

痴呆の病態と治療－分子生物学から 地域医療までの統合

Dementia, Pathophysiology and Treatment.
－ from Molecular Biology to Community Health Care －

第 545 回新潟医学会

日 時 平成10年12月12日（土）午後 3 時10分～ 5 時10分

会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 川瀬康裕（川瀬神経内科クリニック）

演 者 奥泉 薫（新潟大学脳研究所神経内科）、大槻美佳（国立循環器病センター脳内科）、関 耕治（セキ MRI 診断ネット）、森田昌宏（三島病院精神科）、本田建一（小出本田病院精神科）、川瀬康裕（川瀬神経内科クリニック）

司会 本日のテーマは痴呆の病態と治療です。痴呆の研究は欧米の「脳の10年」や日本の「脳の科学の時代」など、脳研究の主要なテーマであると同時に、地域医療の立場からも高齢社会の介護の対象として寝たきりと並んで大変重要な課題であります。分子生物学から地域医療までの統合という広い範囲にわたった副題がついていますが、まずシンポジストを紹介させていただきます。アルツハイマー病に関連した複数の遺伝子が発見されまして、遺伝子の解明を通して発症予防や進行の抑制を模索されているわけですが、この事について神経内科の奥泉先生をお願いしております。痴呆の診断は検査で下されるわけではなく、臨床症状によって下されるわけです。神経心理学的な手法により詳細な症状の分析が可能となつて、有効なリハビリや必要な援助の開発、予後の推定、新薬の効果判定に利用されます。この点に関して国立循環器病センター脳内科の大槻先生をお願いしております。さらに現代医療に画像診断はなくてはならないものであり、今のところ有効なケミカルマーカーがないので、画

像診断は最も重要な検査ではありますが、この面に関して先進的にやっておられるセキ MRI 診断ネットの関先生をお願いしております。さらに、痴呆は脳の機能低下を持つ患者さんが社会生活に不応をおこして生じる病態であります。人間関係の中で現れる症状でもあります。社会的アプローチもなくてはならないものであります。この点に関して三島病院精神科の森田先生をお願いしております。さらに痴呆の施設医療は、完成した痴呆の患者と家族の最後の頼りです。現場に立って療養と治療をやっておられる小出本田病院精神科の本田先生をお願いいたしました。そのほか一般の人々にとって、痴呆はならないもの、神頼みとかあきらめの運命という状況から、最近では早期発見により何か治療ができるのではないかと期待が生まれているわけですが、それに対するデイクアの試みを話して参りたいと思います。最後に早期診断と治療についてフロアからご意見を受けたいと思いますし、時間があれば介護保険について討論できればと思っています。

1) 痴呆の分子機構

新潟大学脳研究所神経内科 奥泉 薫・辻 省次

Molecular Mechanisms of Dementia

Kaoru OKUIZUMI and Shoji TSUJI

*Department of Neurology, Brain Research Institute,
Niigata University*

Advances in molecular genetic approaches have provided new insights into the pathogenesis of various neurodegenerative disorders with dementia. Alzheimer disease (AD) is by far the most common cause of dementia in human. Recent molecular genetic analyses have revealed that AD is etiologically heterogeneous. Early-onset familial AD has been demonstrated to be induced by mutations of the causative genes including amyloid precursor protein gene (APP), presenilin-1 (PS-1) and presenilin-2 (PS-2) genes. Initially, missense mutations of the gene encoding the amyloid precursor protein were identified as the causative mutations for AD. Subsequently, mutations of presenilin-1 and presenilin-2 gene have been identified in a number of pedigrees with early-onset familial AD. Although these mutations have been found to be causative for familial forms of AD (FAD), the majority of AD occurs as sporadic cases. Sporadic AD is demonstrated to be a polygenic disorder caused by several genetic risk factors. APOE 4, one of the alleles of the apolipoprotein E gene, has been established as being a major risk factor for sporadic and late-onset familial AD. Other risk factors are currently under investigation. The above mentioned studies strongly suggest the involvement of several key molecules in the pathogenesis of AD. Furthermore, it is strongly expected that preventive measures or new treatment methods for AD based on the genetic risk factors will be developed.

Key words: Alzheimer disease, genetic heterogeneity,
amyloid precursor protein gene, presenilin gene, apolipoprotein E gene
アルツハイマー病, アミロイド前駆体蛋白遺伝子, プレセニリン遺伝子,
アポリポ蛋白 E 遺伝子

1. はじめに

近年、痴呆患者の人口は増加の一途をたどり、なかでもアルツハイマー病 (Alzheimer disease; AD) の占める割合は大きく、早急な対策が迫られている。アルツ

ハイマー病は今世紀初頭にドイツの医学者である Alzheimer が報告して以来、主として臨床的、病理学的、生化学的な研究が行われてきたが、その一義的な病因は不明であった。近年、特にここ10年間の分子遺伝学の進歩により、これまで明らかでなかったアルツハイマー病

Reprint requests to: Kaoru OKUIZUMI,
Department of Neurology, Brain Research
Institute, Niigata University, Niigata City,
951-8510 JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1番町
新潟大学脳研究所神経内科 奥泉 薫

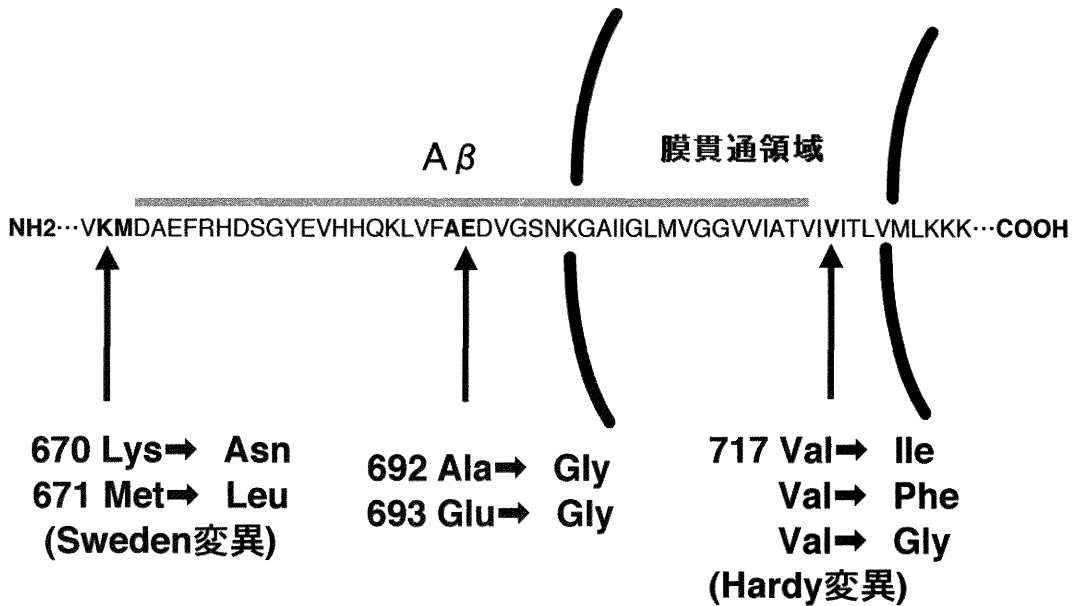


図1 早発型 FAD における APP 遺伝子の変異

APP 蛋白は膜を1回貫通する構造を持つ。これまでに報告された代表的な変異を示す（矢印はアミノ酸の変異部位を示す）。

の病因に関連した遺伝子が次々と明らかとなり、急速な進歩が認められている。

アルツハイマー病の大多数は明らかな家族歴のない孤発性アルツハイマー病であるが、少数例ではあるが常染色体優性遺伝を示す家族性アルツハイマー病（familial AD; FAD）が存在する。またこれらはそれぞれ発症年齢で65歳を境に（欧米では60歳を境とすることも多い）早発型と晩発型とに分類されている。アルツハイマー病の病因と関連した遺伝子は単一ではなく、複数の遺伝子が明らかとなっている。アルツハイマー病の病因解明という観点から、分子遺伝学的には現在大きく分けて2面からのアプローチが行われている。すなわち早発型 FAD では主として単一遺伝子病としての見地からのアプローチが、孤発性アルツハイマー病、晩発型 FAD では主として多因子遺伝学的なアプローチが行われている。

2. 単一遺伝子病としての早発型家族性アルツハイマー病（早発型 FAD）

(1) アミロイド前駆体蛋白遺伝子（APP）の異常による家系

アルツハイマー病の重要な病理学的所見として、老人

斑や神経原線維変化などの脳組織内の異常構造物の出現が挙げられる。老人斑の中核をなす蛋白はアミロイドβ蛋白（amyloid β protein; Aβ）とよばれるが、これは770個のアミノ酸からなる前駆体であるアミロイド前駆体蛋白（amyloid precursor protein; APP）の一部が切り出される形で生成される。APP 遺伝子は第21番染色体上に存在するが、一方で21番染色体のトリソミーであるダウン症候群が早期から AD と同様の病理所見を示すことから、21番染色体が AD の関連染色体として以前より注目されていた。

1991年、英国の Hardy らにより2家系の早発型 FAD に、21番染色体上に存在する APP 遺伝子の点突然変異が最初に明らかにされた。この遺伝子変異は APP の717番目のアミノ酸がバリンからイソロイシンに変異するものである¹⁾（図1）。その後 APP 遺伝子の他部位の点突然変異の報告もなされ（図1）、本遺伝子は発症と関連した重要な遺伝子であると考えられている。その後の研究により、これら遺伝子の変異は Aβ の産生を増加させたり、Aβ の中でも特に凝集しやすい（老人斑が出現する最初のきっかけとなるとされている）Aβ42の産生を亢進させるとの報告があり、アルツハイマー病の病態を考えるうえで重要な手がかりとして

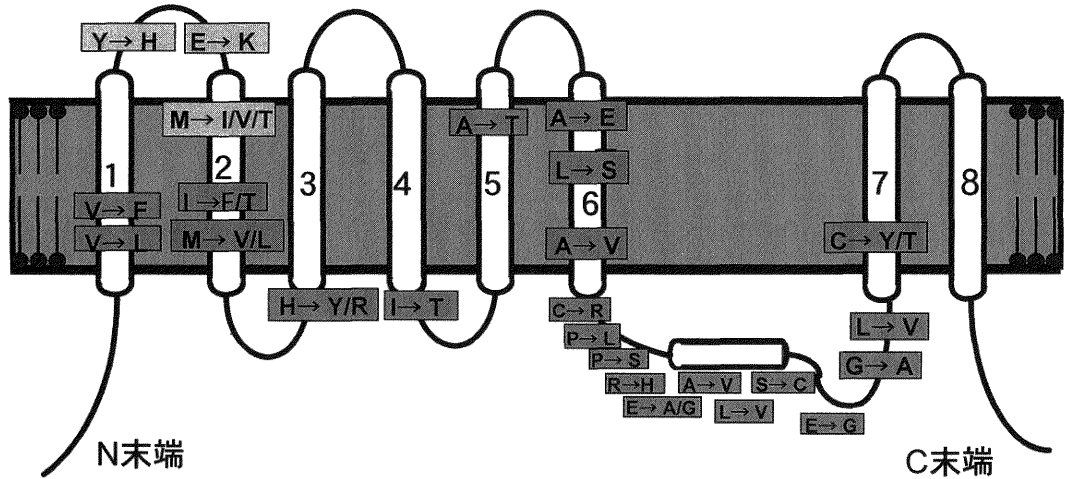


図2 プレセニリン-1の構造

プレセニリン-1 蛋白は8回細胞膜を貫通する構造を持ち、これまでに30種類以上の変異が報告されている（矢印はアミノ酸の変異を示す）。

精力的な研究が行われている。なお APP 遺伝子の変異が原因と考えられる家系は、家族性アルツハイマー病全体の5%未満と考えられており、アルツハイマー病全体からみると極めて少数例である。

(2) プレセニリン-1 (PS-1) 遺伝子の変異による家系

Hardy らの APP 変異の発見の後、1992 年の Scheellenberg らによる検討が行われ、前述した APP 遺伝子の変異による家系は実は比較的少数で、早発型 FAD の多くの家系は14番染色体に原因遺伝子があることが明らかとなった。1995 年、カナダの St. George Hyslop らのグループにより、ついにこれら家系における14番染色体上の遺伝子の点突然変異が発見され²⁾、この遺伝子はプレセニリン-1 (Presenilin-1; PS-1) と名付けられた。その後現在までに30種類以上のこの遺伝子の変異が相次いで報告されている（図2）。本邦においてもこの遺伝子の変異が原因である家系が複数報告されており、PS-1 が人種を越えて保存された重要な疾患遺伝子であることが考えられる。

この遺伝子によって産生される蛋白の機能は明らかではないが、最近 Scheuner らは患者の血漿および患者由来の線維芽細胞を培養した培地で $A\beta$ 42 の増加を示した。また Citron らは変異プレセニリン遺伝子をもつ遺伝子導入細胞とトランスジェニックマウス脳のいずれにおいても $A\beta$ 42 の産生が亢進していることを示し

ている。これらの結果はプレセニリン遺伝子の変異が APP 遺伝子の場合と同様、 $A\beta$ の代謝を変化させているものと考えられ注目を集めている。

(3) プレセニリン-2 (PS-2) 蛋白遺伝子の異常による家系

米国に在住するドイツ系の Volga-German 家系とよばれる数家系の早発型 FAD は、前述した染色体21番にも14番にも原因遺伝子が存在しないことで以前より注目されていた。1995 年、Schellenberg らは同年に発見されていた PS-1 遺伝子と高い類似性をもつ遺伝子を第1番染色体上に発見し、Volga-German 家系ではこの遺伝子に点突然変異が存在することを明らかにした³⁾⁴⁾（図3）。この遺伝子はプレセニリン-2 (PS-2) と名付けられ、同遺伝子の変異はイタリア人の家系でも認められている⁴⁾。PS-2 はアポトーシスを抑制する遺伝子である ALG-3 と相同性が高く、プログラム細胞死に関与している可能性なども注目されており、PS-1 同様その作用の解明について興味を持たれる。

この他、原因遺伝子が確定していない早発型 FAD 家系も存在し、今後の検討が待たれる。前述した3つの遺伝子の変異を持つ早発型 FAD では遺伝子変異の有無により遺伝子診断が可能であるが、その症例数はアルツハイマー病全体からみると極めて少数である。今後は PS-1, PS-2 が APP 同様、アルツハイマー病の病態形成にどのように関わっているのか、その生物学的な

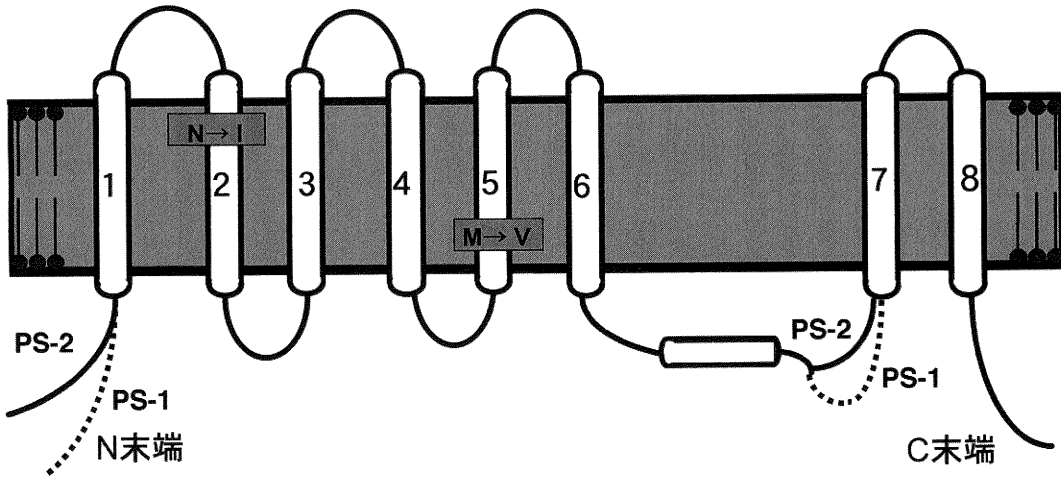


図3 プレセニリン-2の構造

プレセニリン-2 蛋白はプレセニリン-1 蛋白と類似した構造を持ち、これまでに2 種類の変異が報告されている（矢印はアミノ酸の変異を示す）。

APOE遺伝子型

ApoE蛋白

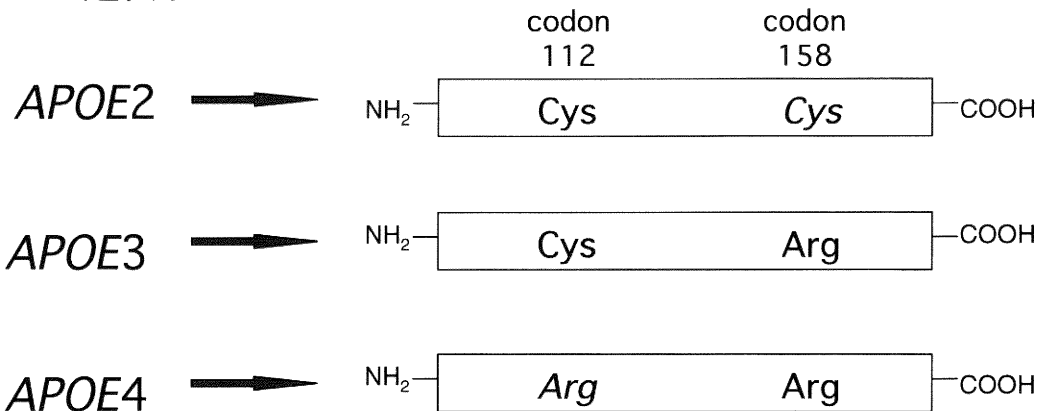


図4 アポリポ蛋白 E の遺伝子多型 (APOE)

3つの型のうち、APOE 3を有する者の頻度が最も高い、蛋白ではそれぞれ1つずつのアミノ酸が異なり、これらは各人の末梢血 DNA を解析することにより容易に同定される。

役割の解明が期待される。

3. 多因子遺伝病としての晩発型家族性アルツハイマー病（晩発型 FAD）と孤発性アルツハイマー病

(1) アポリポ蛋白 E 遺伝子多型 (APOE) とアルツハイマー病

1993 年米国の Roses らのグループによりアポリポ

蛋白 E (apoE: 蛋白) の遺伝子多型 (APOE: 遺伝子型) と晩発型アルツハイマー病との関連についてきわめて重要な報告がなされた⁵⁾。apoE は主なアイソフォームとして apoE 2, apoE 3, apoE 4 の3種類の型が知られており、apoE 3を有するものの頻度が最も高い。また各アイソフォームに対応する遺伝子多型としてそれぞれ APOE 2, APOE 3, APOE 4 の3種類が知られている。これら遺伝子多型はそれぞれ1つのアミノ酸の

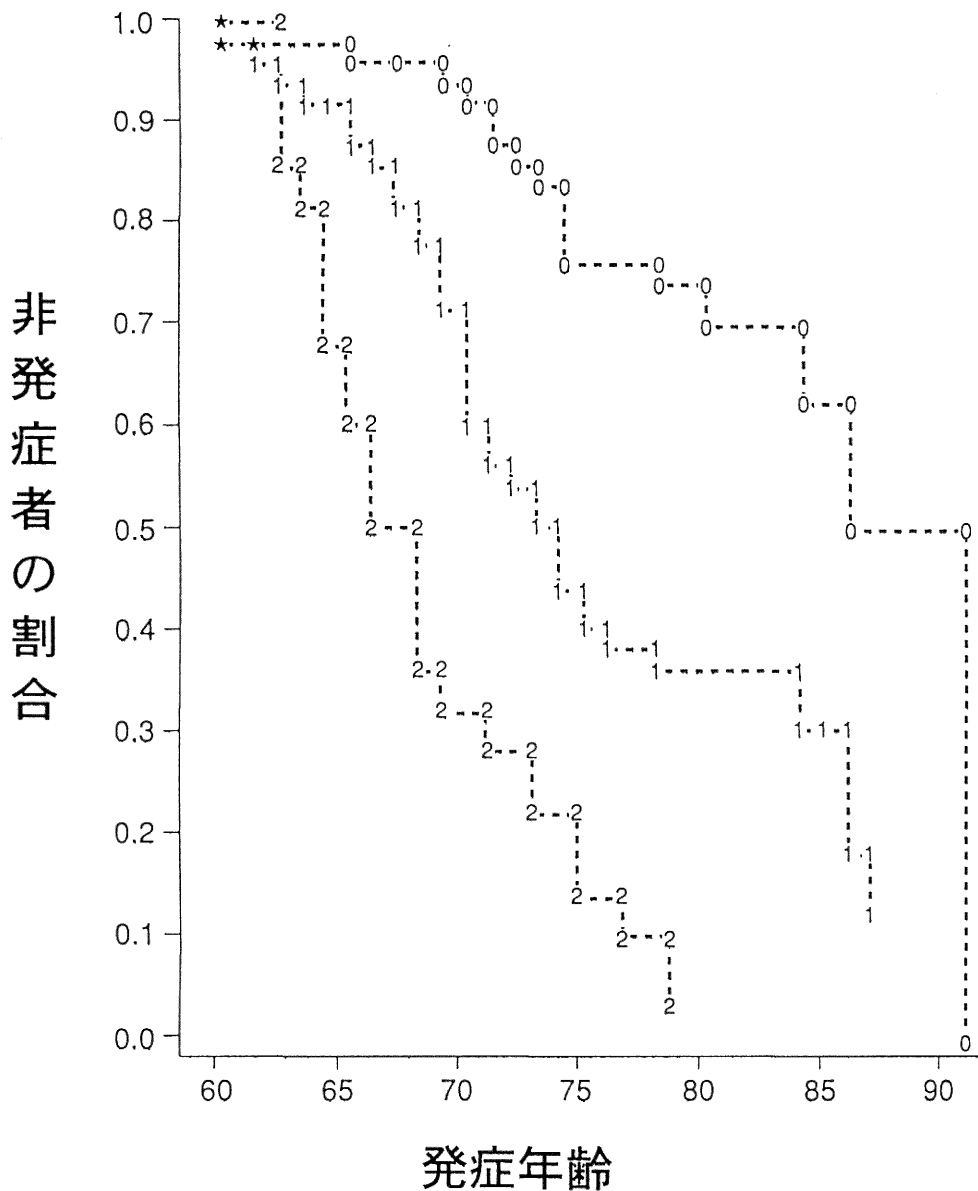


図5 APOE4とアルツハイマー病発症年齢との関係 APOE4を有する患者、特に APOE4を2つもつ(ホモ接合体)患者では発症年齢がより若年化している。(折れ線中の数字は APOE4アレルの数を示す)

置換により生じ(図4),これらは各人の末梢血中の白血球DNAを解析することにより容易に同定される。Rosesらは晩発型FAD患者、健常対照者についてAPOEを検索し、APOEのタイプのうち、APOE4を有する群では患者の占める割合が有意に高率であるこ

とを示した。さらにAPOE4を有する患者では発症年齢がより若年化することが指摘され(図5),APOE4がアルツハイマー病の発症を促進する因子である可能性が示唆された。その後両者の関係は、発症年齢を問わず孤発性アルツハイマー病群でも人種を超えて様々な集団

で確認され⁶⁾⁻⁸⁾、これら患者群においては APOE 4 を有することにより共通してアルツハイマー病が発症しやすい状況が生じていることが明らかとなった。すなわち APOE 4 はこれらアルツハイマー病発症にあたっての遺伝学的な危険因子であることが確認された。

apoE は他のリポ蛋白が主に肝臓で産生されるのに対し、中枢神経内のグリア細胞によっても産生され、中枢神経系において神経細胞の変性や再生に際し重要な働きを担っていると考えられている。またアルツハイマー病においてはその重要な病理所見である老人斑や神経原線維変化中に apoE が存在することが明らかとなっており⁹⁾、最近ではアルツハイマー病の病態形成に際し、apoE と A β の相互作用などについて詳細な検討が進められている。

(2) 他の危険因子について

APOE 4 はアルツハイマー病の発症にあたっての強力な危険因子であるが、一方で孤発例だけをみても過半数の症例は APOE 4 を有していない。また逆に APOE 4 をもたないにも関わらず発症する症例も少なからず存在する。このことより発症に際しては APOE 4 以外の他の複数の危険因子が作用していることが強く示唆される。すなわち孤発性アルツハイマー病、あるいは晩発型 FAD の病因を考察するにあたっては、単一遺伝子病にみられるような遺伝子異常と疾患発症が 1 : 1 で対応するような機序ではなく、複数の遺伝学的因子や環境要因が作用して生ずる多因子遺伝病としてのアプローチがなされている。

環境要因としては、頭部外傷の既往や飲水中のアルミニウムの量が発症に影響を与えている可能性などが検討されている。

APOE 4 以外の遺伝学的な危険因子としては、1995 年 Kamboh らにより老人斑の主要な構成蛋白の 1 つである α 1 - アンチキモトリプシンの遺伝子多型 (AACT) とアルツハイマー病との関連が¹⁰⁾、また同年筆者らにより VLDL 受容体遺伝子多型 (VLDL-R) と孤発性アルツハイマー病との関連が¹¹⁾報告されているが、これらについてはその後否定的な報告もあり¹²⁾¹³⁾、より慎重な検討が待たれる。また危険因子として確立したと考えられる APOE 4 に関しても、これを検索することは単一遺伝子病のように個人の診断や発症の予測に直結はせず、その診断上の解釈については今後より注意深い検討が必要と考えられる。

4. お わ り に

アルツハイマー病関連遺伝子の発見により、アルツハイマー病の病因研究は新たな時代を迎えた。他の痴呆性疾患についても、このような分子レベルでの解明が進展することが期待される。またこれら遺伝子がどのように病態に関与しているのか、現在精力的な研究が進行中であり、今後は痴呆性疾患の予防や進行の抑制の試みに発展することが期待される。

文 献

- 1) Goate, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L., Mant, R., Newton, P., Rooke, K., Roques, P., Talbot, C., Pericak-Vance, M., Roses, A., Williamson, R., Rossor, M., Owen, M. and Hardy, J.: Segregation of missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349: 704~706, 1991.
- 2) Sherrington, R., Rogaev, E.I., Liang, Y., Rogaeva, E.A., Levesque, G., Ikeda, M., Chi, H., Lin, C., Li, G., Holman, K., Tsuda, T., Mar, L., Foncin, J.F., Bruni, A.C., Montesi, M.P., Sorbi, S., Rainero, I., Pinessi, L., Nee, L., Chumakov, I., Pollen, D., Brookes, A., Sanseau, P., Polinsky, R.J., Wasco, W., Da Silva, H.A. R., Haines, J.L., Pericak-Vance, M., Tanzi, R. E., Roses, A.D., Fraser, P.E., Rommens, J.M. and St. George-Hyslop, P.H.: Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375: 754~760, 1995.
- 3) Levey-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., Romano, D.M., Oshima, J., Pettingell, W.H., Yu, C.E., Jondro, P.D., Schmidt, S.D., Wang, K., Crowley, A.C., Ying-Hui, Fu., Guenette, S. Y., Galas, D., Nemens, E., Wijsman, E. M., Bird, T.D., Schellenberg, G.D. and Tanzi, R.E.: Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 269: 973~977, 1995.
- 4) Rogaev, E.I., Sherrington, R., Rogaeva, E.A., Levesque, G., Ikeda, M., Liang, Y., Chi, H., Lin, C., Holman, K., Tsuda, T., Mar, L., Sorbi, S., Nacmias, B., Piacentini, S., Amaducci, L., Chumakov,

- I., Cohen, D., Lannfelt, L., Fraser, P.E., Rommens J.M. and St. George-Hyslop, P.H.: *Nature*, 376: 775~778, 1995.
- 5) Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., Roses, A.D., Hains, J.L. and Pericak-Vance, M.A.: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261: 921~923, 1993.
- 6) Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D., George-Hyslop, P.H., Pericak-Vance, M. A., Joo, S.H., Rosi, B.L., Gusella, J.F., Crapper-MacLachlan, D.R., Alberts, M.J., Hulette, C., Crain, B., Goldgaber, D. and Roses, A.D.: Association of apolipoprotein E allele ϵ 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43: 1467~1472, 1993.
- 7) Ueki, A., Kawano, M., Namba, Y., Kawakami, M. and Ikeda, K.: A high frequency of apolipoprotein E4 isoprotein in Japanese patients with late-onset nonfamilial Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, 163: 166~168, 1993.
- 8) Okuizumi, K., Onodera, O., Tanaka, H., Kobayashi, H., Tsuji, S., Takahashi, H., Oyanagi, K., Seki, K., Tanaka, M., Naruse, S., Miyatake, T., Mizusawa, H. and Kanazawa, I.: ApoE ϵ - 4 and early-onset Alzheimer's. *Nature Genet.*, 7: 10~11, 1994.
- 9) Namba, Y., Tomonaga, M., Kawasaki, H., Otomo, E. and Ikeda, K.: *Brain Res.*, 541: 163~166, 1991.
- 10) Kamboh, M.I., Sanghera, D.K., Ferrell, R.E. and DeKosky, S.T.: APOE 4-associated Alzheimer's disease risk is modified by α 1-antichymotrypsin polymorphism. *Nature Genet.*, 10: 486~488, 1995.
- 11) Okuizumi, K., Onodera, O., Namba, Y., Ikeda, K., Yamamoto, T., Seki, K., Ueki, A., Nanko, S., Tanaka, H., Takahashi, H., Oyanagi, K., Mizusawa, H., Kanazawa, I. and Shoji, T.: Genetic association of very low density lipoprotein (VLDL) receptor gene with sporadic Alzheimer's disease. *Nature Genet.*, 11: 207~209, 1995.
- 12) Haines, J.L., Pritchard, M.L., Saunders, A.M., Schildkraut, J.M., Growdon, J.H., Gaskell, P.C., Farrer, L.A., Auerbach, S.A., Gusella, J.F., Locke, P.A., Rosi, B.L., Yamaoka, L., Small, G.W., Conneally, P.M., Roses, A.D. and Pericak-Vance, M.A.: *Genomics* 33: 53~56, 1996.
- 13) Okuizumi, K., Onodera, O., Seki, K., Tanaka, H., Namba, Y., Ikeda, K., Saunders, A.M., Pericak-Vance, M.A., Roses, A.D. and Tsuji, S.: Lack of association of very low density lipoprotein (VLDL) receptor gene polymorphism with Caucasian Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 40: 251~254 1996.