

【総 説】

老化とアミロイドーシス

樋口京一、付 笑影

信州大学大学院医学研究科加齢適応医科学系加齢生物学分野

要約

アミロイドーシスという疾患が初めて記載されたのは1854年である。細胞外に沈着する無構造様物質とされた「アミロイド」は反応性に乏しい老廃物の様な物質であるとして、それ以降はあまり注目を浴びてこなかった。しかし、近年ようやく様々な蛋白質が微細な線維構造（アミロイド線維）を形成・沈着し、細胞に障害を与えると言う「アミロイド」の実体が明らかになり、最近では「蛋白質構造異常病」として多くの研究者の関心を集め急速に研究が進んでいる。現在20以上のアミロイドーシスが報告されているが、アルツハイマー病、プリオン病、あるいは家族性アミロイドーシスでも、ほとんどが人生の中・後期で発症し、「老化」が重要な発症要因の一つであることは明らかである。アミロイドーシスの発症機構はまだ充分には解明されていないが、アミロイド蛋白質が正常（機能的）構造から β シートに富んだ立体構造（病的構造）へと変換してアミロイド線維を形成することが最も重要なステップであることは間違いない。ここでは年齢が重要な要因となっているアミロイドーシス（老化アミロイドーシス）について概説するとともに、既存のアミロイド線維が核(nucleus)あるいは種(seed)となって、線維の形成を加速してアミロイドーシスの発症を促進する機構についても紹介する。

1. アミロイド蛋白とアミロイドーシス

アミロイドーシスとは本来生理的機能を持つ蛋白質が重合して不溶性のアミロイド線維（幅10nm程度、図1）を形成し、主として細胞間に沈着する病態の総称である。アミロイドーシスの確定診断は電子顕微鏡で特徴的な線維が観察されることと、コンゴ赤という色素に染まり、偏光顕微鏡で鮮やかな緑色偏光が観察されることである。アミロイド線維はX線解析により、基本構造としてアンチパラレル β シート構造を持つことが示唆されている。現在一次構造が決定されているアミロイド蛋白質は25種類以上におよび、国際的に決定されたガイドラインに従い分類・命名されている[1]。表1に厚生労働省「アミロイドーシスに関する研究班」がまとめたアミロイドーシスの分類と沈着蛋白との関係を示す。アミロイド蛋白質の種類は年々増加し、疾患とは関連しない酵母プリオンや大腸菌のアミロイド線維も発見されている。さらに本来アミロイド線維を形成しない蛋白質（ミオグロビンや合成ペプチドなど）からもアミロイド線維が形成され、アミロイド線維構造はどのような蛋白質も取りうる共通した基本的構造であることが示唆されている[2]。アミロイドーシスが発症する条件としては、1) 炎症（AAアミロイドーシス）、腫瘍(ALやACalアミロイドーシス)、透析(A β 2アミロイドーシス)などによるアミ

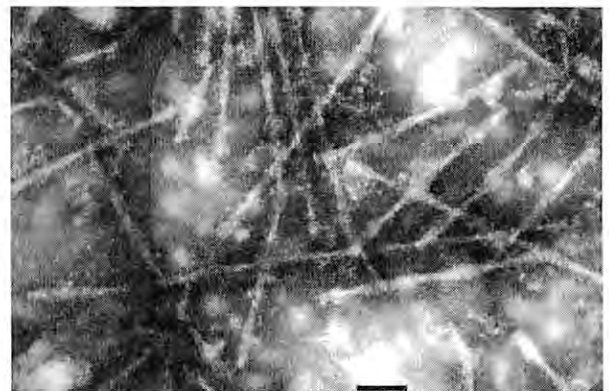


図1. ヒト反応性(AA)アミロイド線維の電子顕微鏡像。幅約10 nmの2本の線維をねじった様なアミロイド線維が観察される。撮影倍率は100,000倍、バーは50nm

ロイド蛋白質濃度の異常な上昇、2)アミロイド蛋白質の突然変異（FAPなど多くの家族性アミロイドーシス）による線維形成能の高いアミロイド蛋白質の出現、などの直接的原因が重要であるが、ほとんどのアミロイドーシスは人生の中・後期に発症してくることから、老化に伴う個体の生理的環境の変化が重要な役割を果たしていると考えられる。

2. 老化アミロイドーシス

アミロイド沈着を引き起こす原因となる疾患がなく、年齢（老化）のみが主要な発症要因であるアミロイドーシスを老化アミロイドーシスと呼んでいる（表2）[3]。老化アミロイドーシスには、全身臓器に沈着する全身性

連絡先：〒390-8621 松本市旭3-1-1
Tel:81-263-37-2691
Fax:81-263-37-3428
E-mail:khiguchi@sch.md.shinshu-u.ac.jp

表1 アミロイドーシスの分類とアミロイド線維 (沈着蛋白質が確定しているもの)

アミロイドーシス	アミロイド線維*	アミロイド蛋白質
I 全身性アミロイドーシス		
1. 免疫グロブリン性アミロイドーシス		
1) AL アミロイドーシス	AL	Immunoglobulin light chain
2) AH アミロイドーシス	AH	Immunoglobulin heavy chain
2. 反応性 AA アミロイドーシス	AA	apoSAA
3. 家族制アミロイドーシス		
1) FAPI **	ATTR	Transthyretin
2) FAPII	ATTR	Transthyretin
3) FAPIII	AApoAI	Apolipoprotein A-I
4) FAPVI	AGel	Gelsolin
5) 家族性地中海熱(FMF)	AA	apoSAA
6) Muckle-Wells 症候群	AA	apoSAA
7) 家族性アミロイドーシス	ALys	Lysozyme
8) 家族性腎アミロイドーシス	AFib	Fibrinogen α chain
9) 家族性アミロイドーシス***	AApoAII	Apolipoprotein A-II
4 透析アミロイドーシス	A β 2M	β 2-microglobulin
5. 老人性 TTR アミロイドーシス	ATTR	Transthyretin
II 限局性アミロイドーシス		
1. 脳アミロイドーシス		
1) アルツハイマー型痴呆 (ダウン症候群を含む)	A β	A β protein precursor (A β PP)
2) 脳血管アミロイドーシス	A β	A β protein precursor
3) 遺伝性アミロイド性脳出血 (オランダ型)	A β	A β protein precursor
4) 遺伝性アミロイド性脳出血 (アイスランド型)	ACys	Cystatin C
5) クロイツフェルト・ヤコブ病 (GSS 症候群**を含む)	APrP (PrP ^{Sc})	Prion protein (PrP ^C)
2. 内分泌アミロイドーシス		
1) 甲状腺髄様癌	ACal	(Pro)calcitonin
2) II 型糖尿病・インスリノーマ	AIAPP	Islet amyloid polypeptide (Amylin)
3) 限局性心房性アミロイド	AANF	Atrial natriuretic factor
4) 脳下垂体アミロイド***	APro	Prolactin
3. 皮膚アミロイドーシス	AKer *** (AD)	Kerato-epithelin***
4. 限局性結節性アミロイドーシス	AL	Immunoglobulin light chain
5. その他***		
1) 大動脈 (中膜) アミロイドーシス	AMed	Lactadherin (Medin)
2) 角膜アミロイドーシス	ALac	Lactoferrin
3) British 型痴呆	ABri	ABriPP
4) マウス老化アミロイドーシス	AApoAII	Apolipoprotein A-II
5) イヌ老化アミロイドーシス (肺)	AApoAI	Apolipoprotein A-I
6) 酵母プリオン (遺伝因子)		Ure2p Sup35p
7) かびプリオン		Het-S
8) 大腸菌アミロイド		CsgA
9) ハンチントン病	?	Huntingtin (polyQ 鎖の伸長)

*沈着蛋白質 (アミロイド線維) は国際命名委員会で命名されている。アミロイド線維であることを表すために先頭に A が付く。 **FAP: 家族制アミロイドポリニューロパチー, GSS: ゲルストマン・ストロイスラー・シェインカー症候群。 ***基本的に厚生労働省の「アミロイドーシスに関する調査研究班」の分類表に基づいているが、著者が追加した部分 (疾患と関連のないアミロイド線維も含む)。

(systemic)アミロイドーシスと特定の臓器にのみ沈着する限局性(localized)アミロイドーシスに大別される。近年、アルツハイマー病に伴うA β 蛋白に注目が集まっているが、A β 蛋白以外にも多種類の老化アミロイドーシスが報告されており、高齢化社会を迎え、今後その種類や発症頻度は増大すると考えられる。さらに、加齢によって頻度が増大する疾患が原因となっているアミロイドーシス(リウマチに伴うAA、長期透析によるA β 2Mなど)や多くの家族性アミロイドーシス、頻度は低いが発症性のクロイツフェルトヤコブ病(CJD)なども年齢が重要な危険因子である。しかし、残念ながら個体の老化が果たす役割についての詳細は不明である。

2-1. 全身性老化アミロイドーシス

全身性老化アミロイドーシス(senile systemic amyloidosis :SSA)は80才以上の約25%に観察される最も頻度の高い全身性老化アミロイドーシスである[4]。アミロイド沈着は心室、心房の心筋細胞間に多発性に浸潤するか、血管壁への沈着が主であるが、肺胞壁、肺血管などの全身臓器にも沈着する。発症に伴う障害は軽度で、心臓の機能異常や心肥大を伴うことはあまりないが、超高齢者や個人によっては重篤な障害を与える場合がある。沈着蛋白質はトランスサイレチン(TTR)であり、家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)と同様であるが、FAP患者の様な突然変異は検出されず、正常TTRが沈着する[5]。TTRは生体内では甲状腺ホルモンやレチノール結合蛋白質の運搬に関与しているアミノ酸127個からなる蛋白質で、血液中では安定した4量体として存在するが、全長か、N-末端が欠けたペプチドがアミロイド線維を形成し沈着する。現在80種以上の突然変異が見つかっており、ほとんどがアミロイド沈着を引き起こす。Val30Metの様に壮年から発症する場合もあるが、ほとんどは高齢発症で心臓への沈着が主であり、SSAの促進形態と言える。これらのFAPの研究から、アミロイドーシス発症には4量体の安定性の減少が最も重要とされているが、個体の老化がどのように寄与しているのかはま

だ明らかになっていない。

2-2. アルツハイマー病のアミロイド線維沈着

アルツハイマー病は中年期以降に進行性の記憶認知障害をきたす中枢神経系の変性疾患である。アルツハイマー病脳の病理学的特徴はアミロイド線維核を変性神経突起が取り巻く老人斑(senile plaque)とタウ(tau)蛋白質からなる神経原線維変化が大脳皮質に広範に認められることがあげられる。アミロイド線維は、695のアミノ酸を持つ(スプライシングの相異により751、770アミノ酸の場合もある)アミロイド前駆蛋白質(A β PP)からC末端近くの細胞膜貫通部分と細胞外部分の一部からなるA β ペプチド(39-43アミノ酸)が切り出されて線維構造に重合したものである。A β PPがA β ペプチド中で切断される(α 切断)とアミロイド線維は形成されない。これに対しA β PPがA β 蛋白質のN末端で切断(β 切断)された後、C末端で切断され(γ 切断)、A β ペプチドが切り出されるとアミロイド沈着が引き起こされると考えられている。これらの切断を担う酵素は α 、 β 、 γ セクレターゼと仮称されていたが、最近 α セクレターゼとして2つのメチルプロテアーゼADAM、TACE [6]、 β セクレターゼとしてBACEが同定され [7]、presenilin-1、-2が γ セクレターゼ活性を持つことが示唆されている [8]。A β アミロイド線維の沈着がアルツハイマー病の本質的原因となりうるかについては多くの議論がなされてきたが、A β PP遺伝子やpresenilinの変異によって家族性アルツハイマー病が引き起こされる事実や、A β を過剰発現するトランスジェニックマウスでアルツハイマー病様病変が出現することなどからA β の沈着が引き金になりシナプスの減少や神経細胞死がもたらされると考えられている(A β カスケード理論)。アミロイド線維の神経細胞に対する直接的な毒性が報告されているが、現在は成熟した線維以前のプロトフィブリル(protofibril)や可溶性オリゴマーなどの中間構造物が毒性を持つと考えられている [9]。

アルツハイマー病は遺伝性のはっきりした家族性と、

表2 老化が発症の主要な要因と考えられるアミロイドーシス

沈着臓器	発症頻度(% \geq 年齢)	アミロイド線維	文献
全身性(SSC)	25% \geq 80	ATTR	Cornwell GG3rd, 1983
大動脈 (中膜)	\sim 100% \geq 90	AMed	Haggqvist B, 1999
(内膜)	16% \geq 48	AApoAI	Mucchiano GI, 2001
精囊	21% \geq 76	未知 (14 KDa)	Pitkanen P, 1983
膵ランゲルハンス島	50% \geq 60	AIAPP	Westermarck P, 1994
心房	78% \geq 80	AANF	Johansson, B, 1987
副腎	68% \geq 70	未知	Eriksson L, 1990 ³¹⁾
消化管	35-42% \geq 80	未知	Matsutani H, 2001
脈絡叢	\sim 100% \geq 60	未知	Eriksson L, 1986
脳下垂体	80% \geq 90	APro	Westermarck P, 1997
脳	46% \geq 85	A β	Nussbaum RL, 2003
マウス全身性	\sim 100% \geq 2	AApoAII	Higuchi K, 1999
イヌ肺	10% \geq 10	AApoAI	Roertgen KE, 1995
イヌ脳	70% \geq 10	A β	Ishihara T, 1991 ³²⁾

大多数をしめる遺伝性のはっきりしない孤発性に分けられ、さらに65歳を境に早発型と遅発型に大別される。少なくとも4つのアルツハイマー病の遺伝子座が明らかになっている。家族性遅発型アルツハイマー病患者で、APOE遺伝子多型の一つAPOE4 (ϵ 4)の関与が発見され、孤発性アルツハイマー病でもAPOE4がリスクファクターとして働いていることが示唆されている [10]。apoE は血漿リポ蛋白質のアポ蛋白質としてコレステロールなど脂質の運搬、分配に重要な役割を果たす蛋白質であり、加齢に伴う脂質代謝の異常とアルツハイマー病との関連が示唆されている。

2-3. 老化大動脈アミロイドーシス

大動脈アミロイドは50才以上のほとんどすべてのヒトで観察される最も頻度の高い限局性アミロイドである。中膜、内膜、外膜という沈着部位の違いにより3タイプが存在し、それぞれ沈着蛋白も異なっているようである。最も頻度が高いのは中膜に沈着するタイプで、エラスチン線維の近傍に塊状、あるいは線状に沈着するが、臨床的意義、特に高血圧や解離性動脈瘤などとの関連は明らかでない。分子量5.5kDaの蛋白質(medin)が中膜アミロイドの沈着蛋白質として分離され、一次構造の決定により、中膜平滑筋細胞より分泌されるラクトアドヘリン(lactoadherin)の一部が線維を形成している事が示された [11]。アテローム性動脈瘤に伴い内膜に沈着するアミロイド線維は高密度リポ蛋白質(HDL)のアポ蛋白質であるアポリipoprotein A-I (apoA-I) 由来であるとされている [12]。

2-4. ホルモン由来のアミロイド線維

膵臓ランゲルハンス島に限局したアミロイド沈着は加齢に伴い増大し、60才以上では半数以上に沈着が観察されるが、II型糖尿病の患者ではその頻度は95%に達する。沈着蛋白質はIAPPあるいはアミリン(amylin)と呼ばれる β 細胞から分泌される89アミノ酸からなるホルモンで、切断された39アミノ酸のペプチドが沈着する。IAPP線維の β 細胞に対する細胞毒性やアポトーシス誘発が示唆されている [13]。アミロイド線維形成には20-29のアミノ酸配列が重要で、ヒト、霊長類、ネコ以外の動物ではこの配列が欠失しているためIAPP沈着は起こらない [14]。

限局性心房性アミロイドは80才以上の約80%に沈着が観察され、沈着蛋白質は心房ナトリウム利尿ペプチド(ANF)である。ANFは151アミノ酸からなるプレプロペプチドとして合成され、最終的にC-末端部分の28アミノ酸がホルモンとして分泌されるが、これがアミロイド線維として沈着する [15]。高齢者の脳下垂体にはプロラクチン(prolactin)由来のアミロイド線維沈着が、副甲状腺には由来未同定だがアミロイド線維の沈着が高頻度で観察される [16]。

2-5. その他の老化アミロイドーシス

精囊アミロイドーシスは60才以下では5%、76才以上

では21%に観察される限局性アミロイドーシスであり、精囊の粘膜上皮の粘膜固有層に塊状に沈着する。アミロイド蛋白質はまだ完全には同定されていないが、分子量14 kDaの蛋白質が分離され、免疫組織化学的に、精囊上皮細胞から分泌されるラクトフェリン(lactoferrin)との関連が示唆されている [17]。

高齢者の脈絡叢の上皮細胞内や副腎皮質細胞内にはアミロイド沈着が観察される。原則的にアミロイド線維は細胞外に沈着するのでこれらは例外的である。特に脈絡叢アミロイド沈着は35才以下では全く観察されず、逆に65才以上では全員に沈着が認められる [18]。高齢者の消化管には結節性のALアミロイド沈着や、血管壁に未同定のアミロイド蛋白質の高頻度沈着が報告されている [19]。

2-6. 動物の老化アミロイドーシス

マウスでは加齢に伴いHDLのアポ蛋白質であるapoA-IIがアミロイド線維として全身に沈着する [20]。1940年にマウスの腎臓のアミロイドーシスが報告されて以来、多くのマウス系統で老化アミロイドーシスの報告がなされている。SJL/J, LLC, SAMP1などのマウスでアミロイド蛋白質が分離され、1986年にその全一次構造が決定された。HDLのアポ蛋白質であるapoA-IIがアミロイド線維として沈着していることが明らかになり、アミロイド線維はAApoAIIと命名された [21]。AApoAIIは舌や小腸の粘膜下から沈着が始まり、加齢とともに脳を除く全身の臓器に沈着が拡大する。AApoAIIは系統に関わらず老齢のマウスで広く沈着が観察されるが、系統間には沈着開始時期と沈着程度に非常に大きな差が存在する。SAMP1, SJL/J, A/J などの高発症系では生後一年で50-100%のマウスにAApoAII沈着を観察するが、低発症系のCD-1では生後80-104週で16%の沈着であった [20,22]。マウスapoA-IIには系統間にアミノ酸配列が4ヶ所異なっている3種の多型(A, B, C型、対立遺伝子はApoa2^a, Apoa2^b, Apoa2^c)が存在する。アミロイドーシス高発症系のマウスはC型(Pro5Gln)、低発症系はB型のapoA-IIを持ち、A型(Val26Met)のapoA-IIを持つ系統は中程度の沈着を示す。ただしアミロイドーシスの発症は飼育条件によって大きく異なり、SPF条件下で飼育されたマウスではアミロイドーシスの発症頻度は減少する。

その他、A β 蛋白質の沈着したアミロイド斑は老齢のサル、イヌ、クマなどで報告されている。また10才以上のイヌの22%には肺血管にApoA-IのN-末端ペプチド(1-71)がアミロイド線維として沈着する [23]。

3. アミロイドーシス発症の分子機構と老化

様々なアミロイド蛋白質が一次構造が異なるにも関わらず、共通の立体構造を持つアミロイド線維を形成するが、その過程を説明できる一般的メカニズムは存在するのだろうか？ 各アミロイドーシスの臨床像は多様であるが、ほとんどのアミロイドーシスで個体の年齢が重要な危険因子である。個体の老化はどのようにアミロイ

ドーシス発症に関与するのだろうか？ 線維形成はアミロイド蛋白質の生理的機能を担っている立体構造から β -シート構造に富むアミロイド線維への構造変換を伴う重合反応である。アミロイドドーシス発症の機構をアミロイド線維形成反応の観点から考えてみたい。

JarrettとLansbury [24]は $A\beta$ アミロイドやCJDなどのプリオン病でのアミロイド線維形成を説明するモデルとしてnuclear dependent polymerization (核依存性重合)を提唱している。図2にその概略を示すがアミロイド線維形成は核形成 (nucleation)と線維伸張 (elongation)の2段階で起こり、核形成は熱力学的に非常に起こり難い反応で、これがin vitroでの線維形成の長い潜伏時間(lag time)と、生体の中・高齢での発症を説明するとされる。しかし一旦核が形成されるとあたかも結晶が成長するごとく、アミロイド蛋白質モノマーの結合による伸張反応は急速に進行する [25]。従って外部から核 (アミロイド線維)を反応系に投入するとこの潜伏時間をなくすことができ、プリオンの伝播も説明できるとされている。核形成、伸張反応ともアミロイド蛋白質の濃度に依存するが特に核形成は敏感に反応する。核依存性重合モデルによるとアミロイド線維の沈着を引き起こす要因としては、1) アミロイド蛋白質濃度の増加、2) アミロイド核形成を起こしやすいアミロイド蛋白質の分子種の存在、3) アミロイド核形成を助ける補助因子、4) アミロイド線維核の導入、5) 伸張反応の促進因子、6) 完成したアミロイド線維の安定性の増大、などが考えられる。加齢にともなう産生増加や分解系の障害で、アミロイド蛋白質濃度が局所的に増大する可能性が考えられる。例えば、加齢に伴う γ シクレターゼ (presenilin)の活性変化による $A\beta$ の増大や、アミロイド線維形成能の高い $A\beta$ 蛋白質の分子種 $A\beta$ 1-42が増加する可能性が考えられる。FAPにおけるTTRの突然変異や加齢にともなう酸化などの修飾は血液中での4量体の安定性の減少と、遊離のTTRの増大を招き、線維形成を促進すると考えられる。アミロイド蛋白質の一部が沈着するアミロイドドーシスでは、加齢にともなう不完全な

分解の寄与が考えられる。蛋白質の産生、代謝には分子シャペロンを中心とした正常な構造(folding)の保持やプロテオソーム系による分解などによる複雑な品質管理機構が関与している。これらが個体や細胞の老化にともない機能不全に陥るとアミロイド蛋白質は病的構造を取り、アミロイド線維へと重合する可能性が考えられる。シャペロン蛋白の代表であるHSP蛋白群の過剰発現が異常ハンチンチン蛋白質やプリオン等の凝集を阻害するという報告も多い[26]。アミロイド核の外部からの侵入による感染がプリオンの場合で主張されている。AApoAIIやAAアミロイドドーシスのモデルマウスでも、微量のアミロイド線維核の投与によるアミロイドドーシスの発症促進が報告され、病的構造蛋白質による伝播がアミロイドドーシス発症に重要な役割を果たす可能性が指摘されている[27, 28]。

逆に、アミロイドドーシスの発症は個体の老化にはどのような影響を及ぼすのだろうか？ 促進老化・短寿命と老化アミロイドドーシスのモデル動物であるSAMP1[29]を用いた研究を紹介する。SAMP1の*Apoa2*遺伝子を正常老化を示すSAMR1に導入したコンジェニックマウス；R1.P1-*Apoa2*では若齢より重篤なAApoAIIアミロイド沈着が認められる。R1.P1-*Apoa2*マウスではSAMR1と比較すると寿命が約20%短縮され、老化度評点やリポ蛋白質代謝などの老化指標も老化が促進されたことを示唆した [30]。このことから、重篤な老化アミロイド沈着は各臓器の機能を減退させ、寿命を短縮することが明らかになった。

アミロイド線維は多くの蛋白質が取りうる基本的で安定な立体構造であることが解ってきた。様々な要因でこのような病的構造への移行が起こると考えられるが、個体での時間経過 (老化) が大きな要因の一つである。様々なアミロイド線維の蓄積は老化の原因にもなり、結果あるいは指標でもありうる。このようにアミロイドドーシスは個体と蛋白質の老化を考える上で非常に興味深い。最近、百歳以上で無くなった著名な双生児女性の主要な病理所見が心臓 (ATTR)と脳($A\beta$)へのアミロイド沈着であったとする報告がある。高齢化社会の中で、今後重要となる疾患の一つはアミロイドドーシスの様な「蛋白質の変性・構造変化」が原因となり、生涯の後半に出現する疾患であることは明らかである。これらに共通する機構を明らかにすることによって、効果的な予防、治療法を開発することが健康的な長寿社会を構築するために必須であると考えられる。

文献

- 樋口京一。アミロイド線維蛋白質。分子シャペロンによる細胞機能制御、永田和宏、森正敬、吉田賢右編、シェフリンガーフェアラーク東京、東京、2001、164-174
- Fandrich M, Forge V, Buder K, Kittler M, Dobson CM and Diekmann S. Myoglobin forms amyloid fibrils by association of unfolded

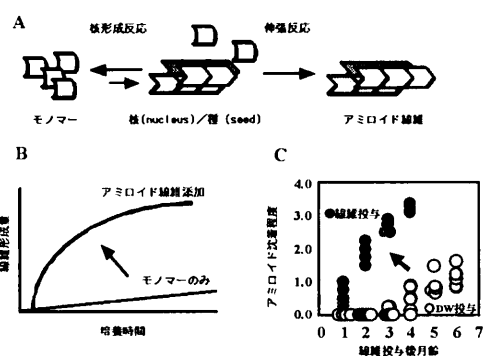


図2. 核依存性重合モデルによるアミロイド線維形成機構 A. 核依存性重合は長期間を要する核形成反応と迅速な伸張反応とから成る。B.アミロイド線維核を添加すると試験管内でのアミロイド線維形成が促進され、潜伏期間が消失する。C. AApoAII線維を投与をマウスに投与するとアミロイド沈着が促進される³⁵⁾

- polypeptide segments. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 15463-15468, 2003.
3. Xing Y and Higuchi K. Amyloid fibril proteins. *Mech Ageing Dev* 123: 1625-1636, 2002.
 4. Cornwell GG 3rd, Murdoch WL, Kyle RA, Westermark P and Pitkanen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med* 75: 618-623, 1983.
 5. Westermark P, Sletten K, Johansson B, and Cornwell GG 3rd. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 2843-2845, 1990.
 6. Kojro E, Gimpl G, Lammich S, Marz W and Fahrenholz F. Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the alpha -secretase ADAM 10. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 5815-5820, 2001.
 7. 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. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* 286: 735-741, 1999.
 8. Seiffert D, Bradley JD, Rominger CM, Rominger DH, Yang F, Meredith JE Jr, Wang Q, Roach AH, Thompson LA, Spitz SM, Higaki JN, Prakash SR, Combs AP, Copeland RA, Arneric SP, Hartig PR, Robertson DW, Cordell B, Stern AM, Olson RE and Zaczek R. Presenilin-1 and -2 are molecular targets for gamma-secretase inhibitors. *J Biol Chem* 275: 34086-34091, 2000.
 9. Kaye R, Head E, Thompson JL, McIntire TM, Milton SC, Cotman CW and Glabe CG. Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science* 300: 486-489, 2003.
 10. Nussbaum RL and Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 348: 1356-1364, 2003.
 11. Haggqvist B, Naslund J, Sletten K, Westermark GT, Mucchiano G, Tjernberg LO, Nordstedt C, Engstrom U and Westermark P. Medin: an integral fragment of aortic smooth muscle cell-produced lactadherin forms the most common human amyloid. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 8669-8674, 1999.
 12. Mucchiano GI, Haggqvist B, Sletten K and Westermark P. Apolipoprotein A-1-derived amyloid in atherosclerotic plaques of the human aorta. *J Pathol* 193: 270-275, 2001.
 13. Lorenzo A, Razzaboni B, Weir GC and Yanker BA. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type-2 diabetes mellitus. *Nature* 368: 756-760, 1994.
 14. Westermark P. Amyloid and polypeptide hormones: what is their interrelationship? *Amyloid* 1: 47-60, 1994.
 15. Johansson B, Wernstedt C and Westermark P. Atrial natriuretic peptide deposited as atrial amyloid fibrils. *Biochem Biophys Res Commun* 148: 1087-1092, 1987.
 16. Westermark P, Eriksson L, Engstrom U, Engstrom S and Sletten K. Prolactin-derived amyloid in the aging pituitary gland. *Am J Pathol* 150: 67-73, 1997.
 17. Tsutsumi Y, Serizawa A and Hori S. Localized amyloidosis of the seminal vesicle: identification of lactoferrin immunoreactivity in the amyloid material. *Pathol Int* 46: 491-497, 1996.
 18. Eriksson L and Westermark P. Intracellular neurofibrillary tangle-like aggregations. A constantly present amyloid alteration in the aging choroids plexus. *Am J Pathol* 125:124-129, 1986.
 19. Matsutani H, Hoshii Y, Setoguchi M, Kawano H, Gondo T, Takahashi M, Yokota T and Ishihara T. Vascular amyloid of unknown origin and senile transthyretin amyloid in the lung and gastrointestinal tract of old age: histological and immuno-histochemical studies. *Pathol Int* 51: 326-332, 2001.
 20. Higuchi K, Hosokawa M and Takeda T. Senescence-accelerated mouse. *Methods Enzymol* 309: 674-686, 1999.
 21. Higuchi K, Yonezu T, Kogishi K, Matsumura A, Takeshita S, Higuchi K, Kohno A, Matsushita M, Hosokawa M and Takeda T. Purification and characterization of a senile amyloid-related antigenic substance (apoSASSAM) from mouse serum. apoSASSAM is an apoA-II apolipoprotein of mouse high density lipoproteins. *J Biol Chem* 261: 12834-12840, 1986.
 22. Majeed SK. Survey on spontaneous systemic amyloidosis in aging mice. *Arzneimittelforschung*. 43: 170-178, 1993
 23. Roertgen KE, Lund EM, O'Brien TD, Westermark P, Hayden DW and Johnson KH. Apolipoprotein AI-derived pulmonary vascular

- amyloid in aged dogs. *Am J Pathol* 147:1311-1317, 1995.
24. Jarrett JT and Lansbury PT Jr. Seeding "one-dimensional crystallization" of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie? *Cell* 73:1055-1058, 1993.
 25. Naiki H and Nakakuki K. First-order kinetic model of Alzheimer's beta-amyloid fibril extension in vitro. *Lab Invest* 74: 374-383. 1996.
 26. Muchowski PJ, Schaffar G, Sittler A, Wanker EE, Hayer-Hartl MK and Hartl FU. Hsp70 and hsp40 chaperones can inhibit self-assembly of polyglutamine proteins into amyloid-like fibrils. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 7841-7846. 2000.
 27. Lundmark K, Westermarck GT, Nystrom S, Murphy CL, Solomon A and Westermarck P. Transmissibility of systemic amyloidosis by a prion-like mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 6979-6984. 2002.
 28. Xing Y, Nakamura A, Korenaga T, Guo Z, Yao J, Fu X, Matsushita T, Kogishi K, Hosokawa M, Kametani F, Mori M and Higuchi K. Induction of protein conformational change in mouse senile amyloidosis. *J Biol Chem* 277: 33164-33169, 2002.
 29. Takeda T. Senescence-accelerated mouse (SAM): a biogerontological resource in aging research. *Neurobiol Aging* 20: 105-110, 1999.
 30. Higuchi K, Wang J, Kitagawa K, Kogishi K, Naiki H, Kitado H and Hosokawa M. Accelerated senile amyloidosis induced by amyloidogenic ApoA-II gene shortens the life span of mice but does not accelerate the rate of senescence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51: B295-302. 1996.
 31. Eriksson L, and Westermarck P. Age-related accumulation of amyloid inclusions in adrenal cortical cells. *Am J Pathol* 136: 461-466, 1990.
 32. Ishihara T, Gondo T, Takahashi M, Uchino F, Ikeda S, Allsop D and Imai K. Immunohistochemical and immunoelectron microscopical characterization of cerebrovascular and senile plaque amyloid in aged dogs' brains. *Brain Res* 548:196-205, 1991.
 33. Higuchi K, Kogishi K, Wang J, Chen X, Chiba T, Matsushita T, Hoshii Y, Kawano H, Ishihara T, Yokota T and Hosokawa M. Fibrilization in mouse senile amyloidosis is fibril conformation-dependent. *Lab Invest* 78:1535-1542, 1998.

Aging and Amyloidosis

Keiichi Higuchi and Xiaoying Fu

Department of Aging Biology, Institute on Aging and Adaptation,

Shinshu University Graduate School of Medicine

Summary

Amyloidosis refers to a group of protein folding diseases. Various innocuous and soluble proteins in physiological conditions polymerize to insoluble amyloid fibrils in several serious diseases, including Alzheimer's disease (AD), type II diabetes, and prion diseases. In addition, senile amyloidosis is a form of amyloidosis in which the incidence and severity of amyloid deposition increases with age without any apparent predisposing conditions and it was thought that the amyloidosis was related to some physiological changes which accompany ageing. Although the etiology and pathogenesis of amyloid disease are not fully understood, drastic structural changes of the amyloid proteins from the normal forms to the unique β -sheet fibrils is the most important event in amyloid diseases. The present article introduces the major senile amyloidosis including systemic senile amyloidosis, AD, mouse senile amyloidosis and so on. We discuss the nucleation dependent polymerization model as a model that explains the kinetics of fibrillization of these amyloid proteins. Exogenous amyloid fibrils may act as templates (nuclei) and change the conformation of endogenous amyloid protein to polymerize into amyloid fibrils.

Key Words

Amyloidosis, Aging, Fibril formation, Alzheimer Disease, Apolipoprotein, Transthyretin, β 2-microglobulin, A β