アルツハイマー病

A prion protein connection

プリオンコネクション

Moustapha Cisse & Lennart Mucke

Nature Vol.457(1090-1091)/26 February 2009

アルツハイマー病に罹患している人は世界中で 2000 万人以上に上るが、その原因はまだほとんどわかっていない。新たな研究から、別の神経変性疾患とこの病気を結びつける分子レベルの手がかりが得られた。

アルツハイマー病の原因に関する研究では、ある「容疑者」が何度も挙げられている。脳内のアミロイド β ($A\beta$) ペプチドの異常な凝集体である。少数の $A\beta$ が凝集した可溶性の $A\beta$ オリゴマーは、ニューロン間のシナプス結合の記憶関連機能を破壊して記憶を損なう¹⁻³。しかし、こうした有害な作用に特定の受容体が関与しているのかどうかは、まだよくわかっていない。Nature 2009 年 2 月 26 日号 (p.1128) で Laurén たち⁴ は、 $A\beta$ オリゴマーのもつ病原作用にプリオンタンパク質が関与している可能性があることを示している。

プリオンタンパク質 (PrP) は細胞膜に係留しており、脂質ラフトとよばれる膜内微小領域に結合している。また、少なくとも 2 種類の立体構造をとる。そのうち、細胞型 (正常型) である PrP^C は、脳の白質の維持やこの組織の自然免疫細胞の制御にかかわっており、酸化ストレスやニューロン形成に応答する⁵。もう 1 つは、病原性の非常に強い型である PrP^{Sc} で、これは PrP^C の折り畳み異常で生じ、酵素による分解に対して抵抗性がある。PrP^{Sc} は、クロイツフェルト・ヤコブ病や狂牛病など、伝染性 (伝達性) 海綿状脳症とよばれる一群の致死的な神経変性疾患の主な原因である⁶。

$A\beta$ はさまざまな細胞タンパク質に結合して、その機能に影響を及ぼす⁷。そこで Laurén たち⁴ は、可溶化したばかりでモノマー状態と思われる非毒性の $A\beta$ よりも、 $A\beta$ オリゴマーに対して結合親和性の高いタンパク質を見つけ出そうと考えた。ゲノム全域を偏りなくスクリーニングしたところ、PrP が浮上した。 $A\beta$ オリゴマーと PrP が相互作用するには、PrP^{Sc} 型の立体構造は必要なかった。ただし、PrP^C が $A\beta$ オリゴマーと結合する際に、PrP^{Sc} 様の立体構造に折り畳まれるかどうかは調べられていない。

ニューロン間のシナプス結合は、長期増強 (LTP) とよばれる現象によって増強される。LTP は学習や記憶に係る

シナプス可塑性の指標となるもので、アルツハイマー病ではこの学習と記憶が損なわれている。何が $A\beta$ と PrP^C の相互作用に影響を及ぼしているのかを探るため、Laurén たちは、マウスの海馬とよばれる学習や記憶に不可欠な脳領域の切片で LTP について調べた。すると、正常なマウスの海馬切片では、 $A\beta$ オリゴマーによって LTP が阻害されたが、PrP^C をもたないマウスの海馬切片では阻害されないことがわかった。同様に、正常マウスの海馬切片で $A\beta$ と PrP^C の相互作用を遮断すると、LTP は $A\beta$ オリゴマーによる影響を受けなかった。したがって、PrP^C は $A\beta$ オリゴマーの主要な受容体の 1 つであり、シナプス機能に $A\beta$ オリゴマーが及ぼす有害作用に関与しているとみられる。

しかし研究チームは、ほかの $A\beta$ オリゴマー受容体の存在を除外できないことも的確に指摘している。PrP を除去しても、 $A\beta$ オリゴマーのニューロンへの結合率は 50% しか低下しなかったのである。膜タンパク質である APLP1 や 30B などが代替の受容体だと考えられたが、どちらも PrP^C と比べて $A\beta$ オリゴマーに対する結合親和性や選択性がかなり低かった⁴。同様に、もう 1 つの $A\beta$ 結合タンパク質である RAGE も、PrP^C と比べると $A\beta$ オリゴマーに対する結合親和性や選択性がかなり低かった。しかし、これまでの研究で、 $A\beta$ と RAGE の相互作用を遮断すると、皮質ニューロンでのプログラム細胞死が阻害され⁸、また、もう 1 つの記憶中枢である嗅内野皮質の切片で $A\beta$ オリゴマーによる LTP 異常の誘導が抑制されることが明らかになっている⁹。ほかの $A\beta$ オリゴマー受容体が存在する可能性も提案されているが、Laurén たちが今回示した証拠⁴ に匹敵するほどの証拠は、今のところないようである。

Laurén たちは、PrP^C の内部にある 95 ~ 110 番目のアミノ酸残基が、 $A\beta$ との結合に不可欠なことを見つけた。 α -

セクレターゼという酵素は、A β 前駆タンパク質である APP の A β ドメイン内を切断することによって A β の生成を妨げるが、おもしろいことに、この酵素は PrP^C の 111 番目と 112 番目のアミノ酸残基の間も切断し¹⁰、これにより、A β が結合する PrP^C の部分が細胞膜から解離する。したがって、A β 生成と、PrP^C による下流メディエーターの活性化の両方を妨げる 1 つの方法は、 α -セクレターゼの活性を高めることだと考えられた。

Laurén たちの観察結果は、今後のアルツハイマー病研究にさまざまな可能性をもたらした。まず 1 つの疑問点として浮かび上がるのは、彼らが解析に用いた合成 A β オリゴマーと、ほかの研究チームが解析に用いた合成 A β オリゴマーや天然の疾患関連オリゴマーとの関連性についてである。例えば、PrP^C は、アルツハイマー病患者の脳から単離された A β ダイマーの作用¹¹を仲介するのだろうか。あるいは、アルツハイマー病のマウスモデルで記憶機能障害を引き起こす、A β *56 オリゴマーの作用^{1,2}を仲介するのだろうか。

Laurén たちが脳切片で観察した、A β が引き起こす LTP への作用は、アルツハイマー病や同病のマウスモデルでみられる認知機能障害にどのように関係しているのだろうか。これらの知見⁴の臨床との関連性や治療への可能性を調べるためには、アルツハイマー病患者で PrP^C と A β オリゴマーとの相互作用を確認する必要がある、PrP^C 量と認知機能低下の相関性を調べるべきだろう。また、アルツハイマー病のマウスモデルでみられる認知機能障害と行動変化が、PrP^C の除去もしくは低減によって防げるかどうかを確認することも重要になるだろう。例えば、A β オリゴマー量の多いマウスで微小管関連タンパク質の Tau の量を低減させると、認知機能障害を防ぐことができる¹²。ヒトの Tau は PrP と複合体を形成する¹³ので、A β オリゴマーの毒性は PrP^C と Tau との相互作用に関与している可能性がある。

また、A β の PrP^C への結合は、ニューロンの可塑性にどの程度厳密に影響するのだろうか PrP^C の機能は、A β オリゴマーにより、阻害を受けたり、逆に亢進したり、あるいは歪めされたりするのだろうか。A β オリゴマーが作用するのは、ニューロンに対してだけなのだろうか、それともミクログリアやアストロサイトといったほかの脳細胞にも作用するのだろうか。A β オリゴマーは、PrP^C に直接的に作用するのだろうか、それとも PrP^C と補助受容体の相互作用を阻害しているのだろうか (図 1)。Laurén たちは、NMDA 型グルタミン酸受容体が PrP^C と相互作用し、その機能を調整しているのだと指摘している。PrP^C は、NMDA 受容体と A β 誘導性のシナプス機能障害の両方を制御するシグナル伝達カスケードも活性化する^{14,15}。あるいは、PrP^C は「トロイの木馬」

図 1 PrP と A β はシナプス毒性を引き起こす。Laurén たち⁴は、A β オリゴマーが膜結合型プリオンタンパク質 PrP^C と相互作用することを明らかにした。この相互作用が、PrP^C と補助受容体の相互作用を崩壊させて、ニューロンのシナプス可塑性に必要なシグナル伝達経路を阻害している可能性がある。あるいは、PrP^C の内在化によって、A β オリゴマーが細胞内区画に到達できるようになり、そこでプロテアソーム複合体によるタンパク質分解や PrP^C 依存性の遺伝子転写といった細胞機能を妨害するのかもしれない。

の役目をして、A β オリゴマーが不安定な細胞内区画へ内在化するのを促進しているのかもしれない (図 1)。さらには、PrP^C は細胞外での A β のオリゴマー化を加速させたり、もしくは細胞内で「病原性シャペロン」として働いて A β の折り畳みの状態を変化させたりするのかもしれない。これらの可能性は互いに矛盾するものではない。

こうした未解決の問題はあるものの、PrP^C がアルツハイマー病の発生に関与している可能性を示した今回の発見は、特に治療の面からみて非常に興味深いものである。PrP^C の細胞生理学的な特徴の詳細が既にわかっていることや、PrP^C 欠損マウスに生存能力があって正常なシナプス可塑性ももっているとみられることから、PrP^C とその周辺成分を標的とする薬剤開発を推し進めるべきだろう。

Moustapha Cisse & Lennart Mucke、カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (米)

1. Lesné, S. et al. *Nature* **440**, 352–357 (2006).
2. Cheng, I. H. et al. *J. Biol. Chem.* **282**, 23818–23828 (2007).
3. Shankar, G. M. et al. *J. Neurosci.* **27**, 2866–2875 (2007).
4. Laurén, J., Gimbel, D. A., Nygaard, H. B., Gilbert, J. W. & Strittmatter, S. M. *Nature* **457**, 1128–1132 (2009).
5. Aguzzi, A., Baumann, F. & Bremer, J. *Annu. Rev. Neurosci.* **31**, 439–477 (2008).
6. Prusiner, S. B. *Annu. Rev. Med.* **38**, 381–398 (1987).
7. Verdier, Y., Zarandi, M. & Penke, B. *J. Pept. Sci.* **10**, 229–248 (2004).
8. Sturchler, E., Galichet, A., Weibel, M., Leclerc, E. & Heizmann, C. W. *J. Neurosci.* **28**, 5149–5158 (2008).
9. Origlia, N. et al. *J. Neurosci.* **28**, 3521–3530 (2008).
10. Vincent, B., Cisse, M. A., Sunyach, C., Guillot-Sestier, M.-V. & Checler, F. *Curr. Alzheimer Res.* **5**, 202–211 (2008).
11. Shankar, G. M. et al. *Nature Med.* **14**, 837–842 (2008).
12. Roberson, E. D. et al. *Science* **316**, 750–754 (2007).
13. Wang, X.-F. et al. *Mol. Cell. Biochem.* **310**, 49–55 (2008).
14. Mouillet-Richard, S. et al. *Science* **289**, 1925–1928 (2000).
15. Chin, J. et al. *J. Neurosci.* **25**, 9694–9703 (2005).