

特集 (多因子性疾患の遺伝解析と臨床応用)

老人性痴呆

太田 成男

日本医科大学老人病研究所生化学部門

Senile dementia of Alzheimer type

Shigeo Ohta

Department of Biochemistry and Cell Biology, Institute of Gerontology, Nippon Medical School

老人性痴呆のなかでも根本的治療法がなく社会的問題となっているのがアルツハイマー病である。アルツハイマー病は痴呆を主な徴候とする大脳の変性疾患で、 β アミロイド沈着による老人斑、および Tau 蛋白の過剰リン酸化による神経原線維変化の形成が特徴とされている。遺伝的要因に強い若年発症家族性のいわゆるアルツハイマー病と 65 歳以降に発症する老年性アルツハイマー型痴呆に分類される。最近では、病理的所見がきわめて類似していることから総称してアルツハイマー病と呼ぶことが多い。

1. 家族性アルツハイマー病の原因遺伝子

遺伝性要因の強い若年発症型アルツハイマー病 (FAD) に関しては、家系の遺伝子連鎖解析によって β APP (β アミロイド蛋白前駆体) の変異が FAD の原因のひとつであることが判明した。さらにプレセニリン 1 (PS 1) とそれに相同的な構造をもつプレセニリン 2 (PS 2) の変異が原因遺伝子として同定された。 $A\beta$ は図 1 に示すように APP から切り出されるアミノ酸 40~42 のペプチドでこの沈着が神経細胞を死にいたらせると考えられている。APP 遺伝子の変異によって $A\beta$ の切り出しが促進され、 $A\beta$ の沈着が加速されると考えられるとうまく説明がつく。PS 1 と PS 2 の遺伝子変異の効果については $A\beta$ との関連がはっきりしなかったが、 $A\beta$ の産生を促進する効果が認められアルツハイマー病の原因として $A\beta$ の産生が促進されると考えられるようになった。

2. アルツハイマー病の危険因子 APOE 4

ところが、アルツハイマー型老年痴呆では孤発性の疾患が圧倒的に多い。この孤発性アルツハイマー病は多因子疾患であり、多くの危険因子によって発症すると考えられる。危険因子としてほぼ確立しているのが、アポリポ蛋白 E (APOE) である。この蛋白には 3 種類

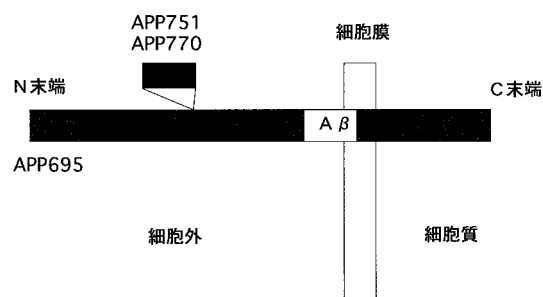


図 1 APP から $A\beta$ の切り出し。 $A\beta$ は APP の膜結合領域のペプチドであり、セクレターゼ γ によって切り出される。FAD の原因変異によって $A\beta$ が多く切り出される。

のアリルがあって、E 2 型はアルツハイマー病に抵抗性で E 3 は通常型、E 4 がアルツハイマー病の危険因子である。実際孤発性アルツハイマー病患者の 40~50% は E 4 のアリルを持ち、ホモである場合はかなりの高頻度でアルツハイマー病が発症することが判明している。APOE 4 がどのようにしてアルツハイマー病の危険因子となるかはまだよくわからない。 $A\beta$ の凝集体の形成に関わっているという実験結果や酸化作用に関与しているという結果などが示されている。APP, PS 1, PS 2 や APOE 4 と $A\beta$ の関わりを説明するモデルを図 2 に示した。APOE 4 はアルツハイマー病だけでなく、動脈硬化の危険因子でもあり、老化を促進する作用があると考えられることもできる。APOE 4 をもたないアルツハイマー病患者も 50~60% いることからアルツハイマー病の新しい危険因子の同定が重要である。

3. トランスフェリン遺伝子のアリルとアルツハイマー病の関係

アルツハイマー病の治療法として鉄剤の大量投与が試みられ、一定の効果をあげている。そこで、トラン

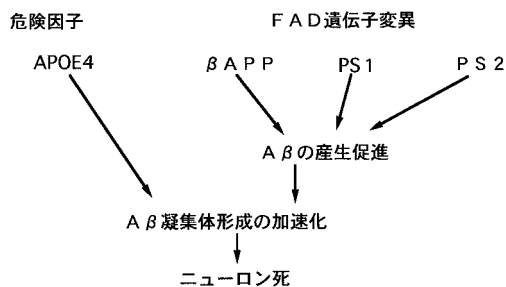


図2 アミロイドカスケードとアルツハイマー病発症機序のモデル。FADの原因因子はAβの産生を促進し、危険因子のAPOE4はAβの凝集を加速することによって神経細胞死を促進するというモデル。

スフェリン遺伝子の遺伝子多型とアルツハイマー病患者の頻度との関連を解析した。C2のアリルを持つ頻度は65歳以降に発症した晩期発症型アルツハイマー病患者では対照よりも多く統計的に有意であった。鉄代謝がアルツハイマー病に関与していることが示唆された(図3)。

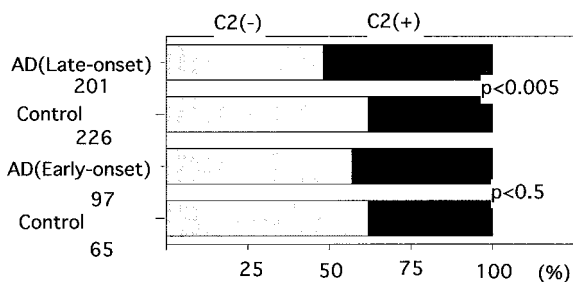
4. ミトコンドリアとアルツハイマー病

アルツハイマー病においてグルコース代謝の低下をはじめとするエネルギー代謝異常が以前より指摘されてきた。ミトコンドリアはエネルギー代謝を司るオルガネラ(細胞内小器官)である。しかしながら、エネルギー代謝の低下が原因であるか結果であるか、明確ではなく、アルツハイマー病の発症に直接的な関与があるかどうか疑問であった。ミトコンドリア蛋白あるいはRNAの解析が進み、依然不明な点が多いもののミトコンドリアとアルツハイマー病の関連を指摘する論文が蓄積してきている。そこで演者らはミトコンドリアとアルツハイマー病の関連について研究をすすめている。

(1) ATP濃度の低下

細胞内ATP濃度が低下するとTau蛋白キナーゼが活性化される。Tau蛋白はリン酸化されるとアルツハイマー病の特徴のひとつである神経原線維の形成を促進するので、ATP濃度と神経原線維の形成の関連がうきばりにされた。一方、ATP濃度の低下はβアミロイドの生成を促進する。さらに、βアミロイドは解糖系酵素ホスホフルクトキナーゼ(PFK: phosphofruktokinase)の活性を阻害する。PFKは解糖系の律速酵素でミトコンドリアの酸化的リン酸化によるATP合成量を制御する。ATP、βアミロイド、PFKの3つのサイクルによって、アルツハイマー病は進行するというモデルが提出されている。

Genotype of frequency of the Transferrin gene



Namekata K, Ohta S. et al (1997) Hum Genet, 101:126-129

図3 アルツハイマー病と対照健康人のトランスフェリン遺伝子のアリル頻度。晩期発症型アルツハイマー病患者ではトランスフェリン遺伝子のC2アリルを持つ患者の頻度が高い。そのためトランスフェリンはアルツハイマー病の危険因子と考えられる。

(2) ピルビン酸脱水素酵素とアルツハイマー病

すでにTau蛋白キナーゼの基質はTau蛋白とグリコーゲン合成酵素キナーゼ3βであることは明らかにされていた。ところが、Tau蛋白キナーゼ蛋白と結合する因子を分離するとミトコンドリアのピルビン酸脱水素酵素の成分であるE1α蛋白であることが判明した。そして、実際にPDHE1αがこの酵素によってリン酸化され、タウ蛋白キナーゼがミトコンドリアに実際存在することも示された。PDHE1αはPDH複合体の成分のキナーゼによってリン酸化され、活性を失う。複合体の成分のホスファターゼによって脱リン酸化されると活性を回復する。PDH複合体の成分にキナーゼではなくともタウ蛋白キナーゼによって、PDHの活性が低下するのである。この酵素の活性が低下するとアセチルCoAの生産が低下し、ひいてはアセチルコリンが減少する。アセチルコリンの減少が神経細胞死をうながすことは十分考えられる。

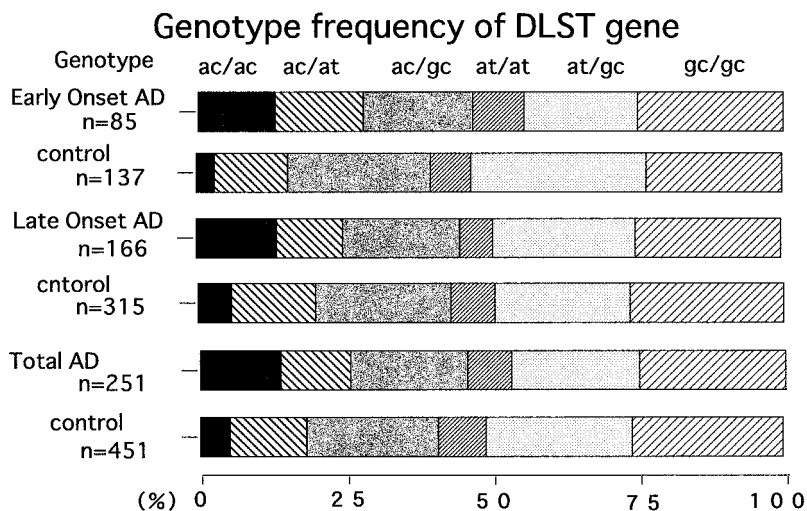
(3) KGDHとアルツハイマー病

アルツハイマー病患者ではクエン酸回路酵素のαケトグルタル酸脱水素酵素複合体(KGDHC)活性の低下も以前から指摘されてきた。KGDHCはクエン酸回路の律速酵素で、この酵素活性が低下した場合はグルタミン酸が蓄積する。グルタミン酸は神経伝達物質であると同時に神経細胞障害性を示す。そのため、KGDHCの活性の低下は神経細胞死と直接、関連づけることができるため注目に値する。KGDHCはPDHと非常に類似した構造を持つ巨大な分子である。KGDHCは3つのサブユニット酵素から成り立っているが、そのうちのひとつのサブユニット酵素は前述のPDHCと共通の蛋白である。したがって、PDHに異常

が生じたときは KGDHC にもその形成に影響がおよぶはずであり、逆に KGDHC に異常がある場合には PDH 形成の影響が及ぶ。

アルツハイマー病患者において KGDHC 活性低下が指摘されただけでなく、家族性アルツハイマー病患者から採取した線維芽細胞では KGDHC 抗体と結合

する異常低分子の蛋白が検出された。剖検材料を用いた場合は死後変化で様々な現象が起りうるが、培養細胞で蛋白変化が生じることは KGDHC 蛋白の遺伝子変化が示唆される。著者らは、KGDHC の構造的な中核をなすジヒドロリポアミドサクシニル転移酵素 (DLST) 遺伝子の遺伝子多型を検出し、アルツハイマー病患者



Nakano, Ohta et al. Lancet (1997)350, 1367-1368

図4 アルツハイマー病患者と対照健常人の DLST 遺伝子の遺伝子型。DLST 遺伝子の遺伝子型(ac/ac)を比較するとアルツハイマー病患者で多いことがわかる。DLST 遺伝子の危険因子がどのようにアルツハイマー病発症と関わっているかは現在研究中である。

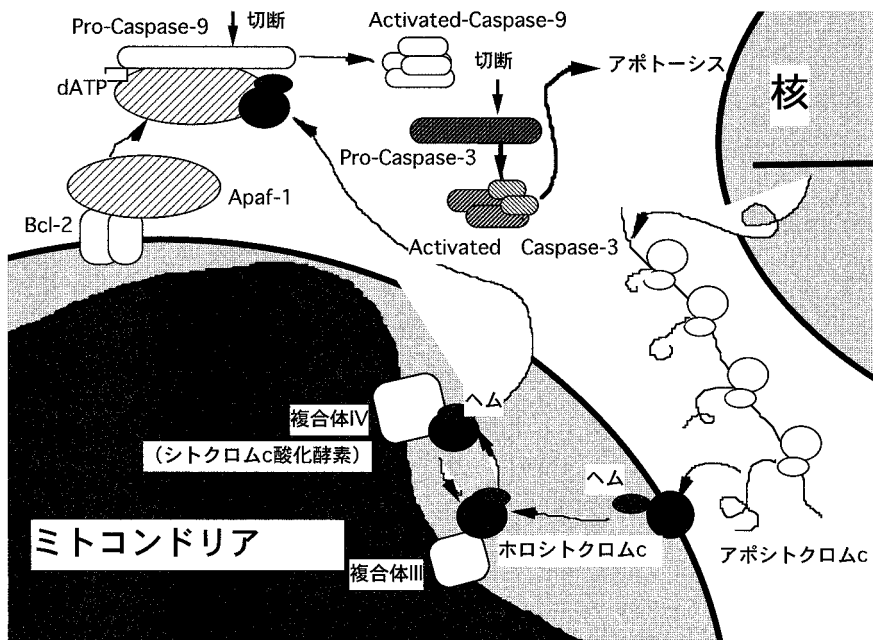


図5 ミトコンドリアから発せられるアポトーシスのシグナル。ミトコンドリアの電子伝達蛋白シトクロム c はミトコンドリアの外に出て Apaf-1 と結合することによって、Caspase-9 を活性化し、ついで Caspase-3 を活性化する。Caspase-3 はアポトーシスを実行するプロテアーゼである。アルツハイマー病もアポトーシスによって神経細胞死が加速されると考えられるようになっている。

と健常人の遺伝子のハプロタイプを比較した。すると特定の遺伝子型 (ac/ac) がアルツハイマー病と究めて有意に相関することが判明した (図 4)。さらに、スウェーデンの家族性アルツハイマー病でも全く同じ遺伝子多型が連鎖することが判明した。

5. アポトーシスとアルツハイマー病

アポトーシスは遺伝子に死のプロセスが組み込まれた能動的細胞死である。神経細胞は神経栄養因子の存在下で生存し、栄養因子を失うとアポトーシスによって死滅する。そのため、アルツハイマー病の神経細胞死もアポトーシスであることが想定され、最近ではそれを示す報告があいついでいる。アルツハイマー病患者ではアポトーシスの指標となる DNA の切断が観察される。また、早期発症型家族性アルツハイマー病のもう一つの原因遺伝子である変異 PS 2 もアポトーシスを亢進する。さらに、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子である APP 遺伝子を過剰発現させるとアポトーシスが誘導される。

アポトーシスのシグナルはミトコンドリアから放出されるシトクロム c であり、前述のカスパーゼ 3 を活性化して、アポトーシスを進行させる。アポトーシスにおいてミトコンドリアが重要な役割を果たしていることは明確にされ、アルツハイマー病の発症においてもミトコンドリアが何らかの重要な役割をはたしていることが示唆されている (図 5)。

6. 今後の研究

家族性アルツハイマー病 (FAD) の原因遺伝子が同定されているので、孤発型の危険因子と FAD の関連を明らかにしていく必要がある。とくに A β との関連との関わりで危険因子を同定し、そのメカニズムを探ることを蓄積することによって多因子疾患であるアルツハイマー病の原因が解明でき、治療法の開発につながることを期待したい。

(受付 : 1999 年 8 月 12 日)

(受理 : 1999 年 8 月 18 日)