
アポリポ蛋白Eとアルツハイマー病

Apolipoprotein E and Alzheimer disease

独立行政法人国立長寿医療研究センターアルツハイマー病研究部／部長

道川 誠*

1. はじめに

1993年にアポリポ蛋白E (ApoE) の対立遺伝子 $\epsilon 4$ の頻度が家族性ならびに孤発性アルツハイマー病で著しく高いことが報告された。その後の研究から ApoE $\epsilon 4$ 遺伝子と脳内 A β 沈着量増加に正の相関があることが明らかにされ、ApoE $\epsilon 4$ の危険因子の意義として A β 沈着との関連が示されている。しかし、ApoE の産生や機能調節を標的とした治療法の開発には至っていない。ApoE を標的にした予防・治療法の開発には、その構造ならびに機能解析が必要である。ApoE は 299 のアミノ酸から成る 34kDa の蛋白質であり、ApoE2, ApoE3, ApoE4 の主要な 3 つのアイソフォームが存在するが、これらはそれぞれ 3 つの対立遺伝子 $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ の遺伝子産物である。ApoE2, ApoE3, ApoE4 のアイソフォームの違いは、112 番目と 158 番目のアミノ酸が 1 つずつ異なることによって生じる。このアミノ酸 1 つの違いが、ApoE の構造の違いを生じさせ ApoE 機能の違いを生んでいると考えられている。ApoE アイソフォーム依存的な構造と機能を明らかにし、それらを調節・制御することによって予防・治療法を確立できる可能性がある。以下に私達が行ってきた ApoE 機能解析の内、主に脳内脂質代謝に焦点を当てた研究内容について記す。

2. 脳内コレステロール代謝の特異性

中枢神経系でのコレステロールの持つ意義については、脳を構成する脂質量の多さと神経系細胞構造の特異性を考慮しなければならない。特に、神経突起の伸長やシナプス形成では、細胞体からのコレス

テロール供給（輸送）ではなく、末端局所での HDL を介するコレステロール供給の果たす役割が大きいことが分かっている。さらに、脳内および体循環系のコレステロール代謝は、血液脳関門によって隔絶され、それぞれ独自のコレステロール代謝系が存在する。すなわち、血液中には各種リポ蛋白が存在するが、脳内（脳脊髄液中）には HDL のみが存在する。その HDL を産生する主要なアポリポ蛋白質が ApoE である。私達は、ApoE の HDL 産生能にアイソフォーム特異性があることを発見し^{1,2)}、そのメカニズム解明を進めてきた³⁾。

3. ApoE の構造と機能

(1) ApoE ドメイン間相互作用

ApoE4 は二つの構造的ドメインを持つ。すなわち 22-kDa の N 末端側ドメイン（アミノ酸残基 1-191）と 10-kDa の C 末端側ドメインである。N 末端側ドメインは LDL 受容体結合領域を、C 末端側ドメインは脂質結合領域を含む。構造解析から、ApoE4 の N 末端側ドメインに存在する 112 番目のアルギニンと電気的に反発した 61 番目のアルギニンが C 末端側ドメインに存在する 255 番目のグルタミン酸と salt bridge を形成してコンパクトな 3 次構造を作るが、ApoE2 や ApoE3 ではアルギニン 61 は異なるコンフォメーションをとるため、N 末端側ドメインと C 末端側ドメインは開いた分子構造になると考えられている。私達の研究でも、HDL 産生における ApoE3>ApoE4 の違いの一部は、この構造上の違いによって説明可能であることを示した³⁾。

* Makoto Michikawa: Department Head, Department of Alzheimer's Disease Research, National Center for Geriatrics and Gerontology

(2) ApoE 分子間相互作用

ApoE2、ApoE3、および ApoE4 はそれぞれ 2, 1, および 0 個のシステインを持っているため、ApoE3 は、disulfide 結合によって 2 量体、ApoE2 が関与すれば多量体を形成する。実際、ApoE 間による disulfide 結合によって血漿中の ApoE3 の約 55% は 2 量体として存在することが確認されている⁴⁾。ApoE3 分子間の 2 量体形成は構造上も大きな違いを生むため ApoE 機能を左右すると考えられる。私達は、2 量体を形成した ApoE3 は、単体に比べて HDL 産生能が増加することを見いだし^{2,3)}、これによって 2 量体を形成しない ApoE4 との違いの一部を説明できると考えている。

(3) ホモシステインは ApoE3 機能を障害する

ApoE4 以外の危険因子として高ホモシステイン (Hcy) 血症が知られているが、高 Hcy 血症の AD 発症における分子機構は不明である。Hcy は SH 基を持つことから、ApoE3 の持つシステインの SH 基と反応し、ApoE3 の HDL 産生作用に影響する可能性を考えた。解析の結果、Hcy は濃度依存的に ApoE3 の二量体化を阻害し、その結果 HDL 産生も阻害した。更に、高 HC 血症患者の脳脊髄液 (CSF) における ApoE3 二量体量は、正常群 CSF のそれに比し有意に低下していた。また ApoE3 ノックインマウスを高 Hcy 血症にして脳における ApoE3 の二量体を定量したところ、正常なマウスに比して ApoE3 二量体量は有意に減少していた⁵⁾。以上のように、ApoE4 の AD 発症における役割を、主に脳内 HDL 産生に焦点を当てて研究してきた。最近、HDL-ApoE は、コレステロール代謝の恒常性維持の他に A β と結合して A β を分解除去することが明らかになってきた。現在、脳内 HDL 産生を増加させる薬剤開発を行っている。

引用文献

- 1) Michikawa, M., and Yanagisawa, K. 1999. Inhibition of cholesterol production but not of nonsterol isoprenoid products induces neuronal cell death. *J Neurochem* 72: 2278-2285.
- 2) Gong, J.S., Kobayashi, M., Hayashi, H., Zou, K., Sawamura, N., Fujita, S.C., Yanagisawa, K., and Michikawa, M. 2002. Apolipoprotein E (apoE) isoform-dependent lipid release from astrocytes prepared from human-apoE3- and apoE4-knock-in mice. *J Biol Chem* 277: 29919-29926.
- 3) Minagawa, H., Gong, J.S., Jung, C.G., Watanabe, A., Lund-Katz, S., Phillips, M.C., Saito, H., and Michikawa, M. 2009. Mechanism underlying apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture. *J Neurosci Res* 87: 2498-2508.
- 4) Weisgraber, K.H., and Shinto, L.H. 1991. Identification of the disulfide-linked homodimer of apolipoprotein E3 in plasma. Impact on receptor binding activity. *J Biol Chem* 266: 12029-12034.
- 5) Minagawa, H., Watanabe, A., Akatsu, H., Adachi, K., Ohtsuka, C., Terayama, Y., Hosono, T., Takahashi, S., Wakita, H., Jung, C.G., et al. 2010. Homocysteine, another risk factor for Alzheimer's disease, impairs apolipoprotein E3 function. *J Biol Chem* 285: 38382-38388.

この論文は、平成 22 年 10 月 30 日 (土) 第 18 回 中部老年期認知症研究会で発表された内容です。