

アルツハイマー病の分子病態と治療 -特にアミロイドβ蛋白を標的として-

大八木, 保政
九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科

<https://doi.org/10.15017/18508>

出版情報：福岡醫學雑誌. 97 (9), pp.261-268, 2006-09-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総 説

アルツハイマー病の分子病態と治療

—特にアミロイド β 蛋白を標的として—

九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科

大 八 木 保 政

はじめに

アルツハイマー病 (AD) は、1906年にドイツの Alois Alzheimer 博士が報告した初老期に発症する認知症 (dementia) 疾患である。以前は65歳以上の痴呆症は老年痴呆症 (senile dementia) と呼ばれていたが、病理学的共通性から、現在はアルツハイマー型老年認知症 (senile dementia of Alzheimer type, SDAT) と呼ばれている。近年の我が国における高齢化社会の進展とともにその患者数は増加しており、現在200万人程度が今後300万人以上に達すると予想されている。AD脳における顕著な病理学的所見として、多数の神経細胞の脱落、老人斑 (senile plaque, SP) と神経原線維変化 (neurofibrillary tangle, NFT) がよく知られている。これまで多くの研究により、時系列的には、まず早期に SP が出現し、その数年～10数年後より神経細胞脱落と NFT の形成が見られるとされている。従って、1980年代は SP の主要構成成分である不溶性アミロイド線維が研究されてきた。1984～1985年、その主成分として約4-kDの蛋白が同定され¹⁾²⁾、現在はアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) と呼ばれている。元々は、 $A\beta$ は膜貫通型蛋白である前駆体蛋白 ($A\beta$ protein precursor, APP) が蛋白分解を受けることで細胞内小胞体 (ER)/ゴルジ系において生成され、細胞外に分泌されている可溶性蛋白である。それが何らかの理由で凝集・不溶化線維形成することが AD における特異的メカニズムと考えられ、AD 発症の分子機構解明のために、その生成プロセスや構造変化、細胞毒性が長年にわたり精力的に研究されてきた。その根拠として、APP 遺伝子が局在する21番染色体の3量体であるダウン症患者の脳で AD の SP 沈着が見られること、家族性 AD の原因である APP 遺伝子やプレセニリン (PS) 1 および PS2 遺伝子の変異が $A\beta$ 産生を促進すること³⁾ や、SDAT の危険因子である ApoE- β 4 蛋白 $A\beta$ 凝集を促進することなどが挙げられる。さらに最近、APP 遺伝子重複が家族性 AD の一因であることが報告されたこと⁴⁾ で、少なくとも主要原因の一つとして $A\beta$ が直接かかわっていると理解されている。本総説では、 $A\beta$ の細胞毒性メカニズム、特に我々が取り組んでいる細胞内 $A\beta$ の知見、およびそれらを標的とする近未来の AD 治療戦略について解説する。

1. $A\beta$ の産生と分解 (図1)

$A\beta$ は APP の膜貫通部に存在し、小胞体 (ER) で生成された APP がゴルジ体を介して細胞外に分泌される過程で、蛋白分解を受けることで生成される。まず、 γ -セクレターゼ (β amyloid-cleaving enzyme, BACE)⁵⁾⁶⁾ による $A\beta$ の N 末が切断され、99個アミノ酸の C 末断片 (C-terminal fragment, CTF) が生じる。続いて、 $A\beta$ の C 末を γ -セクレターゼが切断することで39～43個のアミノ酸よりなる $A\beta$ を生成する。生成された $A\beta$ の90%は $A\beta$ 1-40で、10%が $A\beta$ 1-42、他は微量な分子である。細胞内での PS は、PEN-2, Aph-1, nicastrin という分子と共同して γ -セクレターゼ複合体を構成しており、PEN-2 は PS の分解プロセッシングに、Aph-1 は PS の安定化に働いている⁷⁾。PS 1 および 2 遺伝子の変異により γ -セクレターゼ活性が変化し、凝集性の高い $A\beta$ 42 の産生を促進する。その一方、 $A\beta$ の配列内で切断する γ -セ

Yasumasa OHYAGI

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
Molecular Pathology and Therapeutics in Alzheimer's Disease: Amyloid β -protein as a Therapeutic Target

クレターゼ経路があり、この経路では3-kDの可溶性p3が生成され、A β は産生されない。生成されたA β や切断後のN末APPは細胞外へ分泌される。一方、 γ -セクレターゼ切断後の細胞内ドメイン (intracellular domain of APP, ICD) は核に移行し、シグナル誘導蛋白として生理的に機能している⁹⁾。分泌されたA β は, neprilysin (NEP), insulin-degrading enzyme (IDE), endothelin-converting enzyme (ECE) や plasmin などの細胞外酵素で分解される⁹⁾。分泌A β の大部分は比較的凝集性が低いA β 40であるが、その生物学的意義はいまだに不明である。

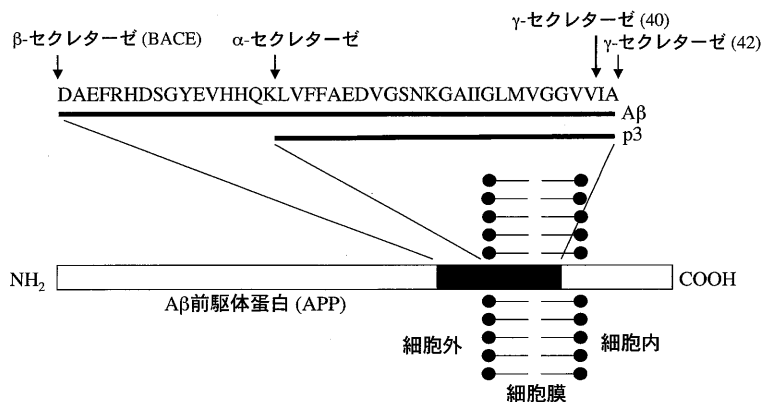


図1 APPからのA β 生成メカニズム。A β は膜貫通蛋白であるAPPから、まず γ -セクレターゼ(BACE)によりN末を切断され、続いてC末を γ -セクレターゼで切断される。 γ -セクレターゼは、40および42など数種類の異なる切断をする。一方、A β 16-17間で切断しp3蛋白を生成する。p3蛋白はアミロイド線維を形成しない。

2. 細胞外A β と細胞毒性 (図2)

42個のペプチドからなるA β 42は分泌されるA β の10%以下であるが、凝集性が非常に高く、SPに沈着する主要A β 分子である。細胞外A β の神経毒性機序として、酸化ストレス¹⁰⁾、ERストレス¹¹⁾、細胞内カルシウム調節障害¹²⁾、Naチャンネル障害¹³⁾などが提唱されているが、実際にはどの毒性機構がAD脳の神経細胞の機能障害や死に直接かかわっているかはあきらかではない。また、以前より可溶性A β よりも凝集A β の細胞毒性が高いとされていたが、神経細胞脱落の程度とSP沈着の程度が必ずしも相関しないことが、線維化したA β の病原性が疑問視されていた理由である。しかし、2001年頃より、線維化したA β よりも比較的可溶性状態にあるオリゴマーA β の神経毒性が最も高いと考えられるようになり¹⁴⁾、そのような神経傷害性A β 42オリゴマーとして56-kDのA β 重合体(A β *56)が報告されている¹⁵⁾。そう考えると、SPとして線維形成・沈着することは、むしろオリゴマーを吸着する神経細胞保護的な現象とする考えも提唱されている¹⁶⁾。最近、AD早期にお

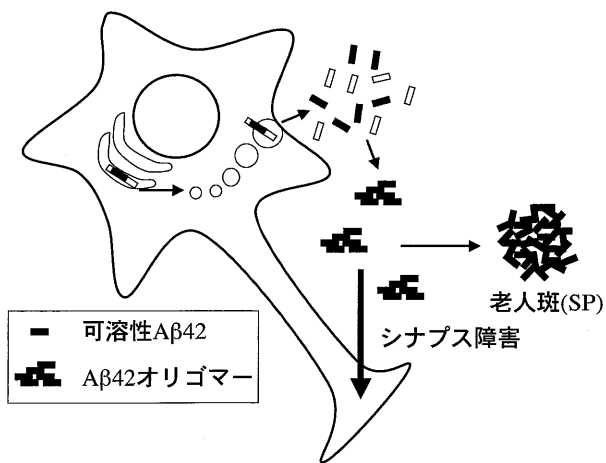


図2 細胞外分泌A β 42の細胞毒性機序。分泌されたA β は正常環境下では酵素分解を受けるが、オリゴマー構造を形成するとさまざまな神経毒性、特にシナプス障害に作用する。さらにオリゴマー同士の凝集が進むと、不溶性アミロイド線維からなる老人斑(SP)を形成する。SP自体の神経毒性はむしろオリゴマーよりも弱い。

ける記憶力低下では神経細胞死よりもシナプス障害, 特に海馬での長期増強 (LTP) や長期抑制 (LTD) の変化が重要とされ, A β オリゴマーはシナプスの LTP に影響すると考えられている¹⁷⁾. その機序として, A β オリゴマーによるカルシウムチャンネルへの作用¹⁸⁾ や $\alpha 7$ -nAChR に結合することによる MAP kinase の活性化¹⁹⁾ などが報告されている. 実際, extracellular-signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase (ERK/MAP kinase) はシナプスの可塑性に深くかかわっている²⁰⁾.

3. 細胞内 A β と細胞毒性 (図 3)

その一方で, 細胞内に蓄積する A β による神経機能障害や細胞死も最近指摘されている. しかし長年, 細胞外沈着 A β に比べて細胞内蓄積 A β はあまり注目されていなかった. その最大の理由は AD 患者剖検脳の免疫染色でほとんど目立たなかったことである. しかし, 従来の抗 A β 抗体では明瞭でなかったが, A $\beta 42$ の C 末断端特異的抗体が AD 脳²¹⁾ やダウン症²²⁾ の神経細胞質をよく染めることが近年知られるようになり, 神経細胞における A $\beta 42$ の選択的蓄積が示唆された. 一方, 分泌 A β の主体である A $\beta 40$ は染色されない. さらに我々は, 現在 AD 脳の A β 免疫染色に広く利用されているギ酸前処理が細胞内沈着 A β の検出を妨げていることを指摘した²³⁾. 最近の研究では, AD 脳では神経細胞内 A $\beta 42$ 蓄積が非常に早期より見られ, SP 形成よりも上流にあると提唱されている²⁴⁾. また, 初代培養神経細胞²⁵⁾, 変異 PS1 遺伝子導入マウス²⁶⁾ や AD 患者²⁷⁾ の脳においては, 神経細胞内蓄積 A $\beta 42$ とアポトーシス現象は密接に関係している. 免疫電子顕微鏡観察では, 神経細胞内にアミロイド線維は見られず, A $\beta 42$ は可溶性モノマーもしくはオリゴマーとして蓄積していると考えられる. 神経細胞内蓄積 A $\beta 42$ は ABAD と結合したミトコンドリア障害の誘導²⁸⁾ やシナプス障害²⁹⁾ が示唆されている. 一方, 細胞内 A $\beta 42$ に結合しアポトーシスを誘導する A β -related Death Inducing Protein (AB-DIP) が最近報告されている³⁰⁾. AB-DIP は核移行配列を有し, ミトコンドリア由来のカスパー 9 により切断され活性化型の AB-DIP p62 を生成する. 従って, A $\beta 42$ はミトコンドリア傷害性酸化ストレスに対する細胞の防御反応の一つとして核に運搬されると考えられる. A $\beta 42$ が転写因子である可能性はこれまで考えられていなかったが, 我々は, A $\beta 42$ が p53 プロモーターに直接結合し, p53 mRNA 発現を促進することでアポトーシスを誘導する経路を報告した³¹⁾. 実際, Zhang らは p53 が細胞内 A $\beta 42$ の毒性機序に深くかかわることを報告しており³²⁾, AD 脳の神経細胞でも p53 は過剰発現している³¹⁾³³⁾. 従って, AD 脳では酸化ストレスによる A $\beta 42$ の核移行および p53 発現増強反応が過剰となりアポトーシス促進に傾いていると考えられる. さらに, 増加した p53 はミトコンドリア障害³⁴⁾ やシナプス障害³⁵⁾ にもかかわるため, 間接的に細胞内 A β の毒性を仲介している可能性もある. 細胞内 A β がユビキチン・プロテアソーム系を阻害することも最近報告されているが³⁶⁾, p53 はプロテアソーム分解による機能調節を受けていることから, 神経細胞内 A $\beta 42$ は翻訳後調節においても細胞内 p53 蛋白レベルに影響しているのかもしれない.

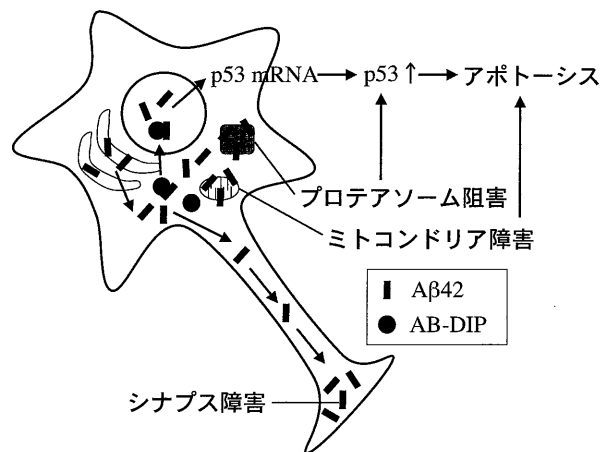


図 3 細胞内蓄積 A $\beta 42$ の細胞毒性機序. ER での過剰産生や酸化ストレスなどが誘因となり, 細胞質内に A $\beta 42$ が蓄積する. 正常細胞では蓄積 A $\beta 42$ は速やかに分解されるが, プロテアソーム機能が低下するとさまざまな細胞毒性, 特にミトコンドリア, シナプスやプロテアソームなどの障害を生ずる. さらに, カスパー 9 により AB-DIP が活性化されると, 一部の A $\beta 42$ は核に移行し, p53 依存性アポトーシスを促進する.

4. 細胞内外の A β を標的とする AD の治療戦略

最後に、A β 毒性機序に基づく最近の AD の治療戦略について簡単に述べる。AD の治療法には、認知機能改善を目的とする対症候治療 (anti-symptomatic therapy) と神経変性機序を抑止する疾患修飾治療 (disease modification therapy) がある。現在使われている塩酸ドネペジルなどのコリンエステラーゼ阻害剤や、最近欧米で治験中のセロトニン受容体刺激剤などは脳内神経伝達を介する対症候治療薬である。一方、神経変性の抑止法として、抗酸化ストレス剤、非ステロイド抗炎症剤、神経栄養因子の点鼻投与、金属キレート剤や NMDA 拮抗剤などがこれまで臨床的に試みられているが、未だ十分な成果は得られていない。本稿では A β の神経毒性抑止を主眼とした戦略について解説する (図 4)。これまで述べてきたように、A β の神経毒性を抑止するためには、細胞外と細胞内の両面について考慮する必要がある。A β 生成阻害剤 (BACE/ γ -セクレターゼ阻害) は細胞内外の A β 毒性に共通する抑止薬となりうるが、強い副作用の臨床的問題が解決していない。細胞外 A β を標的とする A β 分解促進剤や A β 凝集阻害剤などに関しては、欧米で多数の試みが行われている³⁷⁾。我が国においては、A β を分解する NEP の活性を高める somatostatin³⁸⁾、凝集阻害剤として polyphenol³⁹⁾ や crucumin⁴⁰⁾ などが検討されている。A β ワクチンについては、1999 年、AD マウスモデルにおいて、A β ペプチド免疫により脳内の A β 沈着が消失したことがきっかけで注目されるようになった⁴¹⁾。数年前に欧米で、AD 患者に対する臨床試験がなされたが、一部の患者が致死的な髄膜炎を発症し、治験は中止された。しかし、抗 A β 抗体価が上昇していた AD 患者では病理学的・臨床的に部分的改善が見られた⁴²⁾。現在は脳炎の危険性を軽減するワクチン療法も研究されており⁴³⁾、今後の実用化も期待できるであろう。また、抗 A β 抗体を直接投与する受動免疫においてもワクチン同様の効果が認められ⁴⁴⁾、現在欧米では、免疫グロブリン静注療法などの受動免疫的治療法も治験中である。

一方で、神経細胞内 A β 42 による細胞毒性や神経細胞死を抑止する治療薬の開発も重要と考えられ、我々も取り組んでいる分野である。特に最近、AD マウスモデルの一つである 3XTg マウス (変異 APP, 変異 PS1, 変異 tau のトランスジェニック) において、脳室内に抗 A β 抗体を投与することで神経細胞内

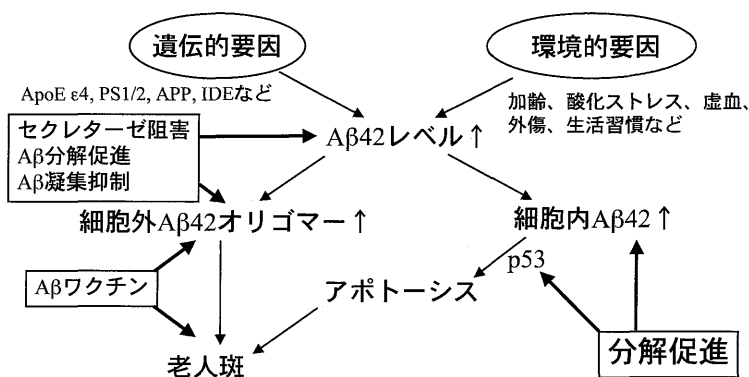


図 4 アルツハイマー病の分子病態とその治療戦略の概要。様々な遺伝的要因・環境的要因は、共通して、A β 42 産生や凝集促進に働く。A β 42 増加は細胞外でオリゴマー形成や神経細胞内蓄積の両方を促進する。近年の治療標的の主流は細胞外オリゴマーによる神経毒性の抑止であり、セクレターゼ阻害・凝集抑制・分解促進薬が研究されている。A β ワクチンはオリゴマー凝集阻害・SP 分解作用を有する。一方、細胞内蓄積の A β 42 によるアポトーシスの抑止には、細胞内における A β 42 および p53 蛋白分解の特異的促進が有用である。

の A β 42 蓄積が抑制され、同時に記憶障害が回復することが報告されており、神経細胞内 A β 42 蓄積の重要性が示唆されている⁴⁵⁾。抗体の作用機序として、APP 再取り込み経路を介した抗 A β 抗体の神経細胞内への取り込みの可能性も考えられるが、その詳細は不明である。我々は、細胞質内 A β 42 蓄積を効率的に抑制するために、細胞内で A β 分解を促進する方法を考えている。同時に、過剰に蓄積した p53 の分解促進も必要である。細胞質内 A β 分解にはプロテアソーム系が関与し⁴⁶⁾、また p53 もプロテアソーム分解で量的調節を受けており、AD 脳の神経細胞ではプロテアソームによる蛋白品質管理機能の障害が示唆されている⁴⁷⁾。従って、神経細胞のプロテアソーム活性を高めることが理にかなっている。我々は最近、塩酸アポモルフィンに、細胞内 A β 分解促進、p53 蛋白レベル低下、アポトーシス抵抗性を誘導する作用があることを見出し、AD 治療薬として実用化の可能性を検討している⁴⁸⁾。今後、他にもそのような細胞内蓄積 A β 42 を標的とする治療薬の探索・開発が望まれる。

おわりに

AD の基礎的研究は、1980 年代中頃までは SP や NFT を対象とした神経病理学的研究が主流であったが、その後、A β 配列や APP 遺伝子の同定、A β の生理的生成プロセス解析、PS1 および PS2 の同定、 γ -セクレターゼ (BACE) 同定や γ -セクレターゼ構造の解明、AD マウスモデルであるトランスジェニックマウス開発、A β ワクチン療法の開発、様々な脳内 A β 分解酵素の同定、細胞内蓄積 A β の発見、そしてそれらの知見に基づく多方面からの薬剤開発と、着実に進歩を遂げてきた。2006 年 7 月の国際アルツハイマー病学会でも、数年前に比べて治療法の開発や臨床試験に関する演題が飛躍的に増加していることが非常に印象的であった。今後数年~10 数年のうちに、より効果的な治療法の実用化が期待されるとともに、我々も独自の治療法開発を目指したい。

文 献

- 1) Glenner GG and Wong CW: Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 120: 885-890, 1984.
- 2) Masters CL, Malthaup G, Simms G, Pottgiesser J, Martins RN and Beyreuther K: Neuronal origin of a cerebral amyloid: neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease contain the same protein as the amyloid plaque cores and blood vessels. *EMBO J.* 4: 2757-2763, 1985.
- 3) Selkoe DJ: Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol. Rev.* 81: 741-766, 2001.
- 4) Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerriere A, Vital A, Dumanchin C, Feuillet S, Brice A, Vercelletto M, Dubas F, Frebourg T and Campion D: APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat. Genet.* 38: 24-26, 2006.
- 5) Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA, Denis P, Teplow DB, Ross S, Amarante P, Loeloff R, Luo Y, Fisher S, Fuller J, Edenson S, Lile J, Jarosinski MA, Biere AL, Curran E, Burgess T, Louis JC, Collins F, Treanor J, Rogers G and Citron M: β -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* 286: 735-741, 1999.
- 6) Sinha S, Anderson JP, Barbour R, Basi GS, Caccavello R, Davis D, Doan M, Dovey HF, Frigon N, Hong J, Jacobson-Croak K, Jewett N, Keim P, Knops J, Lieberburg I, Power M, Tan H, Tatsuno G, Tung J, Schenk D, Seubert P, Suomensari SM, Wang S, Walker D, Zhao J, McConlogue L and John V: Purification and cloning of amyloid precursor protein β -secretase from human brain. *Nature* 402: 537-540, 1999.
- 7) Takasugi N, Tomita T, Hayashi I, Tsuruoka M, Niimura M, Takahashi Y, Thinakaran G and Iwatsubo T: The role of presenilin cofactors in the γ -secretase complex. *Nature* 422: 438-441, 2003.
- 8) Walsh DM, Fadeeva JV, LaVoie MJ, Paliga K, Eggert S, Kimberly WT, Wasco W and Selkoe DJ: γ -secretase cleavage and binding to FE 65 regulate the nuclear translocation of the intracellular C-terminal domain (ICD) of the APP family of proteins. *Biochemistry* 42: 6664-6673, 2003.
- 9) Eckman EA and Eckman CB: A β -degrading enzymes: modulators of Alzheimer's disease pathogenesis and targets for therapeutic intervention. *Biochem. Soc. Trans.* 33: 1101-1105, 2005.

- 10) Hajieva P and Behl C : Antioxidants as a potential therapy against age-related neurodegenerative diseases : amyloid β toxicity and Alzheimer's disease. *Curr. Pharm. Des.* 12 : 699-704, 2006.
- 11) Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, Li E, Xu J, Yankner BA and Yuan J : Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid- β . *Nature* 403 : 98-103, 2000.
- 12) Kawahara M and Kuroda Y : Molecular mechanism of neurodegeneration induced by Alzheimer's β -amyloid protein : channel formation and disruption of calcium homeostasis. *Brain Res. Bull.* 53 : 389-397, 2000.
- 13) Mark RJ, Hensley K, Butterfield DA and Mattson MP : Amyloid β -peptide impairs ion-motive ATPase activities : evidence for a role in loss of neuronal Ca^{2+} homeostasis and cell death. *J. Neurosci.* 15 : 6239-6249, 1995.
- 14) Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, Rowen MJ and Selkoe DJ : Amyloid- β oligomers : their production, toxicity and therapeutic inhibition. *Biochem. Soc. Trans.* 30 : 552-557, 2002.
- 15] Lesne S, Koh MT and Kotilinek L : A specific amyloid- β protein assembly in the brain impairs memory. *Nature* 440 : 352-357, 2006.
- 16) Lee HG, Zhu X, Nunomura A, Perry G and Smith MA : Amyloid β : the alternate hypothesis. *Curr. Alzheimer Res.* 3 : 75-80, 2006.
- 17] Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, Rowen MJ and Selkoe DJ : Naturally secreted oligomers of amyloid β protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 416 : 535-539, 2002.
- 18) Xie CW : Calcium-regulated signaling pathways : role in amyloid β -induced synaptic dysfunction. *Neuromolecular Med.* 6 : 53-64, 2004.
- 19) Dineley KT, Westerman M, Bui D, Bell K, Ashe KH and Sweatt JD : β -amyloid activates the mitogen-activated protein kinase cascade via hippocampal $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors : In vitro and in vivo mechanisms related to Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 21 : 4125-4133, 2001.
- 20) Impey S, Obrietan K and Storm DR : Making new connections : role of ERK/MAP kinase signaling in neuronal plasticity. *Neuron* 23 : 11-14, 1999.
- 21) Gouras GK, Tsai J, Naslund J, Vincent B, Edgar M, Checler F, Greenfield JP, Haroutunian V, Buxbaum JD, Xu H, Greengard P and Relkin NR : Intraneuronal $\text{A}\beta_{42}$ accumulation in human brain. *Am. J. Pathol.* 156 : 15-20, 2000.
- 22) Mori C, Spooner ET, Wisniewski KE, Wisniewski TM, Yamaguchi H, Saido TC, Tolan DR, Selkoe DJ and Lemere CA : Intraneuronal $\text{A}\beta_{42}$ accumulation in Down syndrome brain. *Amyloid* 9 : 88-102, 2002.
- 23) Ohyagi Y, Tsuruta Y, Motomura K, Miyoshi K, Kikuchi H, Iwaki T, Taniwaki T and Kira J : Intraneuronal amyloid β_{42} enhanced by heating but counteracted by formic acid. *J. Neurosci. Methods*, in press, [E-pub July 20, 2006.]
- 24] Gouras GK, Almeida CG and Takahashi RH : Intraneuronal $\text{A}\beta$ accumulation and origin of plaques in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 26 : 1235-1244, 2005.
- 25) Ohyagi Y, Yamada T, Nishioka K, Clarke NJ, Tomlinson AJ, Naylor S, Nakabeppu Y, Kira J and Younkin S : Selective increase in cellular $\text{A}\beta_{42}$ is related to apoptosis but not necrosis. *Neuroreport* 11 : 167-171, 2000.
- 26) Chui DH, Tanahashi H, Ozawa K, Ikeda S, Checler F, Ueda O, Suzuki H, Araki W, Inoue H, Shirotani K, Takahashi K, Gallyas F and Tabira T : Transgenic mice with Alzheimer presenilin 1 mutations show accelerated neurodegeneration without amyloid plaque formation. *Nat. Med.* 5 : 560-564, 1999.
- 27) Chui DH, Dobo E, Makifuchi T, Akiyama H, Kawakatsu S, Petit A, Checler F, Araki W, Takahashi K and Tabira T : Apoptotic neurons in Alzheimer's disease frequently show intracellular $\text{A}\beta_{42}$ labeling. *J. Alz. Dis.* 3 : 231-239, 2001.
- 28) Yan SD and Stern DM : Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease : Role of amyloid- β peptide alcohol dehydrogenase (ABAD). *Int. J. Exp. Pathol.* 86 : 161-171, 2005.
- 29) Takahashi RH, Almeida CG, Kearney PF, Yu F, Lin MT, Milner TA and Gouras GK : Oligomerization of Alzheimer's β -amyloid within processes and synapses of cultured neurons and brain. *J. Neurosci.* 24 : 3592-3599, 2004.
- 30] Lakshmana MK, Araki W and Tabira T : Amyloid β peptide binds a novel death-inducing protein, AB-DIP. *FASEB J.* 19 : 1362-1364, 2005.
- 31] Ohyagi Y, Asahara H, Chui DH, Tsuruta Y, Sakae N, Miyoshi K, Yamada T, Kikuchi H, Taniwaki T,

- Murai H, Ikezoe K, Furuya H, Kawarabayashi T, Shoji M, Checler F, Iwaki T, Makifuchi T, Takeda K, Kira J and Tabira T : Intracellular A β 42 activates p 53 promoter : a pathway to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *FASEB J.* 19 : 255-257, 2005.
- 32) Zhang Y, McLaughlin R, Goodyer C and LeBlanc A : Selective cytotoxicity of intracellular amyloid ? peptide 1-42 through p 53 and Bax in cultured primary human neurons. *J. Cell Biol.* 156 : 519-529, 2002.
- 33) de la Monte SM, Sohn YK and Wands JR : Correlates of p53- and Fas (CD95)-mediated apoptosis in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* 152 : 73-83, 1997.
- 34) Mihara M, Erster S, Zaika A, Petrenko O, Chittenden T, Pancoska P and Moll UM : p53 has a direct apoptogenic role at the mitochondria. *Mol. Cell* 11 : 577-590, 2003.
- 35) Gilman CP, Chan SL, Guo Z, Zhu X, Greig N and Mattson MP : p53 is present in synapses where it mediates mitochondrial dysfunction and synaptic degeneration in response to DNA damage, and oxidative and excitotoxic insults. *Neuromol. Med.* 3 : 159-172, 2003.
- 36]** Almeida CG, Takahashi RH and Gouras GK : β -amyloid accumulation impairs multivesicular body sorting by inhibiting the ubiquitin-proteasome system. *J. Neurosci.* 26 : 4277-4288, 2006.
- 37) Jacobsen JS, Reinhart P and Pangalos MN : Current concepts in therapeutic strategies targeting cognitive decline and disease modification in Alzheimer's disease. *NeuroRx.* 2 : 612-626, 2005.
- 38) Saito T, Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Takano J, Huang SM, Suemoto T, Higuchi M and Saido TC : Somatostatin regulates brain amyloid β peptide A β ₄₂ through modulation of proteolytic degradation. *Nat. Med.* 11 : 434-439, 2005
- 39) Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, Hasegawa K, Naiki H and Yamada M : Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols in vitro : implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 87 : 172-181, 2003.
- 40) Ono K, Hasegawa K, Naiki H and Yamada M : Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro. *J. Neurosci. Res.* 75 : 742-750, 2004.
- 41]** Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Liao Z, Lieberburg I, Motter R, Mutter L, Soriano F, Shopp G, Vasquez N, Vandeventer C, Walker S, Wogulis M, Yednock T, Games D and Seubert P : Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400 : 173-177, 1999.
- 42]** Hock C, Konietzko U, Streffer JR, Tracy J, Signorell A, Muller-Tillmanns B, Lemke U, Henke K, Moritz E, Garcia E, Wollmer MA, Umbricht D, de Quervain DJ, Hofmann M, Maddalena A, Papassotiropoulos A and Nitsch RM : Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 38 : 547-554, 2003.
- 43) Hara H, Monsonego A, Yuasa K, Adachi K, Xiao X, Takeda S, Takahashi K, Weiner HL and Tabira T : Development of a safe oral A β vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease. *J. Alz. Dis.* 6 : 483-488, 2004.
- 44) Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Lieberburg I, Motter R, Nguyen M, Soriano F, Vasquez N, Weiss K, Welch B, Seubert P, Schenk D and Yednock T : Peripherally administered antibodies against amyloid β -peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat. Med.* 6 : 916-919, 2000.
- 45]** Billings LM, Oddo S, Green KN, McGaugh JL and LaFerla FM : Intraneuronal A β causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice. *Neuron* 45 : 675-688, 2005.
- 46) Lee EK, Park YW and Shin DY : Cytosolic amyloid- β peptide 42 escaping from degradation induces cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 344 : 471-477, 2006.
- 47) de Vrij FM, Fischer DF, van Leeuwen FW and Hol EM : Protein quality control in Alzheimer's disease by the ubiquitin proteasome system. *Prog. Neurobiol.* 74 : 249-270, 2004.
- 48]** 大八木保政 : 特許出願 2006-073054 「アルツハイマー病の予防・治療剤」 (出願人 : 九州大学), 平成 18 年 3 月 16 日

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

プロフィール

大八木 保政 (おおやぎ やすまさ)

九州大学講師 (大学院医学研究院 脳神経病研究施設神経内科) 医博

◆**略歴** 昭和 60 年九州大学医学部卒業。昭和 63 年国立精神神経センター神経研究所研究員。平成 3 年九州大学医学部附属病院医員。平成 6 年米国ケースウェスタンリザーブ大学研究員。平成 7 年米国メイヨークリニックジャクソンビル研究員。平成 9 年九州大学医学部助手。平成 13 年九州大学医学部附属病院講師。平成 18 年九州大学大学院医学研究院講師。

◆**研究テーマと抱負** アルツハイマー病の生化学的研究。特に、神経変性過程における分子メカニズムの解明と、それに基づく実用的治療法の開発。疾病の研究は、最終的に治療法の開発を目的とするもので、基礎的な分子病理の理解・解明はそのための出発点と考えます。

◆**趣味** 読書, 映画, 空想