アルツハイマー病、なぜ大脳が冒される？

ポイント

- アルツハイマー病の原因物質アミロイドβタンパク質（Ａβ）は、大脳に蓄積し神経細胞死を招き、大脳の萎縮や記憶障害を引き起こすと考えられている。一方、同じ脳組織でも小脳では、Ａβの蓄積が少なく、組織の萎縮などの異常もほとんどない。
- 大脳でＡβが多く蓄積し、小脳でその蓄積が少なくなる仕組みを理解できれば、アルツハイマー病予防に貢献できる。
- 大脳と小脳で作られるＡβ量に違いはないが、小脳ではＡβの拡散が速く、リンパ系を介して盛んにＡβが脳外に排出されている。

同志社大学大学院生命医科学研究科の大学院生アラム シャヌアさんと舟本 聡准教授らの研究グループは、アルツハイマー病原因物質Ａβが、なぜ大脳で多く蓄積し、小脳では蓄積が少ないかの仕組みを解明しました。

アラムさんらは、アルツハイマー病モデルマウスの大脳と小脳で作られるＡβ量を比較すると、双方の部位で同程度のＡβが作られていました。次に、アラムさんらは、Ａβを取り込んでいるミクログリアという細胞の数を比較しましたが、大脳と小脳で違いがありませんでした。大脳でＡβ蓄積が多く小脳で少ないのは、Ａβの産生や分解とは関係が無いようです。

さらにアラムさんらは、大脳と小脳でＡβが拡散する様子について調べてみました。マウスのそれぞれの脳の部位にＡβを注入して、その分布を観察すると、小脳に注入したＡβが、大脳に注入した場合の約５倍も広がって、数日後にはほとんどなくなっていることを見つけました。小脳から無くなったＡβを探してみると、その一部は首にあるリンパ節と呼ばれる場所に多く認められました。

これらの発見は、小脳ではＡβが盛んに脳の外に排出されているためＡβ蓄積が少なく、大脳では排出が穏やかなためＡβの蓄積が多いことを示しています。大脳でもＡβ排出を盛んにすると、アルツハイマー病予防に効果が期待できます。

本研究成果は、専門雑誌「Biochemical and Biophysical Research Communications」で2021年１月８日に発表されます。

＜研究の背景と経緯＞

厚生労働省は、2025 年にわが国の認知症患者数は７００万人に達すると推計しました。アルツハイマー病は主要な認知症で、認知症全体の約７割を占めます。この傾向は、他の先進諸国にも見られ、アルツハイマー病をはじめとした認知症の克服は世界共通な重要課題です。

アルツハイマー病は、脳内のアミロイドβタンパク質（Ａβ）の蓄積が原因で発症すると考えられています。Ａβは前駆体タンパク質（APP）が、βセクレターゼとγセクレターゼの２種類の酵素によって、切断されてできるアミノ酸が４０個ほど連なった断片です（図１）。Ａβの産生や蓄積を抑えることが、アルツハイマー病の予防・治療に効果的と考えられています。

アルツハイマー病の患者脳では、Ａβが蓄積した老人斑と呼ばれるシミが見られ、特に大脳に顕著に認められます。これまでのところ、Ａβが蓄積し神経細胞死を招き、記憶障害や脳萎縮が起こると考えられています。興味深いことに、同じ脳組織でも、小脳ではＡβの蓄積が少なく、脳の萎縮などの異常がほとんど見られません。この様子は、アルツハイマー病モデルマウスでも認められています（図２）（文献１）。小脳には、アルツハイマー病に関係するもう一つのタンパク質として知られるタウタンパク質の蓄積も極めて少ないことが知られています。これらのことから、小脳には、アルツハイマー病にならないための特別な仕組みがあるのかもしれません。しかし、なぜＡβの蓄積が大脳で多く、小脳で少ないのかは長年謎でした。

＜研究の内容＞

本研究グループは、まず理化学研究所が開発した次世代型アルツハイマー病モデルマウスにおいて、大脳と小脳の加齢に伴うＡβ量を調べました（文献１）。その結果、３週齢までの若いマウスでは大脳と小脳のＡβ量に差がありませんが、７週齢以降では大脳の方が多くのＡβを含んでいました（図３）。しかし、加齢による大脳でのＡβ量の増加は、産生量が増えたためか、単に蓄積しているのか不明です。そこで、４ヶ月齢のこのモデルマウスの大脳と小脳のそれぞれに、小さな管を挿入して各脳組織中で産生されたＡβ量を測定しました（図４）。その結果、大脳と小脳で産生されるＡβ量に違いはなく、加齢によって大脳で多くのＡβが検出されたのは、蓄積が原因と考えられました。

大脳ではＡβが蓄積しやすいのに、なぜ小脳では蓄積しにくいのでしょうか？研究グループは、Ａβを分解する酵素に着目して、遺伝子のデータベースを調査しました。Ａβ分解酵素のネプリライシンは、むしろ大脳で多く作られており、小脳では少ないことがわかりました。また、脳内でＡβを貪食しているミクログリアの数を調べてみると、大脳と小脳で違いがありませんでした。大脳でＡβ蓄積が多く小脳で少ないのは、Ａβ産生や分解とは関係がないことがわかりました。

本研究グループは、脳内での物質拡散に着目し、大脳と小脳でＡβが拡散する様子について調べました。マウスの大脳と小脳のそれぞれにＡβを注入して、その分布を観察すると、小脳に注入したＡβが、大脳に注入した場合と比較して約５倍も拡散し、数日後にはほとんど無くなっていました（図５）。それに対して、大脳に注入したＡβの分布は数日経っても変化ありませんでした。さらに、小脳から無くなったＡβを探してみると、その一部は首にあるリンパ節（深頸部リンパ節）に多く

認められました（図６）。
　以上の結果は、小脳ではＡβが脳の外に盛んに排出されてためＡβ蓄積が少なく、大脳ではＡβ排出が穏やかなためＡβが蓄積する傾向にあることを示しています。

＜今後の展開＞
　アルツハイマー病の治療のために、Ａβ産生抑制や蓄積抑制などの様々な創薬研究や臨床試験が行われてきましたが、残念ながら未だに確実な有効性を示すことができないでいます。本研究が明らかにしたように、Ａβの排出を盛んにすることができれば、新しい機序のＡβ蓄積抑制法となり、アルツハイマー病の予防や治療等に効果が期待できます。

＜文献＞
1. Saito T, Matsuba Y, Mihira N, Takano J, Nilsson P, Itohara S, Iwata N, Saido TC. (2014) Single App knock-in mouse model of Alzheimer's disease. Nat Neurosci 17; 661-663

＜用語解説＞
注１）アミロイドβタンパク質（Ａβ）
　アルツハイマー病脳に見られる約４０個のアミノ酸から構成されるペプチド。４２個のアミノ酸からなるＡβ４２は、Ａβ４０よりも毒性や凝集性が高く、これが真の原因と考えられている。

注２）次世代型アルツハイマー病モデルマウス
　従来のアルツハイマー病モデルマウスは、Ａβを作る材料となるタンパク質（APP）を過剰に発現させたり、酵素に変異を入れることが多い。この新規のモデルマウスは、本来マウスがもつマウス型の APP 遺伝子をヒト型 APP 遺伝子を置き換えることで、本来の APP の発現量を保ち、過剰発現による異常を少なくしている。

注３）ネプリライシン
　主要なＡβ分解酵素として知られる。基質としてはＡβの他に種々の神経ペプチドが知られている。分子量 5,000 ほどのペプチドを分解する。

注４）ミクログリア
　脳に存在するグリア細胞の種類で、マクロファージのように免疫担当細胞として知られる。病態時には細胞が肥大化したり盛んに分裂して増殖する。

＜参考図＞

図１　アミロイドβタンパク質（Ａβ）はアミロイド前駆体（ＡＰＰ）の２段階の切断により産生される

Ａβの細胞外領域がβセクレターゼによって切断（β切断）され、膜に残ったＣ９９がγセクレターゼによってさらに切断（γ切断）されて、Ａβが作られる。

図２　アルツハイマー病モデルマウスにおけるＡβ蓄積の分布

実線で囲う嗅球や大脳皮質にはＡβ蓄積（茶色の点）が多く認められるが、破線で囲う小脳ではＡβ蓄積がほとんど見られない。

図３　アルツハイマー病モデルマウスの加齢によるＡβ量の変化

３週齢までは大脳と小脳でＡβ量に差がないが、７週齢を過ぎると大脳のＡβ量が顕著に増加する。

図４　アルツハイマー病モデルマウスの大脳と小脳で産生されるＡβ量

（A）タンパク質を通す膜を含む管をそれぞれの脳に挿入し、脳実質のＡβを回収して測定する。青い色素が管の挿入された位置を示す。（B）大脳と小脳で産生されるＡβ量に違いがない。

図５　大脳と小脳におけるＡβの拡散

大脳と小脳にＡβを注入すると、注入直後で小脳ではその拡散が大脳の場合の約５倍あった。しかし、24 時間後に小脳のＡβが減少し、3 日後にはわずかに検出できる程度にまで低下した。一方、大脳のＡβは 3 日後でもほぼ一定であった。

図６　大脳と小脳に注入したＡβの深頸部リンパ節での検出

それぞれの脳にＡβを注入すると、小脳では 2 時間後に深頸部リンパ節でＡβが検出された。大脳ではわずかに検出される程度であった。

＜論文タイトル＞

“A potential defense mechanism against amyloid deposition in cerebellum”

（小脳における抗アミロイド沈着機構）

＜お問い合わせ先＞

＜研究に関すること＞

舟本 聡（フナモト サトル）

同志社大学 大学院生命医科学研究科 神経病理学　准教授

〒610-0394 京都府京田辺市多々羅都谷１－３

Tel：0774-65-6136　Fax：0774-65-6135

E-mail：sfunamot@mail.doshisha.ac.jp