



2015年11月12日

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP)

Tel : 042-341-2711 (総務部 広報係)

アルツハイマー認知症の病態に潜む悪循環メカニズムを解明

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP、東京都小平市、理事長:樋口輝彦) 神経研究所 (所長:武田伸一) 疾病研究第6部の室長 荒木 亘らの研究グループは、アルツハイマー病の発病や病態進行プロセスに、 β セクレターゼ (BACE1) という蛋白分解酵素の異常が関わる悪循環メカニズムが潜んでいることを発見しました。

アルツハイマー認知症 (アルツハイマー病) は、脳内に異常蛋白であるアミロイドベータタンパク ($A\beta$) が蓄積して発病することが知られています。特に、最近の診断技術の進歩により、発病より10~20年前から $A\beta$ の蓄積が始まっており、次第にその程度が増悪していくことがわかってきました。 $A\beta$ は正常でも神経細胞から産生されていますが、どのように蓄積が始まるのか、どのように蓄積が進んでいくのかについては、いまだ十分な解明がなされていません。

一方、 $A\beta$ の前駆物質であるアミロイド前駆体を切断して、 $A\beta$ を産生する働きを持つ BACE1 という蛋白分解酵素の発現がアルツハイマー病の脳で上昇していることから、病態との関連が示唆されています。しかし、その上昇のメカニズムは明確ではありませんでした。

研究グループは、アルツハイマー認知症の病態をよく反映している神経細胞モデルを使って、 $A\beta$ と BACE1 の関係について研究を行いました。

その結果、 $A\beta$ の分子が集合したもの ($A\beta$ オリゴマー) で神経細胞を刺激すると、細胞障害性の変化が起こるとともに、BACE1 のレベルが増加することが示されました。そしてその増加は、神経細胞の突起部分で顕著に起こっていることを初めて突き止めました。この発見から、アルツハイマー病では、 $A\beta$ の集合体が神経細胞に作用し、神経突起部で BACE1 の上昇をきたすこと、その結果、BACE1 の活性が上がり、より多くの $A\beta$ が産生されるようになる悪循環メカニズムが形成されていることが分かりました。

この悪循環のメカニズムは、発病のプロセスや、病状の進行に関わっていることが考えられ、アルツハイマー病の治療の観点からも、きわめて重要な知見といえます。

本研究は、筑波大学 玉岡晃教授、東京都医学総合研究所 亀谷富由樹博士との共同研究として行われたもので、研究成果は国際科学雑誌「Molecular Brain」に、オンライン版で2015年11月9日午後9時に掲載されました。

<助成金>

本成果は、以下の研究助成を受けて得られました。

■研究の背景・経緯

アルツハイマー認知症は、認知症の中でも最も患者数の多い疾患で、国内患者総数は推定 100 万人と言われており、人口の高齢化とともに著しく増加していく傾向があります。

アルツハイマー病患者の脳内には異常蛋白である A β が蓄積して、それが線維化して塊となって沈着しますが、その線維化の前段階では、A β がオリゴマーという集合体を形成していると考えられています。

最近では、この A β オリゴマーが神経細胞を障害し、その結果、記憶障害などの認知機能の異常をもたらすことが分かってきました。従って、A β オリゴマーは発病の引金とみなされています。

一方で、A β の前駆物質を切断して、A β を産生する働きを持つ β セクレターゼ (BACE1) という蛋白分解酵素があり、その発現がアルツハイマー病の脳で上昇していることが分かっています。

BACE1 は主に神経細胞で発現しており、BACE1 を阻害すると A β の産生は低下し、逆に BACE1 が増加したり、活性化すると A β の産生は増加します (図 1)。このことから、アルツハイマー病の病態に BACE1 の異常が関与していることが推察されますが、その異常のメカニズムはよく分かっていませんでした。

■研究の内容

研究グループはラットの大脳皮質神経細胞を培養後、比較的低い濃度の A β オリゴマーを添加して、2~3 日間その反応を調べました (実験には 42 アミノ酸からなる A β 42 を使用)。その結果、A β オリゴマー処理により細胞障害性の反応が起こること、しかしほとんどの細胞は生き残ることを確かめました。さらにウエスタンブロットという解析法を用いて、細胞抽出液中の BACE1 タンパクのレベルが、A β オリゴマーで処理した細胞では、対照に比べて有意に増加していることを見出しました。しかし、A β の前駆物質であるアミロイド前駆体 (APP) のレベル、APP を別の部位で切断する酵素 α セクレターゼ (ADAM10) のレベルは不変でした。次いで、その BACE1 増加のメカニズムを種々の方法で検討したところ、転写、翻訳レベルでの変化ではなく、翻訳後レベルでの増加であることがわかりました (図 2)。

さらに、細胞を特異的抗体で免疫染色して、細胞内局在の変化を調べた結果、BACE1、APP はともに細胞体、神経突起部に検出されました。興味深いことに、A β オリゴマー処理をした場合、神経突起 (軸索、樹状突起) 内での BACE1 の免疫反応の強度が上昇することが判明しました。一方、APP の免疫反応の強度には変化を認めませんでした。この結果から、A β オリゴマーの存在によって、神経突起内に BACE1 が蓄積してくることが示されました。そしてこの BACE1 の蓄積により、BACE1 と APP が相互作用する機会が増えて、A β 産生に向かう APP の代謝が増えると考えられました (図 3)。

つまり、この実験系で、アルツハイマー病における BACE1 上昇を再現することができたといえます。本研究結果から、 $A\beta$ オリゴマーの刺激 \rightarrow BACE1 増加 \rightarrow $A\beta$ 産生増加 \rightarrow $A\beta$ 蓄積の増幅 という悪循環メカニズムが存在することが強く示唆されます。この悪循環がアルツハイマー病の発病や病態進行プロセスに関与していると考えられます（図 4）。

■今後の展望

アルツハイマー病の病態には BACE1 異常が関わる悪循環メカニズムが潜んでいることが明らかになりました。BACE1 は $A\beta$ 産生に直接関わることから、治療の標的として重要なものと考えられていますが、今回の研究から、 $A\beta$ と BACE1 の間の深い関連性が明らかとなり、BACE1 を標的にした創薬の重要性が高まりました。悪循環により $A\beta$ 産生が増幅することを考慮すると、より早期で病状の軽い段階（軽度認知障害と呼ばれる認知症の予備状態）で治療を開始すれば、病気の進行をくい止めることができる可能性が考えられます。

現在、いくつかの BACE1 阻害剤の認知症に対する臨床治験が行われており、その結果が待たれています。そのような治療法を取り入れることを含め、認知症の病態の進行、悪化を早期から防ぐための対策が今後の重要な課題といえます。

一方、本研究の発展としては、 $A\beta$ オリゴマーによって神経突起内に BACE1 が蓄積する機序を明らかにするための研究を進める予定です。それにより、悪循環メカニズムの実体がさらに詳しく解明されると期待されます。

■用語の説明

・アミロイドベータタンパク ($A\beta$)

アルツハイマー認知症の脳に沈着する 40~43 アミノ酸からなるペプチドで、同疾患の病態において中心的な役割を持つと考えられている。

・ $A\beta$ オリゴマー

$A\beta$ が 2~30 個程度集合した凝集体で、神経細胞に対して毒性を持つことが知られている。アルツハイマー病の病態を引き起こす病原的因子と考えられている。

・BACE1

APP から $A\beta$ が産生される過程で、APP を $A\beta$ 配列の N 末端部位で切断する働きを持つ膜結合型のタンパク分解酵素であり、一般的には β セクレターゼということもある。APP と同様 1 回膜貫通タンパク構造を持つ。

・アミロイド前駆体

$A\beta$ の前駆物質であり、正式名はアミロイド前駆体タンパク (Amyloid precursor protein) で、

APP と略称される。1 回膜貫通タンパク構造を持ち、N 末細胞外、膜貫通、C 末細胞内ドメインよりなる。

■原論文情報

< 発表論文名 >

Amyloid β -protein oligomers upregulate the β -secretase, BACE1, through a post-translational mechanism involving its altered subcellular distribution in neurons

< 著者 >

儘田直美、田之頭大輔、保坂愛*、亀谷富由樹**、玉岡晃*、荒木亘

* 筑波大学 人間総合科学研究科 神経病態医学分野

** 東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野

< 掲載誌 >

Molecular Brain

DOI : 10.1186/s13041-015-0163-5

URL : <http://www.molecularbrain.com/content/8/1/73>

■お問い合わせ先

【研究に関すること】

荒木 亘 (あらかき わたる)

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第 6 部 室長

〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1

Tel: 042-341-2711 (代表) / Fax: 042-346-1747

E-mail: araki@ncnp.go.jp

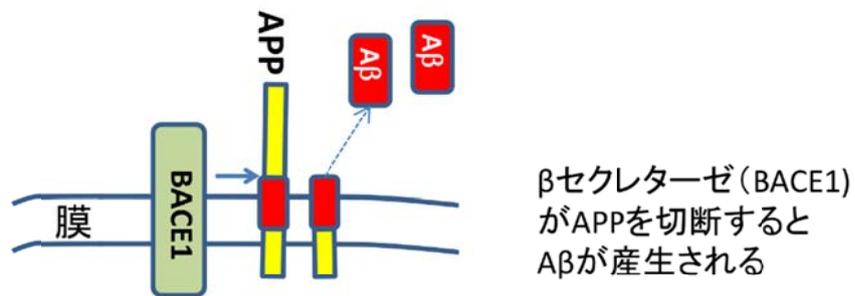
【報道に関すること】

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 総務課広報係

TEL: 042-341-2711 (代表)

本リリースは、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブに配布しております。

■参考図



BACE1の増加、活性化 ⇨ Aβ産生の増加

BACE1の阻害 ⇨ Aβ産生の低下

図1 Aβ産生におけるBACE1の役割

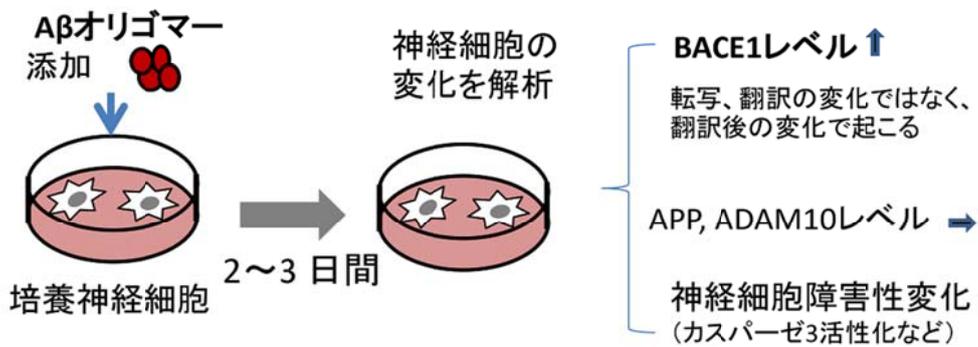


図2 実験方法と主な実験結果

BACE1抗体による免疫染色

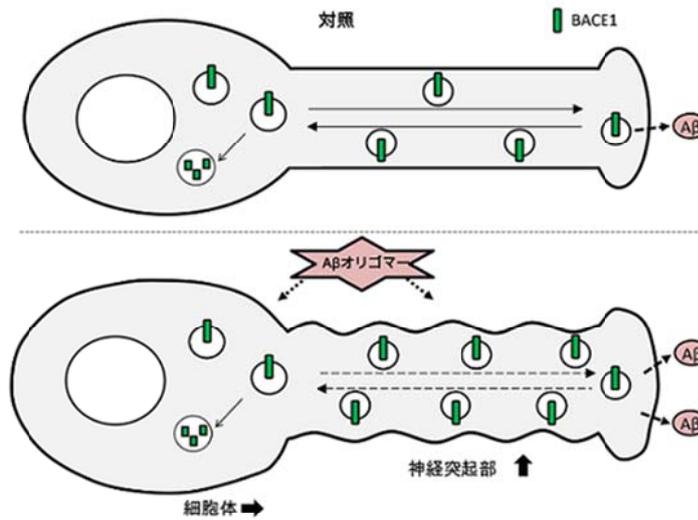
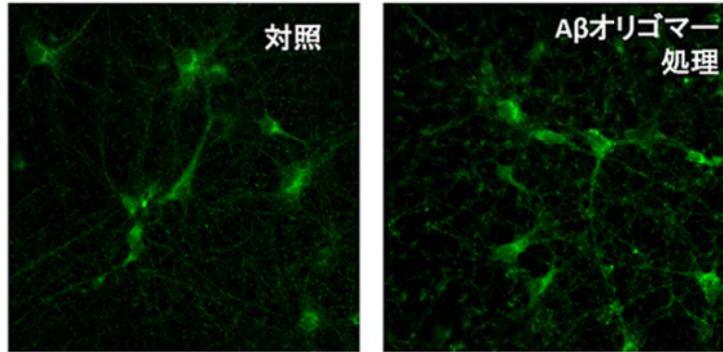


図3 AβオリゴマーによるBACE1の神経突起内蓄積

上図： Aβオリゴマーで処理された神経細胞(右)では、対照(左)に比べて、神経突起内のBACE1免疫反応(緑色)の強度が増加している。
 下図： 正常な状態(上)でもAβは産生されているが、Aβオリゴマーで刺激した場合(下)、神経突起部にBACE1の蓄積が起こり、その結果Aβ産生が高まると考えられる。

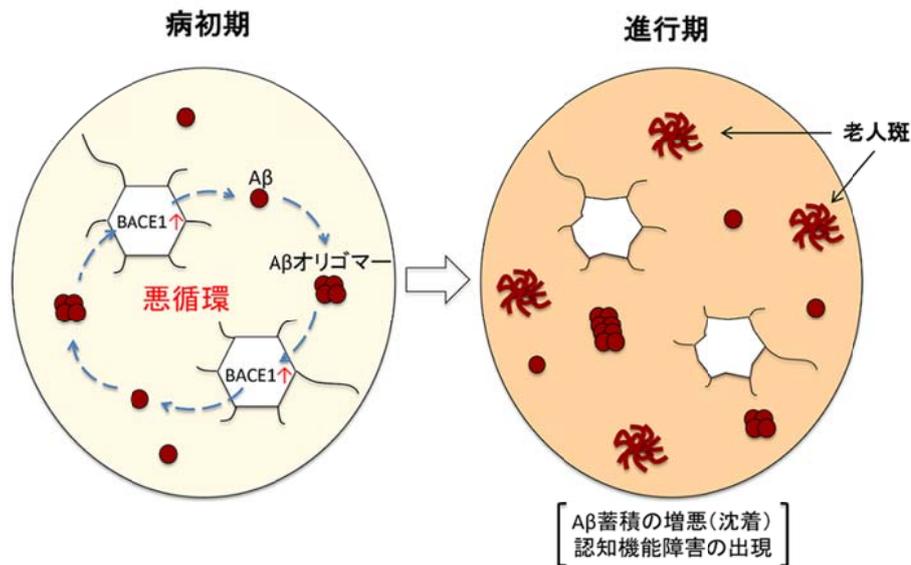


図4 アルツハイマー認知症の病態におけるAβ産生の悪循環メカニズム