

アルツハイマー病の 根本的な治療薬をつくる

岩田修永

脳科学総合研究センター
神経蛋白制御研究チーム 副チームリーダー

アルツハイマー病は人格が破壊されていく深刻な痴呆症である。しかし現在、根本的な治療法は存在しない。その発症の引き金は、アミロイドβペプチド(Aβ)というペプチドの断片が、脳内に蓄積することだと考えられている。Aβ蓄積は、ほとんどの人で40歳前後から始まり、老化とともに加速する。2001年、神経蛋白制御研究チーム(チームリーダー:西道隆臣)は、脳内でAβを分解する主要酵素「ネプリライシン」を世界で初めて同定した。そして2004年には、マウスの脳にネプリライシンの遺伝子を導入して、Aβの蓄積を抑制させることに成功。現在、ネプリライシンを活性化または発現を高める薬剤の開発を行っている。アルツハイマー病の根本的な治療は可能か。岩田修永 副チームリーダーに聞いた。

老年人口の半数が痴呆症になる？

アルツハイマー病の症状は、記憶力の低下や無気力、うつ状態などに始まる。やがて会話や日常動作に支障を来すようになり、徘徊、不潔行為などが現れ、家族の顔さえ分からなくなる。そして末期には無言・無欲の寝たきり状態となる。アルツハイマー病は、患者本人の尊厳を傷付け、家族へ計り知れない悲しみや負担を強いる、進行性の痴呆症である。

現在、アルツハイマー病の患者数は日本で140万人、北米(米国・カナダ)で450万人と推計されている。今後、平均寿命が延び、高齢化社会が進展するにつれて、患者数が急増することが確実視される。例えば北米では、2025年に65歳以上の約6割がアルツハイマー病をはじめとする痴呆患者になるとの予測もある。「アルツハイマー病は脳の老化に伴って誰もがかり得る病気であり、平均寿命が長い社会ほど、発症率が高くなるからです」と岩

田副チームリーダーは説明する。アルツハイマー病の根本的な治療法の確立は、現代社会の緊急かつ最重要課題である。

脳内で何が起きているのか

アルツハイマー病患者の脳では、記憶に重要な役割を果たす海馬や、言語や認知、思考など人間らしい高次機能を担う大脳皮質の神経細胞が失われている。

現在、アルツハイマー病は次のように進行すると考えられている(図1)。まずAβが神経細胞外に放出されて蓄積し、凝集・沈着して「老人斑」と呼ばれる異常構造物をつくる。

老人斑の出現の後、神経細胞の内部に「神経原線維変化」と呼ばれる、糸くずまたは糸玉のような形の物質がたまる。神経原線維変化は、タウと呼ばれるタンパク質が、正常な細胞骨格には見られないPHF (paired helical filament) という特異な線維束を形成して、できたものだ。タ

ウの本来の役割は、微小管に結合して形を安定化させることである。微小管は細胞の構造を保つ骨格であり、物質の通り道でもある。しかし、タウが神経原線維変化をつくるようになると、微小管の形が不安定化し、神経細胞の機能不全や細胞死が起きる。やがて多くの神経細胞が失われ、脳が萎縮して痴呆が発症する。

Aβ蓄積が発症の引き金？

アルツハイマー病の研究は、長い間、病理学的な観察にとどまり、発症メカニズムの解明は進展しなかった。現在でも、老人斑と神経原線維変化の関係など、一連の現象の因果関係はよく分かっていない。

「アルツハイマー病は、脳の老化に伴い数十年かけてゆっくりと進行する現象なので、因果関係を調べにくいのです。しかし、一連の現象がAβ蓄積から始まること、Aβの異常蓄積はアルツハイマー病だけに見られることなどから、Aβ蓄積が発症の引き金だと考えられるようになりました」

Aβはアミノ酸が40個あるいは42個連なったペプチドである。正常な状態では、Aβはつくられた後、すぐに分解されるので蓄積しない。ところがアルツハイマー病の脳では、Aβ40に比べ凝集しやすいAβ42が蓄積していき、老人斑の主成分となる。このAβの蓄積が発症の引き金だと考える「Aβ仮説」を裏付ける重要な発見が、1990年代半ばにあった。

アルツハイマー病には、発病のリスクが高い家系がある。その家族性アルツハイマー病の原因として、アミロイド前駆体タンパク質(APP)や、プレセニン1、プレセニン2の遺伝子変異が次々と発見された。そのいずれもがAβ42の産生量が高めることが分かったのだ。「この発見がブレイクスルーとなり、多くの研究者がAβ産生系に注目し、解明が進みました」

APPは細胞膜を貫通している膜タンパ

アルツハイマー病を
根本的に治療できる日が、
近い将来、きっと来ます

岩田修永副チームリーダー
IWATA Nobuhisa



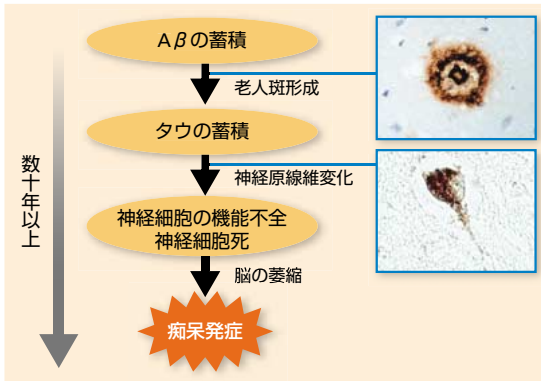


図1 アルツハイマー病発症への流れ

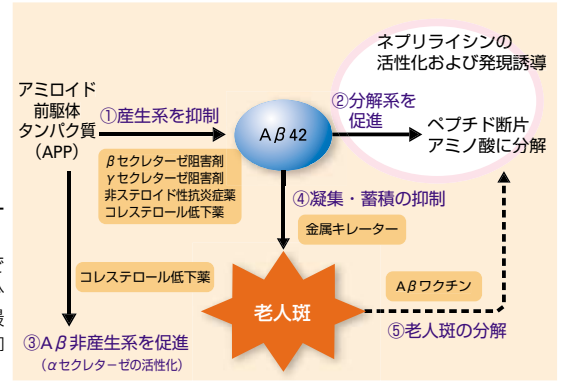


図2 Aβ42蓄積を抑制するための戦略
実際の治療では、①～⑤で示したそれぞれの作用を少しずつ働かせ、副作用を最小限にしてAβ42蓄積を抑制する方法が考えられる。

ク質である。このAPPを、まずβセクレターゼという酵素が細胞の外側で切り、さらにγセクレターゼという酵素が細胞膜内部で切断して、Aβを切り出す。プレセニン1と2はγセクレターゼの構成要素である。これらAPP、プレセニン1、プレセニン2という3種類の遺伝子のうち、1種類の変異でも両親のどちらか一方から受け継ぐだけで、Aβ42の産生量が高まり、40歳くらいまでにアルツハイマー病を発症してしまう。

Aβの恒常的な量は、産生速度と分解速度のバランスで決まる。家族性アルツハイマー病では産生速度が増加するため、分解しきれなくなってAβが蓄積され、老人斑をつくる。例えば、プレセニン1の変異遺伝子を組み込んだマウスのAβ42蓄積量は、野生型と比べて1.5倍上昇するという実験データが報告されている。「Aβ蓄積量が極端に増えるわけではなく、産生と分解の微妙なバランスが崩れて1.5倍上昇するだけで、発症の引き金になるのです」

Aβの分解酵素を突き止めた

アルツハイマー病患者全体の中で家族性の割合は約1%であり、残りの約99%は遺伝性のない孤発性アルツハイマー病である。しかもその患者の脳内では、Aβ産生量の明確な上昇は見られない。

「私たちは、孤発性アルツハイマー病では分解系の機能が低下して、Aβ蓄積が起きるのだろうと考えました」。多くの研究者がAβの産生系に注目して研究を進める中、神経蛋白質制御研究チームはAβ分解系にいち早く注目して、1997年後半から研究をスタートさせた。

「当時はまだ、脳内のAβ分解系について、ほとんど何も分かっていない状況でし

た」。まず研究チームでは、脳内でAβを分解する酵素を突き止める実験を行った。Aβがそのアミノ酸配列のどこで切断・分解されるかを知るために、Aβ42の42個のアミノ酸配列の9カ所に放射性同位体で目印を付けて、マウスの脳内に注入して調べた。こうしてAβ42はアミノ酸配列の端からではなく、内部で切断されていることが分かった。内部でペプチドを切断するタンパク質分解酵素は、「中性エンドペプチターゼ」と呼ばれるタイプだと推定できる。その中から「ネプリライシン」と呼ばれる膜タンパク質を突き止めた(Nature Medicine 6, 143-150, 2000)。

「最終的にはネプリライシンの遺伝子を欠損させたノックアウトマウスでAβ42の蓄積量を測りました。すると野生型に比べ2倍の上昇を示しました。ネプリライシンの分解機能の低下によっても、蓄積量の上昇が起き得ることを証明したのです。しかも産生を高めるプレセニン1の変異では蓄積量は1.5倍でしたので、それ以上の上昇です。これは、Aβの分解ではネプリライシン以外の酵素はあまり働いていないことを示しています」(Science 292, 1550-1552, 2001)

さらに研究チームでは、このネプリライシンは、アルツハイマー病が発症する海馬などの主要な神経回路で働いていることを確認し、2002年に研究成果を発表した。脳内でAβを分解する主要な酵素を世界で初めて突き止めたのである。

遺伝子治療実験に成功

「Aβの蓄積はほとんどの人で40歳くらいから始まり、老化とともに加速し、最終的には孤発性アルツハイマー病の発

症レベルにまで達してしまいます」

現在、Aβの蓄積を抑えるために、Aβの産生を抑えたり、抗Aβ抗体を注入して蓄積したAβを除去する「Aβワクチン療法」(メカニズムは議論されている)など、いくつかの方法が研究されている(図2)。例えば、APPの変異遺伝子を組み込んだマウスにAβワクチン療法を行うと、Aβ量や老人斑が減少して、行動異常が改善したと報告されている。この結果はAβ仮説を裏付け、Aβ蓄積の抑制がアルツハイマー病の予防や治療に有効であることを示している。

「Aβの生理的な役割は分かっていますが、βセクレターゼとγセクレターゼによってAβが切り出された後のAPPの切れ端は、神経細胞を保護する作用があり、またAPPからAβを切り出すγセクレターゼはAPP以外の物質にも働き、重要な役割を果たしています。Aβの産生を完全に抑えてしまうと、大きな副作用が出る心配があります。問題は老化とともにネプリライシンの機能が低下し、Aβ分解が滞って蓄積することです。私たちは、Aβを速やかに消去することが、理にかなった方法だと考えています」

実際に、老化とともにネプリライシンの機能が低下し、Aβ蓄積が起きるのだろうか。マウスの海馬を調べると、老齢マウスでは若いマウスに比べてネプリライシンの発現量が低下している。またヒトの孤発性アルツハイマー病患者を見ると、Aβが蓄積している海馬や側頭葉の部位で、ネプリライシンの発現量が50%ほど低下していると報告されている。つくられたネプリライシンも、老化に伴う酸化作用で不活性化されている。

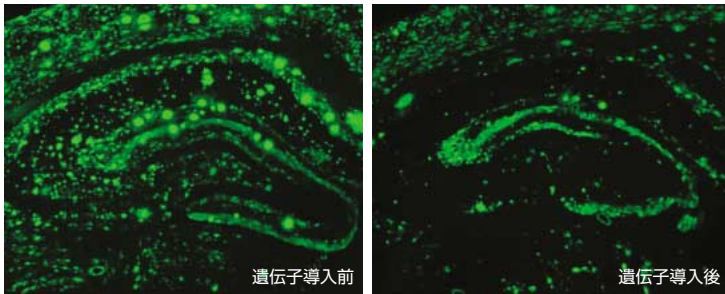


図3 ネプリライシン遺伝子導入による遺伝子治療実験
海馬周辺のAβ沈着が抑制されている(右)。丸く発光しているのがAβ。

研究チームは、ネプリライシンの遺伝子を脳に導入してたくさんつくらせ、Aβの蓄積を抑える遺伝子治療実験を行った。まず、遺伝子の運び屋となるアデノ随伴ウイルスにネプリライシン遺伝子を組み込み、このウイルスをマウスの海馬の神経細胞に一度だけ感染させた。するとネプリライシンが海馬の広い範囲で発現すること、この発現量の増加は少なくとも6カ月以上持続することを確認した。

ネプリライシン遺伝子が導入された神経細胞では、核がある細胞体でネプリライシンがたくさんつくられ、APPなどととも分泌小胞の膜に埋め込まれて長い突起(軸索)を伝わり、次の神経細胞とのつなぎ目であるシナプス終末まで運ばれると考えられる。

シナプスは神経細胞同士が情報を受け渡す重要な場所である。APPから切り出されたAβは、すぐにネプリライシンで分解される。しかし、分解しきれなかったAβはシナプス終末から放出されて、神経細胞の外側のシナプスの近くに蓄積すると思われる。「従って、ネプリライシンの発現量が低下すると、シナプスの近くで局所的にAβが蓄積するのです。その蓄積したAβがシナプスに何らかの悪影響を与えて、機能を低下させると考えられています。実際に、Aβ量が上がるとシナプスの密度が下がると報告されています。“アルツハイマー病の神経細胞の機能障害は、シナプス機能の損傷から始まる”と考える研究者もいます」

では、ネプリライシンの遺伝子治療により、実際にAβ蓄積は抑制できるのか。それを確かめるために、ネプリライシンの遺伝子が欠損したノックアウトマウスにネプリライシン遺伝子を導入した。すると、野生型マウスに比べて2倍だったAβ42の蓄積量が、野生型のレベルにまで回復

した。APPの変異遺伝子を組み込んだアルツハイマー病モデルマウスにも試みた。このマウスは脳内にAβを蓄積して老人斑ができてしまうマウスだが、遺伝子治療によって蓄積量が下がり、海馬周辺のAβ沈着が抑制された(図3)。研究チームはこれらの成果を2004年に発表した(J. Neurosci. 24, 991-998, 2004)。

「この治療法では、必要な部位でだけネプリライシンを発現させてAβ蓄積を効果的に抑えることができます。またマウスに行動異常などの副作用も認められません。ヒトへの有効性・安全性を確認し、倫理上の問題などを解決できれば、臨床応用も可能であると考えられます。特に、発症リスクの高い家族性アルツハイマー病の家系の方々には、この治療法を用いる価値があると思います。手術は大掛かりなものではなく、頭蓋骨ずがいに小さな穴を開けて遺伝子導入します」

根本的な治療薬はできるか？

現在、研究チームでは、より簡便に利用でき、安全性が高いアルツハイマー病の根本的な治療薬の開発を進めている。

「2003年、培養した神経細胞に緑茶の抽出液を振り掛けるとネプリライシンが活性化し、と他の研究チームが発表しました。実際に脳内で効果があるかどうかは不明ですが、神経細胞のネプリライシン発現量を調節する何らかの仕組みがあることを示しています」。これまでも培養細胞の実験で、例えば白血球の一種である好中球にモルヒネというペプチドを振り掛けると、ネプリライシンの活性が高まることが知られている。好中球がその細胞膜の受容体でモルヒネを受け止めると、ネプリライシンの活性化が起きる。

「神経細胞でも、受容体に結合してネプ

ライシンを活性化させるペプチドがあると考えられます。そのペプチドは、ネプリライシンによって分解される物質(基質)かもしれません。老化に伴いそのペプチド量が低下すると、ネプリライシンによる分解を避けるために、ネプリライシンの活性を低下させると推定しています」

現在、研究チームではアルツハイマー病患者の脳内で量が低下していて、しかもネプリライシンによって分解される、さまざまなペプチドを調べている。

「あるペプチドを、培養した神経細胞に振り掛けると、ネプリライシンの活性が2倍ほど上昇することが分かりました。副作用を最小限にするために、アルツハイマー病の病理が現れる部位の神経細胞の受容体だけに結合し、ネプリライシンを活性化または発現を高める薬の開発を、私たちは目指しています」

老化に伴い、あるペプチドの量が低下する。すると、それがネプリライシンの活性を弱め、Aβ蓄積を招き、さらに蓄積したAβが神経細胞の機能を妨げ、さらにネプリライシン活性を弱める……といった老化の悪循環のネットワークに、スイッチが入ってしまうのかもしれない。

「私たちが開発する薬は、老化への悪循環を断ち切り、逆に神経細胞を活性化させて記憶力を増強できるかもしれません」

脳内のタンパク質やペプチドの量を決定しているネットワークのメカニズムを解明して、脳の老化そのものを制御することで、アルツハイマー病など老化に伴う神経変性疾患を防ぐ。これが神経蛋白制御研究チームの基本戦略なのだ。最後に、根本的な治療薬はいつごろできるのか、岩田副チームリーダーに質問した。

「Aβ分解系の研究で、私たちが世界のトップを走っていることは間違いありません。ドイツのAlois Alzheimerがアルツハイマー病の最初の報告を誌上に発表したのが1907年。その100年目に当たる2007年までには、治療薬の開発にめどを付けたいですね」

R

監修 脳科学総合研究センター
神経蛋白制御研究チーム
副チームリーダー 岩田修永