4. アルツハイマー病に対する新たなアプローチ—後天的危険因子に着目して

里 直行

Key words: ベータ・アミロイド, 後天的危険因子, 加齢, 血管老化, インスリン・シグナル

(日老医誌 2012; 49: 311-313)

はじめに

超高齢化社会を迎える現代社会においては, 20 年後の 2030 年には認知症に罹患する患者が 300 万人を超え, 65 歳以上の 10 人に一人は認知症という時代になると予想されている。その内訳は約半数から 3 分の 2 がアルツハイマー病 (AD) であり, その他には脳血管性認知症, 最近注目されているレヴィー小体型認知症と続く。その最も多い AD であるが, 1906 年にドイツの医学者であるアロイス・アルツハイマーにより初めて報告された病気であり, マクロでは海馬・海馬傍回を含む側頭葉および頭頂葉の萎縮を認め, 顕微鏡的には老人斑, 神経原線維変化, 神経細胞死を認める。アルツハイマーによる発見から約 80 年後の 1982 年に老人斑に蓄積するベータ・アミロイド (A β) という蛋白が抽出された。この A β のアミノ酸配列をもとに cDNA が決定され, アミロイド前駆体蛋白 (Amyloid precursor protein, APP) と名付けられた。そして, 1992 年にこの APP に家族性 AD の遺伝子変異が見つかったことから, A β が AD の発症機構の最上流にあるとするアミロイド・カスケード仮説が提唱されるに至った。A β は APP より 2 回の切断を経て切り出される。A β は非常に β シート構造を取りやすく, 凝集して老人斑を形成し, またいくつか集合した A β オリゴマーを形成する。そして, これらが引き金になって神経原線維変化や神経細胞死を惹起するという仮説である。現在, このアミロイド・カスケード仮説の各ステップが治療ターゲットとして疾患修飾薬が開発されている現状である。特に A β の切断酵素阻害薬・修飾薬や A β そのものをターゲットにした薬剤が約 30 ほど臨

床試験中である。

スタチンの A β 低下作用

2000 年に Wolojin や Jick のグループにより, スタチンを服用していた人は AD の発症頻度が少ないという後ろ向きコホート研究の報告がなされた¹⁾²⁾。ところがヒトにおける軽度～中等度 AD を対象としたランダム化臨床試験でアトロバスタチンは約 1 年半の投与により認知機能を改善することができなかった (LEADe, Lipitor's Effect in Alzheimer's Dementia)³⁾。しかしながら, 前向きコホート研究であるロッテルダム・スタディーにおいて, スタチン服用者では AD 発症率がスタチンでない脂質低下薬服用者に比し, 約半減することが報告された⁴⁾。これら一見反駁する知見をどのように解釈したらいいのだろうか。スタチンは AD 予防には効果があるが治療効果がないという解釈も可能である。もし, スタチンに AD 予防効果があるとするれば, その機序は何なのか? 前述のように A β の蓄積は記憶障害の症状が訪れる 10～15 年前より始まっており, このことと関係があるかも知れない。

2000 年以降, スタチンに A β 低下作用があることが複数のグループにより報告されていた^{5)~7)}。ただ, 報告によっては使用されていたスタチンの容量が多く, 神経毒性により A β 低下作用が出現しているのではないかという指摘があった。そこで我々は臨床に用いられている容量を用いて, A β に対する直接的な作用機序を *in vivo* で明らかにすることを試みた^{8)~10)}。我々はまずスタチンが A β 産生抑制作用を持つことを確認した。その機序として A β のもとになる前駆体 Amyloid Precursor Protein Carboxy-terminal fragment (APP-CTF) の蛋白分解の場であるライソゾームへ輸送がスタチンにより促進されていることが判明した。さらには A β 産生への修飾のみならず, スタチンが A β クリアランスを増大させて

図1 アルツハイマー病の原因および危険因子とそれに基づく予防・治療法の開発

家族性 AD の原因遺伝子の解明からは Aβ 修飾薬の開発が進んだ。孤発性 AD の原因もしくは危険因子の解明から新しい予防・治療法の開発が期待される。

いることを見出した⁹⁾。さらに Aβ クリアランスの増加の機序として APOE 受容体の一つである LRP (LDL receptor-related protein)-1 の増加が寄与していることが示唆された。このスタチンによる Aβ の産生およびクリアランスの制御の共通の上流として、HMG 還元酵素阻害を介したイソプレニル化抑制が関与していることが判明した。以上のことから、スタチンは Aβ 産生およびクリアランスの制御を介して脳内 Aβ 量を低下させ、AD 発症抑制に寄与することが予想される。現在、スタチン服用患者は 5,000 万人にのぼるが、コレステロール低下作用のみならず、脳内 Aβ の低下作用も benefit として期待される。

加齢とアルツハイマー病

家族性アルツハイマー病の原因遺伝子の探索からは、Aβ をターゲットとした疾患修飾薬の開発が支持された。しかしながら、AD 患者の 9 割以上は孤発性であり、その危険因子からの予防・治療法の開発はいまだ生まれていない (図 1)。孤発性 AD の先天的危険因子としては、非常に強力な APOEε4 遺伝子があり、その発見より十数年経つが、発症促進機序に関しては Aβ クリアランスなど提唱されているもののいまだコンセンサスが得られていない。さて後天的危険因子としては加齢、糖尿病、高血圧があり、近年注目されている。

加齢が進行すると認知症、およびアルツハイマー病の発症が増加することは久山町研究を含む各国の疫学的研究により証明されている。それでは何故、加齢は AD 発症促進因子なのか。脳への Aβ 蓄積は加齢とともに増加するがある年齢でプラトーに達する。また、老人斑は

高度でありながらも神経原線維変化もなく、認知機能が健常者と変わらない高齢者も少なくない。これらのことから Aβ 蓄積は AD 発症に必要なが十分でないことが示唆される。それでは Aβ 蓄積の他にどのような因子が関与しているのだろうか。加齢に關与する因子として、インスリン・シグナル、mTOR、p53、SIRT1、WRN などの細胞レベルの老化や血管老化などの組織レベルの老化がその候補であろう。加齢がどのようにして AD 発症を促進するのか、いまのところ明らかになっていないが、この機序の解明は AD 治療薬の開発に新たなヒントを与えると考えられ、今後の研究が必要であると思われる。

糖尿病とアルツハイマー病

糖尿病が AD の発症危険因子であることが報告されている。疫学研究のロッテルダム・スタディーでは糖尿病患者において経口治療薬内服者では 2.4 倍、インスリン使用者では 4.3 倍に AD 発症リスクが増大することが示されている¹¹⁾。また、日本の久山町研究においても糖尿病が AD 発症の危険因子であることが判明し、最近のメタ解析においても、この概念が支持された。しかしながら、どのような機序で糖尿病が AD の発症リスクを上げるのか、わかっていない。AD 患者の剖検脳を用いた研究においては、糖尿病の存在は AD 病理、すなわち老人斑や神経原線維変化を増悪させないとされている。

我々は糖尿病が AD の発症リスクを増大させる機序を明らかにするために、両者の合併マウスを作製し、その病態解析を行うこととした。糖尿病病態を持った AD マウスができ、その認知機能の解析を行った。その結果、生後 8 週齢という予想以上の早期から認知機能障害が認められた¹²⁾。次にそのメカニズムを探るため、脳 Aβ 量を測定したが、糖尿病の存在はそれを増加させていなかった。次に Aβ 蓄積の部位特異性を検討する為、脳血管を単離し、Aβ の免疫染色を行った。すると糖尿病合併 AD モデルマウスでは従来の AD モデルマウスに比較し、脳血管への蓄積が顕著であった。脳血管アミロイドは健常高齢者の約 3 分の 1 に認められ、血管老化のひとつとも言える現象であり重要な所見であると考えられた。

我々の糖尿病合併 AD マウスにおいては脳血管アミロイドの増加とともに、脳内のインスリン・シグナリングの低下が認められた。脳内インスリン・シグナリングは、シナプス機能、神経細胞老化、タウのリン酸化に関与していることが報告されていることから、本シグナリ

図2 アルツハイマー病と後天的危険因子
加齢や糖尿病といった後天的危険因子とADの相互病態修飾機構について脳と全身のクロストークの観点からの説明が期待される。

ングの低下がAD病態に重要な意義を持つと考えられる¹³⁾。以上は糖尿病によるAD病態修飾であるが、興味深いことにADが糖尿病の病態を悪化させることを見出した。その機序としては現在検討中であるが(1)脳内インスリン・シグナリング低下による全身の糖エネルギー代謝の増悪、(2)血中Aβを介した全身組織のインスリン抵抗性の惹起、または(3)膵臓へのアミロイド沈着の増加によるインスリン分泌の低下などが考えられる。以上、ADと糖尿病の間には相互的な病態修飾が存在していることが示唆された。

おわりに

高齢化する現代社会においてADの予防・治療の見通しはいまだついていない。本稿では孤発性ADの後天的危険因子に着目したADに対する新たなアプローチを紹介した。加齢や糖尿病がどのような機序でAD発症を増大させるかを明らかにすることによってAD発症予防・治療法の開発に貢献できると考えられる(図2)。まず全身と脳のクロストークによるADの病態把握がその第一歩となる。

文 献

- 1) Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G: Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57: 1439-1443.
- 2) Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA:

- Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627-1631.
- 3) Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, et al: Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010; 74: 956-964.
- 4) Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM: Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 13-17.
- 5) Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al: Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 5856-5861.
- 6) Ostrowski SM, Wilkinson BL, Golde TE, Landreth G: Statins reduce amyloid-beta production through inhibition of protein isoprenylation. *J Biol Chem* 2007; 282: 26832-26844.
- 7) Burns MP, Igbavboa U, Wang L, Wood WG, Duff K: Cholesterol distribution, not total levels, correlate with altered amyloid precursor protein processing in statin-treated mice. *Neuromolecular Med* 2006; 8: 319-328.
- 8) Kurinami H, Sato N, Shinohara M, Takeuchi D, Takeda S, Shimamura M, et al: Prevention of amyloid beta-induced memory impairment by fluvastatin, associated with the decrease in amyloid beta accumulation and oxidative stress in amyloid beta injection mouse model. *Int J Mol Med* 2008; 21: 531-537.
- 9) Shinohara M, Sato N, Kurinami H, Takeuchi D, Takeda S, Shimamura M, et al: Reduction of brain Aβ by fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, through increase in degradation of APP-CTFs and Aβ clearance. *J Biol Chem* 2010; 285: 22091-22102.
- 10) Shimamura M, Sato N, Sato M, Kurinami H, Takeuchi D, Wakayama K, et al: Delayed postischemic treatment with fluvastatin improved cognitive impairment after stroke in rats. *Stroke* 2007; 38: 3251-3258.
- 11) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM: Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53: 1937-1942.
- 12) Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, Sawada K, Kunieda T, Takeuchi D, et al: Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and Aβ deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010; 107: 7036-7041.
- 13) Sato N, Takeda S, Uchio-Yamada K, Ueda H, Fujisawa T, Rakugi H, et al: Role of Insulin Signaling in the Interaction Between Alzheimer Disease and Diabetes Mellitus: A Missing Link to Therapeutic Potential. *Curr Aging Sci* 2011; 4: 118-127.