

アルツハイマー病を科学する

理化学研究所脳科学総合研究センター 西道 隆臣

はじめに

人間は、次第に老いてやがて死にゆく存在だからこそ、今この時を精一杯生きて行けるのだと、私は思います。

さて、若い人達にとってアルツハイマー病は、あまり縁のない病気だと思われるかも知れません。しかし実は、色々なことを通して関係があります。第一に、皆さんの身近には必ず高齢の方がいるはずです。そして、皆さんの家族も皆さん自身もいずれは高齢者になります。あとで解説するように、高年齢はアルツハイマー病の最大の危険因子ですから、アルツハイマー病を予防することができるようにならない限り、ほぼ確実に、身近な人が罹患(病気にかかること)してしまいます。第二に、皆さんが社会人となって働いて得る収入の一部は、税金や社会保険料として徴収されることとなりますが、今の勢いでアルツハイマー病患者が増加すると、これらの負担がますます増えてしまうこととなります。つまり、皆さんの将来の生活に大きな影響を与えてしまうということです。第三のことについて述べる前に、一つ質問してみましょう。現在世界で最もアルツハイマー病患者の増加率が高い国はどこだと思いますか？

答えは中国です。急速な経済発展により平均寿命が伸びる一方で、これまで一人っ子政策をとっていたため、人口全体の高齢化が進んでいます。勤労者によって支えられる高齢者に対する勤労者の比率が、急速に低下している事を意味します。実は、80年代の欧米や90年代の日本を襲った不況の原因の一つが、人口の高齢化であったといわれています。このままの状態では、総人口十億を超える中国の経済はやがて減速し、大変な不況に

見舞われる危険があります。そうすると、中国に輸出入している国々の経済にも影響を与えるだけでなく、アジア全域での平和そのものが危機に瀕することにだってなりかねません。

このように、アルツハイマー病を克服することは、患者個人や家族だけの問題だけではなく、国や世界の経済・平和にまでかかわる大切な問題であることを、まずわかってもらいたいと思います。(ここからは、文章を科学的で簡潔な表現にするために常体で書くことにします。)

アルツハイマー病とは何か？

アルツハイマー病は、痴呆症の一つであり、世界中の老年痴呆の主要な原因である。症状は、記憶力の低下から始まり、判断力や言語能力が衰えてゆき、さらに、徘徊・精神症状(異常な凶暴性や嫉妬など)が生じる場合があり、ついには家族の顔さえ分からない状態にまで進行する。まさに、身体は生きているが、精神的自立が失われた状態と言えよう。表1に、単なる物忘れと痴呆の物忘れの違いを示した。これは、臨床の現場で使用される基準である(さらにMRIや脳波検査などを行って診断が下される)が、完全に客観的ではなく、厳密にアルツハイマー病と診断するためには、死後脳の病理(後述)解析が必要である。実際に、正常な老化過程における「物忘れ」と痴呆の「物忘れ」の間には、どちらも言い切れないいわゆるグレイゾーンが存在し、これは「軽度認知障害」と呼ばれている。

「軽度認知障害」の簡単な定義は、認知能力(判断力等を含む)は正常の範囲だが、記憶力が同年代の正常人よりも明確に低下している状態であり、その多くが数年以内にアルツハイマー病に

表1. 「単なる物忘れ」と「痴呆の物忘れ」の主な違い

	単なる物忘れ	痴呆の物忘れ
記憶	置き忘れ 食事の内容を忘れることがある	内容の全てを忘れてしまう 食べたことを忘れる
見当識	人の名前が出てこない 場所はわかる 月日はわかる	人の顔を忘れてしまう 場所が分からない 月日が分からない
判断力計算力	計算判断はできる 計算はできる	判断ができない 計算ができない

(出典：(株)エーザイ資料 (監修 国立療養所中部病院 遠藤英俊))

移行する。また、軽度認知障害の段階でアルツハイマー病に固有の神経病理が進行していることから、軽度認知障害は実質的にアルツハイマー病の初期過程とってよいだろう。

家族性アルツハイマー病と孤発性アルツハイマー病

アルツハイマー病は、厳密に優性遺伝する家族性アルツハイマー病とそうではない孤発性アルツハイマー病に分類される。前者の多くは、20代後半から60代前半に発症する「若年性アルツハイマー病」であることが多い。一方、孤発性アルツハイマー病は、明確な遺伝性を示さず、加齢が最大の危険因子となっている。また、アポリポ蛋白質Eと呼ばれる蛋白質をコードする遺伝子の多型が危険因子として確立しているが、本稿では割愛する。

家族性アルツハイマー病に相当する患者は、全アルツハイマー病患者の0.1%以下であるが、その原因となる遺伝子変異の同定が、アルツハイマー病研究(特に病因論)を大きく進歩させた。これを説明するために、次にアルツハイマー病の神経病理を含むこれまでの研究の経緯について簡単に説明しよう。

アミロイドβペプチド(Aβ)蓄積とアルツハイマー病

アルツハイマー病における原因と結果の間の時間は、少なくとも30年から60年に及ぶ。何故これ程の時間を要するのか、厳密な意味では解明されていない。このような長期におよぶ因果関係を

通常の実験科学の方法論で解明することは、容易ではない。しかも、人間に固有の疾患である。このような理由から、アルツハイマー病研究は、多くの状況証拠を積み重ねながら、互いに矛盾しないコンセンサスを築き上げる努力によって進んできた。さらに、徐々に出来上がってきたコンセンサスに対して何度も反論がぶつけられ、これに耐える仮説だけが生き残って、今日に至っている。関連分野を含めると、恐らく、これまでに1万報以上の論文が発表されているだろう。このコンセンサスが形成される過程は、通常の科学よりも、考古学に近いかも知れない。

広義の「科学」は、事象のカatalogづくりである「博物学」と事象間の因果関係を樹立する「狭義の科学」に分類される。アルツハイマー病研究の歴史は、今世紀初頭から1990年頃までは、その実体は「博物学」であった。おもな手法は、病理学および病生化学である。Catalogの事象として病理学的には「老人斑」「神経原線維変化」「神

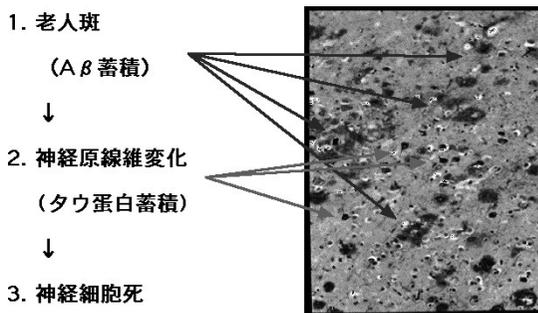


図1. アルツハイマー病病理の時系列

老人斑形成(Aβ蓄積)、神経原線維変化(タウ蛋白質蓄積)、神経細胞死の順に進行する。写真は岩坪威博士(東京大学薬学部教授)提供。

神経細胞死」などが確立された(図1)。老人斑と神経原線維変化は、生化学的解析の結果、それぞれ、「アミロイドβペプチド (Aβ) 蓄積」と「タウ蛋白質蓄積」として捉えられるようになった。

ある程度のカatalogができてはじめて因果関係の検討が可能となる。まずは、原因は結果に先行するはずであるから、これらの事象の時系列が検討され、アミロイドβ蓄積→タウ蛋白質蓄積→神経細胞死という順番が確立された。また、現在では、神経細胞死の前に実質的な症状の原因として神経機能不全が存在すると想定されている。しかし、これでは厳密な意味での因果関係の樹立にはならない。原因と想定される事象が、単なる付随的あるいは結果的現象に過ぎない可能性を否定できないからだ。この因果関係の検討において、決定的な役割を果たしたのが、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子変異の同定である。これによっ

てはじめてアルツハイマー病は「狭義の科学」の対象になった。

Aβは、前駆体蛋白質 (APP: amyloid precursor protein) からプロテアーゼ (タンパク質分解酵素) で切り出されることによって生成する (図2)。カルボキシル末端構造の異なる Aβ1-40 と Aβ1-42 が主な産物である。このプロセスは定常的であるので、生理的ペプチドと呼ぶことが出来る。その物性は、単に溶解度が低いだけでなく、水溶液中で徐々にβシートという“硬い”構造の比率が増加する傾向があるために、きわめて凝集しやすい。

Aβ産生系の説明

Aβ産生 (産生とは生成や合成を意味する術語) に関与するプロテアーゼは、セクレターゼ (secretase) と総称され、Aβのアミノ末端を切断

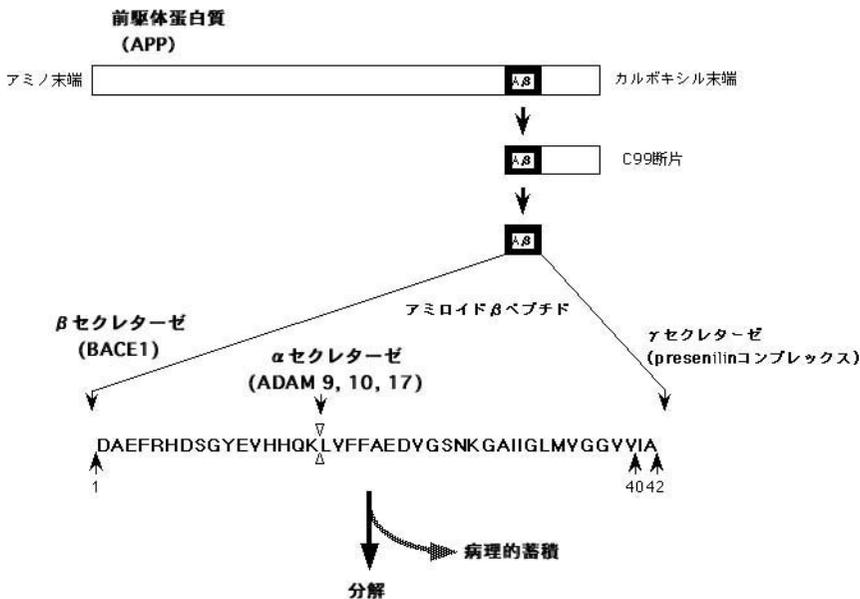


図2. AβのAPPからの生成

APPはβセクレターゼ、そして、γセクレターゼによって切断され、Aβが生成する。APPはI型の膜結合蛋白質であり、β切断部位およびα切断部位はルーメン(細胞外)側にγ切断部位は膜貫通領域内に存在する。産生されたAβは、正常状態では、速やかに分解される。したがって、脳内のAβ定常量は、合成速度と分解速度のバランスによって規定される。ペプチドのアミノ酸配列は一文字表記で示されている。たとえば、Dはアスパラギン酸、Aはアラニン、Eはグルタミン酸を示す。

するものを β セクレターゼ、カルボキシル末端を切断するものを γ セクレターゼと呼ぶ。さらに、 β セクレターゼにかわって、17位のロイシンのアミノ末端側で切断する α セクレターゼの存在も知られている。

前項で述べた家族性アルツハイマー病原因遺伝子の中で、APP遺伝子における変異は、 β セクレターゼ切断部位および γ セクレターゼ切断部位の付近に存在する。前者は、 $A\beta 1-40$ および $A\beta 1-42$ の産生量を増加させ、後者は選択的に $A\beta 1-42$ の産生量を増加させる。その他の変異は、 $A\beta$ の凝集を促進したり分解を抑制することが知られている。また、プレセニリン(presenilin)1とプレセニリン2については、 γ セクレターゼの構成成分であり、いずれの場合も遺伝子の変異は選択的に $A\beta 1-42$ の産生量を増加させる。これらのことから、 $A\beta 1-42$ （あるいは $A\beta x-42$ ）が、第一義的な病原性因子であると考えられている。ただし、 $A\beta$ は、正常状態では、合成後、凝集・蓄積する前に速やかに分解される。したがって、その存在量は、合成と分解のバランスによって規定される（図2）。

これらのセクレターゼのうちで、 β セクレターゼについては、新規の膜結合型酸性プロテアーゼ（酸性pHでもっとも活性の高いタンパク質分解酵素）BACE-1であることが報告され、他のセクレターゼと比較して基質の配列特異性が高いことから、薬理学的作用点として注目されている。 α セクレターゼについては、いくつかの可能性があがっているが、現時点では、Adam 10および9, 17とよばれる細胞膜に結合して存在するタンパク質分解酵素が有力な候補である。

γ セクレターゼについては、基質の切断部位が膜貫通領域に存在し、 $A\beta$ の40位および42位のアミノ酸残基に相当する2カ所の部位で切断することから、生化学的に興味深い存在である。その実体は、上述のプレセニリンを必須の構成成分とする巨大な分子複合体(少なくとも4種類のタンパク質から構成される)であることがわかってきた。 γ セクレターゼの基質としては、APP以外

にNotchとよばれる神経発生などに必要なタンパク質が知られており、プレセニリン1のノックアウト(遺伝子欠損)マウスでは、Notchのプロセッシングに異常が生じて致死となる。したがって、 γ セクレターゼを阻害することによって $A\beta$ 産生を抑制するという戦略は、副作用が危惧される。しかし、 $A\beta 42$ の産生だけを選択的に抑制するような薬剤であれば、このような問題は克服されるので、長期投与に耐える「夢の薬」となる可能性が期待される。

A β 分解系の解明

分解系は合成系と対をなして $A\beta$ の存在量を規定する(図2)。速度論的には、分解系全体の活性が半分減るだけで、合成系が2倍に上昇すると同程度の効果がある。家族性アルツハイマー病の原因として最も典型的なプレセニリン1の変異は、 $A\beta 1-42$ の産生量を約1.5倍上昇させるだけで、若年における $A\beta$ 蓄積をひきおこす。つまり、分解系が数十年にわたってわずかずつ低下していても、十分にアルツハイマー病の原因になりうる。たとえば、1年で1%ずつ低下しても50年では50%低下することになり、この時点で脳内における $A\beta$ の定常量は正常状態の2倍に達するので、おそらく20-30年以内に発症することになるだろう。

このような理由から、分解系の重要性は認識されていた。しかし、分子細胞生物学的手法の応用によってめざましく進展した合成系の研究に比較して、分解機構については、単純な解析の対象とならないために、全くといってよいほど不明であった。これまでの多くの研究は、合成ペプチドを任意の蛋白質分解酵素や培養細胞に曝すことによって分解されるかどうかを調べる程度の検討しか為されてこなかった。 $A\beta$ の分解は細胞の細胞質外側(分泌顆粒の内側あるいは細胞表面)で進むと考えられるが、このようなin vitro(培養細胞レベル)の方法では、脳内の複雑な神経組織における立体的な要素を再現できるわけではないので、可能性のある候補が次々に浮上するだけに過ぎな

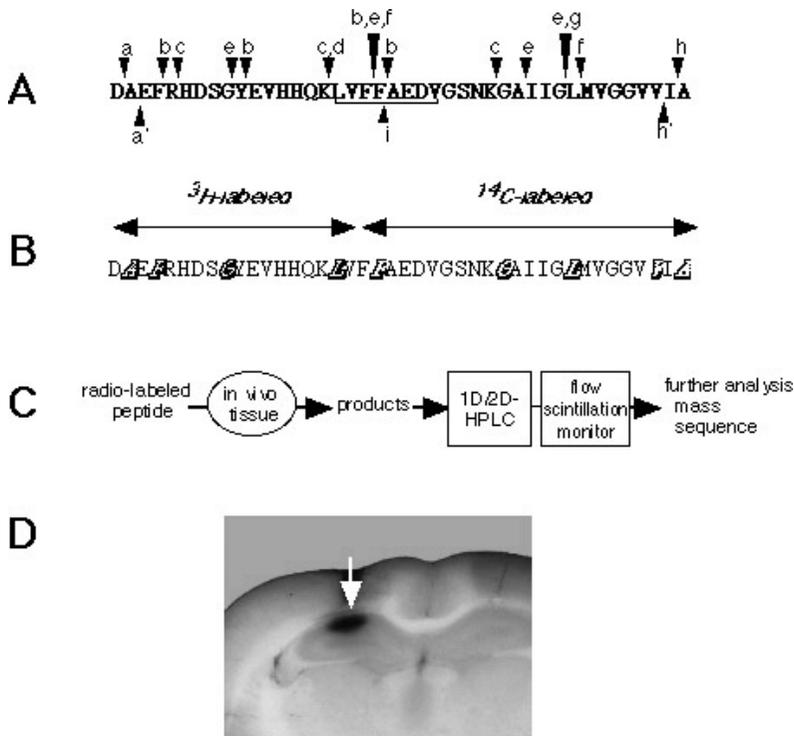


図3. β アミロイド分解システム同定の戦略

パネルAは、 β アミロイドが種々の分解酵素から切断される部位を示す。このように分子全域に渡っているので、あらゆる可能性を見逃さないようにアイソトープ標識を行った。パネルBで示すように、合計9カ所のアミノ酸残基で標識したペプチドを合成した。片側(アミノ末端側)を ^3H で、もう片側(カルボキシル末端)を ^{14}C で多重標識した。(標識したアミノ酸残基は斜体で示した。)この標識ペプチドを、パネルCで示すように、動物脳内に投与し、産物を抽出した後、1次元(1D)・2次元(2D)HPLC(高速液体クロマトグラフィー)で分離し、さらに解析を行った。Flow scintillation monitor: HPLC分離後のラジオアイソトープをモニターする装置。Mass: 質量分析。Sequence: タンパク質配列解析。パネルDは、ラット脳に投与されたものが標的の海馬CA1領域に達することを色素(写真中の矢印で示した濃い部分の周辺部)を用いて示した。

かった。

筆者らは、ラジオアイソトープで多重標識した合成ペプチドを脳内に投与する *in vivo*(個体レベル)の実験系を用いて検討した(図3)ところ、中性エンドペプチダーゼ(ペプチドを分解する酵素で中性pHで最も活性が強い)様のプロテアーゼが脳内における分解過程の律速を担う主要な酵素であることを見だし、その実体がネプリライシンであることを同定した。私たちがこの研究を始めた頃は、単にA β を化学合成すること自体

が難しいと言われて、ましてや、アイソトープ標識したものを合成したのは、世界で私たちが初めてであった。最終的な証明は、ネプリライシン遺伝子ノックアウトマウスを用いて行ったが、最も重要な発見は、酵素活性が50%に低下したヘテロのノックアウトマウス(ネプリライシン遺伝子発現量が正常の1/2のマウス)でもA β 定常量が1.5倍に上昇しており、家族性アルツハイマー病原因遺伝子変異と同程度の効果が見られたことである。さらに、晩期発症型のアルツハイマー病の患者で

は、初期の段階でネプリライシンの遺伝子発現が正常人と比較して50%ほど低下していることが報告された。以上のことから、加齢に伴う脳内ネプリライシンの活性低下が、孤発性アルツハイマー病におけるA β 蓄積の原因である可能性が浮上してきた。この仮説は今後厳密に検証されなければならないが、事実であれば、大部分のアルツハイマー病患者を占める孤発性アルツハイマー病の発症機構がはじめて明らかになるだけでなく、何故多くの孤発性アルツハイマー病は加齢が最大の危険因子であるのかが説明できることになる。

さらに重要なことは、分解系の低下を抑制することや分解系を操作して増強することは、加齢に伴うA β 蓄積を抑制することによって、アルツハイマー病の予防や治療に役立つ可能性があることだ。このアプローチは、脳内に存在して定常的に働いている分子を利用するものなので、前述の

セクレターゼに対する阻害剤よりも副作用が弱いと期待される。さらに、ネプリライシンは分子量5,000以上の蛋白質には作用しない非破壊的ペプチダーゼであり、量の多い基質から分解するので、アルツハイマー病やこれに近い状態の脳では、選択的にA β を分解すると推測される。すでに、筆者の研究室ではマウスを用いた実験的遺伝子治療(ウイルスベクターを用いてネプリライシンを脳内に発現させると、A β レベルが低下し、A β 病理を抑制することができた)に成功した。現在、薬理学的方法で選択的に脳内の分解システムを制御する方法も見つかりつつあり、これがアルツハイマー病の予防や治療に役立つ可能性が期待される。

アルツハイマー病を理解することは「脳老化」を理解することである

85歳以上の人間の二人に一人がアルツハイマ

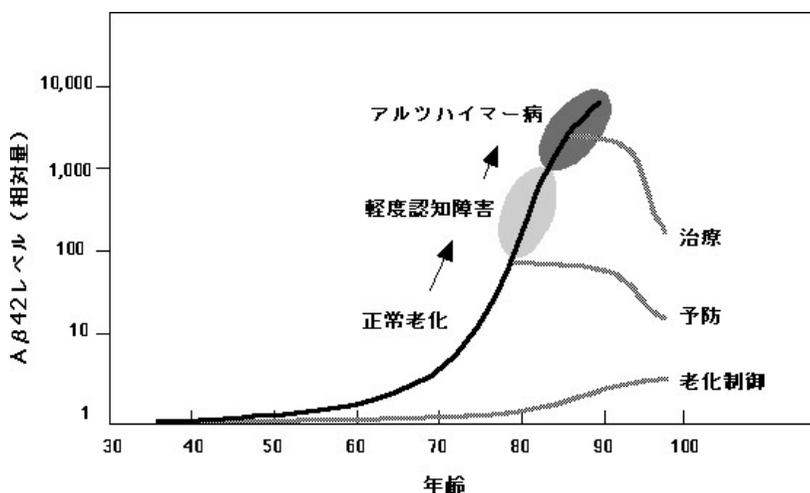


図4. 加齢に伴うA β 蓄積と軽度認知障害・アルツハイマー病

脳内のA β レベルは加齢に伴って徐々に加速的に上昇し、軽度認知障害を経てアルツハイマー病を引き起こすと考えられる。蓄積の速度は個人差があるが、図では、現時点のデータから推測される典型的な例を示した。縦軸は対数スケールになっており、あるレベルまで達するとカタストロフィ的に蓄積が進行することがわかる。この機構はまだ解明されていない。A β レベルを下げることは、これらの変化を抑制することになるが、代謝を操作するタイミングによって、結果は、「治療」・「予防」・「老化制御」となるであろう。老化制御や予防的治療を可能にするためには「発症前診断」も重要であるが、これについては本稿では割愛した。

一病あるいはその前段階である軽度認知障害に罹患する。したがって、平均寿命が80歳を超えた現代は、アルツハイマー病に至る病理過程が、脳老化の実体であると言って間違いではないと思う。軽度認知障害は、アルツハイマー病に進行する確率が正常老人の10倍以上高く、また、老人斑(A β 蓄積)や神経原線維変化などの病理像においても、正常老化とアルツハイマー病の中間に位置することが分かってきた。

以上のことは、多くの人々は正常の老化過程で脳内にA β の蓄積を開始し、その量があるレベルを超えたところで、軽度認知障害を経てアルツハイマー病に移行することを意味する(図4)。早期発症型のアルツハイマー病では、もともとのA β 定常量が高いので、蓄積の開始時期が早まり、進行速度が大きくなるために、図中のカーブが全体的に若年側に20から50年ほどシフトすると説明できる。

このように考えると、これまで正常の老化の範囲で考えられてきた神経機能の低下(たとえば軽度認知障害と認められない程度の記憶力の低下)の一部は、A β 蓄積に起因する可能性がある。現在、アルツハイマー病の根本的治療の対象として、脳内のA β レベルを下げるアプローチが精力的に進められている。これまでの主流のアプローチは、セクレターゼの阻害剤とA β ワクチン(A β に対する抗体を利用してA β を除去する方法)であるが、まだ、人の治療には成功していない。もし、副作用の弱い方法で脳内のA β レベルを操作できるようになれば、図4に示したように、アルツハイマー病発症後の「治療」や発症前診断と組み合わせた「予防的治療」が可能になるだけでなく、より普遍的な意味での「脳老化制御」へと発展することが期待される。いずれ、アルツハイマー病患者の数を1/10に減らすことが出来るであろう。

筆者らは、加齢に伴ったA β 分解システムの低下が蓄積の原因である可能性を指摘したが、そうであるならば、分解システムの低下は蓄積に先行して(あるいは並行して)生じるはずである。

つまり、分解システムを上方に操作することが治療と予防に寄与するだけでなく、分解系の強さや変動をモニターすることが出来れば、発症リスクを予想するためのパラメーターにもなるだろう。また、分解システム低下を想定することは、その原因と機構に関するより根元的な問題を考えることを意味する。脳老化の本質は奥深く、今後、徐々にそのベールがはがされるだろう。

ここで新たな謎が生じる。以上のことは、ヒトの脳でA β の定常量が僅かに1.5倍上昇するだけで、結果的に30から60年の後に数千倍の量が蓄積されることを意味する(図4)。このカタストロフィーがどのような機構で進行するのかは大きな謎と言っていよいよだろう。

脳老化は人類にとって新しい生命時間であり未知への冒険である

神経細胞は基本的に分裂後細胞であるので、脳の老化は他の臓器に比べて細胞分裂が関与する割合が低い。一度出来上がった神経回路を維持するためには、その構成要素である神経細胞が個体の死まで数十年にわたって生存し続ける必要がある。神経細胞は、その他の細胞に比べて物理的サイズが大きい上にエネルギー消費も高いので、様々のストレスを受けやすい。このような状況で、細胞分裂によらずに構造や機能の異常を修正・修復するためには、細胞内の品質管理機構がとくに重要になってくる。たとえば、変性した蛋白質の蓄積を抑制するために、分子シャペロン(構造が異常に変化したタンパク質をもとの正常なものに戻す作用のあるタンパク質群)や蛋白質分解システムが作用することはよく知られている。とくに、ユビキチン-プロテアソーム系と呼ばれる蛋白質分解システムは、その破綻が神経変性の原因になることが明らかになっており、タンパク質分解システムがきわめて重要であることを示している。したがって、脳内の品質管理機構は様々な面で脳老化と接点があると推測され、その全容を知ることには、脳老化を理解する上で不可欠である。過剰な量のA β を異常タンパク質と見なせば、生理的

A β 代謝系もある種の品質管理機構と解釈できる。

また、図4に示したように、実質的な脳の老化は50歳代以降に進行すると考えられるが、これは進化の過程で予想されなかった事態である。現在でこそ日本人の平均寿命は80歳前後であるが、つい100年程前は50歳を切っていた。数百年以上さかのぼれば、50歳以上生きる人間は、100人に一人もいなかったであろう。したがって、本稿で扱っているような脳老化のプロセスを特異的かつ積極的に制御するような機構は、元来合目的な意味で存在しないだけでなく、進化による淘汰も受けていないと考えられる。人類は進化し、(衛生学・医学を含む)文明を発達させることによって長寿を得、未知の難問に直面したわけだ。つまり、「脳老化」の時間は、我々人間にとって、とても新しい「生命時間」である。この新しい生命時間を解明しそして制御していこうとすることは、あたかも、正確な地図をもたずに未知の宇宙に旅するようなものであり、生命の進化史上の大冒険の一つと言うことができる。つまり、脳老化とは、必ずしも否定的にとらえるべき現象ではない。前向きに自分たちの未来を切り開いていこうではないか。

さて、本来、生体には、異常に増減した物質の量をもとのレベルに戻すネガティブフィードバック機構が機能している。そして、しばしば、慢性疾患では、ネガティブフィードバック機構の破綻が原因となっている。典型的な例は、成人型の糖尿病だろう。正常状態では、血糖の上昇はインシュリンの分泌を促し、結果的に血糖を下げるが、様々の理由で血糖の高い状態が持続すると、これはインシュリン分泌細胞(膵臓 β 細胞)の破壊に寄与し、さらに血糖が上昇するという非生理的ポジティブフィードバック(悪循環)が成立する。一方、孤発性アルツハイマー病の脳においては、A β 分解システムが低下しているだけでなく、前駆体APPの量や β セクレターゼ活性が増えていることが報告されている。いずれも、A β 量を増やす方に作用するが、最終的に正常の数千倍程も蓄積するという事は、何らかの慢性的な非生理的ポジティブフィードバックが存在することを予測さ

せる。たとえば、過剰に存在するA β によってある種の生理的ペプチドの作用が拮抗されたり、あるいは逆に、分解が抑制されたりすることによって、結果的にA β 産生が促進されれば、糖尿病に似たような状態になるだろう。図4で示したカタストロフィーを解く鍵は、非生理的かつ慢性的なポジティブフィードバックの成立にあると予想する。

おわりに

アルツハイマー病におけるヒト固有の「時間」は、サイエンスの対象として扱いにくく難しい問題です。この問題を完全に克服しなければ、アルツハイマー病を理解出来たとはいえないことがわかっていただけたと思います。しかし、一方で、老化という多数の因子による複合的プロセスを解明するためのヒントを与えてくれます。そして何よりも、生理的に好ましくない状態を修正・予防・治療するための作用点が幅広く存在することを示唆しています。アルツハイマー病以外の多くの神経変性疾患においても加齢が危険因子であるので、老化を知ることが、様々の疾患を予防することに貢献するでしょう。

今日までのアルツハイマー病研究は、様々な研究分野が融合し、国境を越えた協力と競争によって進んできました。つまり、一般の科学と同様に、過去から現在に至る科学的知識を基盤として前進し、さらに新たな基盤を形作ることによって発展しようとしています。研究成果は文明の歴史の流れの中で生まれたものですから、あらゆる意味で人類全体で共有されるべきだと思います。

参考文献

1. 丸山敬・西道隆臣(2000)。人は何故痴呆になるのか-アルツハイマー病の謎を探る,丸善。
2. Ab Metabolism and Alzheimer's Disease. (Saido, T.C. ed., 2003), Landes Bioscience (Georgetown, Tex (www.eurekah.com))。
3. 実験医学増刊号 タンパク質の修飾と分解研究。編集 田中啓二・西道隆臣(2004), 羊土社。