

2018年1月

<海外文献紹介>

Liu CC, Zhao N, Fu Y, Wang N, Linares C, Tsai CW, Bu G.

ApoE4 Accelerates Early Seeding of Amyloid Pathology.

Neuron. 2017 Dec 6;96(5):1024-1032.e3.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29216449>

参考文献 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25675436>

アルツハイマー病 (AD) を主とする神経変性疾患研究のニュースサイトである ALZFORUM に掲載されていたので御存知の方も多いと思いますが、孤発性 AD の最も強力なリスク因子である Apolipoprotein E (ApoE) に関する興味深い論文が、昨年 12 月立て続けに発表されました。ApoE は脳内でのコレステロール輸送に不可欠なリポ蛋白質ですが、ヒトには $\epsilon 2$ (ApoE2)、 $\epsilon 3$ (ApoE3)、および $\epsilon 4$ (ApoE4) という 3 つの対立遺伝子が存在します。大部分の方は ApoE3 を保有しているのですが、 $\epsilon 3/\epsilon 3$ を基準とした場合に $\epsilon 3/\epsilon 4$ は約 3 倍、そして $\epsilon 4/\epsilon 4$ は何と約 15 倍にも AD 発症リスクが高まることが知られています。逆に、 $\epsilon 2$ を保有していると AD 発症リスクが低下することもよく知られており、以前から多くの研究者が ApoE に注目した研究活動を続けてきました。とりわけ、ApoE がコレステロール輸送に重要な働きをすることから、脂質代謝との関係性が指摘されてきたのですが、その詳細なメカニズムは依然として不明な点が多いことも事実です。

今回、Liu らは遺伝子改変マウスを用いて ApoE に関する興味深い成果を発表しました。AD 患者の脳皮質では老人斑と呼ばれる β アミロイド蛋白 ($A\beta$) の凝集・沈着病変が多数確認され、 $A\beta$ の蓄積が AD 発症の鍵を握ると考えられています。そこで、Liu らは脳内で $A\beta$ を過剰産生する遺伝子改変マウスとヒト型 ApoE のノックインマウスを交配させたところ、ApoE4 を有するマウスは ApoE3 に比べて老人斑の形成がより早期から始まるが、最終的に形成された老人斑の大きさや量には変化がないという事を発見しました。つまり、ApoE4 は $A\beta$ 病理の形成を加速化するが、かといって重篤化には繋がらないということです。

近年の AD 研究領域では、遺伝的リスクのみならず環境的 (後天的) リスクにも大きな注目が集まっており、中で II 型糖尿病に大きな関心が寄せられています。特に、AD モデルマウスに II 型糖尿病を誘導してやると、 $A\beta$ 病理の形成速度のみならず Tau

のリン酸化も亢進することが数多く報告されており、私自身もⅡ型糖尿病を自然発症したカニクイザルを用いて同様の現象を確認しています (Okabayashi et al., 2015)。ここで重要なのは、ApoE4 もⅡ型糖尿病も、A β 病理の形成を加速化するという事です。Ⅱ型糖尿病は糖代謝のみならず脂質代謝の異常をも引き起こすことが知られており、AD 患者の脳内ではコレステロール量が健常人に比べて大きく変化しているという報告が存在します。このことから、老化に伴う AD 発症のリスクを握っているのは A β そのものではなく、A β の病的変化を加速化する脂質代謝にこそあるのかもしれない。このところ、パーキンソン病の研究領域では腸内細菌と粘膜免疫に熱い注目が寄せられていますが、AD もまた全身性代謝の変化と深くつながっているのではないのでしょうか。今後は、脳だけではなく全身性の変化を視野に入れて研究活動を進めていく必要性がますます増加していくように思われます。

(文責：木村展之)