

アルツハイマー病の発症機構へのアプローチ

上田 國寛

(神戸常盤短期大学 / 京都大学 / スタンフォード日本センター)

アルツハイマー病は記憶障害を初発症状とする老年期に多い進行性神経変性疾患である。その発症機構は未だ明らかでないが、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) の分解断片 A β アミロイド (ペプチド) の大脳皮質への異常沈着と老人斑の形成が中心的な役割を果たすことが多くの研究から示唆されている。われわれは、残る2つの大きな問題、すなわち A β アミロイドが蓄積する機序とそれを促進する因子、および蓄積した A β アミロイドが神経細胞を変性死させる機構について長年研究してきた。本講演では、これらの研究結果に多少想像を混じえて、アルツハイマー病の発症機構に関するわれわれの仮説を述べてみたい。

まず、A β アミロイドの蓄積機序と促進因子について、遺伝的影響の大きいことを証明した。APP 自身の特定の変異がアミロイド原性であることはよく知られている。われわれは、脂質担体 (アポリポタンパク質) の多型の1つ (アポ E4) がアルツハイマー病の強い危険因子であることを確認するとともに、これが症状の進行にも強く影響することを示した。また、シトクローム 2D6 の特定の多型がレビー小体型アルツハイマー病と遺伝相関することを示した。

これとは別に、エネルギー分散型 X 線分光装置付き走査電子顕微鏡による観察で、アルツハイマー病の患者脳には A β と Si が健常者脳に比して多く分布していることを見出した。A β と Si はしばしば共存し、一部は老人斑に集中して認められた。

一方、A β アミロイドに対する細胞反応において、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ-1 (PARP-1) の関与を明らかにした。この酵素はゲノム DNA の監視と修復に重要な役割を果たすと同時に、細胞死にも関与することが知られている。われわれはラット脳の初代培養に *in vitro* で作成した A β アミロイドを投与して、神経細胞にアポトーシスを誘導する一方、2型アストロサイトの活性化 (細胞の増殖と神経突起の進展) を誘導した。この時、神経細胞とアストロサイトの両方において、ミトコンドリアで活性酸素種の産生亢進、核で PARP-1 の活性化が認められた。またゲルシフトアッセイにより、アストロサイトにおける特異的な NF- κ B と AP-1 の活性化が明らかとなった。この活性化は PARP-1 の阻害剤や PARP-1 の siRNA によって減弱した。

以上の結果から、A β アミロイドの脳内蓄積が、脂質代謝への遺伝的影響と何らかの機序による A β / Si の脳内増加で促進され、蓄積した A β アミロイドが活性酸素種の産生 (および DNA の切断?) を介して PARP-1 を活性化し、さらに転写因子 NF- κ B と AP-1 の活性化を通して炎症性 / 細胞傷害性サイトカインの発現を誘導してアルツハイマー病の病態を形成する機構が考えられる。その真偽は今後の研究に俟たねばならないが、以上の結果は PARP-1 阻害剤や siRNA が神経細胞の保護薬となる可能性を示唆している。