
神経伝達機能からみた アルツハイマー病

Neurotransmission in Alzheimer's disease

東北大学大学院 先進漢方治療医学講座

古川 勝敏*

はじめに

アルツハイマー病の病因はいまだ不明で有効な治療法も確立されていない。我々はこれまでアルツハイマー病の原因とされるいくつかの分子に注目し、主に電気生理学的手法を用い研究をおこなってきたのでここに報告する。これまでにアルツハイマー病の原因遺伝子として報告されているのは(1) amyloid precursor protein (APP), (2) presenilin1, (3) presenilin2, (4) apolipoprotein Eの4つである¹⁾。また微小管結合タンパク質であるtauもアルツハイマー病脳に特徴的な病理変化である神経原線維変化の主要構成物質であり、またtauの遺伝子変異が家族性の前側頭型認知症の原因になっていることが報告されている。

(1) Amyloid β peptide ($A\beta$)

まずAPPであるが、APP自体の遺伝子変異により家族性のアルツハイマー病が発症することが知られている。さらにアルツハイマー病の重要な神経病理変化である「老人斑」の主要構成物質であるアミロイド β ペプチド($A\beta$)はAPPから遊離されてくる。この $A\beta$ は神経毒性が非常に高く、培養した神経細胞に投与すると神経細胞がアポトーシスに陥ることが知られている。この $A\beta$ の神経毒性について我々はパッチクランプ法を用いて詳細な検討をおこなった。パッチクランプ法にて膜電位を固定した状態で $A\beta$ を細胞外に投与

すると細胞膜上に不可逆的な内向き電流が惹起された。また細胞内外の陽イオンをいずれのものに置き換えてもこの内向き電流は惹起された。これらにより $A\beta$ は細胞膜に結合し、膜上に非特異的なチャンネルまたはporeを形成し細胞変性のきっかけになることが示唆された²⁾。

(2) secreted form of APP α (sAPP α)

アルツハイマー病ではAPPから $A\beta$ を切り出す酵素である β と γ セクレターゼが優位に働いており、 $A\beta$ が多量に分泌されて老人斑形成の原因となる。一方健常者の脳においては β 、 γ セクレターゼに比べ α セクレターゼが優位であり、APPの代謝において $A\beta$ が中央部で切断されAPPのN末端であるsecreted form of APP α (sAPP α)が分泌されて、 $A\beta$ の遊離は少量にとどまっている。しかしsAPP α の生理機能についてはこれまで不明な点が多かった。我々はパッチクランプ法を用いてsAPP α の神経細胞における機能を解析した。sAPP α は細胞膜の膜電位を有意に過分極させることが明らかになった。さらに細胞への過分極作用のメカニズムについて検討したところ、sAPP α は細胞内のcyclicGMPを上昇させることにより、cyclicGMP感受性カリウムチャンネルを活性化することが明らかになった。したがってsAPP α はシナプスのプレターミナルから遊離され、カリウムチャンネルの活性化により神経細胞を過分極さ

* Katsutoshi Furukawa: Center for Asian Traditional Medicine, Tohoku University School of Medicine

せ、細胞の保護に働くと考えられた³⁾。

(3) Tau

Tauは微小管結合タンパク質であり、脳では神経細胞およびグリア両者に発現している。アルツハイマー病の脳に認められる神経原線維変化に沈着していることでTauは研究者の注目を集めることになった。さらに家族性前側頭型認知症 (Frontotemporal dementia: FTD) からTauの遺伝子変異がその原因であることが二十世紀の終わりに発見された。我々はこのTauタンパク質と変異型のTauタンパク質がいかに神経細胞のイオンチャンネルに影響を及ぼすのかを検討した。野生型のTauまたはFTDの原因となる変異Tauを過剰発現する神経芽細胞腫 (SH-SY5Y cell) の細胞を作成しパッチクランプ法および蛍光カルシウム指示薬 fura-2を用いて実験をおこなった。変異Tauを過剰発現した細胞において膜電位依存性カルシウム電流は有意に大きく、脱分極による細胞内のカルシウム濃度の上昇も増強されていた。また膜電位依存性カルシウム電流のランダウンも変異Tauを過剰発現した細胞において抑制されていた (図1)。これらによりFTDの原因となる変異Tauはカルシウムチャンネルの活性を増強し、それにより細胞内に流入したカルシウムイオンが神経細胞死のトリガーとなり神経変性疾患の病因になっていることが示唆された⁴⁾。

(4) Notch

Notchは膜貫通タンパク質でAPPからAβを切り出すγセクレターゼの基質になっており、現在アルツハイマー病研究者の注目を集めている。APPからAβがγセクレターゼによって切り出されるのと同様にNotchからはγセクレターゼによってNotch Intra Cellular Domain (NICD) が細胞内に遊離されさらに核内に移行し各種遺伝子の転写を制御している。現在APPからAβの遊離を抑制するためにγセクレターゼ抑制剤の開発が進んでいるが、あまりに強力または非特異的なγセクレターゼの使用はAβの遊離の障害のみならず、Notchシグナリングをも抑制してしまうために副作用が強いのではないかと考えられている。今回我々はNotchの発現量を約半分抑えたNotch

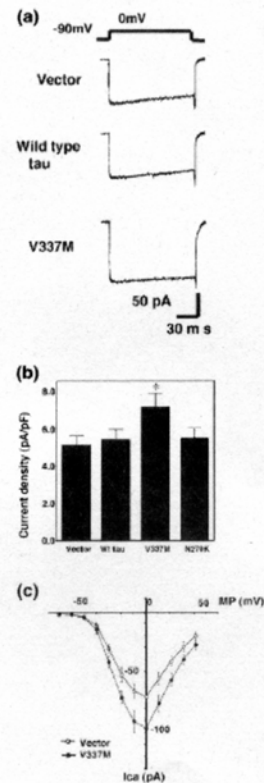


図1 変異Tauを発現した細胞では膜電位依存性Ca電流が増強している。(a) vectorのみ、野生株のTau、FTDの原因遺伝子変異 (V337M) のTau、それぞれを発現したSH-SY5Y細胞から記録された膜電位依存性Ca電流の記録例。V337Mを発現した細胞において最も電流が大きい。(b) 各細胞群 (vectorのみ、野生株のTau、V337M、N279K) での current density (電流/膜キャパシタンス) の比較。V337Mを発現した細胞において最も current densityが高かった。(c) vectorのみ発現した細胞とV337Mを発現した細胞での電流-電圧曲線の比較。

のアンチセンスを導入したトランスジェニックマウスを用い、海馬での長期増強 (Long Term Potentiation: LTP) がいかに変化しているかを検討した。このトランスジェニックマウスにおいてはLTPが有意に低下しており、ノッチングナリングを抑制すると記憶能力が低下することが示唆された⁵⁾ (図2)。

おわりに

以上よりアルツハイマー病の原因分子または関連の強い分子について電気生理学的手法を用いてそれらの神経伝達機能に対する影響を検討

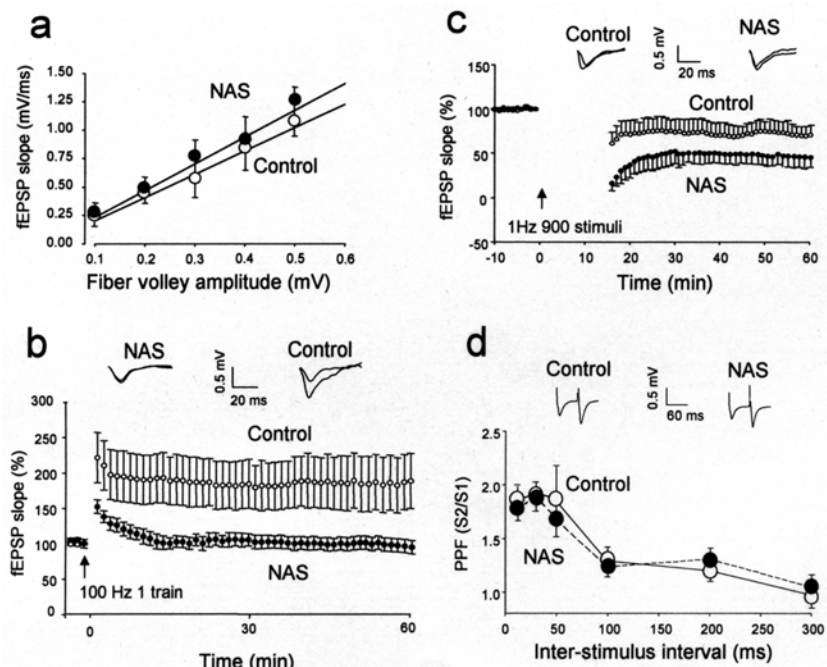


図2 Notch アンチセンス (Notch antisense: NAS) を導入し Notch の発現量を半分に抑えたトランスジェニックマウスにおいては海馬の長期増強が抑制されている。(a) プレシナプスから生じる fiber volley の電流量と興奮後シナプス電位 (EPSP) の関係はコントロールのマウスとトランスジェニックマウス (NAS) の間で差はなかった。(b) 海馬長期増強は NAS トランスジェニックマウスにおいて有意に抑制されていた。(c) 海馬長期抑制 (Long term depression: LTD) は NAS トランスジェニックマウスにおいて増強していた。(d) Paired pulse facilitation はコントロールのマウスと NAS トランスジェニックマウスの間で差はなかった。

した。いずれの分子もチャンネル機能のモジュレーション等なんらかの形で神経伝達に重要な役割をはたしていることが明らかになった。これらの分子の神経伝達機能における役割を明らかにすることがアルツハイマー病の病因解明に繋がり、さらには治療法の開発への道が開けると考え現在も研究を続けている。

参考文献

- 1) Mattson M: Pathway towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 430: 631-639, 2004
- 2) Furukawa K, Abe Y, Akaike N: Amyloid β protein-induced irreversible current in rat cortical neurons. *Neuroreport* 5: 547-551, 1994.
- 3) Furukawa K, Barger SW, Blalock EM, Mattson MP: Activation of K^+ channels and suppression of

neuronal activity by secreted β -amyloid precursor protein. *Nature* 379: 74-78, 1996.

- 4) Furukawa K, Wang Y, Yao PJ, Fu W, Mattson MP, Itoyama Y, Onodera H, D'Souza I, Poorkaj PH, Bird TD, Schellenberg GD: Alteration in calcium channel properties is responsible for the neurotoxic action of a familial frontotemporal dementia tau mutation. *J Neurochem* 87: 427-426, 2003.
- 5) Wang Y, Chan SL, Yao PJ, Mackes J, Ingram DK, Mattson MP, Furukawa K: Involvement of Notch signaling in hippocampal synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 9458-9462, 2004.

この論文は、平成18年7月22日(土) 第20回老年期痴呆研究会 (中央) で発表された内容です。