

アルツハイマー病と脂質ラフト

荒木 亘¹⁾* 織田彰子^{1,2)}

1) 国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第六部

2) 筑波大学臨床医学系神経内科

Alzheimer's disease and lipid raft

Wataru Araki¹⁾*, Akiko Oda^{1,2)}

1) Department of Demyelinating Disease and Aging, National Institute of Neuroscience,
National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

2) Department of Neurology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

*Correspondence: araki@ncnp.go.jp

〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1

要旨

アルツハイマー病の発症機序において、 β アミロイドタンパク ($A\beta$) の脳内蓄積が中核的な役割を持つと考えられている。一方、アルツハイマー病の病理とコレステロールに関連があることが指摘されている。最近の研究により、 $A\beta$ 生成に直接的に関わるプロテアーゼである β セクレターゼ (BACE) と γ セクレターゼ (プレセニリン複合体) がともに脂質ラフトと呼ばれるコレステロールに富む膜領域に優位に局在することが明らかにされた。さらに、脂質ラフトが $A\beta$ 蓄積の開始部位であることも示唆されている。従って、脂質ラフトは $A\beta$ の生成・蓄積に非常に重要な部位といえる。このような観点から、アルツハイマー病の病態と脂質ラフトの関連性について考察する。鳥取臨床科学 1(1), 143-151, 2008

Abstract

The accumulation and deposition of amyloid β peptide ($A\beta$) play a central role in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). On the other hand, it is suspected that cholesterol is involved in the AD pathogenesis. Recent evidence has suggested that β secretase (BACE) and γ secretase (presenilin complex), both of which directly participate in $A\beta$ production, are colocalized predominantly in a specific cell membrane region, lipid raft, which is rich in cholesterol. Furthermore, lipid raft is suggested to be the starting point of $A\beta$ accumulation. Consequently, lipid raft should be a very important part in cells for production and accumulation of $A\beta$. From this point of view, we discuss a relationship between molecular mechanisms of AD and the lipid raft. *Tottori J. Clin. Res.* 1(1), 143-151, 2008

Key words: アルツハイマー病, β アミロイドタンパク, コレステロール, 脂質ラフト, セクレターゼ; Alzheimer's disease, β amyloid protein ($A\beta$), cholesterol, lipid raft, secretases

1. はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) は高齢者の認知症の大半を占める神経変性疾患である。AD の病理学的な特徴としては脳実質、脳血管への β アミロイドタンパク ($A\beta$) の沈着 (老人斑, アミロイドアンギオパチー) と神経細胞内の異常タウタンパクの凝集・線維化 (神経原線維変化) があげられる。最近の研究により, AD の発症機構において $A\beta$ の脳内蓄積が中核的な役割を持つことが明らかになってきた。

$A\beta$ はアミロイド前駆体タンパク (amyloid precursor protein; APP) から 2 種類のプロテアーゼ (タンパク分解酵素) による段階的切断を受け, 細胞内で作られた後, 細胞外に分泌されることが知られている。 $A\beta$ が細胞内のどの部位で作られるかについてはかなり研究が進んでおり, 細胞内の小器官であるエンドソームやゴルジ体の膜において $A\beta$ は主に生成されると考えられている。とりわけ, 脂質ラフト (lipid raft)

というコレステロール含量の多い膜領域が $A\beta$ 生成に重要であることが最近明らかになってきた¹⁾。一方で, AD の病理とコレステロールに関連があることが示唆されている。本稿では脂質ラフトと $A\beta$ 生成・蓄積の関連性について最近の知見をまとめ, AD 病態における脂質ラフトの意義について考察したい。

2. β アミロイドの生成メカニズムとセクレターゼ

1) β アミロイドの生成経路

$A\beta$ の生成メカニズムは多数の研究の積み重ねにより明らかになっている。 $A\beta$ の前駆体である APP は 1 型 1 回膜貫通タンパクであり, $A\beta$ 配列は膜外から膜貫通部分にかけて存在している。APP は 2 種類のプロテアーゼ, β セクレターゼ, γ セクレターゼにより 2 段階のプロセッシングを受け, その結果 $A\beta$ が産生される²⁾ (図 1; $A\beta$ 生成経路)。

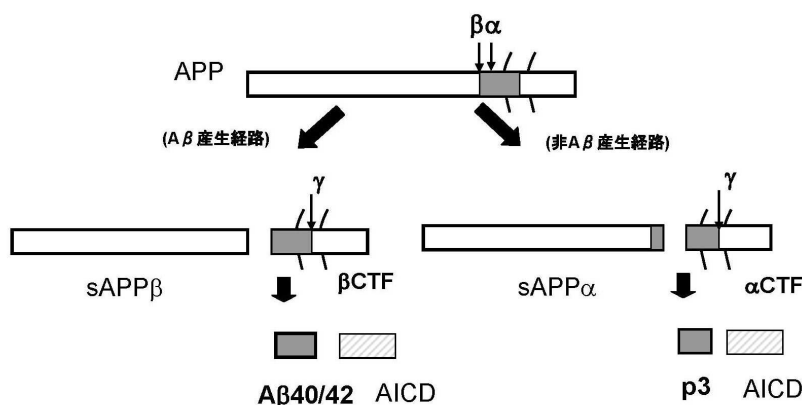


図 1. $A\beta$ の生成経路. APP が β セクレターゼにより切断されると, N 末側の分泌型 APP (sAPP β) と C 末側の β CTF (β C-terminal fragment) が産生される。次に β CTF が γ セクレターゼにより膜内で切断され, $A\beta$ ($A\beta$ 40, $A\beta$ 42) と AICD (APP intracellular domain) が産生される。一方, APP が α セクレターゼによる切断を受けると, sAPP α と α CTF が産生される。次に α CTF は γ セクレターゼにより切断され, p3 ペプチドと AICD が産生される。