

アルツハイマー病の成果に異論

Key Alzheimer's finding questioned

HEIDI LEDFORD 2010年8月26日号 Vol. 466 (1031)

www.nature.com/news/2010/100824/full/4661031a.html

アルツハイマー病とクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) という2つの深刻な脳変性疾患にそれぞれかかる2種類の重要なタンパク質の間に、意外な結びつきがあることを、*Nature* 2010年2月26日号で Stephen Strittmatter らが報告したとき¹、この分野の研究者たちは皆、たいへんな成果が得られたという評価で一致した。しかし、それから1年も経たずして、対立する結果が2010年8月の *Nature* の論文²などに報告され、それまでの明るい見通しは一転して暗雲に閉ざされてしまった。改めて、アルツハイマー病の進行を食い止める方法を探し出すことの困難さが浮き彫りになっている。

エール大学 (米国コネティカット州ニューヘイヴン) の神経学者である Strittmatter の研究チームは、タンパク質断片のアミロイド-βが、アルツハイマー病患者の脳内で老人斑を形成して障害を起こす仕組みを解明しようと研究を続けてきた。そして、このアミロイド-βに細胞性プリオンタンパク質が容易に結合できることを見つけ、細胞性プリオンが、神経細胞破壊につながる一連の出来事を開始させる受容体として働く可能性を示唆した¹。細胞性プリオンは、細胞にもともと存在する正常型タンパク質であり、これの感染性をもつ異常型プリオンはクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) に関与していることでよく知られている。

「あの知見には本当に目を見張りました」と、ルーヴァン・カトリック大学 (ベルギー) で神経変性疾患を研究する Bart De Strooper はいう。これまでのところ、アミロイド-βを直接標的としたアルツハイマー治療法はよい成績をおさめていない。そのため、プリオンを標

的にできる可能性が出てきたことで、研究界は大いに盛り上がったわけだ。

とはいえ、実験手法が異なるせいで相反する結論に至ることはよくある。「この分野は、まさにその歴史ともいえるのです」と、カリフォルニア大学サンディエゴ校 (米国) の電気生理学者 Roberto Malinow はいう。「今回のように華々しい成果が報告されても、6か月から2年ほどでその価値が半減してしまうことはよくあるのです」。

Strittmatter のチームは、神経細胞表面に存在するプリオンタンパク質が、アミロイド-βと結合して活性化すると、細胞を損傷する経路を活性化させるのではないかと考えた。それを検証するため、彼らはアミロイド-βをマウスに注入し、記憶を呼び出している最中の脳で起こる電気的変化を測定した。プリオンタンパク質を欠損したマウスでは、この電気的特徴に影響が出なかったことから、プリオンタンパク質がアミロイド-βによって起こる障害に関与していることが示唆された。

ところが、ほかの研究者たちが、この成果を追いかけ始めたところ、出てくる結果が異なってしまった。マリオ・ネグリア薬理学研究所 (イタリア・ミラノ) の Gianluigi Forloni の研究チームは、プリオンタンパク質を欠損したマウスにアミロイド-βを注入してみたが、プリオンタンパク質がないにもかかわらずマウスが記憶障害になったのである³。

チューリッヒ大学病院 (スイス) の Adriano Aguzzi の研究チームも、大量のアミロイド-βを産生するよう遺伝子操作したマウスを使って実験したが、Forloni たちと同じ結論に達した⁴。また、Malinow のチームは、Strittmatter たち

の脳測定プロセスを綿密に再現したが、結果を再現することはできなかった²。

相反する結果が出たのは、研究チームの動物モデルや記憶テスト、アミロイド-βの調整法や投与法の違いで説明できるのではないかと、Strittmatter はいつている。しかし、Forloni の見解はもっと否定的だ。「もし、結果がオリジナルの実験条件にそれほど大きく左右されるとしたら、得られる知見にはもはや関連性を見いだせなくなります」。

一方で、Strittmatter の研究チームは、さらに新しい研究⁵で、Aguzzi たちが使ったのとは異なる遺伝子操作を施したマウスを用いて、アミロイド-βの沈着による記憶障害が、プリオンタンパク質の欠損で回避されたことを報告した。また、7月にアムステルダムで開催された欧州神経科学連合学会 (FENS) では、ダブリン大学トリニティ・カレッジ (アイルランド) の神経薬理学者 Michael Rowan のチームが、プリオンタンパク質との結合を阻害する抗体によって、記憶と関連する脳内の電気的変化にアミロイド-βが及ぼす作用を低減できることを報告し、Strittmatter たちの知見を裏付けた。

相反する結果が出ることはアルツハイマー病研究では珍しくない、シカゴ大学 (米国イリノイ州) の神経生物学者 Sangram Sisodia は話す。特に動物モデルは議論のタネになると彼はいう。この疾患を研究する最良のモデル系が、まだ現実にはないからだ。また、各研究室はそれぞれ独自に、特定のモデル系に時間や労力や能力を注ぎ込んできたため、モデル系を変更することはなかなかできないのが現実だと付け加えた。「実験手法の標準化はまだはるか先の話です。それが実現できるかどうか、正直わからないですね」と Sisodia は語った。 ■

(翻訳: 船田晶子)

1. Laurén, J. et al. *Nature* **457**, 1128-1132 (2009).

2. Kessels, H. W., Nguyen, L. N., Nabavi, S. & Malinow, R. *Nature* **466**, E3-E4 (2010).

3. Balducci, C. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 2295-2300 (2010).

4. Calella, A. M. et al. *EMBO Mol. Med.* **2**, 306-314 (2010).

5. Gimbel, D. A. et al. *J. Neurosci.* **30**, 6367-6374 (2010).