

A β の作用のはじまり - 細胞のはたらきは変わりゆくのか -

静岡県立大学大学院薬研究院 博士前期課程 2年 井出 和希

Critical role of soluble amyloid- β for early hippocampal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease

Marc Aurel Busche, Xiaowei Chen, Horst A. Henning *et al.*

Proc. Natl. Acad. Sci. USA., **109**, 8740-8745 (2012)

高齢化率が23%を超えた現代、アルツハイマー型認知症は年々増加している。世界では3500万人以上の罹患者が存在し、日本国内に限っても2025年には470万人を上回ると試算されている。治療法の開発が急務となる一方で、発症メカニズムは不明な部分が多い。神経活動に伴うカルシウムイオンの動きを細胞活動性として捉えると、神経毒性を有するアミロイド β (A β) が蓄積したプラーク周囲で細胞の活動性が亢進することが知られている (Busch, M.A. *et al.* 2008)。活動性の亢進した細胞の増加は認知記憶障害の重症度と相関がみられることから病態との結びつきが推察される。

しかしながら、皮質領域の細胞活動性は初期には変化せず、脳の病態的変化の進行に伴った現象である可能性が高い。プラーク形成はアルツハイマー型認知症の発症に必須ではなく、またごく初期の変化を捉えることが予防や進行の阻止につながると考えられる。そこで筆者らは、記憶の形成に関与する海馬における細胞活動性の変化を解析し、その変化がA β の作用に起因するものであるかを明らかにすることを目的とした。A β 自身が細胞内カルシウム恒常性に異常を来すことも知られるが、本稿はその影響が神経活動に伴うカルシウムイオンの動きの検出に影響しないことを電位変化とカルシウムイオンの動きの相関性から明示した上で実験を行っている。

カルシウムイオンの動きを指標とした細胞の活動性は二光子顕微鏡をもちい、蛍光色素 Fluo-8 の蛍光強度変化から解析した。二光子顕微鏡は長波長レーザーを使用することから長時間にわたる深部のイメージングが可能である。はじめに、APP23xPS45 (A β 前駆タンパク質 (APP) を過剰に発現し、APP から A β を切り出す酵素の変異により高い神経毒性をもつ A β (1-42) が多く産生されるトランスジェニックマウス) をもちい、Y字迷路試験やモリス水迷路試験での成績が低下した6から7月齢マウスの海馬 CA1 領域の神経活動の変化をみた。その結果、皮質領域での結果と同じく、対照群と比較して活動性の亢進した細胞が増加していた。また、記憶学習障害やA β プラークの沈着がみられない1.5月齢マウスをもちいて細胞活動性を解析したところ、皮質領域とは対照的に細胞活動性の亢進が観察された。結果より、海馬 CA1 領域の細胞活動性は行動に変化が現れる以前から影響を受けることが示唆された。

ここまで細胞活動性をカルシウムイオンの動きとして評価しているが、カルシウムイオンの動きは神経活動の変化をどの程度反映しているのだろうか。パッチクランプ法により電位変化との相関を解析した。その結果、連続した活動電位の発生はほぼ100%、カルシウムイオンの動きと相関して検出された。グルタミン酸受容体阻害薬の添加により細胞の活動性の変化が消失することからもカルシウムイオンの動きが神経伝達を反映していることが確認された。

カルシウムイオンの動きが神経活動を反映し、トランスジェニックマウスでの細胞活動性の亢進が明らかとなったが、細胞活動性の亢進はA β の作用によるものであるのか。これを明示すべく、A β 産生にはたらく γ セクレターゼを阻害したときの細胞活動性の変化を解析した。その結果、 γ セクレターゼの阻害によりA β 産生は有意に減少し、細胞活動性は対照群と同程度に抑制された。A β の作用により細胞活動性が亢進することが示唆された。

そこで、対照群である野生型マウスの海馬CA1領域に可溶性A β 二量体を添加し、細胞の活動性をみることで、A β の直接的な作用を解析した。可溶性A β 二量体(100 nM)を添加することで細胞の活動性は亢進した。

以上より、可溶性A β が細胞の活動性を亢進させることがアルツハイマー型認知症の初期病態に関わることが示唆された。

今回、筆者らは、トランスジェニックマウスの脳内で発現したA β の作用と野生型マウスの海馬CA1領域に投与したA β の作用とを直接結びつけ、A β が細胞の活動性を亢進させると考えている。しかし、トランスジェニックマウスの脳内で生じているA β への長期的暴露による神経活動の変化と添加による急性的な作用にはメカニズムに違いがある。また、海馬領域に添加したA β の濃度が高く、病態生理濃度(1から10 nM)と一致していない。一方、ヒトでは軽度認知障害をもつ患者で海馬の活動性が亢進し、細胞活動性の亢進が病態と関連する可能性がある。今後、アルツハイマー型認知症の初期病態の解明に繋がることを期待したい。

