。

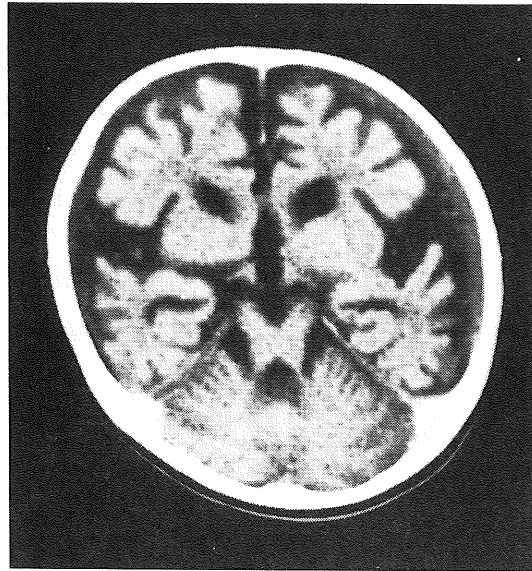
## II) 銅欠乏による脳障害

銅欠乏の障害は，上記の銅酵素活性に低下による。ATP7A欠損症であるMenkes病は全身性の銅欠乏障害を示す<sup>8,9)</sup>。本症ではATP7A欠損により，サイトソルに銅が蓄積し，細胞外への銅分泌が障害されている。腸管での銅蓄積は，摂取銅の吸収障害を生じ，体内は銅欠乏になる。さらに，血液脳関門と血液脳脊髄液関門にも銅蓄積の病態があるため，血液中の銅は神経細胞に輸送されず，神経細胞は著明な銅欠乏になる<sup>10,11)</sup>。本症患者の脳は著明に萎縮し（Fig. 2），神経細胞の変性，減少，消失が広範囲にみられる。特に小脳Purkinje細胞の減少，変性が著明である。軸索および樹状突起の変性，巣状膨化は本症に特徴的でspheroidと称されている。脱髄，グリア細胞増殖も広範囲に見られる。電顕的には，Purkinje細胞，顆粒細胞の胞体内に見られるfilamentous inclusionと異常ミトコンドリアが特徴的である<sup>12)</sup>。

さらにMenkes病患者は脳血管の蛇行，狭窄，脆弱性により，頭蓋内出血をきたす。これは銅酵素であるリシルオキシダーゼ活性低下による。リシルオキシダーゼはコラーゲンの架橋を司る酵素であり，銅欠乏により活性が低下する。その結果，血管の内弾力板の断裂，破壊が起こり，血管壁が脆弱になる<sup>8,9)</sup>。

Menkes病の治療としてヒスチジン銅の非経口的投与が行われているが，神経障害には殆ど効果がない。その理由として，投与した銅も血液脳関門や血液脳脊髄液関門に蓄積し，神経細胞に輸送されないためと考えられている。したがって，本症の脳障害に対する効果的な治療として，これら関門を通過して神経細胞へ銅を輸送させることを考案することである<sup>13)</sup>。

上記に述べた神経障害は古典的（典型的）Menkes病の所見であるが，軽症型の神経症状の特徴は運動失調（アタキシア）である。また頸部筋緊張異常症患者では白血球の銅濃度低下とATP7A mRNA減少が報告されていることから<sup>14)</sup>，軽度の銅欠乏は運動失調や筋緊張異常を生じると考えられる。

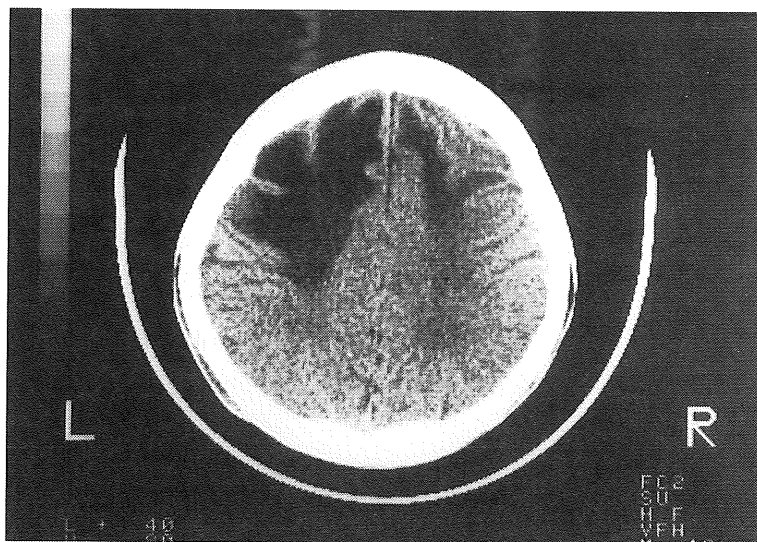


**Fig. 2** Cranial CT finding of a four-year old patient with Menkes disease. Severe brain atrophy is evident.

### Ⅲ) 銅蓄積による脳障害

銅（フリー銅）が増加すると、フェントン反応により酸素分子や過酸化水素からフリーラジカルが産生され、細胞傷害がおきる。Wilson病は銅蓄積の代表的疾患であり、筋萎縮性側索硬化症も脳にフリー銅の過剰が細胞傷害の一原因と考えられている<sup>15,16</sup>。

Wilson病はATP7B欠損であり、肝細胞のATP7B欠損により、肝細胞に銅が蓄積し、肝臓で合成されるセルロプラスミンに銅が結合できないため、血液中の銅、セルロプラスミンは低下する<sup>15,17</sup>。それに反して、セルロプラスミン非結合銅が血中に増加し、増加したセルロプラスミン非結合銅が脳に蓄積すると考えられている。本症患者脳では特に基底核が障害されるが、大脳皮質や小脳にも変化を認め、神経細胞が変性する（Fig. 3）。症状は錐体外路症状、すなわち構音障害、羽ばたき振戦、ミオクローヌスなどで、精神障害もみられる<sup>15</sup>。脳にはATP7B遺伝子のエクソンが数個スキップしたATP7B関連遺伝子も発現しているとされているが<sup>18</sup>、その機能はまったく不明である。治療はペニシラミン、トリエンチンなどのキレート薬が用いられているが、神経症状に対して効果が悪い場合が多い。近年、Wilson



**Fig. 3** Cranial CT finding of a 15 year-old patient with Wilson disease shows a large low-density in the left frontal lobe and a hypodense area in both basal ganglia.

病の神経症状の治療にテトラチオモリブデイトがベニシラミンなどより適していると報告されている<sup>19)</sup>。

筋萎縮性側索硬化症はSOD1遺伝子の異常で、運動ニューロンの変性疾患である。本症ではSOD1の変異がなんらかの細胞傷害を引き起こす (toxic gain of function) と考えられており、その原因として変異SOD1から遊離したフリー銅による障害も言われており<sup>16)</sup>、トリエンチンが症状進行の抑制に効果があると報告されている<sup>20)</sup>。

### おわりに

代表的な銅代謝異常症での神経障害を述べた。このように銅の明らかな過不足は重篤な神経障害を生じることから、銅の marginal stage においても神経障害をきたすことが示唆される。今後、marginal stage の診断法や神経障害の検討が望まれる。また、ヒト HAH1 遺伝子に相当するマウス Atox1 遺伝子のノックアウトマウスは Menkes 病様病態を示すと報告されており<sup>21)</sup>、近い将来に銅のシャペロン蛋白の遺伝子異常症が発見される可能性は高い。

### 参考文献

- 1) Rosen, D. R., T. Siddique, D. Patterson, D. A. Figlewicz, P. Sapp, A. Hentati, D. Donaldson, J. Goto, J. P. O'Regan, H. X. Deng, and et al. (1993) : Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 362: 59 - 62.
- 2) Cox, D. W. (1999) : Disorders of copper transport. *Br Med Bull*. 55: 544 - 55.
- 3) Hartter, D. E., and A. Barnea (1988) : Brain tissue accumulates 67copper by two ligand-dependent saturable processes. A high affinity, low capacity and a low affinity, high capacity process. *J Biol Chem*. 263: 799 - 805.
- 4) Katz, B. M., and A. Barnea (1990) : The ligand specificity for uptake of complexed copper - 67 by brain hypothalamic tissue is a function of copper concentration and copperligand molar ratio. *J Biol Chem*. 265: 2017 - 21.
- 5) Murata, Y., H. Kodama, T. Abe, N. Ishida, M. Nishimura, B. Levinson, J. Gitschier, and S. Packman (1997) : Mutation analysis and expression of the mottled gene in the macular mouse model of Menkes disease. *Pediatr Res*. 42: 436 - 42.
- 6) Qian, Y., E. Tiffany-Castiglioni, and E. D. Harris (1997) : A Menkes P-type ATPase involved in copper homeostasis in the central nervous system of the rat. *Brain Res Mol Brain Res*. 48: 60 - 6.
- 7) Man in 't Veld, A. J., F. Boomsma, P. Moleman, and M. A. Schalekamp (1987) : Congenital dopamine-beta-hydroxylase deficiency. A novel orthostatic syndrome. *Lancet*. 1: 183 - 8.
- 8) Kodama, H., and Y. Murata (1999) : Molecular genetics and pathophysiology of Menkes disease. *Pediatr Int*. 41: 430 - 5.
- 9) Kodama, H., Y. Murata, and M. Kobayashi (1999) : Clinical manifestations and treatment of Menkes disease and its variants. *Pediatr Int*. 41: 423 - 9.
- 10) Kodama, H., Y. Meguro, T. Abe, M. H. Rayner, K. T. Suzuki, S. Kobayashi, and M. Nishimura (1991) : Genetic expression of Menkes disease in cultured astrocytes of the macular mouse. *J Inherit Metab Dis*. 14: 896 - 901.
- 11) Kodama, H. (1993) : Recent developments in Menkes disease. *J Inherit Metab Dis*. 16: 791 - 9.
- 12) 山野 恒一 (in press) 銅欠乏と中枢神経系の発達 -メンケス病モデル、マクラーマウスからの考察- *Biochem Res Trace Elements*.
- 13) Kodama, H., YH. Gu, and M. Mizunuma (in press) : Drug Targets in Menkes disease - prospective developments. *Emerging Therapeutic Targets*.
- 14) Kruse, N., D. Berg, M. J. Francis, M. Naumann, W. D. Rausch, K. Reiners, P. Rieckmann, A. Weishaupt, and G. Becker (2001) : Reduction of Menkes mRNA and copper in leukocytes of patients with primary adult-onset dystonia. *Ann Neurol*. 49: 405 - 8.

- 15) Kodama, H. (1996) : Genetic disorders of copper metabolism. In: Chang LW (ed.). *Toxicology of Metals*. CRC Press, Boca Raton: pp. 371 - 86
- 16) Ogawa, Y., H. Kosaka, T. Nakanishi, A. Shimizu, N. Ohoi, H. Shouji, T. Yanagihara, and S. Sakoda (1997) : Stability of mutant superoxide dismutase-1 associated with familial amyotrophic lateral sclerosis determines the manner of copper release and induction of thioredoxin in erythrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 241: 251 - 7.
- 17) Murata, Y., E. Yamakawa, T. Iizuka, H. Kodama, T. Abe, Y. Seki, and M. Kodama (1995) : Failure of copper incorporation into ceruloplasmin in the Golgi apparatus of LEC rat hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 209: 349 - 55.
- 18) Petrukhin, K., S. Lutsenko, I. Chernov, B. M. Ross, J. H. Kaplan, and T. C. Gilliam (1994) : Characterization of the Wilson disease gene encoding a P-type copper transporting ATPase: genomic organization, alternative splicing, and structure/function predictions. *Hum Mol Genet*. 3: 1647 - 56.
- 19) Brewer, G. J. (1999) : The treatment of Wilson's disease. *Adv Exp Med Biol*. 448: 115 - 26.
- 20) Nagano, S., Y. Ogawa, T. Yanagihara, and S. Sakoda (1999) : Benefit of a combined treatment with trientine and ascorbate in familial amyotrophic lateral sclerosis model mice. *Neurosci Lett*. 265: 159 - 62.
- 21) Hamza, I., A. Faisst, J. Prohaska, J. Chen, P. Gruss, and J. D. Gitlin (2001) : The metallochaperone Atox1 plays a critical role in perinatal copper homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 98: 6848 - 52.