

3. 神経原線維変化と痴呆

高島 明彦*

神経原線維変化は、微小管結合蛋白質の一つであるタウ蛋白が細胞質中で線維化し、沈着した病理像を指している。この神経原線維変化は、アルツハイマー病だけではなく進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、家族性前頭側頭痴呆、ボクサー脳症等の変性疾患で観察される。さらに、神経原線維変化が観察される部位では、神経細胞脱落が同時に起きていることから、神経原線維変化は神経変性を示す特徴的な病理変化であると考えられる。神経原線維変化に含まれているタウ蛋白はリン酸化などの修飾を受けており、タウ蛋白がリン酸化などの修飾を受け線維化する機構は、神経変性疾患において脳では何が起きているかを示すことになる。加齢に伴う神経原線維変化形成の検討から、神経原線維変化は加齢に伴って、早いヒトでは20歳代でEntorhinal cortex が出現し、80歳までにはほとんどのヒトのEntorhinal cortex に神経原線維変化が出現し、 β アミロイド沈着が起きると神経原線維変化はlimbic および neocortex へと拡大することが明らかになった。このことから、神経原線維変化は脳の老化に伴って出現すること、またアルツハイマー病では β アミロイド沈着が神経原線維変化形成を促進し、拡大することが示唆された。この仮説にしたがい、われわれは β アミロイドによって神経原線維変化形成が促進されるマウスモデルを作製し、解析した。その結果、タウ蛋白リン酸化酵素の一つGSK-3が β アミロイドによる神経原線維変化促進に関与することが見いだされた。このモデルを用いた研究から、アルツハイマー病の治療薬に対する知見を得られることが期待される。

Neurofibrillary tangle and Dementia

AKIHIKO TAKASHIMA Laboratory for Alzheimer disease, Brain Science Institute, RIKEN



*たかしま・あきひこ：理化学研究所脳科学総合研究センターアルツハイマー病研究チームリーダー。昭和54年九州大学理学部卒業。昭和56年佐賀医科大学一般教育化学教務員。昭和62年米国立衛生研究所客員研究員。平成5年三菱化成生命科学研究所主任研究員。平成9年現職。主研究領域/アルツハイマー病。

Key words

タウ
神経原線維変化
老化
アルツハイマー病

1. 神経原線維変化

神経細胞体内あるいは樹状突起に、嗜銀性の線維状封入体 neurofibrillary tangle (NFT), neuropil thread (NT) がそれぞれ蓄積している。この神経原線維変化を持つ神経細胞は、時間経過とともに蛋白分解酵素で分解され、不溶性になった NFT だけが ghost tangle として存在する。NFT や NT を電顕で観察すると、これらが paired helical filament (PHF) と呼ばれる特徴的な線維から構成されていると考えられている。PHF は直径が 10 nm で、80 nm の周期でくびれと膨らみを繰り返しているリボン状の線維である。PHF に比べ少量だが、くびれのない線維 straight filament (SF) も含まれる。PHF は SDS など界面活性剤や蛋白

分解酵素に対して抵抗性で、この性質を利用して PHF を精製できる。精製 PHF の解析から、PHF は高度にリン酸化されたタウが重合してできていることが明らかになった (PHF-タウ)。

60 歳以上の成人では、少数の NFT が海馬、扁桃核、マイネルト基底核、経嗅内野皮質で観察される。これは、Braak ら¹⁾のアルツハイマー病進行の分類では I 期であり、II 期ではその数が増し、さらに嗅内野皮質にも少数の NFT が出現する。これらの時期には痴呆は認められず、生理的な加齢変化であると考えられている。III 期、IV 期の患者で軽度の認知障害が認められるようになり、NFT は海馬、視床背側核、マイネルト核にも出現する。V 期、VI 期にまで進み痴呆の程度も高度になると、NFT は新皮質に広く認められるようになる。

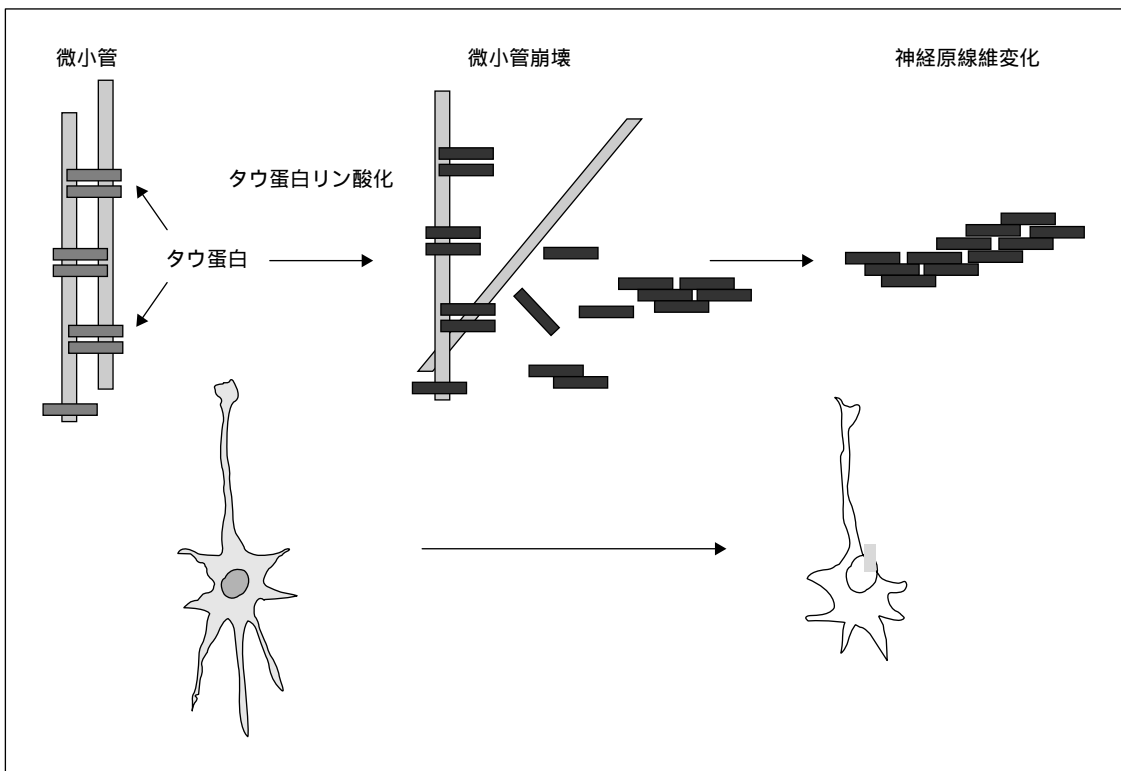


図1 神経原線維変化が起こると神経細胞は死んでしまう

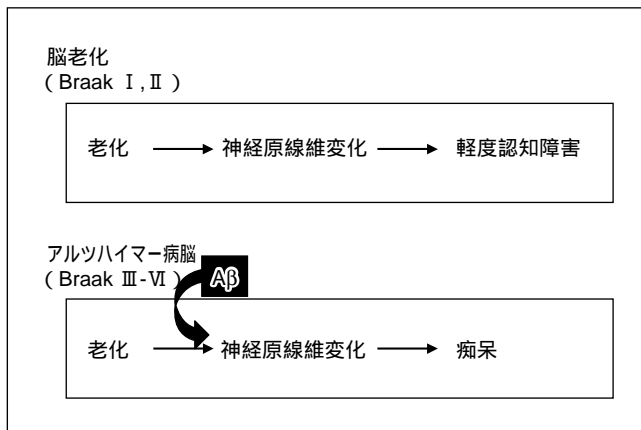


図2 Normal aging and AD aging

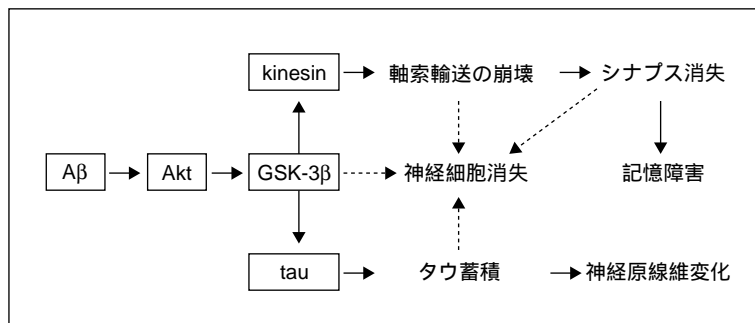


図3 Effects of GSK-3 b on AD phenotypes

最初に NFT が観察されてから高度な痴呆症を示すまでには数十年の年月が必要であると言われている。このように、NFT の出現頻度の増大と広がりによって痴呆の程度を説明することが可能である²⁻⁴⁾。すなわち、NFT の出現はその部位の神経機能の低下、特にシナプス機能の低下または神経変性の程度を示す目安となっている。

2. アルツハイマー病と脳老化

高齢者の脳を調べた結果では、Isocortical stage にある場合は神経原線維変化と老人斑を同時に観察することができる。しかしそれ

以前のステージでは、神経原線維変化は観察されるが老人斑がない場合、または逆に老人斑が観察されるのに神経原線維変化が観察されない場合が存在している。26~95 歳までの脳における神経原線維変化および老人斑について Braak らは調べている²⁻⁴⁾。これらの結果を基に、それぞれの年齢における神経原線維変化とアミロイド蓄積を示すヒトの割合をプロットしたのが図1である。神経原線維変化については Braak stage I, II (正常老化) と Braak stage III 以上の病的状態に分けてプロットを行った興味深いことに、Braak stage I, II における海馬傍回に出現する神経原線維変化は 20 歳代ですでに観察され、加齢に

伴ってその割合が増大する。その後、この割合は75歳ぐらいから減少に転じるのであるが、この時期から辺縁系および新皮質へ神経原線維変化が進行した人が出現するのである。これらのカーブのちょうど真ん中にアミロイド蓄積のカーブが入る。この結果から考えると、最初の海馬傍回の神経原線維変化はアミロイド沈着とは無関係に起こるようである。アミロイド沈着が大脳皮質に観察されるようになった時期では、ほとんどのヒトの海馬傍回には神経原線維変化が生じているのである。すなわち、加齢によって神経原線維変化とそれに伴う神経細胞脱落が海馬傍回で引き起こされる。これが通常の脳の老化であると考えられる。

アルツハイマー病の発症は、 β アミロイドの蓄積する以前に脳が老化し、海馬傍回に神経原線維変化が生じていることが前提となる。そして、アルツハイマー病の場合には β アミロイドの蓄積が脳老化を加速し、神経原線維変化の進展を海馬傍回から辺縁系新皮質へと拡大することで病態を引き起こすのである(図2)。

3. アルツハイマー病における GSK-3 β の役割

前述したように、アルツハイマー病ではアミロイドが脳老化を促進し、神経原線維変化形成を引き起こしている。すなわち、アルツハイマー病における神経原線維変化形成機構というのは、言い換えればアミロイドによる神経原線維変化形成促進機構であると考えてもよいであろう。その意味で、アミロイドをFTDP-17マウスの脳内へ注入し、神経原線維変化を引き起こすというパラダイムは、アルツハイマー病で起きている神経原線維変化形成を再現していると考えられる。このモデルでは、神経原線維変化のみならず神経細胞の

脱落、およびシナプス消失と記憶障害が観察されている。LiClを投与すると、これらのアミロイドによって引き起こされる現象は抑制されることが観察された。すなわち、少なくともアミロイドの下流ではGSK-3 β の活性化が起こり、神経原線維変化形成およびシナプス消失が引き起こされているものと考えられる。それぞれの現象の関係は図3に示す通りであるが、神経原線維変化、シナプス消失、神経脱落の関係はさらに詳細に検討する必要がある。

[文献]

- 1) Braak H, Braak E: Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging* 1995; 16: 271-278, (discussion) 278-284.
- 2) Braak H, Braak E: Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis. *Acta Neuropathol* 1996; 92: 197-201.
- 3) Braak H, Braak E: Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 351-357.
- 4) Braak H, Braak E: Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Int Psychogeriatr* 1997; 9(Suppl 1): 257-261, (discussion) 269-272.

質 疑 応 答

座長(井原) どうもありがとうございます。最初に申し上げておきますが、amyloidは $A\beta$ が先にその後の事象を全部引き起こすことは間違いないのですが、高島先生がいわれましたように、それはneocortexで通用するcascadeですので、間違われまいようお願いいたします。高島先生はlimbic system,それからentorhinal cortex,そこは神経原線維変化のほうがおそらく先であろうと思われています。何かご質問がございますでしょうか。

友田昭二(堺市医師会) 先ほどのお二人の

演者はダウン症との関係を述べておられましたが、今日先生が述べられた神経原線維変化も、同じようにダウン症で起こっているのでしょうか。

高島 ダウン症でも起こっていますが、ダウン症での検索の結果は、アミロイドが確か海馬のところにたまって、それと同時に神経原線維変化がその後に出てくるという cascade がいわれています。ダウン症の場合には APP 遺伝子がトリソミーとなって、アミロイドが多く出てくるという cascade ですので、おそらく APP のトランスジェニックマウスと同じようなことを考えてもよいのではないかと考えています。

友田 そうしますと、先生が使われた塩酸リチウムのようなものを使えば、ダウン症に起こってくる mental disorder も予防できる可能性を秘めているのでしょうか。

高島 可能性はあるとは思いますが、ダウン症の場合の mental disorder というのはアミロイド以外でも起きている可能性があるといわれていますので、その可能性もまた考えなければならぬかと思えます。

友田 もう一点、アルツハイマー病のときには CSF 中にタウ蛋白が多く出るということでしたが、それは今の微小管から離れたタウ蛋白が蓄積する前に、神経原線維変化を起こす前にあふれ出たと考えてよいのでしょうか。

高島 二つの考え方がありまして、一つは細胞が死んでしまって、突起がちりぢりになって、そこに含まれるタウが CSF 中に入ってくる場合と、神経細胞が異常になったときに、タウを外側に汲み出している可能性もなくはないと考えています。その二つの可能性があると思えます。

座長 少しつけ加えておきますと、ダウン症の患者さんは最初に mental retardation が

あるのですが、その後約 40 歳から、これは日本の統計ですが、約 20% がさらに知能低下が起こって、dementia といってよい状態になることが知られています。今のご質問はその dementia を抑えられるかだと思いますが、日本の統計では約 20% しか dementia は起こらないとされています。

渡辺 憲 (渡辺病院) 今日は非常に興味深いことをご紹介いただきましてありがとうございました。神経原線維変化の cascade に関する GSK-3 β の重要な役割が、リチウムで抑制されることは非常に興味深いのですが、精神科領域で塩酸リチウムでなく炭酸リチウムを bipolar disorder で長期的に服用している方がおられます。そういう方は、リチウムの血中濃度を約 600~1,000 mEq/L にコントロールされて常に服用しておられますが、これらの方々が先生の理論で神経原線維変化が抑制されるか興味深いところです。これらの血中濃度と、先生が今日実験で示された細胞内のリチウムの濃度と、どの程度の相関があるのかわかりませんが、場合によっては治療薬としての可能性も期待できるのですが、臨床的には長期の bipolar disorder で痴呆症が出る方は少ない印象を持っています。リチウムを続けて痴呆症が出てくる方の存在は、逆説的な印象があったのですが、臨床的なリチウムの血中濃度と、先生の実験の濃度との関係について教えていただきたいと思えます。

高島 われわれが使っているのはマウスですので致死量に近いほどのかなりの濃度です。その濃度でようやく GSK-3 β を抑制することができています。現在のところ、実際に治療に使われている濃度では、GSK-3 β を十分には抑制できていないのではないかとはいわれていると思えます。

座長 ありがとうございました。