

解 説

アルツハイマー病 発症機構と先制治療薬開発

柳澤 勝彦¹⁾

¹⁾国立長寿医療研究センター研究所副所長、認知症先進医療開発センター長

司会：鈴木 私、生命健康科学研究所の所長をしております鈴木と申します。今回の座長をさせていただきます。よろしくお願いいたします。

今日は、柳澤先生には「アルツハイマー病：発症機構と先制治療薬開発」というタイトルでお話させていただきます。

先生は、国立長寿医療研究センター研究所副所長および認知症先進医療開発センター長を兼任されておられます。

正常な人の脳にあるアミロイドβタンパク質というものが凝集を起こすことによってアルツハイマー病が発症するのではないかと言われております。先生は、その凝集のメカニズムとして、我々が持っている脳内にあるある種の糖脂質、ガングリオシド、GM1といったものが深くかわるということを発見され、「Nature Medicine」という世界的なトップジャーナルに1995年に発表されました。その後さまざまな研究をされてきておりまして、世界でトップのアルツハイマー研究者として活躍されております。

もう一つ、先生は、2011年にベルツ賞をいただいております。これは明治9年にドイツのベルツ医師が日本に招聘されまして、日本の医学の発展に非常に貢献されました。そこで、ドイツと日本の医学における歴史的な記念ということで、ベルツ賞が設けてられておりますが、先生は、この賞をいただいております。

今日は、我々もいつかなるかもしれないアルツハイマー病の発症のメカニズム、それからどういう薬がこれから出てくるのかということをお話

しされると思いますので、ぜひお聞きいただきたいと思います。

先生、どうぞよろしくお願いいたします。

鈴木先生、御丁寧な御紹介どうもありがとうございました。初めに、このような立派な第7回中部大学ライフサイエンスフォーラムにお呼びくださいまして、本当にありがとうございました。関係の先生に心から感謝申し上げます。

私事ですが、中部大学とは非常に御縁がありまして、鈴木先生も糖鎖の御専門でありますし、また横山先生、田口先生、それから目の前におられます山下先生と、私の研究に近いところで御支援いただいているということで、今日は本当に楽しみにして参りました。

先ほど鈴木先生から御紹介がありましたけれども、ぜひ気楽に聞いていただいて、できれば最後にいろいろな御質問を頂戴できれば幸いです。素朴な質問でも結構ですので、何か疑問に思われたことは御質問いただきたいと思います。それから、今日は市民の方も来られていとお聞きしていますので、少しでもわかりやすくお話をしたいと思います。

いきなり家族写真が1枚出ましたけれども、アメリカの大きな御家族の写真で、クリスマスでしょうかね。恐らくおじいさん、おばあさん、息子さんお二人がいて、お孫さんがいるという非常に楽しい写真です。ところが、残念なことに、このおじいさんは家族性アルツハイマー病の発症者です。つまりアルツハイマー病の患者さんです。

家族性アルツハイマー病であるということは、遺伝子に異常を持っていますので、確率としてお二人の息子さんのうちのどちらかが同じ遺伝子を持っている可能性がある。そうすると、40歳で確実に発症するわけです。ここにおられるかわいなお孫さんたちは、もちろん今はまだ発症していませんけれども、異常な遺伝子を持ってしまうという可能性があるということです。

これは去年の夏頃に「Science」という雑誌に出たものですが、何とかアルツハイマー病が始まる前にアルツハイマー病を止めようというキャンペーンで報じられたわけです。

御案内のように日本で発症したアルツハイマー病の患者さんは、恐らく名古屋市の人口に相当する数があります。世界的には3,200万人の患者さんがいます。ところが、後で御紹介しますように、脳の中で起きている変化を私たちは画像で可視化することができるので、発症前の方も入れると、恐らく日本で500万人の方がアルツハイマー病の病変をもっておられると思います。もし可能ならば、本当に病気が始まる前に、症状が起きる前にアルツハイマー病を止めることができれば、私たちの将来は明るいわけです。

日本もそうですが、先進諸国では少子高齢化が進んでいます。高齢者の方が多いこと自体は非常に素晴らしいことだと思うんですが、今後もしアルツハイマー病の発症を止めることができなかつたら大変なことになります。医療の問題だけではなくて、経済の面でも大変なことになるということで、今日の私の話は単なる研究者の話だけではなくて、社会全体の問題として一緒に考えていただければと思います。

これは去年10月頃に「The New England Journal of Medicine」という雑誌に出たものですが、遺伝子の異常を持っている家族性アルツハイマー病の情報を集積した結果です。発症したおじいさん、おばあさん、その息子さん、あるいはもう亡くなられた方の情報を全部総合すると、アルツハイマー病の脳の中で何が、どうい

順番でどのぐらいのスピードで起きているかが大体わかるんです。

これは脳の中で、先ほど鈴木先生が御紹介いただいたアミロイドβ蛋白が重合して、固まって、蓄積していることを示唆しています。その後、脳の萎縮が生じます。それからもう一つ、アミロイドと並んで重要なタウ蛋白も、異常な動きをしていることがわかる。

注目いただきたいことは、横軸に0と書いてあるところに縦線がありまして、左側へ-10、-20、-30とあります。これは何かというと、0のポイントで臨床的に認知症と診断されるんです。そうすると、アミロイドが蓄積を始めるのは25年前から。さっき私は遺伝子の異常を持っている方は40代前半で発症すると申し上げたけれども、20代で、20歳そこそこで、恐らくここの学生さんよりもうちょっと若い世代で、もう既に脳の中で病気が始まっているということです。その実際のデータをお示ししましょう。

先ほど申し上げたように、脳の中でアミロイドがたまっていることを私たちは目で見ることができんです。患者さんにちょっと寝ていただいて、PETという機械の中に入っていただくと、脳の中にアミロイドがたまっているのが見えます。

上段が異常な遺伝子を持っている方、下段が同じ家系で幸いにして異常な遺伝子を持っていない方。黄色く見えるのがアミロイドです。そうすると、やはりここでも同じように、発症の段階で明らかに異常な遺伝子を持っていると、40代前半でもすごい量のアミロイドがたまっている。弧発性のアルツハイマー病でいえば、85歳、90歳ぐらいになってこの程度たまるのかもしれませんが、40代でこんなにたまってしまう。10年前、この方は恐らく社会的にも問題なくお仕事もできていると思うんですが、写真を見ると明らかにたまっている。明確な違いですね。20年前を比べましょうか。やはり明らかに上段はたまっている。確かに20年前からたまっているんです。これは異常な遺伝子を不幸にして変異とい

う形で持ってしまった方のお話です。

ここにおられる方で御家族にそういう遺伝子の異常がある方がおられるかどうか。確率的にはまずないと思うんですけども、私も含めてアルツハイマー病になる確率は間違いなくあるわけです。30%、40%は必ずあります。そういうものを弧発性のアルツハイマーと言っていますけれども、やはり同じように恐らくは15年あるいは短く見積もっても10年前からアミロイドがたまっていることがわかっています。だから、発症までまだまだ10年もある段階で止めることができれば、アルツハイマー病は怖くないんですよ。こんな講演をする必要もないぐらい。でも、残念ながら、まだ止める薬、止める方法がないんですね。ですから、私自身も非常に怖いし、家系の中で、おじいさん、おばあさんに発症した方がいる方は、毎日毎日不安な気持ちで生活しているのだらうと思います。

もう少し丁寧に脳の中で起きている変化を順番に整理してみましょう。まずはアミロイドが脳の中でたまります。それから、多くの神経細胞がシナプスというネットワークをつくって脳全体で仕事をしているんですけども、若干遅れてシナプスの機能障害が起きてくる。それから、もう一つの重要なタウ蛋白も異常な蓄積をしてくる。その後からMRIで見ると、昔はCTでしたが、脳がやせてきているわけです。

でも、その段階でもまだ立派に生活もできるし、仕事もできるんです。それに遅れてようやく認知障害が少しずつ出てくる。この辺から「どうも最近物忘れが出てきました」ということで医療機関を受診されるわけです。さらにそれが進むと、さまざまな全身症状、物を食べることも排泄もかなわなくなりますので、高齢者の死因としても非常に重要な病気になってしまう。アルツハイマー病は致死的な病気であるということです。

今日の私の講演のタイトルに「先制治療」と書いてあったと思うんですけども、恐らく皆さん初めて聞かれた言葉だと思います。「先を制する」

という意味ですけども、先ほど申し上げたようにアミロイドがたまって、病気が10年後、20年後に起きることがわかったので、アミロイドの蓄積を止めてしまえば、治療にもなるし、予防にもなるわけです。でも、日本で、2年ぐらい前までは厚生労働省は症状のない方に対して薬を使うことを認めていませんでした。でも、このように客観的な事実が集積してきて、それをもし安全に確実に止めることができれば、それは間違いなく先制的な治療なんですね。先制治療の考え方を分かりやすく説明しましょう。例えば、まだ若い方はやっていないかもしれないですけども、内視鏡で胃検診を受けたとします。それで、もし不幸にして早期胃がんが見つかったとしましょうか。その方はたまたまドックを受けて、胃検診を受けたから早期胃がんが見つかった。症状は全くない。つまり病気の症状はないわけです。でも、早期胃がんであれば、それは切除したほうがいいですよ、手術したほうがいいですよ。それが先制治療ということです。

繰り返しになりますけれども、残念ながらコンセプトとしては、ここを押さえればいいということとはわかっているんですけども、まだ薬としてアルツハイマー病の進行を確実に安全に止めるものはありません。

今日の一番最後に、ここ20年ぐらいずっとこの問題を考えてきたんですけども、どうしたらいいかということで、私自身がここ5年ほど進めてきた先制治療薬の開発戦略を紹介したいと考えています。

いよいよ私自身のお話を少しさせていただきますけれども、私がこの20年ずっと問題にしているテーマは、なぜA β という小さな蛋白質が脳の中に固まって、たまって神経細胞を殺すのかということです。

A β というのは、実は皆さんの血液の中にも、脳の中にも、例えば脳脊髄液を背骨からとることができますけれども、その中にも溶けているわけです。十分あるわけです。この部屋におられる方

でも、もう既に脳の中に多少はたまっているかもしれません。私の脳の中でも $A\beta$ がたまり始めているかもしれない。でも、幸いにして発症はしていないわけですよ。問題は、誰でも持っている $A\beta$ がどうして脳の中でたまるかということです。

皆さんには、狂牛病というと耳慣れた言葉ですか。最近は何も問題になっていないようだけれども、実は大きな問題です。狂牛病を発症した牛の肉あるいは神経を食べて、それに関連したプリオン病という病気になってしまうことが知られていますよね。でも、プリオンというのは、我々自身の脳が持っている蛋白なんです。同じことで、 $A\beta$ も我々自身が持っている蛋白。何で固まるのか。プリオンも、どうしてプリオンが固まるのか。そこが問題なんです。

もう一つ、アルツハイマー病で重要なことがあります。私は 25 年以上前まで臨床をやっていましたけれども、アルツハイマー病の患者さんで、高校生あるいは皆さんぐらいの若い患者さんを診たことはないです。やはり 75 歳、80 歳かそれよりも高齢の方が多いですね。アルツハイマー病は、特殊な遺伝子の変異を除けば、年をとって起きる病気です。さらにもう一つ、アルツハイマー病で重要なポイントは、症状が出た段階で、足が動きませんか、手が上がりませんということは、通常、アルツハイマー病の方にはないことです。アルツハイマー病というのは、自分の名前がわからない、どうして今日ここに來れたかわからないという、高度な認知機能の障害が起きても手足はしっかり動きます。申し上げたいことは、アルツハイマー病というのは、脳の中で非常に限られた部分が選択的に傷害される病気です。言い換えれば、空間的あるいは時間的な特性をもって発症するということです。逆に言うと、そこにこの病気を解明するヒントがあるかもしれない。

いずれにしても、私は $A\beta$ は何故、脳の中にたまるのかということをずっと研究してきたわけです。今から 20 年ほど前に、幸いにして、剖検脳を細かく調べる機会に恵まれました。 $A\beta$ が一

体どこからたまり始めるだろうかということで、生化学的な実験を始めたわけです。

結果的に、ここにバンドが 1 本見えますけど、左側のバンドと真ん中のバンドでちょっと違う。何が違うかというと、電気泳動といって、蛋白質を泳動すると物の大きさによって流れ方が変わってくるんですけども、ここにある $A\beta$ は、今まさに脳の中でアミロイドが蓄積し始めた人の脳から選択的にとれた $A\beta$ 。特徴は、移動度が遅い。それからもう一つは、左側は合成した $A\beta$ で、定規で線を引いたようにクリッとバンドが出てくるんですけども、どうも汚い。スメアを引いている。変なものが見つかったなど。こういうのが見えると、大抵普通はアーチファクトの可能性が高い。実験上の、手技上の間違いということで、最初はそんなことが起きたかなと思ったんですけども、何度実験しても、やはりある脳からはこのバンドが検出されました。

少しこだわってみようということで、2 年ぐらいろいろな検討を行い、結論として、ガングリオシドという糖鎖、神経細胞の表面に顔を出している糖鎖に結合した $A\beta$ の分子だということがわかりました。我々は今それを $GA\beta$ と呼んでいます。それで一つの仮説を立てるに至りました。

今私が問題にしていることは、そもそも溶けている全く悪さをしない $A\beta$ がどうしてたまってしまうのかということです。その研究を始めて $GA\beta$ というものが見つかった。その $GA\beta$ の特性解析した結果、これは今でもまだ仮説ですが、 $A\beta$ というのは、ガングリオシドという糖鎖、細胞の表面に顔を出している砂糖の仲間のようなものを持っている脂質分子で、それに結合することによって構造が変わっているらしい。一旦構造が変わってしまつて $GA\beta$ ができると、これが種、あるいは、鋳型として働いて、どんどん $A\beta$ の重合を誘導するのだらうと仮説を立てました。

簡単に漫画でお示します。ここに神経細胞の膜があるとしめすと、そこに GM1 が顔を出しています。これは私の脳でも皆さんの脳でも顔を出

しています。幸いにしてまだ GM1 が悪さをするようなことは、多分皆さんあるいは私の脳の中でも起きていないと思いますが、ある状況に陥ると、GM1 が一気に A β の重合を誘導すると考えられます。

皆さん気づかれましたか。さっき可溶性の A β はクランクのような形をしていましたが、今は鍵状の形をしています。実際の形がどうかということは置いておいて、いずれにしても、ガングリオシドについた GA β は、可溶性の A β とは全く違う構造をもっているところまでは実際に確かめました。これが一旦できてしまうと、もうアウトです。これは次から次と連続して可溶性の A β の重合を誘導します。そして、一直線上にアミロイドの特性にのっとなってアミロイドの繊維がどんどん伸びてくる。これは一旦できたら、もうアウトです。アウトという意味は、止めることが現時点ではできません。それが老人斑という大きな塊をつくってくるといことです。

先ほど申し上げたように、仮説を証明することは、極めて困難です。私はほとんど不可能だと思っています。逆に仮説を否定するということは、もしその仮説に決定的に矛盾する事実の一つがあれば、仮説は吹っ飛んでしまうわけです。だから、私がこの 20 年間やっていることは、自分の立てた GA β 仮説の検証を続けていることと、今日最後に御紹介する GA β 仮説に基づく薬を創るという作業です。これを多分私は死ぬまでやると思います。

GA β 仮説の検証としてどんなことをしてきたかをお話しする中で、脳の中でどんなことが起きているのか御理解いただけるかなと思ひまして、今日は GA β 仮説の検証を四つ、代表的なところを紹介します。まず、私はさっき GA β は可溶性の A β とは構造が違ふと申し上げました。それをしようとすれば、現時点では可能です。現に私たちはもうやっています。岡崎に自然科学研究機構という大きな国立の研究機関がありまして、そこに NMR というロケットみたいな大きな機械があ

ります。人工的に小さな膜をつくって、そこで GA β をつくって、その GA β の構造を NMR で解析しています。しかし、私が仕事を始めた 20 年前には NMR なんてないので、抗体をつくるという方法でしか解決できなかったと思います。抗体づくりを始めました。いろいろな苦労がありましたけれども、最初にどうも抗体ができたらしいところまでいって発表したのが 1997 年。でも、その抗体が本当に GA β を認識しているかどうか証明するのが大変です。次にこの抗体を使って、確かに抗体ができたろうという論文が書けたのは 2004 年ということで、この間の 7 年、8 年は論文なし。とにかく悶々と実験をやるしかない状況です。しかし、幸いなことに抗体ができました。その抗体は、GA β を認識する抗体です。この抗体は GA β を認識します、A β を認識しません。GM1 という GA β をつくる糖脂質も認識しない。その二つが結合してできた GA β を認識します。

可溶性の A β は一定の構造を持たない、フラフラしているわけです。ところが、マッチ棒のように赤く書いたものが GM1 ですけれども、そこに A β がついて GA β ができると、特殊な一定の構造を持つ。それができてしまうと、あとは、非常に残念なことにどんどん重合が進みます。私は今 GA β に対する抗体ができたということを申し上げました。もし私の考えていることが正しかったら、アミロイドは一方向にどんどん順番に重合が進むということは、アミロイド線維の伸張が進んでいる最断端の A β の GA β とは同じ構造をもっていなければいけないわけです。そして、それに対する抗体ができたと言っている。それであれば、我々の抗体が本当に線維の断端につくかどうか確かめてみました。

3 枚も並べましたけれども、私の抗体は線維の断端にしかつかないです。通常の A β 抗体は、アミロイド線維の側壁にいつぱいつきます。なぜかという、そこに epitope という抗体が認識する構造がいつぱいあるからです。私の抗体はその構

造を認識しないで、断端、そして $GA\beta$ そのものを認識する抗体だからです。

脳の中で $A\beta$ が重合する際には、 $A\beta$ だけで重合することはないだろうと私は考えていました。神経細胞あるいは血管壁、要するに脳を構成している細胞の膜と作用して $A\beta$ の重合が進むだろうというのが私の考えです。もしそうならば、その性質は、あらゆる $A\beta$ の重合、アミロイド化に通用しないといけない。さっき申し上げたように、たった一つでもその仮説に矛盾する事実があったら、その仮説は間違いです。 $A\beta$ は 40 個のアミノ酸から成る小さな蛋白質です。もっと大きな 600 個、700 個ぐらいのアミノ酸から成る大きな蛋白質の一部が切り出されて $A\beta$ が産生されます。わかっていることは、40 個のアミノ酸の中央部分、20 番目、21 番目、22 番目、23 番目、その辺のアミノ酸の置換、変化が起きると病気が起きてくるんです。家族性アルツハイマー病だったり、血管にアミロイドがたまる病気だったり等々、独特なアミロイドの蓄積による脳の病気が起きてくるんです。

私が言うように、ガングリオシドという糖鎖と $A\beta$ が結合して重合が始まるんだったら、これらも全て神経細胞の表面あるいは血管壁の表面にある糖鎖をもった脂質分子との結合によって始まらなければおかしいですよ。本当にそうだろうかと実験してみたわけです。

5 種類のアミノ酸の置換に関して検証しました。今日は代表的なものしかお話ししませんが、22 番目のグルタミン酸がグリシンに変わるタイプと、グルタミンに変わるアミノ酸の置換というのがあります。40 個のアミノ酸の真ん中のある一つのアミノ酸が、こちらのアミノ酸に変わるとこの病気、全く同じ位置のアミノ酸がこちらのアミノ酸に変わるとこの病気と、全く臨床症状が違うわけです。皆さん不思議だと思いません。決定的に違うんです。

トランスジェニックマウスにその異常な遺伝子を発現させて、異常なアミノ酸を持った $A\beta$ を

つくと、Arctic と書いたものは、脳の実質の中に人の脳の老人斑と同じようなものができているんです。言ってみると、アルツハイマー病のモデルができた。ところが、Dutch のアミノ酸に変えると老人斑ではないんです。血管壁にアミロイドがたまってくるという、アミロイドアンギオパチーという別な病気になるんです。アミノ酸の置換いかににかかわらず、細胞の外側でアミロイドがたまるんだったら、全部アミロイドは同じような蓄積形態を示しても不思議ではないんだけど、全く違う。

これが一体何なのかということですが、とりあえず私は市販のガングリオシドを何種類か集めてみて、そこに先ほどの Arctic と Dutch という変異型の $A\beta$ をかけてみました。何がわかったかというと、まず Dutch-type は、GM3 と GM2 という名前のついたある種のガングリオシドに結合して重合することがわかりました。何で血管壁にたまる $A\beta$ のバリエーションは GM3、GM2 を必要とするのかということです。

たまたまある学会で知り合いになったアメリカのニューヨークの Van Nostrand という研究者が、私が問題視する以前に論文を発表しているんです。彼はアミロイドアンギオパチーの専門家です。亡くなった人の脳からすぐにとってきて血管壁の平滑筋細胞を一次培養し、そこに血管壁にたまる Dutch-type の $A\beta$ をかけると、何かチリチリしたごみが見えるでしょう。実はごみではなくて、全部 Dutch-type の $A\beta$ が重合したアミロイド線維です。このような現象は脳の血管平滑筋、脳の血管をつくる細胞の培養系だけでこういったことが起きます。

これを見たときに、恐らくこの細胞の表面には、さっきの GM2、GM3 といって試験管の中で変異型の $A\beta$ を重合する際に必要なガングリオシドが発現しているのではないかと考えごらんのように、まさにそのとおりでした。これはアメリカから送ってもらった血管平滑筋を培養して、それを薄層クロマトグラフィーで展開して見たもので

すけれども、この血管平滑筋は GM3 と GM2 し
か発現していないんです。ですから、さっきの試
験管の中で、このガングリオシドがあるとバリア
ントタイプの A β が重合するということは、まさ
に脳の中でも変異を持った A β の重合を誘導する
ものがそこにあるという、必然性があることが証
明できたんです。

結論として、脳の実質に A β がたまる。言っ
てみると老人斑という構造物ですけれども、それは
神経突起の末端にある GM1 というものがあって
重合を誘導しているだろう。一方、血管平滑筋に
あってたまる変異型の A β は、そこに顔を出して
いる GM3 だったり GM2 という別のガングリオ
シドが誘導していることがわかりました。

仮説を証明する作業は延々とやらなければな
らず、現在でも続けています。でも、今日は、細
かいお話は省略しましょう。

ところで、この名古屋という地区には、糖鎖の
専門家が非常に多くおられます。日本でもこうい
うところは珍しいぐらい糖鎖の専門家が多いで
す。その中のお一人で、名古屋大学の古川鋼一教
授にいろいろ助けていただいております。古川先
生は非常におもしろいマウスを創られました。ど
んなマウスかというと、ちょっと細かな話で、大
ざっぱにご理解いただければいいんですけれど
も、今私が問題にしている GM1 は、GM2 あるい
は GM3 から順番に糖の分子がついてできていま
す。古川先生は、GM3 から GM2 にかわる酵素を
欠損しているマウスを創られました。このマウス
は、私の研究に大変有用であると直感しました。
GM1 は脳の実質に A β がたまる際に重要だ。
GM3 は血管壁だ。違うわけです。古川先生のマ
ウスでは両方とも GM3 がものすごく多くなった
状態です。このようなマウスの脳内ではどのよう
なアミロイドの形成を示しているかを調べてみ
ました。

結論から言うと、脳の血管壁にたまるアミロイ
ドが強調されました。これは老人斑のように見え
るかもしれませんが、老人斑ではなくて血

管です。血管壁にアミロイドがたまる、血管の壁
だけにとどめていられなくて、脳の実質に染み出
してしまうような、アミロイドアンギオパチーの
最たるものが誘導されました。それはさっき申し
上げたように GM3 が脳の中で非常に多い、血管
壁で非常に多い状況ですから、こういう特殊なア
ミロイドアンギオパチーができることは、今なら
ば容易に想像できるし、説明もできる。つまり、
ガングリオシドと A β との関係が、試験管ではな
く、脳の中で重合する際に重要な仕事をしている
ことを示す大事な事実が確認できたわけです。

最後の GA β 仮説の検証、4 番目です。私も含
めて皆さんがになってしまう可能性のある弧発性
のアルツハイマー病の病態生理と関係するお話
です。

残念なことに 2 年ぐらい前に亡くなってしま
いましたけれども、Cataldo というアメリカの女性
の研究者が 1997 年に興味深い論文を発表しまし
た。脳の中で A β が蓄積する前に起きている変化
を彼女は見つけました。A β が蓄積することが一
番最初だと私は 2 枚目か 3 枚目のスライドで言っ
ていながら、いや、実はもっと前に起きている変
化があったということで、ちょっとお叱りを受け
るかも知れませんが、細胞生物学的には既にある
変化が起きていたわけです。それは何かというと、
神経細胞の中の endosome というある小器官が異
常な形をしていることを彼女は見出しました。

どういうことかということ、B はアルツハイマ
ー病の脳の切片、A は年齢をそろえた脳に病気を
もっておられない方の切片です。これを 1 個の神経
細胞と思ってください。この細胞の中に明らかに
大きなグリグリとした蓄積した黒い斑点が見え
ますでしょう。A にもあることはあるけれども、
明らかに B のほうが大きい。これは何かという
と、さっき申し上げた endosome という細胞の外側
から物を取り込んで、lysosome というところに持っ
ていって分解する途中の運び屋さんというか、細
胞内小器官です。それが異常に腫大していること
を彼女は見つけたんです。

この Cataldo の論文を読んだときに、神経細胞が何らかの理由によって、それは年をとることかもしれないが、細胞の外側から物を取り入れて、それを分解する輸送系に障害が起きているのではないかと想像しました。それが $GA\beta$ ができる一つの細胞生物学的な基盤ではないかと考えました。実際、それを検証してみました。

なるべく実験は簡単な系が好ましいと思ってはいるんですけども、最も簡単なのは、ある種の薬剤を使って endocytosis をブロックすることができます。それは chloroquine という非常に安い、どこにでもあるお薬です。それを使ってブロックしたところ何が起きたかという、chloroquine を作用させる前は GM1 が染まるか染まらないかですが、作用させると、明らかに細胞の中、それから表面に GM1 が増えてきます。それはどこに増えているかという、Rab5 という endosomes であることがわかりました。さっき Cataldo という女性が見つけた細胞の中で腫大している小器官つまり、early endosome に GM1 が蓄積していることがわかりました。

さらにそれだけではなくて、endocytosis を混乱させた状況において細胞の外側から $A\beta$ をかけてみると何が起きたかという、chloroquine を作用させていない状態では、 $A\beta$ の蓄積なんて起こらない。全く同じ $A\beta$ をかけているんですよ、量も時間も。左側は何も起きていない。右側を見てください。緑色の染色は、全部アミロイドです。老人斑の元です。

まとめますと、細胞の外側から物をよっこいしょと取り込んで、もう一段運んで、最終的に lysosome で分解するのが基本形です。ところが、何でもかんでも外から取り込んでそれを分解していたら、とてもじゃないけれども、細胞生物学的に、細胞経済学的に成り立たない。無駄になってしまう。だから、再利用もしなければいけないし、あるいは放っておいたら細胞にとって有毒なものは早く分解しなければいけない。つまり、神経細胞の内側では、分解系と輸送系は連携して、

細胞の生死にかかわる重要な仕事をしていると考えられます。例えば、siRNA という技術を使って、これらの分解系と輸送系を止めてみました。何が起きたか。確かに GM1 が細胞の小器官の一つで増えてきた。もう一つは、そこに $A\beta$ を作用させるとアミロイドができてくる、 $A\beta$ が重合してくる。それを私たちの 4396C という $GA\beta$ 抗体と同時にインキュベーションすると、全部ブロックされるわけです。私は同じ $A\beta$ の量をかけていますよ。やったことは何かといったら、early endosomes から late endosome に膜が輸送される場所だけを選択的に、ピンポイントにちょっととめただけ。その結果として、 $GA\beta$ の構造に依存してアミロイドができましたということがわかったんです。

これは漫画で非常に簡単に書きましたが、神経細胞というのは、細胞体があって、長い突起を出して、その末端にシナプスがあるわけです。例えば神経細胞体の大きさを東京ドームとしましょうか。そうすると、神経突起の末端はどこまで行くと思いますか。平均するとソウルまで行ってしまうんです。ソウルという遠い離れたところで取り込んだものはソウル近郊で分解することができないので、神経細胞は東京ドームまでずっと運んでくるんです。レールに乗せて ATP という燃料を燃やして。そんな輸送系が 70 年、80 年、問題なく働くとは考えにくいですね。必ずトラブルでしょう。この細胞内の輸送系に障害が起きますと、GM1 がたまってきて、それが細胞の表面、あるいは early endosome の中での可能性もあるんですけども、 $GA\beta$ ができて、 $GA\beta$ が一旦できてしまえば重合は進むと考えられます。

本当にそういうことが起きているのかということです。ヒトの脳というのは、もちろん剖検脳は極めて重要な情報を私たちに提供してくれていますけれども、注意しなければいけないことは、亡くなられて時間が 1 時間、6 時間、12 時間、24 時間とたつと、どんどん脳の蛋白質は分解され、脳の構成成分が変化する可能性があります。この

問題を乗り越えるために、どうしたらいいかというと、ヒトの脳と同じような変化を起こす、しかも遺伝子操作をしなくても自然発生的にアルツハイマー病の病変が起きる動物を使うしかない。何かというと、ヒトに近いという意味でサルです。でも、5歳、6歳のサルではだめで、25歳、35歳、36歳、人間でいいますと110歳くらいです。そのサルを私たちの実験のために安楽死させました。それで見たんですけれども、ごらんのように年齢が増してくるにつれて、先ほど御紹介した神経細胞の中の early endosome に $GA\beta$ が確かにできていますということが確認できました。

これは去年発表した論文です。神経細胞の中の蛋白や脂質の分解系に異常のあるマウスのモデルにおいて確かに 4396C で染まってくる $GA\beta$ が蓄積していることも確認できました。

ApoE 4 というアルツハイマー病の危険因子があります。今日はお話ししませんが、こちらの中部大学の横山先生の御専門ですので、チャンスがあればお話をぜひ聞いていただきたいんですが、その apoE のある一つのアイソフォームをもつ方は、もたない方に比べてアルツハイマー病に3倍、4倍なりやすいんです。それがどうしてアルツハイマー病と結びつくかわかりませんが、アルツハイマー病のリスクファクターが神経細胞の中の膜の輸送系を変えて、神経突起の末端の膜の脂質組成を変えていると私は考えています。やはり、GM1 に $A\beta$ がついて $GA\beta$ ができるということです。どうしてつくかわからないですが、恐らくは脂質組成の変化が GM1 そのものの分布・発現様式を変えている可能性が高いと考えます。

ところで、アルツハイマー病になった方とならない方を比べてみると、決して GM1 の総量は増えていません。むしろ若干減っています。ところが、今日は御紹介しませんが、アルツハイマーになった方の神経細胞の表面では、GM1 が非常に密集して分布をしています。その分布が恐らくは $GA\beta$ ができる上で非常に重要だろうと想

像されます。

以上が $GA\beta$ 仮説の検証です。

アミロイドとガングリオシドなんて変なことをやっているなと思われたかもしれませんが、アミロイドーシスというのは、何もアルツハイマー病だけではありません。ヒトで30何種類の病気があるんです。いろいろな病気があります。生理的に発現した蛋白質が何らかの理由によって重合して、その臓器を障害する。それがアミロイドーシスです。そのうちの一つがアルツハイマー病です。

私はアミロイドーシスとガングリオシドということを主張しているわけですが、1995年に初めてアミロイドになる $A\beta$ がガングリオシドの存在下によって異常な集積を始めることを報告しました。以後2005年、Serum amyloid A という別のアミロイドになる生体内の生理的な蛋白質が、やはりガングリオシドと結合して重合が始まるということが示されました。そのほか、京都大学薬学部の松崎先生は、2型糖尿病の原因となる、膵臓自身が産生する amylin という小さな蛋白質が、膵臓内の細胞表面でアミロイド化してインスリンをつくる細胞を殺してしまいが、松崎先生は、この amylin のアミロイド化に GM1 が働いていることを示されました。

$GA\beta$ 仮説の証明は、多分私が生きている間には終了しないでしょう。それでは、次に、 $GA\beta$ 仮説からどのように創薬、それも根治的な、先制治療を可能とする薬を開発するかという話を最後にします。

ここに一つ絵を出しましたが、これは双六すごろくみたいに見えますが、phase 0、phase 1、phase 2、phase 3、phase 4 と進みます。最後の phase 4 に行くと安全に患者さんに使える。双六でいえば、上がりです。つまり、phase 0 から始まって、phase 1、phase 2 と臨床試験をどんどん進めていくんです。最終的に phase 3 までいって安全性と有効性が確認できたものが初めて、アメリカであれば FDA、日本であれば厚労省によって

承認されて、私たちは薬として使うことができるわけです。これは 2010 年とちょっと古いんですけども、アルツハイマー病の治療薬の開発の現状を示したものです。Phase 4 に来ているのは、たった 4 種類しかありません。でも、薬があるんだからいいじゃないかということになるかもしれませんが、残念ながらここに示した四つのお薬には、先制治療薬としての効果はありません。多くの場合、長期間効果を持続することはできません。

先制治療薬の開発も進められていますが、それらの開発は非常に苦戦を強いられています。臨床試験から脱落する開発も少なくありません。何故、成功しないのでしょうか。いろいろな理由があるでしょう。薬剤開発の標的を間違えているのかも知れません。また、さらに重要なことは、薬剤を投与する時期が遅すぎるのかも知れません。今日の最初の話でアルツハイマー病というのは、アミロイドがたまり始めてから発症するまで 10 年、20 年かかるとご紹介しました。この長い病期を分けてみると、アミロイドに依存した時期と、アミロイドがあろうがなかろうが病的なプロセスがスイッチオンしてしまったら、もう進んでしまうアミロイドに依存しない時期があると考えられます。

アミロイドを標的とした今までの薬の臨床試験は、この後半の時期に行われています。効果はそもそも期待されにくいと考えられます。実は、このことは、アミロイドのイメージングといって、患者さんの脳の中のアミロイドを可視化する技術が開発されて、初めてわかりました。必ずしも薬剤開発の標的は間違えていなかったかも知れませんが、お薬を使う、介入すると我々は言うんですけども、その時期が余りにも遅かったことは確かなようです。

さて、今日、ご紹介して参りましたように、私はなぜアミロイドがたまるかということに関して長年研究を進めてきて、アミロイドがたまる際の種、シードができていだろうことは、ほぼ間

違いないと思っています。その種を叩くアンチシード、しかもできたら経口剤、口から飲める薬をつくりたいということで、ASIM という名前をつけて、その開発を進めています。

最後に、今日の $GA\beta$ の話と ASIM の話を CG でお見せしてお終りにします。脳の中でアミロイドができるのは脳の全ての場所ではありません。アルツハイマー病の初期の段階では特徴のある臨床症状を示すと申し上げました。神経細胞の表面で見ると、決してどこからでも $A\beta$ の重合が始まるわけではなくて、神経突起の末端、で $A\beta$ の重合が起きていることは昔からわかっています。そこには何があるかという、GM1 があります。健常者の脳の中では多分 GM1 はある程度間隔をおいて存在しているんだと思います。だから、幸い何も起きない。ところが、老化であるとか apoE4 というリスクファクターが働くと、不幸にして GM1 が非常にコンパクトな分布をしてしまうんです。その結果として、異常な糖鎖の微小環境が $GA\beta$ ができる上で重要だろうと考えられます。この上に可溶性の $A\beta$ が来ると $GA\beta$ ができてしまい、一旦 $GA\beta$ ができると、次に結合した可溶性の $A\beta$ の構造をも $GA\beta$ にしてしまい、あとは連続するだけです。一方向にどんどん伸びるだけです。種ができてしまったら、もう進んでしまうということです。脳の中全体で見ると、これが老人斑という形でアミロイドの蓄積がどんどん進むだろうと考えています。

幸いにして、私たちはこの異常な構造を示す $GA\beta$ あるいは繊維の断端を認識する抗体をつくることができました。まだお薬として飲めるものではありませんが、その異常な構造を選択的に認識する化合物を創出することはできるはずです。

以上です。どうもありがとうございました。(拍手)

司会：鈴木 柳澤先生、どうもありがとうございます。

感動するような御研究ですが、大変難しいお話をわかりやすくお話しいただきまして誠にありがとうございます。市民の方、学生の方、どんな御質問でもけっこうです。ぜひお願いしたいところでございます。

フロア 1 応用生物学部の堤内といいます。今日は大変興味深い話をありがとうございました。

質問ですが、最初に GM1 に A β が結合し始めるところで、その A β の分子構造がそもそも何かによって変化している可能性はないのでしょうか。

柳澤 ガングリオシドの糖鎖がある密集度をもって存在すると、そこを認識して結合して A β の構造が変わるということです。

フロア 1 先生がおっしゃっているのは、結合した後に A β が変わるということでしたけれども、実はその結合する前に A β が変わる可能性はないのでしょうか。

柳澤 なかなかその状態を捉えることは難しいですけれども、要するに膜からフリーの状態ということですね。私は考えたこともないのですけれども、もし変わるとすると、どういうメカニズムで変わり得るのでしょうか。私の方が教えていただきたいです。

フロア 1 私、実は共同研究しているのですけれども、例えば金属触媒酸化とかで N 末端がちょっと構造変化するという知見がありまして、それがひょっとしたらそのアクションのきっかけになっているのではないかと推測しているところです。

柳澤 京都大学の赤池先生だったと思いますが、フリーの A β の構造が変わり得るのではないかというお仕事をされていたかと思います。もちろんその可能性を否定するものではありませんけれども、私はヒトの脳から情報をとってきて仕事を進めることを基本的なスタンスにしています。どうしても膜との関係では、しっかりそこに実態と

してある A β しか対象にできないという限界があるかもしれません。

フロア 1 どうもありがとうございました。

司会：鈴木 どうでしょうか。ほかにございますか。

フロア 2 一般市民ですけれども、大変貴重なお話ありがとうございました。

先制治療薬ってどういうものを言うのかなと思って、今日聞きに参りましたのですけれども、大変よくわかりました。ぜひ、いいお薬を開発されることを願っております。

先日、「ためしてガッテン」という番組で、たしかインスリンの分解酵素が β アミロイドを分解するというお話があったかと思います。間違いないですよ。そうすると、糖尿病薬の糖尿病作用は余りなくて、低血糖を起こさないようなもので比較的糖尿病のインスリンの分泌を促すようなものがもしあれば、今先生がおっしゃったような先制治療薬になるのではないかなという気がしたのですけれども、そこら辺のお話をお聞かせ願えれば。

柳澤 すごく勉強されていますね。すごいですね。インスリンを分解する酵素、IDE (Insulin-degrading enzyme) というんですけれども、これは A β を脳の中で分解しているプロテアーゼの一つです。今まさに問題を御指摘されたように、インスリンと A β が同じ酵素で分解される可能性があるわけです。

ただ、実際にそういう酵素が働いて、あるいは働かなくなることによってアルツハイマー病が発症しているのかどうかは、ちょっと議論のあるところ。しかし、疫学的にアルツハイマー病のリスクファクターの一つが糖尿病ですから、インスリンあるいは糖代謝と、アルツハイマー病の今日御紹介したアミロイド病変は、どこかで接点があるのかもしれない。まだ薬の標的とするところまではいっていないのですが、今後すごく重要な問題になると思います。どうもありがとうございました。

司会：鈴木 ほかにありませんか。

私も一つだけ。GM1というgangliosideは、脳にはかなりたくさんあると言われていますよね。ところが、実質細胞には、脳ほどないというか、組織によって量的にかなり違っているのではないかと思います。例えば脳でアミロイドタンパクが凝集するのは、やっぱり GM1 の量が多いというところも関係するのですか。

柳澤 この $GA\beta$ の話をすると、大抵アルツハイマーの脳の中で GM1 が増えているんですかというお話になるのですが、先ほど講演中も御紹介したように、決して総量としては GM1 は増えていません。しかし、最後の CG でお示したように、GM1 がどういう密集度をもってクラスターをつくって存在するかということは決定的に重要で、極端なことを申し上げると、その異常なクラスターが脳の中に1個でもあると、そこが最初の発火点になって、どんどん進んでしまうことがあるんだと思います。

現時点では、総量ではなくて、GM1 の存在様式が変わる可能性が重要と思われます。ひょっとすると、GM1 の存在様式を変えているのは GM1 自身ではなくて、ほかの脂質だったりします。まだ研究の途中ですけれども、こちらの田口先生にお世話になっているのはまさにそこで、神経細胞の膜の脂質を徹底的に調べているところです。だんだん見えてくるのではないかなと思っています。

司会：鈴木 学生の方で何か質問はありませんか。何でもいいですよ。いかがですか。どうぞ。

フロア 3 済みません、学生ではなくて学外からです。本日はありがとうございます。

2 点教えていただきたいんですけれども、最初にアルツハイマー病の発症に脳領域特異性があるということだったんですけれども、先生は、GM1 のクラスターリングに脳の領域特異性があるとお考えになっているのかということ。

2 点目は、古川先生がつくったノックアウトマウスの実験ですけれども、GM2 以降が合成でき

ないノックアウトマウスなので血管壁にアミロイドがたまりやすいということですが、その場合、逆に血管以外の箇所でアミロイドがたまりやすくなっているのかということや、そのマウスの精度を使った場合、chloroquine とか Rab7 siRNA だとアミロイドがたまらなくなるのかなという実験結果があるのかをお願いします。

柳澤 二つともすごいポイントですね。まず後から答えさせていただきます。

時間の関係で飛ばしてしまいました。

実はあのマウスでは、血管壁以外のアミロイドも増えてくるんです。老人斑も増えてくるんです。当初、私は、GM3 から GM2、GM1 に行かなければ、神経突起の末端にはgangliosideは出ないのではないかと考えました。だとすると、実質にはたまらないだろうと想像したわけです。血管壁でどんとアミロイドがたまって、脳の実質に全然たまらないという非常にインパクトのある結果が出れば説得力があると思ったんです。ところが、確かに、血管壁では著しくたまってきますが、脳の実質でもアミロイドが増えていました。その理由は何かということ、神経突起の末端に GM1 に置き換わって、GM3 が非生理的に蓄積していたのです。それが受け皿になって重合してしまったという問題がありました。

それから、はじめの御質問ですけれども、脳には領域特異性があって病気が起きるんだとしたら、そこで GM1 のクラスターリングが起きているのではないかということですね。今まさにやっているところです。途中経過ですけれども、そういう可能性がありそうです。

どうもありがとうございました。

司会：鈴木 他にいかがでしょうか？もしなければ、先生のご講演を終了いたしたいと存じます。

柳澤先生、どうもありがとうございました。(拍手)