

アルツハイマー病と脳の老化

「ボケ」は、現代の恐怖だ。とくに長生きすればするほど、その危険性が高くなるアルツハイマー病は、その原因も予防策もはっきりしておらず、熟年層の心に強烈な不安を呼び起こす。

アルツハイマー病がどのような理由により、いかなる仕組みで発生するのかを、遺伝性のアルツハイマー病を対象に遺伝子レベルで研究を進めてきた脳科学総合研究センター(BSI) 老化・精神疾患研究グループ／アルツハイマー病研究チームの高島明彦チームリーダーたちは、「脳の老化」という、まったく独自の視点からこの病の謎に挑み、最近確かな手応えを得つつある。

遺伝子とアルツハイマー病

アルツハイマー病は、だんだん物忘れがひどくなり、やがて記憶や認知能力が失われ、最後には高度の痴呆状態になる

という症状を示す。一方、脳においては、茶褐色の老人斑がびっしりと生じ、神経細胞中に線維状のものが大量にたまり(神経原線維変化)、神経細胞がごっそり抜け落ちて脳が萎縮するという現象が見られる。脳の萎縮の度合いは場所によって違っていて、例えば、側頭葉にあり、感覚連合野の情報を海馬へ伝える役割をもつ内側嗅領では軽い痴呆状態であっても50%もの神経細胞の脱落が見られる。

「老人斑は40歳を過ぎれば誰でも少しずつ現れます。神経原線維変化はピック病などの神経変性疾患という病気でも見られ、これが起これば必ず神経細胞が脱落して脳が萎縮します。しかし、この時は大量の老人斑は現れません。ですからアルツハイマー病の指標は、大量の老人斑と神経原線維変化と脳の萎縮の三位一体です」と高島チームリーダーはアルツハイマー病を説明し始めた。

老人斑はアミロイドというタンパク質が神経細胞外に放出され、代謝されずに



高島チームリーダー

沈着したものである。また神経原線維変化は神経細胞内のタウというタンパク質のリン酸化によって起こる。タウは微小管という細胞の形を支えるもの(細胞骨格)とくっついてこれを安定化する。タウがリン酸化されると、微小管とくっつくことができなくなり、細胞質にたまって神経原線維変化を起こす。またタウの支えを失った神経細胞はフニャフニャになり、やがて死に至る(図1)。

「アルツハイマーの研究では、遺伝性のものを対象に遺伝子レベルで調べていくのが現代の主流になっていますね」

遺伝性のもはアルツハイマー病患者の約10%を占める。現在までに関係する遺伝子が4つ判明しており、各々染色体の1、19、21番に存在している。このうち19番にある遺伝子の変異はアルツハイマー病になる確率が高くなるというものだが、それ以外のものの変異は必ずアルツハイマー病になる。

アミロイド仮説の必要十分性

中でもよく研究されているのが、21番にある遺伝子の変異だ。これは現在主流になっているアミロイド仮説、「アミロイドの増加がアルツハイマー病の原因

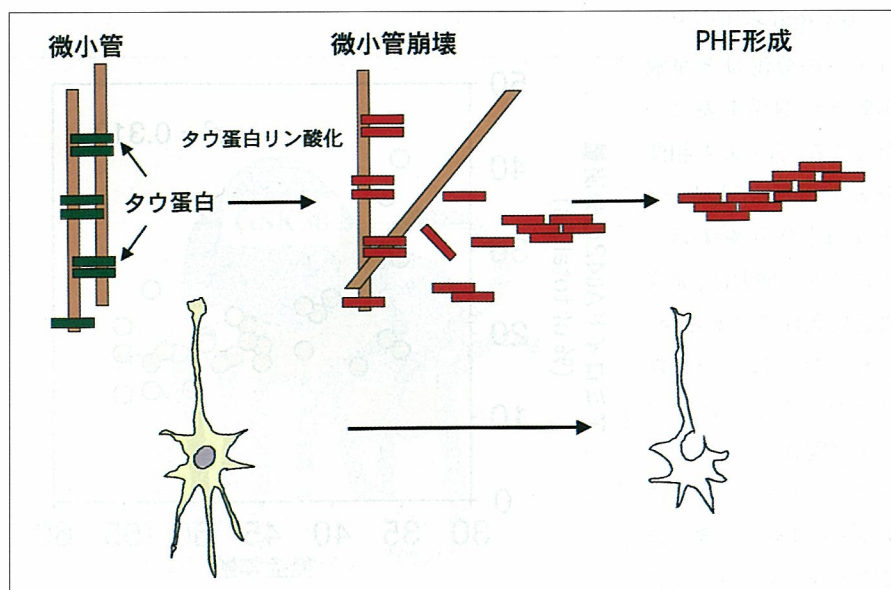


図1 微小管崩壊による神経細胞死

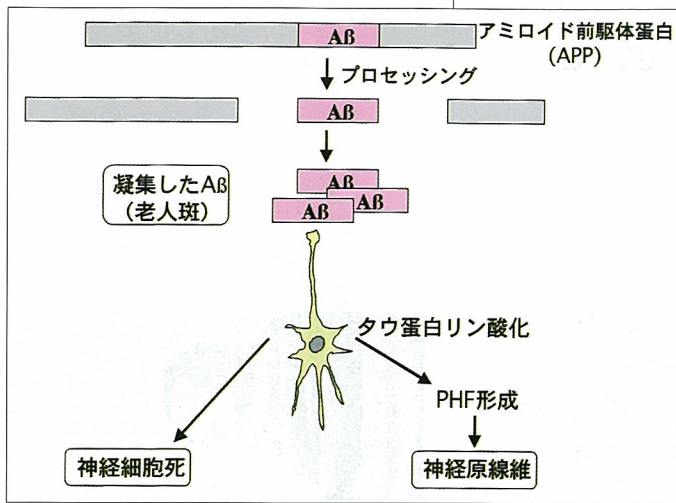


図2 アミロイド仮説

であり、アミロイドが直接作用して神経原線維変化と神経細胞死を引き起こすことを非常にうまく説明するのだ(図2)。

「21番にある遺伝子変異には2つのパターンがあります。1つはアミロイド全体の生産量を増やすもので、もう1つはアミロイドにも種類があるのですが、そのうちの塊を作りやすいアミロイドを増やすパターンです」と高島チームリーダー。

アミロイド全体の量が増加する場合も、塊を作りやすいアミロイドが増える場合も、細胞レベルで通常の3~5倍という高効率だ。

「私も実験したことがあります、合成アミロイドを試験管内の神経細胞にふりかけると、神経は死んでしまいます」

このようなインビトロ(試験管内)の実験と遺伝病の解析からアミロイドの過剰生産がアルツハイマー病の原因であるとするのが前述のアミロイド仮説だ。

一方、染色体14番からは1996年にプレセニリン1というタンパク質の遺伝子がクローニングされ、続いて染色体1番からはプレセニリン2の遺伝子がクローニングされた。プレセニリン1の遺伝子の変異は現在までに50数カ所で、プレセニリン2では2カ所で変異が見つかっている。プレセニリンがどのような働きをもつタンパク質なのか

今のところはっきりしていない。その名前は「早く老化する」という意味の「presenile」からつけられている。

高島チームリーダーたちは、プレセニリン1において30数カ所の変異が明らかになった時点で、すべての変異体をクローニングして細胞に導入し、細胞外に放出されたアミロイドの濃度を測定してみた。するとすべての変異体において塊を作りやすいアミロイドの量が増加していたが、その増え方は変異体によって異なっていた。

「もし塊を作りやすいアミロイドの増大だけが、アルツハイマー病の発病に効くのであれば、増加量と発病年齢は相関するはずですが」

遺伝性のアルツハイマーではプレセニリン1遺伝子の変異の場所は家族ごとに決まっており、変異ごとの発病年齢のデータは揃っている。

「塊を作りやすいアミロイドの分泌量と発病年齢との関係を表にしたところ、ほとんど相関がありませんでした。つまり塊を作りやすいアミロイドの増大は、発病の必要条件ではあるが、これだけでは十分条件とはならなかったわけです(図3)」

アミロイド増大以外に何を追加すれば必要十分条件となるのか……。高島チームリーダーが以

前から目をつけていたのが、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3β(GSK-3β)というタウのリン酸化をはかる酵素だ。

GSK-3βをめぐるサイクル

そもそも高島チームリーダーたちがGSK-3βに注目したのは、アミロイドによってGSK-3βが活性化されるというデータを実験的に得ていたからだ。

「アミロイドが増大するとGSK-3βが活性化され、タウのリン酸化が進んで神経原線維変化が起こり、神経細胞が死んで脱落するというように、GSK-3βはアミロイド仮説の流れをはっきりさせ、これを支持するキー物質だったのです」

そこでプレセニリン1の場合にも、GSK-3βが重要な働きをしているのかもしれないと考え、プレセニリンとGSK-3βの関係を調べてみた。すると、プレセニリン1とGSK-3βが結合していることが明らかになった。この結合は、アルツハイマー病の人だけでなく健康な人でも

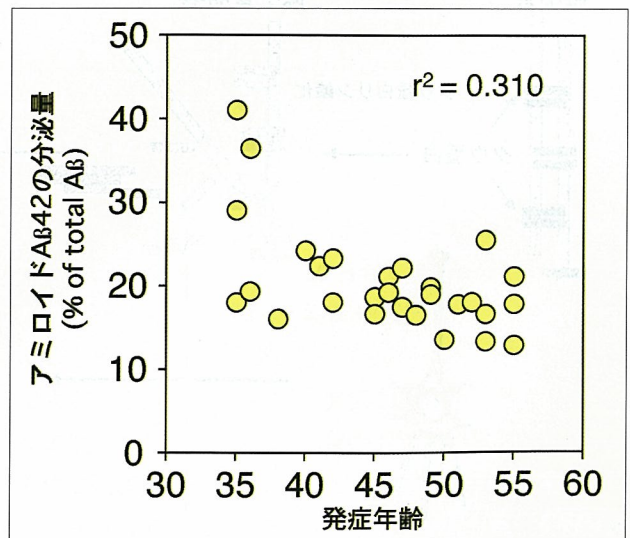


図3 発症年齢はアミロイドの分泌量とは関係がない

起こっているが、なかでもプレセニン1遺伝子に変異のある遺伝性のアルツハイマー病患者では非常に高い割合での結合が生じていた。

「プレセニン1というタンパク質はGSK-3βと結合するだけでなく、GSK-3βの基質もくっつけるのです。つまりタウとも結合する……」

プレセニン1というのは膜タンパク質で、小胞体やゴルジ膜など細胞内のいろいろな膜構造に、7回貫入を繰り返しながらついている。2年前に高島チームリーダーたちは、GSK-3βとタウが向かい合うような位置でプレセニン1に結合することを確認している(図4)。

またアミロイドの分泌にもGSK-3βが関わっていることを示唆する実験データも得ている。GSK-3βの阻害剤を試験管内に入れると、細胞のアミロイド分泌量が減少するのだ。

「このような実験結果から、21番染色体の変異のように、遺伝性のアルツハイマー病にはアミロイドの増大が発病を引き起こすものもあるが、遺伝性ではない普通のアルツハイマー病ではGSK-3βの

増加と活性化が引き金ではないかと考えているのです」と高島チームリーダー。

GSK-3βと老化

加齢とともにアルツハイマー病の発症率が上がることから考えて、GSK-3βは脳の老化と関係があるのではないかと考え、高島チームリーダーたちは42歳から88歳までの人の脳のGSK-3β量を測定してみた。「やはり加齢にきれいに相関していました」

また、近年、線虫などで寿命の遺伝子というのが見つかっていて、その変異を用いて、通常は2、3週間しか生存しないのに6週間も生存する線虫を作ることができる。

「この長寿の線虫の遺伝子を見てみると、哺乳類に置き換えた場合は、GSK-3βの活性を上げる方向の変異をもっていることがわかりました。本質的に長生きは頭によくないようです」

年をとれば自ずとGSK-3βが増加し、アミロイドの分泌量が増える。アミロイド

が増大すると、GSK-3βはますます活性化してタウをリン酸化し神経原線維変化を生じさせ、神経細胞の死を招く。このようなGSK-3βを中心としたサイクルが、何らかの立役者によって強烈に強化されてある限界をこえ、アルツハイマー病を引き起こすというのが、高島チームリーダーたちの

唱える説だ(図5)。21番の染色体上の変異による遺伝性アルツハイマー病の場合は、このサイクルがアミロイドの増加から開始されると見ることもできる。

「じつはアルツハイマー病に相当する病気は他の動物にはないんですね。アミロイド沈着の老人斑ならイヌにもサルにもできますが、神経原線維変化までいくものはない。ですからヒトの長寿戦略と脳の進化戦略の帰結がアルツハイマー病ともいえます」

動物の代謝速度と寿命は比例しているといわれるが、人間は代謝速度の割には寿命が長い。代謝の多くを占めるのが脳であることを考えると、代謝も寿命もと欲張って進化してきたために生じた限界が、アルツハイマー病=脳の劇的な老化なのかも知れない。

「アミロイド仮説全盛の今日、そうでない説を主張していくのは、なかなか大変なことです。今後は老化をアルツハイマー病の基礎過程として捉え、なぜ老化するとGSK-3βが増えるのか、そのプロセスを明らかにしたいと思っています。これがわかれば、進化の限界を越えて、不老の脳を手にすることができるかもしれませんね」と高島チームリーダーは話を結んだ。

文責：広報室

監修：脳科学総合研究センター

老化・精神疾患研究グループ
アルツハイマー病研究チーム
チームリーダー 高島明彦

取材・構成：由利伸子

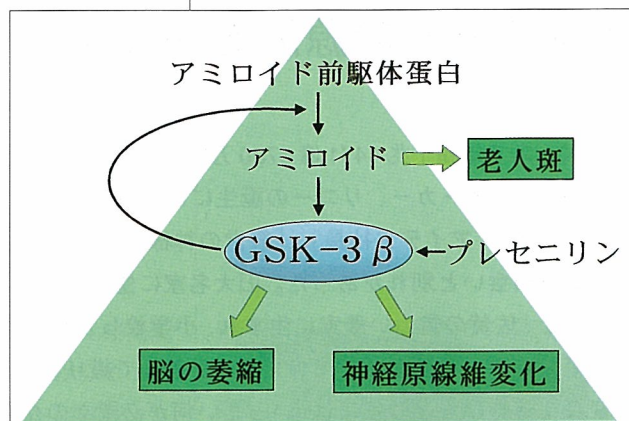


図5 アルツハイマー病発症におけるGSK-3βの役割

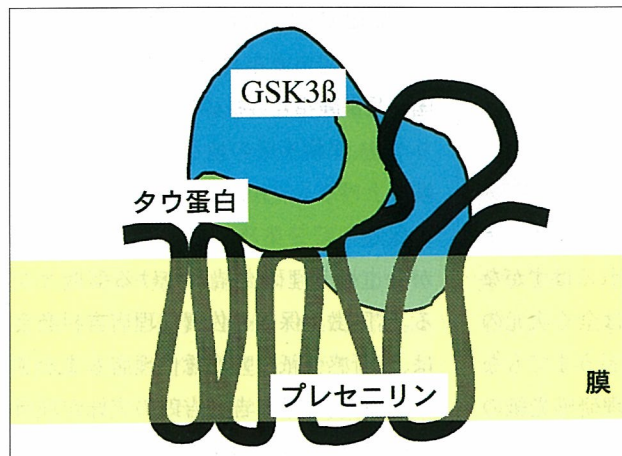


図4 GSK-3βとタウ蛋白はプレセニンに結合する