アルツハイマー病発症の分子機構におけるコレステロールの役割

道川 誠

Key words: アルツハイマー病, コレステロール, アポリポ蛋白 E, A β 重合体, リン酸化タウ

(日老医誌 2001; 38: 751—753)

総 論

アルツハイマー病脳で認められる病理所見は、脳神経細胞の脱落に加えて、老人斑の形成と神経原線維変化の出現である。老人斑はおもにアミロイド β 蛋白(A β)と呼ばれる主にアミノ酸が40~42(43)個からなるペプチドが重合したアミロイド線維の沈着が主体をなす異常構造物である。この老人斑の出現あるいはA β 沈着は、疾患特異性が高く脳萎縮や神経原線維変化に先立って認められることから、A β の蓄積は発症にいたるカスケードの上流に位置するものと考えられている(アミロイドカスケード仮説)。

アルツハイマー病の発症メカニズムの研究は、近年大きな進歩を遂げつつ、予防法/治療法の開発に向けた研究が続けられている。A β 産生機構については、それを切り出す2つの酵素が同定され、現在その制御機構の研究が行われている。A β 産生自体を抑制できればA β 分泌量、A β 重合体の形成ひいてはA β の沈着を抑制し、疾患発症を予防できる可能性がある。一方、分泌蛋白であるA β はモノマーでは細胞毒性を持たず、毒性発揮には重合体形成または線維化が必要と考えられている。通常細胞外濃度はA β 重合体形成を引き起こすには低すぎると考えられることから、重合体形成のメカニズムの解明が重要となる。また、可溶性のA β の除去や重合体形成抑制、あるいは分解促進機構の活発化などにより疾患発症を抑制できる可能性があることから、A β の分解/除去機構の解明が行われている。最後に、A β 重合体形成またはA β 沈着以降のプロセス、すなわちアミロイドカスケードの根幹に関わる問題として、A β 重合体によるタウのリン酸化、神経シナプス機能障害および神経細胞

死誘導の分子機構の解明が残された課題として存在する。

数年前から、我々はこのアミロイドカスケードにおいてコレステロールが中心的役割を果たすのではないかという作業仮説のもとに研究を続けてきた(図参照)。我々がコレステロールに着目した理由は、1993年に apolipoprotein E (apoE) の対立遺伝子 $\epsilon 4$ の頻度が、家族性および孤発性のアルツハイマー病患者において高いことが指摘されたことに始まる。すでに非中枢神経系細胞において、apoEは脂質と複合体を形成し、それをapoE受容体を介して細胞内へ運搬するリガンド作用、および細胞膜の脂質を細胞外へ搬出する efflux 作用を持つことが知られていたが、中枢神経系における apoE の役割の詳細は不明であった。また、中枢神経系は体循環系の脂質代謝からは血液脳関門によって隔てられていることをはじめとするいくつかの理由により、体循環系の脂質代謝から独立した脂質代謝系が存在すると想定されていたが、その全貌は不明であった。我々は apoE の中枢神経系における脂質代謝における役割を明らかにするに当たり、少なくとも3つ(すなわち、脂質合成、脂質搬出、そして脂質の取り込み)の観点から検討を開始した。脂質のなかでも時にコレステロールに着目した理由は、コレステロール代謝が次の点で特異的であったからである。すなわち他の脂質と異なり、コレステロールの完全な異化は肝細胞とステロイド産生細胞でのみ行われ、そのほとんどは前者による胆汁酸への転換によってなされるからである。従って、肝細胞とステロイド産生細胞以外の細胞ではコレステロール efflux による HDL 形成によりコレステロールを細胞外へ搬出し、細胞内コレステロール量を制御していると考えられる。この搬出機構に大きな役割を持つのがアポリポ蛋白である。中枢神経系に存在するアポリポ蛋白の種類は血清中にくらべ少なく、その中で apoE は主要なアポリポ蛋白であることが分かっている。故に、我々は apoE のアイソフォーム特

The Role of Cholesterol in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease.

Makoto Michikawa: 国立療養所中部病院長寿医療研究センター痴呆疾患研究部臨床研究室

注) 数字は文献番号

図 アミロイドカスケードにおけるコレステロールの果たす役割 (仮説)

異的作用を脂質の中でも特にコレステロール代謝調節の視点から検討することで、アルツハイマー病発症機構における apoE の役割を明らかにしようとしてきた。この4年間に我々の研究から明らかになったことは、(1) コレステロール代謝は生理的条件下では主に apoE により取り込みおよび搬出双方の機構においてアイソフォーム特異的に制御されること、(2) コレステロールの持つ重要性は神経細胞で特異的であり、細胞内コレステロール量が神経突起伸長および生存を決定すること、(3) Aβ 重合体が神経細胞内コレステロール代謝を混乱させ、最終的に細胞内コレステロール量を減少させること、(4) 細胞内コレステロールの低下はタウ蛋白のリン酸化および微少管の脱重合を促進すること等である。こうした事実は、アルツハイマー病の病態機構の中核としてのアミロイドカスケードにコレステロールが中心的な役割を果たす可能性を示している (図参照)。

各 論

1. コレステロール代謝と tau のリン酸化

すでに我々は、コレステロール代謝は取り込みおよび搬出の双方の機構により主に apoE により制御されていること (Michikawa, et al., J Neurochem, 2000), apoE

により代謝調節を受けているコレステロールの持つ意味が神経細胞では他の非神経細胞と大きく異なり神経細胞の生存にきわめて重要であること (Michikawa M. and Yanagisawa K., J Neurochem, 1999) を明らかにし, apoE のアイソフォーム特異性をコレステロール代謝調節における作用の違いとして報告した。更に、我々はこうしたコレステロール代謝の異同がはたしてアルツハイマー病理変化の誘導に関連があるのかについて検討し、コレステロール量の低下がタウのリン酸化を亢進させることを明らかにした (Fan, et al., J Neurochem, 2001)。更に、コレステロール代謝変動とタウのリン酸化の関係を、in vivo で確認するために、コレステロール代謝異常を中核病態とする Niemann Pick disease, type C (NPC) のモデルマウス脳を解析した。NPC は、取り込んだコレステロールの輸送機構に障害があり、主にライソソームにコレステロールを含む脂質が蓄積する疾患である。この疾患脳には Aβ の沈着なしに神経原線維変化が認められる。従って、アルツハイマー病脳に出現する神経原線維変化の形成機構をコレステロールとの関連で検討するための重要なモデルとなりうると考えた。NPC 脳では、総コレステロールは蓄積により増加しているが、輸送障害のため内因性のコレステロール合成に依存せざるをえ

ない状況にあり利用可能なコレステロール量は慢性的な欠乏状態であると考えられ、昨年度の我々の報告と同じように、コレステロールの欠乏がタウのリン酸化を促進している可能性が高い。解析の結果、予想通りNPCマウス脳では、タウの部位特異的なリン酸化の亢進およびMAPKの活性化が認められた(Sawamura, et al., J Biol Chem. 2001)。この解析で明らかになった部位特異的なリン酸化機構、タウリン酸化とMAPK活性化との因果関係の解明に向けて現在検討中である。

2. コレステロール efflux (搬出) 機構と A β

中枢神経系において取り込まれた後のコレステロール異化機構は不明である。非神経系細胞ではアポリポ蛋白による細胞外へコレステロールを搬出する efflux 機構の存在が明らかにされているが、この efflux 機構によりコレステロールが一方向的に細胞内に蓄積し、やがては細胞機能障害を惹起するに至ることを防いでいるとも考えられる。我々は apoE が神経系細胞からコレステロールやリン脂質を搬出し、HDL 様の粒子 (中枢神経系ではコレステロールおよびリン脂質から成る HDL 様粒子) を形成する働きを持つこと、その作用にはアイソフォーム特異性 (apoE2>E3>E4) があることを明らかにした (Michikawa, et al., J Neurochem, 2000)。この結果は培養アストロサイトで apoE を含む HDL 様粒子を作ること、脳脊髄液中には apoE を含む HDL 様粒子が存在するという報告を裏付ける知見である。これまでの知見と併わせて考えると、apoE は中枢神経系内において取り込みおよび搬出双方の機構によってアイソフォーム特異的に脂質代謝を制御していると考えられる。

3. 神経細胞のコレステロール代謝に及ぼすアミロイド β 蛋白の影響

我々は、コレステロールの低下がタウのリン酸化亢進、シナプス可塑性の低下、樹状突起伸長の抑制 (図*, 論文投稿中)、最終的に神経細胞死を招くことをすでに観察している。ではコレステロール低下はアミロイドカスケードの中でいかなる位置を占めるのであろうか。この疑問に答えるために我々は、神経細胞に対する A β の影響をコレステロールを含む脂質代謝に焦点を当てて検討した。その結果、A β 重合体は神経細胞から脂質を引き抜き HDL 様粒子を形成すること、単体や線維化 A β にはその作用がないこと、こうして作られた HDL は直径が apoE により形成された HDL の約 2 倍とおおきく、かつ細胞内へ取り込まれないことを明らかにした (Michikawa, et al., J Neurosci, 2001)。また A β に暴露さ

れた神経細胞内コレステロール量は著明に低下することを明らかにした (Gong, et al., 投稿中)。

考 察

以上の結果を総合すると、アルツハイマー病脳で増加すると考えられる A β 重合体が神経細胞あるいはアストロサイトの細胞膜に作用して脂質を搬出し、abnormal HDL を形成して神経細胞内コレステロール量を減少させ、その結果タウのリン酸化の亢進、シナプス機能の低下、神経細胞死を招く可能性が考えられる。こうしたコレステロールホメオスタシスの混乱を調節するのが apoE であり、コレステロールの取り込み及び搬出により恒常性維持を図っていると考えられるが、その作用力にはアイソフォーム別に違いがあり、そのために疾患発症にアイソフォーム特異性がでてくるものと考えられる (図参照)。

文 献

- 1) Michikawa M, Gong JS, Fan QW, Sawamura N, Yanagisawa K: A novel function of Alzheimer's amyloid β -protein (A β): Oligomeric A β promotes lipid release. J Neurosci 2001; 21 (18): 7226—7235.
- 2) Fan QW, Isobe I, Asou H, Yanagisawa K, Michikawa M: Expression and regulation of apolipoprotein E receptors in the cells of the central nervous system in culture: A review. AGE J 2001; 24/1: 1—10.
- 3) Sawamura N, Gong JS, Garver WS, Heidenreich RA, Niomiya H, Ohno K, et al.: Site-specific phosphorylation of tau by mitogenactivated protein kinase in brains of Niemann-Pick type C mice. J Biol Chem 2001; 276: 10314—10319.
- 4) Fan QW, Tu-W, Senda T, Yanagisawa K, Michikawa M: Cholesterol-dependent microtubule stabilization by modulating tau phosphorylation. J Neurochem 2001; 76: 391—400.
- 5) Michikawa M, Fan QW, Isobe I, Yanagisawa K: Apolipoprotein E exhibits isoform-specific promotion of lipid efflux from astrocytes and neurons in culture. J Neurochem 2000; 74: 1008—1016.
- 6) Michikawa M, Yanagisawa K: Inhibition of cholesterol production, and not of nonsterol isoprenoid products induces neuronal cell death. J Neurochem 1999; 72: 2278—2285.
- 7) Michikawa M, Yanagisawa K: Apolipoprotein E4 induces neuronal cell death under conditions of suppressed de novo cholesterol synthesis. J Neurosci Res 1998; 54: 58—67.