

## アルツハイマー病分子病態とアポリポ蛋白 E

道川誠<sup>1)\*</sup>

1) 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

### The molecular pathogenesis of Alzheimer's disease and apolipoprotein E

Makoto Michikawa<sup>1)</sup>

1) Department of Alzheimer's Disease Research, National Center for Geriatrics and Gerontology

\*Correspondence: michi@ncgg.go.jp

#### 要旨

アポリポ蛋白 E (ApoE) の対立遺伝子  $\epsilon 4$  はアルツハイマー病 (AD) の危険因として知られている。ApoE  $\epsilon 4$  の遺伝子産物である ApoE4 と amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) 沈着との関連が示唆されているが、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。ApoE2, ApoE3, ApoE4 の主要な 3 つのアイソフォームの構造と機能の関係、とくに構造と  $A\beta$  除去作用との関係を明らかにし、それらを調節・制御する標的を攻略することによって AD 予防・治療法を確立できる可能性がある。アイソフォームの構造上の違いにより、ApoE4 は粒子サイズの大きな超低比重リポタンパク (VLDL) と結合しやすいの 비해、ApoE3 は粒子サイズの小さな HDL に結合しやすい。この ApoE3-HDL 複合体は、ApoE4 と比較して  $A\beta$  により強い親和性をもって結合し、 $A\beta$  の細胞内分解および細胞外分解をより促進することが示されている。さらに、ApoE-HDL 産生を増強させる ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) の発現を増強させると脳内  $A\beta$  沈着が減少する。反対に、ABCA1 ノックアウトマウスでは脳内  $A\beta$  沈着が増加する。よって、ApoE-HDL を増やすことが、AD の予防・治療の標的の 1 つとなり得ると考えられる。鳥取臨床科学 3(1), 83-90, 2010

#### Abstract

The epsilon 4 allele of the apolipoprotein E (ApoE) is a well-established risk factor for Alzheimer's disease (AD). There is a close relationship between amyloid  $\beta$ -peptide ( $A\beta$ ) and the protein ApoE4, which is the gene product of ApoE  $\epsilon 4$ ; however, treatments for AD targeting the production and function of ApoE have not yet been established. Respectively analyzing the effects of the specific structures of three major isoforms, ApoE2, 3 and 4 on functions related to the degradation and removal of  $A\beta$ , is expected to identify the key molecule regulating the interaction between  $A\beta$  and ApoE. Identification of this molecule will facilitate the development of strategies for the prevention and treatment of AD. ApoE4 has a higher affinity to the larger molecule of very low density lipoprotein (VLDL), while ApoE3 has a higher affinity to the smaller molecule of high density lipoprotein (HDL), based on the characteristic structure of ApoE that differs among the three isoforms. The complex of ApoE3 and HDL (ApoE3-HDL) tends to bind  $A\beta$  with a higher affinity than the complex of ApoE4 and lipoproteins, facilitating intracellular and extracellular degradations of  $A\beta$ . In addition, increased expression of the ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1), which can enhance the formation of ApoE-HDL, is reported to decrease  $A\beta$  deposition. By contrast, in the ABCA1-knockout mice, increased deposition of  $A\beta$  has been demonstrated in the brain. Taken together, increasing the formation of the ApoE3-HDL complex may be a useful strategy for prevention and therapy of AD. Tottori J. Clin. Res. 3(1), 83-90, 2010

Key Words: アポリポ蛋白 E, アルツハイマー病, amyloid  $\beta$  タンパク, 高比重リポタンパク; apolipoprotein E (ApoE), Alzheimer's disease, amyloid  $\beta$ -peptide, high density lipoprotein (HDL)

## はじめに

1993年にアポリポ蛋白 E (ApoE) の対立遺伝子  $\epsilon 4$  が晩発性家族性アルツハイマー病で著しく高いことが報告され, さらにこの傾向は孤発性アルツハイマー病でも確認された。また, その後の研究から,  $\epsilon 4$  遺伝子を多く持つほど発症の危険が増大し発症が早まること ( $\epsilon 4$  アリル数依存性), ApoE  $\epsilon 4$  遺伝子と脳内 amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) 沈着量の増加には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 $\beta$  沈着との関連が強く示唆されている。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, その構造ならびに構造に関連した機能解析が必要である。ApoE は 299 のアミノ酸から成る 34 kDa 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。ApoE3 は 112 番目がシステインで 158 番目がアルギニンであるが, ApoE2 は両方ともシステインであり, ApoE4 は両方ともアルギニンである。このアミノ酸 1 つの違いが, ApoE の構造の違いを生じさせ, その結果 ApoE の機能の違いを生んでいると考えられていることから, 構造と機能を明らかにし, それらを調節・制御する標的を攻略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。

## I. アルツハイマー病の分子病態

アルツハイマー病 (AD) は, 認知症を来す疾患の中で最も主要な疾患であり, 進行性の経過をとる神経変性疾患である。その病理学的な特徴は, 脳内における老人班ならびに神経原線維変化の形成であり, 加えて神経細胞脱落, シナプス脱落, 脳萎縮ならびに炎症の出現などを

伴う。老人班の主要な構成因子である A $\beta$  蛋白はその前駆体蛋白であるアミロイド前駆体蛋白 (APP) から 2 つの部位での切断を受けて生成される。この切断酵素はそれぞれ  $\beta$  および  $\gamma$  セクレターゼと呼ばれている。主要な A $\beta$  産生は, APP が産生され細胞表面に運ばれた後, 一度細胞内に取り込まれた細胞内コンパートメント (2 つの酵素活性に適した環境) で起こるとされる<sup>1)</sup>。生理的条件下で産生・分泌される A $\beta$  は, 主に 2 種類 (アミノ酸 40 個から成る A $\beta 40$  ならびに 42 個から成る A $\beta 42$ ) あり, 分泌される A $\beta 40$ :A $\beta 42$  比はほぼ 10:1 である。アルツハイマー病の発症機序にはアミロイドカスケード仮説が最も有力視され, 広く受け入れられている。すなわち, A $\beta$  の凝集・沈着が引き金となって, それ以降の現象である神経原線維変化の形成, 神経細胞脱落, 引いては認知症を引き起こすという考え方である。この考え方は, 1984 年から 1995 年にかけて家族性アルツハイマー病原因遺伝子として APP, プレセニリン 1, そしてプレセニリン 2 の 3 種類が発見され, この何れの遺伝子の変異も A $\beta 42$  の増加, または A $\beta 42$ /A $\beta 40$  比の増加を引き起こすことが明らかになったことに由来する。近年の研究から, 線維化した A $\beta$  や単体 A $\beta$  はむしろ毒性が弱く, 毒性の本体は A $\beta$  重合体であることが明らかにされてきており, 従って予防・治療の 1 つの方向性として A $\beta$  産生制御の他に, A $\beta$  重合体の生成抑制や分解・除去が標的となっている (アミロイドオリゴマー仮説)。

さて, 一度産生された A $\beta$  を分解・除去する機構が存在することが分かっている。分解酵素としては, ネプリライシン (NEP), インスリン分解酵素 (IDE), アンギオテンシン変換酵素 (ACE) などがあるが, 近年の研究から, AD 脳では A $\beta$  の細胞内への取り込み, あるいは血液脳関門を越えて A $\beta$  を脳外へ輸送する作用が低下していることが示されている<sup>2,3)</sup>。ApoE は, A $\beta$