

## 脂質とアルツハイマー病

道川 誠

**要約** 1906年に Alois Alzheimer (ドイツの精神科医) によってアルツハイマー病患者の第一例が報告された。すでに百年以上が経過したが、未だに根本的治療法は確立していない。ここ 20 年間にアルツハイマー病研究は長足の進歩を遂げ、発症メカニズムの枠組みはほぼ理解されたと考えられている。すなわち、アルツハイマー病における二大病理である老人斑ならびに神経原線維変化の構成蛋白質がそれぞれアミロイドベータ蛋白質ならびにタウ蛋白質であると同定され、家族性アルツハイマー病を引き起こす原因遺伝子が複数同定されて、それら原因遺伝子や原因蛋白質の解析が進んだ。アルツハイマー病分子病態を引き起こす病的カスケードが明らかにされた結果、科学的根拠に基づいた治療法開発が可能になり、発症機構に介入する根本的な治療法開発が数多く試みられている。

一方、1993年には HDL 新生を通してコレステロール代謝を司る apolipoprotein E (ApoE) の対立遺伝子 epsilon 4 が遺伝的な危険因子であることが明らかになり、血中コレステロール高値がアルツハイマー病の発症と相関すること、血中のコレステロール値を低下させる薬剤であるスタチンがアルツハイマー病発症率を低下させることなどが報告され、コレステロール代謝とアルツハイマー病との関連が注目された。その後も、原因分子である A $\beta$  産生に関わる基質 APP や切断酵素もすべて膜タンパク質であることから、膜を構成する他の脂質代謝との関連にも関心が寄せられ、疾患発症との関係で報告が相次いでいる。脳内の事象(アルツハイマー病分子病態)と脳外事象(体循環系や食物摂取など)とがどのように関連し、脳内脂質代謝がどのようにしてアルツハイマー病分子病態に関連するかについては、いまだに未解明の部分が残っている。アルツハイマー病は、孤発例がほとんどであることから、予防・治療法開発の観点から危険因子ならびに関連分子・現象の解析とその応用の意義は益々重要になってきている。

**Key words** : アルツハイマー病, HDL, コレステロール, アポリポ蛋白 E, 血液脳関門

(日老医誌 2014 ; 51 : 109-116)

### はじめに

1906年に Alois Alzheimer (ドイツの精神科医) によってアルツハイマー病患者の第一例が報告された。すでに百年以上が経過したが、未だに根本的治療法は確立していない。この百年間に我が国を初めとする先進諸国では、人類が初めて経験する超高齢社会に向かって突き進んでおり、我が国では 65 歳以上の高齢者の割合が全人口の 3 割に近づきつつある。開発途上国もその目指すところが、日本や西欧のような高齢社会であることを考えると、年齢依存的に発症率が高まるアルツハイマー病の制圧は、Alois Alzheimer の思惑を超えて人類史的な課題であるといっても過言ではないだろう。ここ 20 年間にア

ルツハイマー病研究は長足の進歩を遂げ、発症メカニズムの枠組みはほぼ理解されたと考えられている。その大きな理由は、アルツハイマー病における二大病理である老人斑ならびに神経原線維変化の構成蛋白質がそれぞれアミロイドベータ蛋白質ならびにタウ蛋白質であると同定され、家族性アルツハイマー病を引き起こす原因遺伝子が複数同定されて、それら原因遺伝子や原因蛋白質の解析が進んだことによる。アルツハイマー病分子病態を引き起こす病的カスケードが明らかにされた結果、科学的根拠に基づいた治療法開発が可能になり、発症機構に介入する根本的な治療法開発が数多く試みられている。

一方、1993年には HDL 新生を通してコレステロール代謝を司る apolipoprotein E (ApoE) の対立遺伝子 epsilon 4 が遺伝的な危険因子であることが明らかになった。更に、血中コレステロール高値がアルツハイマー病の発症と相関すること、血中のコレステロール値を低下させる薬剤であるスタチンがアルツハイマー病発症率を低下

させることなどが報告され、コレステロール代謝とアルツハイマー病との関連が注目された。その後も、原因分子である A $\beta$  産生に関わる基質 APP や切断酵素もすべて膜タンパク質であることから、コレステロール以外の脂質代謝との関連にも関心が寄せられ、疾患発症との関係で報告が相次いでいる。しかし、脳内の事象（アルツハイマー病分子病態）と脳外の事象（体循環系や食物摂取など）とを区別しない議論も多く、疫学研究によって明らかになった多くの危険因子がどのような分子機構で脳内アミロイドカスケード等に関与するかについても未確定である。アルツハイマー病は、弧発例がほとんどであることから、予防・治療法開発の観点から危険因子ならびに関連分子・現象の解析とその応用の意義は益々重要になってきている。本総説では、疫学研究ならびに動物や細胞を用いた発症機構解明研究を紹介し整理するなかで、脂質代謝とアルツハイマー病との関連を読み解き、全体像が分かるように概説したいと考えている。

### 脂質代謝とアルツハイマー病を考える際の アプローチ

脂質代謝とアルツハイマー病を考えるときに、どのようなアプローチが可能であろうか。表 I にその主な視点を整理した。ただ、それぞれの項目間での重複や同じ分子の持つ多面性を考慮することが難しく、分子や因子によってはより多元的な見方が必要になることを述べておきたい。まず、重要なのは、脂質代謝というときにそれが体循環系（血管性）のものか、脳内のことかを明確に区別する必要がある。

次に脳内における脂質代謝を議論するときには、表の I および II のような視点が挙げられるだろう。このうち I は、脳内脂質輸送に関与する因子を列挙した。危険因子である ApoE, ApoJ, 最近関心の持たれている exosome, そして HDL 産生に関与する ABCA1 や危険因子と報告されている ABCA7 などが挙げられる。Exosome は、中に細胞質を含む脂質二十膜で覆われた粒子構造をしているので、厳密には脂質代謝に力点があるわけではないが、膜の輸送という観点や細胞間の情報や物質伝達の観点から興味深いシステムをなす。ABCA7 などは HDL 産生への関与が議論されている他、phagocytosis の観点からも注目されている。これらの分子は、脳内における神経系細胞間の脂質輸送を担う分子、あるいはそれに関連する分子であり、脂質-タンパク質複合体形成ならびに輸送・取り込みに関与する。これらの複合体の受け渡しにより脂質は細胞間で輸送される。興味深いことに、ApoE-HDL にしても exosome にしても A $\beta$

表 1 脂質代謝とアルツハイマー病

I. 脳内脂質輸送体への A $\beta$ の結合および分解の観点
ApoE, ApoJ, Exosome, ABCA1, ABCA7, Lipoprotein lipase (LPL), その他
II. 脳内で代謝変動する脂質の観点
1) 膜脂質代謝の変化の意義
A $\beta$ 産生 ( $\alpha$ , $\beta$ , and $\gamma$ secretase 活性), A $\beta$ 凝集, 細胞死, tauopathy
2) 変化する脂質種類
Cholesterol, Ceramide, Sphingolipid, Ganglioside, ……
III. 血管性要因の観点
1) 動脈硬化
スタチン, 脳虚血
2) 内皮細胞機能障害
A $\beta$ 排出, 炎症
3) その他

と結合し、これら複合体の細胞内取り込みによって A $\beta$  を細胞内分解する点である。ApoE-脂質粒子に結合した A $\beta$  は、分解酵素により効率良く分解されることも明らかになっている。II は、これとは別の脳内脂質代謝を議論するもう一つの観点に関する分子群をまとめた。脂質代謝変動によって細胞膜の構成脂質が変化することで、膜タンパクである A $\beta$  の基質 APP や、A $\beta$  切断酵素である  $\beta$  セクレターゼや  $\gamma$  セクレターゼ、また  $\alpha$  セクレターゼなどの局在や活性が変化することである。こうした観点から、脳内脂質代謝やレベルの変動とアルツハイマー病分子病態との関連を議論できる。脂質としては、従来から関心の高く、また研究されてきたコレステロールがあり、それ以外にスフィンゴ脂質、セラミド、あるいはガングリオシドなどがある。こうした脂質単体との議論の他に、フィンゴ脂質・コレステロールが豊富に局在する膜機能ドメインである lipid raft などが研究標的構造物となっている。

III は、血管性要因である。血管性要因については、アルツハイマー病と動脈硬化の危険因子には共通の物が多いことから本質的な関係があるのではないかと考えられてきた。危険因子のなかには evidence が確立していないものも多いため拙速な議論は慎むべきであるが、ApoE の対立遺伝子 e4 は動脈硬化との相関が報告されており、ApoE ノックアウトマウスは動脈硬化モデルとして使用されている事実があるように、アルツハイマー病分子病態における動脈硬化などの血管性要因の関与の可能性は否定できないと考えられる。動脈硬化以外でも血管性の要因がアルツハイマー病分子病態に関与する可能性がある。例えば、血液脳関門の本体を成す血管内皮細胞の機能変化である。血液脳関門は脳内 A $\beta$  の排出経路として、細胞内分解系と同様に非常に大きな役割を果

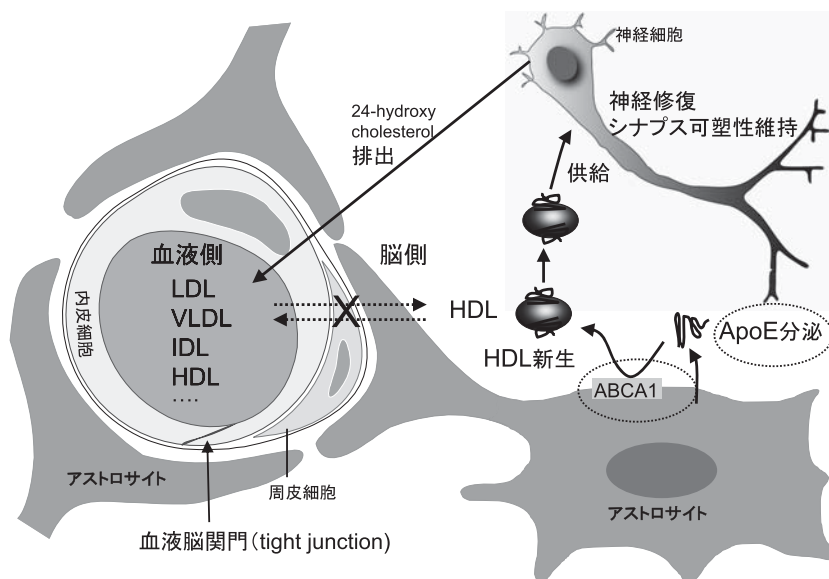


図1 血中と脳内のコレステロール代謝は血液脳関門によって隔絶されている

たすと考えられており、今後の研究の発展を期待したい。

## コレステロール代謝とアルツハイマー病

### 1 血液脳関門の存在

血中コレステロール値に違いがあった場合、上記報告で見出された程度の違いが脳内コレステロールレベルの違い、ひいてはアルツハイマー病分子病態に影響するかどうかという点が重要である。アルツハイマー病は脳内の病理発現によって引き起こされる疾患であるが、血中のコレステロール代謝変動が、どの程度脳内コレステロールレベルに影響し、その変化がアルツハイマー病分子病態に影響するかは明確に示されていない。血液脳関門の存在から、少なくとも血中におけるコレステロール値の違いの程度がそのまま脳内のコレステロール代謝の違いに直接反映することはない。血液中のLDL、VLDL、IDL、HDLなどのリポ蛋白は血液脳関門を通過できないため脳内には存在しない(図1)。脳内にはApoEによって脳内で産生されたHDL様の粒子が存在するのみである。従って、血中のコレステロール値の変化を脳内コレステロール代謝変動と関連させ、それとアルツハイマー病分子病態とを関連させて議論することは常識的には難しい。にもかかわらず、両者を同じ土俵で議論しているところに混乱の主要な原因の一つがあると思われる。マウスを用いた実験では、食餌によって血中コレステロール値を3倍程度に上昇させても脳内コレステロール値はほとんど変化しないことが示されている。このことは、通常の高コレステロール血症であっても、脳内コレステ

ロール代謝が大きく変動するとは考えられず、従って脳内の $A\beta$ 産生にはほとんど影響ないと考えるのが妥当であろう。これを支持するように、血中のコレステロール値と脳内アミロイド沈着を比較した研究によれば、アミロイド沈着の程度と血中コレステロール値との間には相関はなかったとされ<sup>1)</sup>、両者の関連については議論の余地がある。それでは、より直接的なデータとしてヒト脳・髄液サンプルの解析結果はどうであろうか。アルツハイマー病患者の髄液ではコレステロール濃度が有意に低下している<sup>2)</sup>、あるいは脳実質のコレステロールレベルが低下している<sup>3)</sup>とする報告があるが、差が無いとする報告もある。脳あるいは神経細胞の脂質レベルを議論する場合には、次章に関連することであるが、脳切片に含まれるある脂質の総量を議論するのではなく、例えば神経細胞の脂質レベルやさらに特異的な部位での定量などが必要ではないかと思われる。

### 2 疫学データにおける乖離

疫学研究による脂質代謝異常症や食品に含まれる脂質摂取量とアルツハイマー病発症との関連は、ほとんどが血液データや食品データである。それが消化管で吸収され、血液を介して脳内にどの程度移行するのか、しないのかを検討しなければならない。以下はコレステロールに限った話になるが、他の種類の脂質であっても基本的には同じ注意が必要である。さて、高コレステロール血症とアルツハイマー病発症頻度との相関が示されている<sup>1)</sup>が、両者の相関が常に観察されるわけではない。また、LDLコレステロールレベルは、アルツハイマー病

群で有意に高く、HDL コレステロールレベルはその逆であることが報告されている<sup>4)</sup>。更に、血中総コレステロール値は両者間で違いがないとする報告<sup>5)</sup>がある一方で、総コレステロール値はアルツハイマー病患者群で低いとする逆の報告<sup>6)</sup>もある。1986年～1999年までになされた10報告のメタ解析では、血中コレステロール値はアルツハイマー病患者で有意に低下しているとされる<sup>7)</sup>。このように、血中コレステロールレベルの高低とアルツハイマー病発症との相関に一定の関連はないように見える。

## 脳内脂質代謝変動とアルツハイマー病分子病態

### 1 細胞膜コレステロールと A $\beta$ 産生

細胞膜コレステロール代謝変動と A $\beta$  産生とを最初に示した研究は、スタチンを使用した実験によって示された。この研究は、スタチン服用がアルツハイマー病の発症抑制するという疫学研究の分子メカニズムを説明しようとする研究であった。細胞生物学的な検討により、スタチンなどの薬剤処理によって培養細胞内および細胞膜コレステロール量を減少させると A $\beta$  産生が低下し<sup>8)</sup>、 $\alpha$ セクレターゼ活性が増強して無毒な soluble APP $\alpha$  量を増加させるというものであった。更に動物実験から、スタチンを服用させたモルモットの髄液中の A $\beta$  量が減少することが示され<sup>9)</sup>、スタチンは直接 APP 代謝・A $\beta$  産生系へ作用するとされたのである。これらの研究では、スタチンによって脳内神経系細胞のコレステロール値も下げるはずだ（証明しているものは少ない）と議論されている。ところが両者の間には血液脳関門が存在するためスタチン濃度が、神経細胞における A $\beta$  産生系に影響するレベルで作用しているかどうかは確認が必要である。実際、その後いくつかの疑問点が出されている。例えば、実験に使われたスタチン濃度は極めて高く（約100倍）、動物実験あるいは細胞レベルではこの考え方でよいとしても、この結果をただちに臨床での説明に使用するのには問題ではないか、という指摘である。その後、スタチンの臨床の常用量では髄液コレステロール値を下げるものの A $\beta$  産生には影響しないという報告があり<sup>10)</sup>、臨床で使用されるスタチンのアルツハイマー病抑制効果を A $\beta$  産生との関連で説明する考え方には否定的な見方がでてきている。更に、スタチン投与はアルツハイマー病発症に関係ない<sup>5)</sup>、あるいはスタチン投与は逆に A $\beta$  産生を促進するという結果<sup>11)</sup>が報告されている。

### 2 脳内 ApoE とアルツハイマー病分子病態—脳内 HDL の意義

ApoE は、HDL 産生を通してコレステロール代謝に

重要な役割を果たすことが知られているが、ApoE をコードする対立遺伝子  $\epsilon 4$  を持つことがアルツハイマー病発症の危険因子であることが1993年に明らかになった<sup>12)</sup>。脳は、最もコレステロールに富む臓器であるにもかかわらず、脳内コレステロール代謝系に関する研究は、体循環系のそれに比べて驚くほど少ない。神経細胞は、その形態が他の細胞と全く異なる点に特徴がある。つまり、細胞体の数十倍から数百倍に及ぶ膜表面積を持つ神経突起を有すること、神経細胞同士が数千にも及ぶ神経突起の末端でシナプス結合して情報伝達を行っていること、更にシナプスは短時間に形成改変を繰り返していること（可塑性）などである。しかも、通常の輸送系で細胞体から末端まで運ばれるコレステロールでは早い変化（例えばシナプス可塑性の維持や外傷後の修復など）に対応できないこと、脳内では末端局所でのコレステロール輸送機構の果たす役割が大きく、細胞外液中の HDL-コレステロールがシナプス可塑性維持に重要な役割を果たすことが分かっている<sup>13)14)</sup>。既述したように中枢神経系と体循環系は血液脳関門によって隔絶されており、中枢神経系には独立したコレステロール代謝系が営まれており、血中の LDL、VLDL などのリポ蛋白質は存在せず HDL のみが存在する。この HDL は主にアストロサイトから分泌される ApoE によって産生され、ApoE 受容体を介して神経細胞に供給される。我々は、アストロサイトで産生・分泌される ApoE の HDL 産生能は、ApoE2>ApoE3>ApoE4 であることを明らかにした<sup>15)~17)</sup>。加齢や A $\beta$  毒性などによってシナプスの可塑性維持や外傷や回復が必要になる場合に、より多くのコレステロールを供給できる ApoE2 や ApoE3 型のアストロサイトを持つヒトでは、ApoE4 を持つヒトに比べて神経機能維持に有利である可能性が考えられる。ApoE のアイソフォーム依存的な作用については第2章で動脈硬化との観点（脳外作用）から論じたが、脳内ではシナプス形成や修復課程に重要と考えられる HDL 産生とその供給能に ApoE のアイソフォーム依存的な作用があることは、アルツハイマー病における脳機能維持に大きな影響を与えると考えられることができる。

ApoE3 は ApoE4 に比べて HDL 新生能力が2倍以上ある<sup>15)~17)</sup>ため、ApoE3 型のヒトでは細胞外 ApoE-HDL レベルが高いと考えられ、神経突起の伸長やシナプス形成に有利であると考えられる。また、ApoE4 の発現レベルは ApoE3 に比して低くコレステロール搬出量も低いとされる<sup>19)</sup>。以上から、治療・予防の標的として、HDL 産生増加が挙げられている。この根拠は、近年の研究からアポリポタンパク質による HDL 産生には、ABCA1

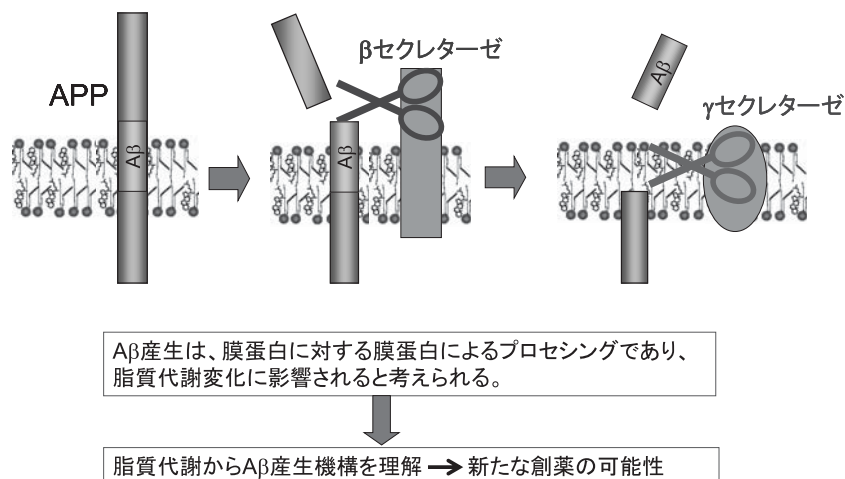


図2 βおよびγセクレターゼによるAβ産生  
—脂質二重膜上での蛋白プロセッシング—

が重要な役割を果たすことが明らかになったことによる。HDL産生には ABCA1 発現が必須であることが、無 HDL 症であるタンジール病の原因遺伝子同定から明らかになり、脳内 HDL 産生にも ABCA1 発現増加が重要であろうと考えられるようになったことである。ApoE-HDL には Aβ が結合し、その複合体が細胞内に取り込まれることで Aβ を除去・分解することが明らかになっている<sup>20)</sup>。この考え方に一致して、ABCA1 ノックアウトマウスでは脳内 Aβ の沈着が増強し、ApoE レベルも低下することが示されている<sup>21)</sup>。逆に ABCA1 トランスジェニックマウスでは脳内 Aβ の沈着が減少することが示されている。ABCA1 のノックアウトマウス脳では HDL の産生量が著明に低下することから、HDL に結合して除去されるべき Aβ が除去されず脳内に留まったため Aβ 沈着が増強した可能性、あるいは ABCA1 欠損によって脂質の少ない ApoE-HDL が作られてしまい、結果として ApoE の Aβ 線維化作用が増強された可能性などが考えられる。Aβ 除去以外にも、本来の HDL の作用である神経修復やコレステロール代謝の恒常性維持が重要であると考えられることから、ABCA1 の発現・機能調節は重要である。今後は、ABCA1 の発現増強によって、Aβ 沈着を予防し、神経変性を抑制できる可能性を検証し、“HDL 療法”ともいふべき予防・治療法の開発ができるかもしれない。その後も、lipidated-ApoE (HDL-ApoE のこと) が Aβ の細胞内ならびに細胞外分解を促進し、その作用の強さは ApoE2>ApoE3>ApoE4 の順であること、HDL 産生を増強させる ABCA1 発現を誘導する LXR アゴニストを投与すると脳内 Aβ 沈着が減少し、記憶障害が改善する

ことなどが明らかにされている。最近、すでに抗がん剤として臨床に使用されている bexarotene をモデルマウスに投与したところ、投与後数時間で ABCA1 ならびに apoE のレベルが上昇し、可溶性 Aβ 濃度が減少し、72 時間後には Aβ 沈着斑が減少し、認知機能の改善が見られたとする報告が成されて注目された<sup>22)</sup>。しかし、その後それらの事実は確認されないとする報告があり、今後の検討が必要となっている。

### 3 他の脂質代謝とアルツハイマー病

血液中のコレステロールの議論とは別に、脂質代謝と Aβ 産生との関わりには、膜脂質代謝が大きく関与する可能性はある。Aβ は、前駆体タンパク質である APP から 2 つの切断酵素である βセクレターゼおよび γセクレターゼにより切断されて産生される。αセクレターゼでほとんどは切断されるが、これによってできる APP 断片からは Aβ は産生されない。APP も α-, β-, γセクレターゼも膜タンパク質であり、膜脂質構成の変化によりこれらのタンパク質の輸送や代謝に大きく関わり、Aβ 産生に影響すると考えられる (図 2)。膜構成脂質で主要なものは、コレステロールの他、ホスファチジルコリン (PC)、スフィンゴミエリン (SM)、ホスファチジルエタノールアミン (PE)、ガングリオシド、ならびにホスファチジルセリン (PS) などのリン脂質である。脂質代謝とアルツハイマー病分子病態を考える際には、これらの脂質が対象となる。以下にコレステロール代謝との関連を述べる。

BBB が存在するため、脳内のコレステロールのほとんどは、脳内で産生されたものであると考えられている<sup>23)</sup>。成熟した神経細胞は、コレステロール産生が押さ

えられ、その多くをアストロサイトが産生・分泌する ApoE および ABCA1 と相互作用して産生する HDL による供給に依存していると考えられる<sup>24)</sup>。ABCA1 発現を増加させると HDL としてコレステロール搬出が増加して細胞膜のコレステロールレベルが低下し、加えて A $\beta$  産生が低下することが知られている。また、ABCA1 発現を欠損させた APP-Tg マウス脳では、A $\beta$  斑の沈着が増加することから<sup>21)</sup>、コレステロール搬出は、細胞膜のコレステロールのレベルを下げるため、A $\beta$  産生に影響すると考えられている。逆に、A $\beta$  はコレステロール産生<sup>25)</sup>やアストロサイトにおける ABCA1 発現を抑制することが知られている。これらを考え合わせると、APP 代謝・A $\beta$  産生系と ABCA1 を介した HDL 産生系とは相互に影響しあう関係にあると考えられる。

#### 4 スフィンゴミエリン

最近の研究からスフィンゴ脂質代謝の障害がアルツハイマー病発症に関連しているとする報告がある。筆者らも、膜構成脂質ならびにマイクロドメインの構成脂質であるスフィンゴミエリンの量的変動は、APP 代謝・A $\beta$  産生に影響するのではないかと考え、細胞におけるスフィンゴミエリン産生を阻害したり、産生酵素の欠損細胞などで検討した結果、APP のプロセッシングに影響し、糖鎖付加を受けていない未成熟な sAPP $\alpha$  を増加させ、成熟型 sAPP $\alpha$  レベルを低下させること、A $\beta$ 42 産生を選択的に増加させることを報告した<sup>26)</sup>。

ヒトの脳内におけるスフィンゴ脂質については、軽度認知機能障害の患者の脳脊髄液中の SM レベルが非認知症患者のそれに比べて有意に上昇していたが、初期～中期の AD では、その差ははっきりしなかったとする報告がある<sup>27)</sup>。CSF 中の SM レベルは、病態の初期に動く可能性があるのかもしれない。しかし、その意味は不明であり、今後のモデルマウスやヒト脳での解析が必要である。

最近の研究によれば、SM を代謝する酵素として知られているスフィンゴミエリナーゼ 2 (sphingomyelinase : SMase2) やスフィンゴミエリン産生酵素 (sphingomyelin synthase 2 : SMS2) の活性化により神経細胞由来のエクソソームの分泌が制御され、SMS2 を RNA 干渉により低下させるとミクログリアによる A $\beta$  の取り込みが増加し、細胞外の A $\beta$  レベルを有意に低下させるという<sup>28)</sup>。A $\beta$  のある割合は、細胞外でエクソソームに結合していることが知られており、エクソソームのレベルを増加させることで、細胞外 A $\beta$  を細胞内に取りこませ、分解させて、アルツハイマー病を治療・予防することにつながる可能性がある。なぜ SMS2 活性化とエク

ソソーム分泌との関連については、まだ不明の点があるが、おそらくセラミド量の調節によって影響を及ぼしていると考えられている。エンドソームにおける SMase2 活性によってスフィンゴミエリンがセラミドに分解されることでエンドソーム膜にセラミドが溜まり、multivesicular body (エクソソームの前駆オルガネラ) の形成が促されることが明らかになっているからである<sup>29)</sup>。同じくスフィンゴミエリン代謝を制御する SMase が、オリゴマー A $\beta$ 1-40 や A $\beta$ 1-42 によって活性化され、これらの酵素の活性化は、セラミドの集積による神経細胞死を誘導されるとされる。こうした A $\beta$  による SMase の活性化は、酸化還元依存的、カルシウム流入に依存的な phospholipase A2-アラキドン酸カスケードにより担われている<sup>30)</sup>。また SMase の活性化は、エクソソームレベルを増加させるという。

### 血管性因子とアルツハイマー病

#### 1 疫学データにおける乖離

まず体循環系に限って議論する場合、同じ血清コレステロール値といっても、それが中年期に測定されたもの<sup>1)31)</sup>か、老年期に測定されたもの<sup>32)33)</sup>かによってコレステロール高値が全く異なった意味を持つ可能性がある。虚血性心疾患のリスクに関する研究から、中年期における血清コレステロール高値は虚血性心疾患のリスクの上昇と関連する<sup>1)</sup>が、老年期の血清コレステロール高値は相関しないこと<sup>32)</sup>が分かっているからである。これと類似したことがコレステロール代謝とアルツハイマー病発症の場合にも当てはまるのかもしれない。すなわち、虚血性心疾患と同様に動脈硬化を来した結果、脳循環障害・虚血によって脳内のアルツハイマー病発症に直接関する事象に関与する可能性である。実際、動脈硬化ならびにその関連因子とアルツハイマー病発症との相関は、多くの研究が指摘している。最近、低 HDL 血症を含むメタボリック症候群が、アルツハイマー病発症と強く相関することが示されており、アルツハイマー病発症の背景に血管性要因 (動脈硬化) が関与することが示唆されている<sup>34)</sup>。なお、血中コレステロール値は高い順に ApoE4 > ApoE3 > ApoE2 であること、また HDL コレステロール値は ApoE4 < ApoE3 < ApoE2 の順に高いことが複数の研究で示されており、ApoE4 は動脈硬化の危険因子とされている<sup>35)</sup>。最近 Solomon らは、30 年の時を挟んで 9,844 例を対象とした解析を行った結果を発表した。それによると中年期 (40~45 歳) における TC220 mg/dl 以上の高コレステロール血症は老年期 (30 年後 : 70~75 歳) におけるアルツハイマー病発症の有意な危

険因子であることを明らかにした<sup>36)</sup>。

## 2 血中コレステロール代謝変動とアルツハイマー病分子病態を結ぶ鍵—動脈硬化・循環障害

アルツハイマー病病理と動脈硬化・循環障害との関連については、すでにいくつかの報告がある。例えば、加齢ラット脳に慢性的な循環不全を起こすと、脳内 APP 代謝が変化し、脳内 A $\beta$  レベルが増加するとされている<sup>37)</sup>。これらの結果は、アルツハイマー病における A $\beta$  代謝に、脳虚血が増悪因子として一定の役割を果たしている可能性を示している。最近の研究から、動脈硬化の危険因子であった高血圧、糖尿病、メタボリック症候群などがアルツハイマー病の危険因子でもあることが明らかになってきた。これらをまとめると、動脈硬化などの血管性病変に起因する循環障害や慢性脳虚血がアルツハイマー病発症の閾値を下げる可能性が考えられる。すなわち、循環障害やそれによる慢性脳虚血が、直接的に脳内 A $\beta$  産生や沈着を促進する作用を持つ可能性である。さらには血液脳関門の脆弱性を惹起させ、その結果脳外への A $\beta$  のクリアランス能力を障害してしまう可能性<sup>38)</sup>などが考えられる。

スタチン服用とアルツハイマー病発症予防との関係もこうした文脈から理解できるかもしれない。スタチンの服用がアルツハイマー病発症率を有意に低下させるという報告<sup>39)</sup>は、大きな関心を集めた。その機序は脳内コレステロール産生を抑制して神経細胞におけるコレステロールレベルを下げる可能性の他、血中コレステロール値降下による間接的な抗動脈硬化作用の結果、脳虚血等が予防されることでアルツハイマー病予防効果を発揮するなどの可能性が考えられる。通常量のスタチンは血管内皮細胞に作用して動脈硬化を抑制し（脳外作用）、その結果アルツハイマー病発症抑制に働く（間接的に脳内に働く）可能性があるかもしれない。

## 引用文献

- 1) Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, Pacheco J, Fabra Garcia M, Manjon M, et al: Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology* 2003; 61 (2): 199-205.
- 2) Demeester N, Castro G, Desrumaux C, De Geitere C, Fruchart JC, Santens P, et al: Characterization and functional studies of lipoproteins, lipid transfer proteins, and lecithin: cholesterol acyltransferase in CSF of normal individuals and patients with Alzheimer's disease. *J Lipid Res* 2000; 41 (6): 963-974.
- 3) Molander-Melin M, Blennow K, Bogdanovic N, Dellheden B, Mansson JE, Fredman P: Structural membrane alterations in Alzheimer brains found to be associated with regional disease development; increased density of gangliosides GM1 and GM2 and loss of cholesterol in detergent-resistant membrane domains. *J Neurochem* 2005; 92 (1): 171-182.
- 4) Kuo YM, Emmerling MR, Bisgaier CL, Essenburg AD, Lampert HC, Drumm D, et al: Elevated low-density lipoprotein in Alzheimer's disease correlates with brain abeta 1-42 levels. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 252 (3): 711-715.
- 5) Li G, Higdon R, Kukull WA, Peskind E, Van Valen Moore K, Tsuang D, et al: Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004; 63 (9): 1624-1628.
- 6) Romas SN, Tang MX, Berglund L, Mayeux R: APOE genotype, plasma lipids, lipoproteins, and AD in community elderly. *Neurology* 1999; 53 (3): 517-521.
- 7) Knittweis JW, McMullen WA: The effect of apoE on dementia is not through atherosclerosis: the Rotterdam study. *Neurology* 2000; 54 (12): 2356-2358.
- 8) Simons M, Keller P, De Strooper B, Beyreuther K, Dotti CG, Simons K: Cholesterol depletion inhibits the generation of b-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95 (11): 6460-6464.
- 9) Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al: Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98 (10): 5856-5861.
- 10) Fassbender K, Stroick M, Bertsch T, Ragooschke A, Kuehl S, Walter S, et al: Effects of statins on human cerebral cholesterol metabolism and secretion of Alzheimer amyloid peptide. *Neurology* 2002; 59 (8): 1257-1258.
- 11) Abad-Rodriguez J, Ledesma MD, Craessaerts K, Perga S, Medina M, Delacourte A, et al: Neuronal membrane cholesterol loss enhances amyloid peptide generation. *J Cell Biol* 2004; 167 (5): 953-960.
- 12) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al: Apolipoprotein E: high-avidity binding to b-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90 (5): 1977-1981.
- 13) Mauch DH, Nagler K, Schumacher S, Goritz C, Muller EC, Otto A, et al: CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 2001; 294 (5545): 1354-1357.
- 14) Hayashi H, Campenot RB, Vance DE, Vance JE: Glial lipoproteins stimulate axon growth of central nervous system neurons in compartmented cultures. *J Biol Chem* 2004; 279 (14): 14009-14015.
- 15) Michikawa M, Fan QW, Isobe I, Yanagisawa K: Apolipoprotein E exhibits isoform-specific promotion of lipid efflux from astrocytes and neurons in culture. *J Neurochem* 2000; 74 (3): 1008-1016.
- 16) Gong JS, Kobayashi M, Hayashi H, Zou K, Sawamura N, Fujita SC, et al: Apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent lipid release from astrocytes prepared from human ApoE3 and ApoE4 knock-in mice. *J Biol Chem*

- 2002; 277 (33): 29919–29926. Epub 2002/06/04.
- 17) Minagawa H, Gong JS, Jung CG, Watanabe A, Lund-Katz S, Phillips MC, et al.: Mechanism underlying apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture. *J Neurosci Res* 2009; 87 (11): 2498–2508. Epub 2009/03/28.
  - 18) Michikawa M: Role of cholesterol in pathogenesis of Alzheimer's disease. —Dual metabolic interaction between amyloid b-protein and cholesterol—. *Mol Neurobiol* 2002; in press.
  - 19) Riddell DR, Zhou H, Atchison K, Warwick HK, Atkinson PJ, Jefferson J, et al.: Impact of apolipoprotein E (ApoE) polymorphism on brain ApoE levels. *J Neurosci* 2008; 28 (45): 11445–11453. Epub 2008/11/07.
  - 20) Jiang Q, Lee CY, Mandrekar S, Wilkinson B, Cramer P, Zelcer N, et al.: ApoE promotes the proteolytic degradation of Aβ. *Neuron* 2008; 58 (5): 681–693. Epub 2008/06/14.
  - 21) Koldamova R, Staufenbiel M, Lefterov I: Lack of ABCA1 considerably decreases brain ApoE level and increases amyloid deposition in APP23 mice. *J Biol Chem* 2005; 280 (52): 43224–43235. Epub 2005/10/07.
  - 22) Cramer PE, Cirrito JR, Wesson DW, Lee CY, Karlo JC, Zinn AE, et al.: ApoE-directed therapeutics rapidly clear beta-amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science* 2012; 335 (6075): 1503–1506. Epub 2012/02/11.
  - 23) Morell P, Jurevics H: Origin of cholesterol in myelin. *Neurochem Res* 1996; 21 (4): 463–470. Epub 1996/04/01.
  - 24) Pfrieger FW: Outsourcing in the brain: do neurons depend on cholesterol delivery by astrocytes? *Bioessays* 2003; 25 (1): 72–78. Epub 2003/01/01.
  - 25) Michikawa M, Gong JS, Fan QW, Sawamura N, Yanagisawa K: A novel action of alzheimer's amyloid b-protein (Aβ): oligomeric Aβ promotes lipid release. *J Neurosci* 2001; 21 (18): 7226–7235.
  - 26) Sawamura N, Ko M, Yu W, Zou K, Hanada K, Suzuki T, et al.: Modulation of amyloid precursor protein cleavage by cellular sphingolipids. *J Biol Chem* 2004; 279 (12): 11984–11991.
  - 27) Kosicek M, Zetterberg H, Andreassen N, Peter-Katalinic J, Hecimovic S: Elevated cerebrospinal fluid sphingomyelin levels in prodromal Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2012; 516 (2): 302–305. Epub 2012/04/24.
  - 28) Yuyama K, Sun H, Mitsutake S, Igarashi Y: Sphingolipid-modulated exosome secretion promotes clearance of amyloid-beta by microglia. *J Biol Chem* 2012; 287 (14): 10977–10989. Epub 2012/02/04.
  - 29) Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, Rajendran L, Wenzel D, Wieland F, et al.: Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. *Science* 2008; 319 (5867): 1244–1247. Epub 2008/03/01.
  - 30) Malaplate-Armand C, Florent-Bechard S, Youssef I, Koziel V, Sponne I, Kriem B, et al.: Soluble oligomers of amyloid-beta peptide induce neuronal apoptosis by activating a cPLA2-dependent sphingomyelinase-ceramide pathway. *Neurobiol Dis* 2006; 23 (1): 178–189. Epub 2006/04/22.
  - 31) Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szkllo M, et al.: Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology* 2001; 56 (1): 42–48.
  - 32) Hall K, Murrell J, Ogunniyi A, Deeg M, Baiyewu O, Gao S, et al.: Cholesterol, APOE genotype, and Alzheimer disease: an epidemiologic study of Nigerian Yoruba. *Neurology* 2006; 66 (2): 223–227.
  - 33) Li G, Shofer JB, Kukull WA, Peskind ER, Tsuang DW, Breitner JC, et al.: Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study. *Neurology* 2005; 65 (7): 1045–1050.
  - 34) Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, Helkala EL, Hanninen T, Soininen H, et al.: Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology* 2006; 67 (5): 843–847.
  - 35) Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slieter AJ, van Harskamp F, et al.: Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997; 349 (9046): 151–154.
  - 36) Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA: Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28 (1): 75–80.
  - 37) Bennett SA, Pappas BA, Stevens WD, Davidson CM, Fortin T, Chen J: Cleavage of amyloid precursor protein elicited by chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Aging* 2000; 21 (2): 207–214.
  - 38) Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H, Li YS, Quartermain D, Duff K, et al.: Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurochem Res* 2004; 29 (6): 1257–1266.
  - 39) Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G: Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57 (10): 1439–1443.
-