

<シンポジウム (2)—11—1>アルツハイマー病の新展開—分子病態から治療戦略へ

N ピログルタミル化したアミロイドの病的メカニズムと ピログルタミル化酵素阻害薬による治療の可能性

岩田 修永 浅井 将

(臨床神経 2012;52:1162-1164)

Key words : アルツハイマー病, アミロイドβペプチド, ピログルタミル化, グルタミニルシクラーゼ, ピログルAβ

アルツハイマー病 (AD) の発症にはアミロイドβペプチド (Aβ) の脳内蓄積が中核的な役割を果たしている。Aβの凝集と線維化によって生じるアミロイド斑 (老人斑) は AD 病理を特徴づける異常構造物の一つであり、疾患特異性が高い。Aβはβおよびγセクレターゼの作用によって前駆体タンパク質から切断されることで産生し、カルボキシル末端 (C 末端) 構造が異なる Aβ1-40 または Aβ1-42 として神経細胞から分泌される。このように、分泌直後の Aβ は C 末端側で多様性を示すのに対して、アミノ末端 (N 末端) 側の構造は保存されている。しかしながら、AD 脳でアミロイド斑を構成する Aβ は一般に N 末端側のアミノ酸残基が欠損、修飾もしくはその両方を受け、分泌直後の Aβ(1-x) とは一次構造が異なる。そのうち、第 1, 第 2 アミノ酸残基の切断と第 3 残基のグルタミン酸が環状構造にピログルタミル化を受けた 3pE 型 Aβ (Aβ3(pyroglutamate)-x, Aβ3(pE)-x) が量的にもっとも多い (3pE 型 Aβ は、ピログル Aβ もしくは pGluAβ と呼ばれて

いる)。この事実は 1996 年に西道らによって明らかにされ¹⁾、その後複数の研究グループによってくりかえし確認されてきたが、その病理学的意義は不明なままであった。しかし、最近の研究によって Aβ のオリゴマー化やアミロイド形成におけるピログル Aβ の役割が徐々に明らかにされ、アミロイドやオリゴマーの凝集核として注目されている。

ピログル Aβ3-42 は疎水性がきわめて高く Aβ1-42 をはるかに上回る高い凝集性²⁾と酵素的分解に対して強い抵抗性を示す。これは、N 末端の 2 つのアミノ酸残基が切断を受け、第 3 残基目のグルタミン酸が環化することで、Aβ が一つのプラス電荷と二つのマイナス電荷を失った結果、相対的に疎水度が増加したことに起因する。ピログル Aβ のこの特徴的な N 末端構造を認識する抗体をもちいて AD 患者脳のアミロイド病理を解析すると、典型的老人斑のみならず、びまん性老人斑からもピログル Aβ が検出されるが、マウスモデルではアミロイド斑のコアの部分が強染されることから、アミロイド

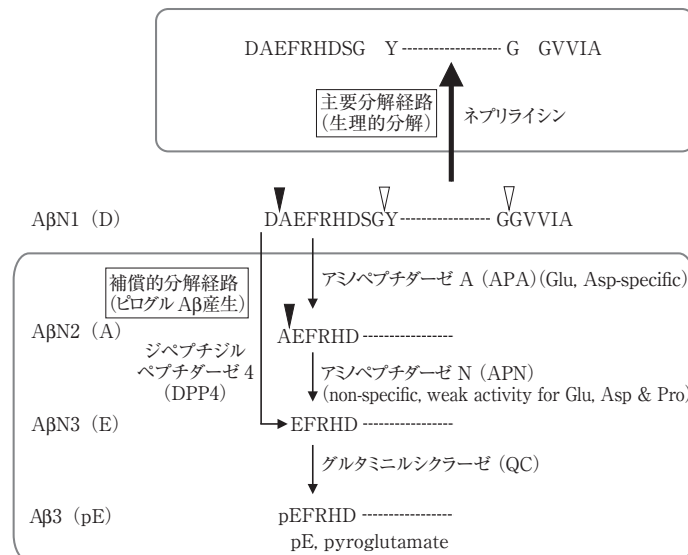


Fig. 1 Aβの生理的分解とピログル Aβの産生経路。
矢頭は、切断部位

形成の凝集核として関与することが示唆されている。一方, *in vivo* アミロイドイメージングにおいて, 欧米を中心に広く使用されている Pittsburgh compound-B (PIB) は N 末端構造がインタクトな A β 1-42 よりもピログル A β に高い親和性を示し, AD およびマウスモデルの脳切片をピログル A β の抗体で免疫染色したシグナルは PIB 結合シグナルとほぼ一致する³⁾。このように, アミロイドイメージングで検出されるシグナルは主としてはピログル A β に由来すると考えられている。

ピログル A β が産生するためには, N 末端側から切断をおこなうエキソペプチダーゼ群が作用する必要があるが, 脳内 A β の生理的分解には A β のペプチド内部で切断をおこなうエンドペプチダーゼの一種であるネプリライシンが主要な働きをすることから⁴⁾, ピログル A β 産生経路は通常はほとんど機能していないと考えられる。しかし, 脳内ネプリライシンの発現は, 加齢依存的に低下することや AD の進行にともないさらに低下することが明らかになっているので, 上述の経路はこのようなネプリライシンがかかわる生理的 A β 分解経路の遮断や機能低下によって活性化すると推察される。つまり, A β の N 末端の切断には, 第一段階として非特異的なアミノペプチダーゼ N が, 第二段階として酸性アミノ酸に特異的なアミノペプチダーゼ A がそれぞれ関与する。もしくは, ペプチドの N 末端側から二アミノ酸残基ずつ切断をおこなうジペプチジルペプチダーゼが関与する可能性もある。最終段階の露出したグルタミン酸残基の環状化にはグルタミニルシクラーゼ (ピログルタミル化酵素, QC) がかわる (Fig. 1)⁵⁾。筆者らのこれまでの解析で, 脳内 QC は炎症反応によって誘導されることが明らかになっており, A β 凝集によって惹起される炎症反応ばかりでなく, たとえばカイニン酸などの興奮性神経毒によって惹起される炎症反応によっても, QC の発現量が増加する。

プロバイオドラッグ社の Demuth らの研究グループは QC に特異的な阻害剤 PBD150 を開発した⁶⁾。彼らは, この QC 阻害剤 PBD150 をアミロイドシスマウス (Tg2576) へ投与するとピログル A β 生成が抑制されるだけでなく, 脳内のアミロイド蓄積の総量が減少することを報告した。この結果は, ピログル A β がアミロイド斑形成の核となることを *in vivo*

の実験で示したとあって良い。さらにこの論文では, この薬剤投与を受けたマウス群では学習・記憶能力の低下が緩和することや QC の発現が AD の進行と共に上昇することも示されており, QC 活性の阻害が AD 治療の新たな創薬標的になることを強く印象づけた。最近の報告では, ピログル A β がオリゴマー化の核となり, A β 1-42 を巻き込みオリゴマー形成を促進することも明らかにされている⁷⁾。現在, 脳内移行性にすぐれた QC 阻害剤の開発が進められており, この新規標的に基づいた薬剤の上市を期待したい。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Saido TC, Iwatsubo T, Mann DM, et al. Dominant and differential deposition of distinct β -amyloid peptide species, A β N3 (pE), in senile plaques. *Neuron* 1995;14:457-466.
- 2) Schilling S, Lauber T, Schaupp M, et al. On the seeding and oligomerization of pGlu-amyloid peptides (in vitro). *Biochemistry* 2006;45:12393-12399.
- 3) Maeda J, Ji B, Irie T, et al. Longitudinal, quantitative assessment of amyloid, neuroinflammation, and anti-amyloid treatment in a living mouse model of Alzheimer's disease enabled by positron emission tomography. *J Neurosci* 2007;27:10957-10968.
- 4) Iwata N, Higuchi M, Saido TC. Metabolism of amyloid- β peptide and Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther* 2005; 108:129-148.
- 5) 岩田修永, 西道隆臣. 第 5 章 A β の研究. 岩田修永, 西道隆臣, 編. アルツハイマー病の謎を解く. 中外医学社; 2010. p. 162-242.
- 6) Schilling S, Zeitschel U, Hoffmann T, et al. Glutaminyl cyclase inhibition attenuates pyroglutamate A β and Alzheimer's disease-like pathology. *Nat Med* 2008;14:1106-1111.
- 7) Nussbaum JM, Schilling S, Cynis H, et al. Prion-like behaviour and tau-dependent cytotoxicity of pyroglutamylated amyloid- β . *Nature* 2012;485:651-655.

Abstract**A pathogenic mechanism of N-terminally pyroglutamylated A β and possible application of Alzheimer's disease by inhibition of the pyroglutamylation**

Nobuhisa Iwata, Ph.D. and Masashi Asai, Ph.D.
Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Aggregation and accumulation of amyloid- β peptide (A β) in the brain are triggering events leading to the pathological cascade of Alzheimer's disease (AD). A β accumulates in AD brains and forms amyloid plaques, which consist mostly of amino-terminally truncated and/or modified A β s, among which A β 3pyroglutamate (A β 3pE) is a major product. Thus, the N-terminal structures of accumulated species of A β are different from those secreted from neurons. A β 3pE-42 is more hydrophobic, more easily self-aggregated (250-fold), and is more resistant to proteolytic degradation (4-fold) than A β 1-42. Therefore, A β 3pE appears to act as a seed for the formation of oligomers and amyloid plaques. A β is physiologically degraded via the neprilysin-mediated pathway in the brain. However, if neprilysin activity is low, a compensatory metabolic pathway is up-regulated, in which exopeptidases, such as aminopeptidase or dipeptidyl peptidase, and glutaminyl cyclase (QC) may be involved, generating A β 3pE. It is reported that QC is up-regulated with AD development. Recent study revealed that administration of synthetic QC inhibitor reduced total amyloid burden in the brains of APP transgenic mice (Tg2576) via inhibition of A β 3pE production and also alleviated impaired cognitive function. Thus, inhibition of A β 3pE formation appears to be a novel target for therapy and prevention of AD.

(Clin Neurol 2012;52:1162-1164)

Key words: Alzheimer's disease, amyloid- β peptide, pyroglutamylation, glutaminyl cyclase, pGluA β
