教 育 講 演

最近の話題 アルツハイマー病の病因と病理*

東京大学医学部脳研究施設脳病理学部門 朝長正徳

I. アルツハイマー病とは

A Alzheimerが1907年に記載したアルツハイマー病はもともと初老期（40～65才）に発病して特有な精神神経症状がみられる進行性痴呆であり、病理学的には脳にびまん性の萎縮に加えて多数のアルツハイマー原線維変化と老人斑を認めることを特徴とする。一方、65才以降に発病する老年痴呆では発病がおそい、自発性減退が軽い、錐体外路症状が少ない、けいれん発作の出現頻度が低い、単症状（失語、失行、失認）が少ないなどの違いがあるが、病理学的にはアルツハイマー病と本質的な差は見出されない。すなわちこの両者は同一の疾患であると考えられているのが現状である。そこで老年痴呆をアルツハイマー型老年痴呆 *senile dementia of Alzheimer type (SDAT)* と呼んだり、あるいは両者を一括してアルツハイマー型痴呆 *Alzheimer's dementia* あるいはアルツハイマー病としているが、これらが単一の疾患であるかは、原因が不明である現在問題として残る。老年痴呆を含んだアルツハイマー病は決して頻度の低いものではなく、高令化とともに確実に増加している今日では極めて重要な疾患である。この疾患の最近の研究の進歩をまとめてみる。

II. アルツハイマー病の病理

1. 組織学的研究

アルツハイマー病は大腦皮質の進行性萎縮を特徴とする。その病理組織学的変化はとくに側頭葉を中心として大腦皮質連合野、嗅球・扁桃核・海

馬などの辺縁系に著しい神経細胞の脱落と、同時に極めて特異な変化、すなわち大腦皮質における老人斑、アルツハイマー原線維変化の出現、海馬の顆粒空胞変性である。これらの変化は、その出現量と痴呆の程度が比例する。このうち、老人斑はアルツハイマー病とダウン症のみにみられ、類似したクル斑とも区別される。老人斑はアミロイドよりなるが神経突起の変性を伴うものと、そうでないものがある。一方、アルツハイマー原線維変化はいろいろな疾患でみられるが、現在までヒト以外の動物の脳には出現しない。大腦皮質のみならず皮質下の諸核にも見られる。顆粒空胞変性は海馬にみられ *autophagic vacuole* とされる。そのほか、しばしば、脳の血管のアミロイド変性（アミロイド・アンギオパチー）を伴う。

2. 超微形態的研究

老人斑の変性した神経突起には無数の膜様構造物と線維の蓄積がみられる。この線維はPHFの形態をとる。このような神経突起がアミロイドのまわりに増殖している。また初期像としてはアミロイド線維が神経突起の間に浸潤している。アルツハイマー原線維変化は主として直径22nmで80nmごとに周期的なねじれがみられる。これは10nm径の2本のfilamentがらせん状にねじれたもので、*paired helical filament (PHF)* と呼ばれる。

3. 免疫組織化学的研究

老人斑とアミロイド・アンギオパチーのアミロイドが β 蛋白よりなることがわかり、その合成ペ

*本講演は1989年4月2日、京都市左京区宝ヶ池 国立京都国際会館にて行われた。

Educational lecture on pathogenesis and pathology of Alzheimer's disease

Masanori TOMONAGA, Department of Neuropathology, Institute of Brain Research Faculty Medicine, University of Tokyo, Tokyo

図1. 合成 β 蛋白抗体による免疫染色($\times 169$). 老人斑と血管が陽性.

図2. 磷酸化tau抗体による免疫染色($\times 60$). アルツハイマー原線維変化と無数のcurly fiberが陽性.

ブチドに対する抗体を用いた免疫組織化学では、老人斑のアミロイド、ダウン症の脳のアミロイドが反応を示した(図1). PHFには反応しない. 一方、PHFの抗体による免疫組織化学ではアルツハイマー原線維変化と老人斑の異常突起が陽性であった. PHFの構成成分のひとつであるubiquitinの抗体ではアルツハイマー原線維変化のほか、レビー小体、ローゼンタール線維など種々のものが陽性である. 別の構成成分である磷酸化tauはアルツハイマー原線維変化のほか、その周辺のニューロピルにcurly fiber¹⁾という異常神経突起増殖を示す(図2). また、脳型のcreatinine phosphokinase (CPK) がこのようなニューロンやグリアに陽性にみられ、tauの磷酸化に関係がある可能性を示唆する(池田ら).

III. アルツハイマー病の分子遺伝学、分子生物学

1. 家族性アルツハイマー病

アルツハイマー病における遺伝子の異常の研究は、アルツハイマー病の脳の変化と染色体異常による病気であるダウン症の成人例の脳の変化がきわめてよく似ていることから始まった. アルツハイマー病の家族では、ダウン症の頻度が他と比べ3倍も高い. 1987年StGeorge-Hyslopら²⁾は、常染色体優性遺伝の家族性アルツハイマー病の4家系を調査し、分子遺伝学的解析を行った. これは、ドイツ、ロシア、イタリアの家系である. イタリアの家系では、8世代に48人のアルツハイマー病患者が出現した. これら4家族のうちの生存者について、彼等は21番目の染色体上のDNAの配列をくわしく調べた. 制限酵素によるDNA切断断片の長さの多型性、いわゆるRFLPを利用し、そのDNAマーカーに対応する遺伝子と目的の遺伝性疾患にかかわる遺伝子の連鎖を明らかにした. およそ500の遺伝子をふくむこの染色体のある部分(D21S16, D21/D21S11)に対応するDNAマーカーは連鎖を示した. このマーカーは第21染色体の長腕の上部(21q11.2~21q21)に位置していた. このような家族性アルツハイマー病はアルツハイマー病全体の約1割をしめるにすぎないが、ほかの散発性のアルツハイマー病にも強力な遺伝的要素が関与している可能性がある. しかし、最近ソ連から移住したVolga Germanの家系では連鎖が見出されなかった³⁾. 日本での研究はまだない.

2. アミロイド(β 蛋白)

1984年Glennerら⁴⁾は脳の血管アミロイドを単離精製し、分子量420daltonの脳のアミロイド蛋白N末端から24個のアミノ酸配列を決定し、 β 蛋白と名づけた. Mastersら⁵⁾は老人斑よりほぼ同じものを取り出し、A4蛋白と名づけた. この蛋白のcDNAによるクローニングが行われ、これが大きなprecursorに由来することがわかった. Kangら⁶⁾はこれが膜の糖蛋白と考えている. すなわち、細胞表面受容体に特徴的な構造をもつ. この前駆体蛋白は695個のアミノ酸残基から構成され、分子量

は78644で、すでに報告されているアミロイド蛋白はこのアミノ酸639番のスレオニンの位置で切断が起こった際のN末端側の断片である。そして、このDNAは21番目の染色体に位置していることがわかった。しかし、家族性アルツハイマー病の遺伝子とは離れた部位にあるらしい。また、ダウン症でみられるような遺伝子の増量についても一定の結果が得られていない。そして興味あることに、このmRNAが脳以外の組織(腎臓、心臓、脾臓など)にも存在すること、ヒト以外のラットなどの動物にも存在することがわかった。今後は、どうしてこれらが老人斑としてあるいは血管アミロイドとして発現するのかの解明が必要である。最近、北口らにより⁷⁾、このアミロイド蛋白前駆体のmRNAがprotease inhibitorをコードしていることがわかった。これはserine protease inhibitorのグループでこの遺伝子の発現は正常におこなわれるproteolysisを阻害する可能性がある。その結果がアミロイドとしての沈着を起こすことは十分に考えられる。

3. アルツハイマー原線維変化(PHF蛋白沈着)

Selkoeら⁸⁾は、アルツハイマー原線維変化を分離しそのペプチド構成の分析を試みたが、この物質が極めて不溶性であり、あらゆる化学的、物理的处理でも溶けないことがわかった。最近、井原ら⁹⁾によりPHFが異常に磷酸化されたtau蛋白(MAPsの一つ)からなることがわかり、細胞骨格を形成する蛋白の異常が指摘されている。しかし、正常の細胞骨格のspecific epitopeをPHFが有していることは、タウ蛋白やMAP2がなんらかの機序(transcriptionalまたはtranslational)で、あるいは、異常なpost-translationalの過程(phosphorylationまたはproteolytic degradation)で神経細胞に蓄積する可能性がある。また、これは胎児の脳に多くみられるという。一方、PHFのモノクローナル抗体が5K蛋白のubiquitinを認識することが森ら¹⁰⁾によりみいだされた。ubiquitinはいろいろな細胞の代謝に関係のある蛋白質だが、とくにATP dependent proteaseの作用と関連している。また、heat shock geneと関係し蛋白合成を異

常に亢進させる働きもある。したがって、異常蛋白を形成し、あるいはその沈着にたいして或種のproteaseが係っていると推定される。このように、PHFは単一な物質で構成されるのではなく、複合的な構造をもっている可能性がある。またPHFがヒトでしか見られないというのは、ヒトのtau蛋白の磷酸化の特異性があるからではないかと考えられている。PHFの全容の解明される日も遠くないと思われる。

IV. アルツハイマー病の生化学

神経伝達物質の側からアルツハイマー病の原因をさぐるという試みがかなり前からなされてきたが、1970年米国のDaviesらによって¹¹⁾、アルツハイマー病の脳皮質では選択的にアセチルコリンを合成するcholinacetyltransferase(CAT)、分解酵素のcholinesteraseが殆どなくなり、一方、アセチルコリンのレセプターであるmuscarinic receptorのbinding capacityは正常であることが報告された。すなわち、脳皮質におけるアセチルコリン・ニューロンのシナプスのうちの軸索の末梢のみが障害され、受け皿であるレセプターは健在であるというのである。アセチルコリンが記憶と関係が深いということは前からわかっていたが、以来このcholinergic theoryは全世界にひろまり、アルツハイマー病に対するいろいろな治療が試みられてきた。これはパーキンソン病のドパミン欠如と同じ原理で、コリンの補充をおこなうわけである。レシチンを始めとするコリン物質を投与し、さらにこれにアセチルコリンエステラーゼ阻害薬のphysostigminを併用したり、レセプターの活性剤のnaloxoneを用いたりする試みがなされた。また最近ではやはりアセチルコリンエステラーゼ阻害薬のひとつであるtetrahydroaminoacridine (THA)の有効性が報告され、主として米国でトライアルがおこなわれているが、ある程度の有効性もみられたが、アルツハイマー病の進行を防ぐにはいたらないという結末に終わりつつある。しかし、早期発見例では効果があるといわれるし、アルツハイマー病の遺伝的背景の濃い例での発病をおくらせる効果が考えられている。こ

の形態学的背景として見出されたのが、マイネルト基底核の変化である¹²⁾。この核は全大脳皮質へ cholinergic fiberを送っており、これが選択的に障害されるというものである。この核は極めて強いアセチルコリンエステラーゼ活性があり、最近ではCAT活性も証明されており、強力なcholinergic neuronよりなる。アルツハイマー病ではこの核の神経細胞は消失する。しかし、その後の検索で、この核が変性するのはアルツハイマー病に限らず、痴呆をとまなうパーキンソン病, retired boxer, 進行性核上性麻痺, Guam PD complex, Creutzfeldt-Jakob病でも報告されており、この変化はアルツハイマー病にspecificではないと考えられてきた。

一方、アルツハイマー病におけるカテコラミン系の異常も知られてきた。この場合に問題になるのが青斑核である。この核にはしばしばアルツハイマー原線維変化がみられる。アルツハイマー病では青斑核の神経細胞減数は40%の例でみとめられ、そのいずれも80才以下の例であった。これらの例ではマイネルト基底核の変化も著しく、この両者は相関して変性するものと考えられる。その他、最近では縫線核の変化も報告されており、アルツハイマー病の皮質下の病変の広がり、cholinergicのみならず、noradrenergic, serotonergic systemにも及んでいることが明らかにされた。これらは、大脳皮質へのascending systemであり、アルツハイマー病はmultiple ascending system degenerationともいえる。

V. アルツハイマー病の神経生物学

1. 神経成長因子 (NGF)

NGFを新生動物の脳室内に投与するとアセチルコリンの合成が促進される。成熟動物ではこの効果はすくないが、上行性のアセチルコリン経路を障害するとNGFのアセチルコリン合成能は増加する。また、最近NGFが成熟マウスのコリン神経系に見出され、また、そのmRNAが海馬など大脳皮質で多く、NGFが大脳皮質で作られ、コリン神経を逆行して細胞体に供給されるらしい。ヒトではまだ見出されていないし、アルツハイマー病

での報告もない¹³⁾。また、ラットの中隔核にたいする栄養因子が海馬の組織から抽出された。この因子は神経突起の伸長やアセチルコリン産生を促進する、熱に安定なポリペプチド(分子量約1000)であることが明らかになった。これは生後減少するので、シナプス形成期に働くものと考えられる。これが神経損傷時に活性化するか興味がある。

2. アミロイド前駆蛋白

Serine protease inhibitorには神経栄養因子としての作用が三叉神経節細胞の培養で知られている。アミロイド蛋白にはこのinhibitorの作用がある。老人斑ではアミロイド沈着のまわりに異常な神経突起の増殖があるが、これがこのinhibitorの栄養作用である可能性がある。しかし、ラット新生児の大脳神経細胞培養での突起伸長作用はみとめられなかったが、さらに検討を要すると思われる。

3. アルツハイマー病脳抽出液

アルツハイマー病の前頭葉皮質および白質の抽出液を前記培養および交感神経節、後根神経節神経細胞培養に加えると、著明な神経細胞の生存および突起伸長作用がみとめられた(図3)¹⁴⁾。この作用は正常脳抽出液を加えることにより阻害される。すなわち、アルツハイマー病の脳には、正常脳にある突起伸長抑制因子が消失していると考えられる¹⁵⁾。その結果、異常な突起増殖が起こる可能性がある。このような異常細胞は生存困難で死に至ると思われる。

図3. 新生児ラット脳培養(NON)に対するアルツハイマー病脳(AD)および対照脳(CON)抽出液の影響。

VI. アルツハイマー病の脳病変のシナリオ

ダウン症では40才を過ぎるとアルツハイマー病の脳の変化が現れる。35才のダウン症の脳では無数の β 蛋白沈着がみられるが、老人斑やアルツハイマー原線維変化はわずかであった。痴呆のない老人でも同様の変化がみられ、 β 蛋白沈着のみでは痴呆にならないと思われる。この β 蛋白あるいは前駆蛋白産生と関連して異常な神経突起増殖が起こる。これは樹状突起あるいは軸索突起のsproutingによる、一種の再生である。ここで胎児性tauがどんどん作られるためproteolysisがうまく機能せず、PHFを神経細胞と突起に作る。これがアルツハイマー原線維変化と老人斑である。ここで、神経回路の広範な異常が起こり痴呆を来す。このような変化は大脑皮質に連絡している神経系にも起こり、皮質下の障害をもたらす。

これらの一連の変化を起こす引金はわかっていない。脳の老化にともなう遺伝子の発現の仕方の異常が考えられるが、その他にもアルミニウムなど微量金属、スローウイルス感染などの原因説もまだ否定されていない。

文 献

- 1) Ihara Y: Massive somatodendritic sprouting of cortical neurons in Alzheimer's disease. *Brain Res* 459: 138, 1988.
- 2) StGeorge-Hyslop PH, et al: The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 235: 885, 1987.
- 3) Schellenberg GD, et al: Absence of linkage of chromosome 21q21 markers to familial Alzheimer's disease. *Science* 241: 1507, 1988.
- 4) Glenner GG, Wong CW: Alzheimer's disease. Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 120: 885, 1984.
- 5) Masters CL, et al: Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 82: 4245, 1985.
- 6) Kang J, et al: The precursor of Alzheimer's disease A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325: 733, 1987.
- 7) Kitaguchi N, et al: Novel precursor of Alzheimer's disease amyloid protein shows protease inhibitory activity. *Nature* 331: 530, 1988.
- 8) Selkoe DJ, et al: Alzheimer's disease: Insolubility of partially purified paired helical filaments in sodium dodecyl sulfate and urea. *Science* 215: 1243, 1982.
- 9) Ihara Y, et al: Phosphorylated tau proteins is integrated into paired helical filaments in Alzheimer's disease. *J Biochem* 99: 1807, 1986.
- 10) Mori H, et al: Ubiquitin is a component of paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Science* 235: 1641, 1987.
- 11) Davies P, Maloney AJ: Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* ii: 1431, 1976.
- 12) Whitehouse PJ, et al: Alzheimer's disease and senile dementia: Loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215: 1237, 1982.
- 13) Hefti F: Alzheimer's disease caused by a lack of nerve growth factor? *Ann Neurol* 13: 109, 1986.
- 14) Uchida Y, et al: Alzheimer's disease brain extract stimulates the survival of cerebral cortical neurons from neonatal rats. *Biochem Biophys Res Commun* 150: 1263, 1988.
- 15) Uchida Y, Tomonaga M: Neurotrophic action of Alzheimer's disease brain extract is due to the loss of inhibitory factors for survival and neurite formation of cerebral cortical neurons. *Brain Res* 481: 190, 1989.