

アルツハイマー病における ベータアミロイドペプチドの クリアランス機構

Clearance mechanism of amyloid β peptide
in the brain of Alzheimer's disease

滋賀医科大学・分子神経科学研究センター／教授

遠山 育夫*

はじめに

$A\beta$ の異常蓄積がアルツハイマー病の根本病態であるとする $A\beta$ カスケード仮説が注目されている。しかしながら一部の家族性アルツハイマー病を除くと、 $A\beta$ の質的異常はない。従ってアルツハイマー病の大部分を占める孤発性アルツハイマー病の発症には、 $A\beta$ の産生から分解に至る代謝過程の変化が重要と考えられる。

$A\beta$ の産生系については次第に知見が得られつつあるが、分解系については未だ不明な点が多い。本稿では、 $A\beta$ のクリアランス経路について、我々の研究成果を中心に解説する。

1. ヒト脳における $A\beta$ のクリアランス経路

$A\beta$ は常にニューロンで合成・分泌されていることから、正常脳においても $A\beta$ のクリアランス経路は存在すると考えられる。従って、アルツハイマー病脳で見られる凝集した $A\beta$ 線維の除去機構と、正常脳で見られるモノマー（あるいはオリゴマー）の $A\beta$ （以下遊離 $A\beta$ ）の除去機構とは、分けて考える方が理解しやすい（図1）。現在、凝集した $A\beta$ 線維の除去機構において、最も注目さ

れているのがミクログリアである。ミクログリアにおける $A\beta$ 線維の除去機構については、前項の秋山治彦博士が解説されたので、ここでは触れないが、アルツハイマー病のワクチン療法をはじめとする治療法の確立に向けて重要な課題である。

一方、正常脳における遊離 $A\beta$ のクリアランス経路は、ニューロンによる取り込み・分解、グリア（とくにアストロサイト）による取り込み・分解、そして血管系を介して脳外への排泄が、主な除去経路と推定される（図1）。

ベータアミロイドのクリアランス経路

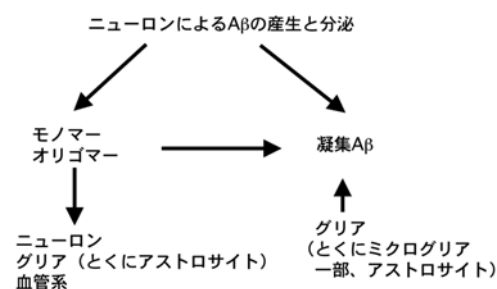


図1 ヒト脳におけるベータアミロイドのクリアランス経路

* Ikuro Tooyama: Professor, Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science

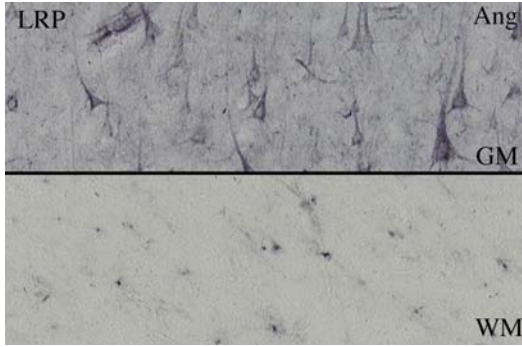


図2 ヒト剖検脳における LRP 免疫組織化学：非神経疾患対照例の脳皮質（角回）の灰白質（GM）と白質（WM）。ニューロン、グリア、毛細血管の一部が染色されている。

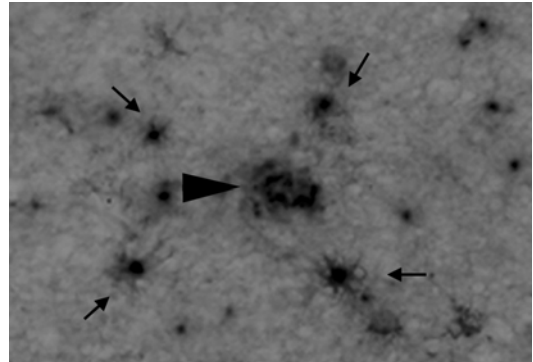


図3 アルツハイマー病患者脳における LRP 免疫染色。老人斑（矢頭）と老人斑周辺の活性化アストロサイト（矢印）に LRP が認められる。

2. Aβの取り込み機構と LRP: ヒト剖検脳を用いた神経病理学的検討

ニューロンやグリアが Aβ を取り込んで分解することが報告されているが、Aβ を取り込むメカニズムの詳細は明らかになっていない。我々は Aβ の取り込み受容体として、α2-macroglobulin receptor/Low density lipoprotein receptor-related protein（以下 LRP と略す）に注目して研究を行ってきた。

ヒト剖検脳における LRP の局在を調べてみると、LRP は、遊離 Aβ のクリアランス経路を担うと推定されるニューロン、アストロサイト、毛細血管のいずれにも存在している（図2）^{1), 2)}。アルツハイマー病患者の脳では、老人斑を取り囲む活性化したアストロサイトが、LRP を強く発現している（図3）^{1), 2)}。LRP はニューロンやアストロサイトの細胞膜上、エンドゾーム、ライソゾームなどに存在し³⁾、APP を含む様々な物質と結合して取り込み、ライソゾームに運んで分解する役割を担うと推定される⁴⁾。

LRP のリガンドには、孤発性アルツハイマー病の遺伝的危険因子であるアポリポプロテイン E (apoE) も含まれる⁵⁾。したがって、apoE が LRP を介して Aβ の取り込み・分解に影響を与える可能性も考えられる。そこで次に、マウスのアストロサイトのセルラインを用いて、アストロサイトの Aβ の取り込みと分解における LRP の役割について検討した。

3. Aβの取り込み機構と LRP: アストロサイトのセルラインを用いた検討

マウスのアストロサイトのセルライン（ATCC; CRL-2541）の培養液中に一定量の蛍光標識 Aβ(1-40)、または無標識 Aβ(1-40)、Aβ(1-42) を単独、あるいは種々の化合物とともに投与した。30 分後、Aβ(1-40) の細胞内への取り込みを蛍光顕微鏡とウェスタンブロット法で観察した。

蛍光組織化学でもウェスタンブロット法の結果でも、アストロサイトに Aβ の取り込みが認められた（図4）。二重染色の結果、Aβ(1-40) は LRP 陽性構造物の一部に一致して存在していた。LRP のリガンドである Lactoferrin を投与すると、量依存的に Aβ ののを阻害した。

apoE3 を加えると、アストロサイトへの Aβ(1-40) の取り込み量が有意に増加した。一方、apoE4 を加えた場合は、Aβ(1-40) の取り込み量に有意な変化は認められなかった。

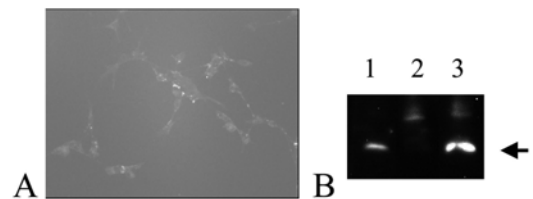


図4 培養アストロサイトにおける蛍光 Aβ の取り込み。A: 蛍光顕微鏡による観察。蛍光 Aβ(1-40) が顆粒状に観察される。B: ウェスタンブロット法。1 は Aβ42 を、2 はアストロサイトの破碎タンパク質を、3 は Aβ42 を投与したアストロサイトの破碎タンパク質を泳動。Aβ42 を投与したアストロサイトには、Aβ42 に相当するバンドを認める（矢印）。

4. 考察

すでにアストロサイトが凝集したA β を取り込んで分解することが報告されている⁶⁾。本研究の結果、アストロサイトが遊離A β も取り込むことが示された。この結果は、アストロサイトが老人斑を形成するような病理的状态のみならず、生理的状态でもA β の代謝に関与している可能性を示唆している。

アストロサイトによるA β の取り込みは、LRPのリガンドのひとつLactoferrinによって阻害されたので、A β の一部はLRPを介して取り込まれていると考えられる。しかしながら、アストロサイトには、LRP以外にも種々のscavenger receptorが存在する。クラスAおよびクラスBのscavenger receptorのアンタゴニストであるfucosinで、アストロサイトへのA β の結合が阻害されることも報告されており⁶⁾、LRP以外にも複数の取り込み機構が存在することは否定できない。

apoEは、lactoferrinと同じくLRPのリガンドである。apoE3投与により、アストロサイトによるA β の取り込みを促進した。一方、apoE4はA β の取り込みを促進しなかった。以上から、apoEのタイプがアストロサイトへのA β の取り込み機構に影響を与える可能性が示唆される。

おわりに

本稿ではアストロサイトによるA β のクリアランス機構を解説した。このほかA β のクリアランス機構は、ニューロンによる取り込み除去や血管系への排泄機構が存在している。アルツハイマー

病の大部分を占める孤発性アルツハイマー病では、いまのところA β の産生が亢進しているという証拠はない。今後、A β のクリアランス機構の解明が、重要になってくると考える。

文献

- 1) Tooyama I, Kawamata T, Akiyama H, et al: Immunohistochemical study of β 2-macroglobulin receptor in Alzheimer and control postmortem human brain. *Mol Chem Neuropath* 18: 153-160, 1993.
- 2) Rebeck GW, Strauss S, Schreiner-Gasser U et al. : Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. *Neuron* 11: 575-580, 1993.
- 3) Tooyama I, Kawamata T, Akiyama H, et al: Subcellular localization low density lipoprotein receptor-related protein (β 2-macroglobulin receptor) in human brain. *Brain Res* 691: 235-238, 1995.
- 4) Tooyama, I. : Interactions of β 2-macroglobulin and amyloid β peptide. In: *Neuroinflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. Basic and clinical research*, Rogers J (Editor) 145, (2001).
- 5) 遠山 育夫、松尾 明典、安原 治: 孤発性アルツハイマー病 危険因子 遺伝的素因. *日本臨床増刊号* 62: 46-51 2003.
- 6) Wyss-Coray T, Loike JD, Brionne TC, et al: Adult mouse astrocytes degrade amyloid-b in vitro and n vivo. *Nature Med* 9: 453-457, 2003.

この論文は、平成16年7月3日(土)第15回近畿老年期痴呆研究会で発表された内容です。