



アルツハイマー病の概要

はじめに：

アルツハイマー病(AD)は米国では 620 万人が罹患し医療費が最も高額で、アメリカ食品医薬品局 (FDA)が認可している医薬品でも**一時的な、あるいは僅かな効果しか見られない病気**である。

AD の人の脳内では、細胞外にアミロイドのプラーク、またニューロン内に神経原線維のもつれが見られ、これらが脳全体に広がり、両者とも非常に密な不溶性のフィラメント（繊維）から成っているのが特徴である。アミロイドのプラークを構成するのはアミロイドβ（Aβ）ペプチド、もつれを形成するのは「タウ」タンパク質であり双方とも可溶性である。アミロイドβペプチドは、膜貫通型アミロイド前駆タンパク質 (APP)の分解タンパク片であるいっぽう、タウは軸索に濃縮された微小管関連タンパク質で、脳にのみ見られる。

AD の人の行動上に見られる症状はプラークともつれの蓄積と比例関係にあり、記憶と認知を司るシナプスの損傷と破壊との直接の因果関係がある。ニューロンが軸索および樹状突起の機能を維持できなくなったり、ニューロンが死んだりして、シナプスが失われる。

ここ 10 数年の研究で、可溶性の Aβ およびタウがそれぞれプラークやもつれを作るのとは別に、相互に作用して正常なニューロンを病的な状態にすること、また、Aβ の特徴的な毒性作用にはタウが関係していることが分かってきた。たとえば、急性神経細胞死、異所性細胞周期再突入に伴う遅延性の神経細胞死、シナプス機能障害は、可溶性の細胞外 Aβ 種によって起こり、可溶性の細胞質タウに依存する。したがって、Aβ は AD の病態においてタウより上流にあり、タウを正常な状態から毒性のある状態に変化させる。いっぽうで、毒性を持ったタウがフィードバックループによって Aβ の毒性を高めることも判明している。

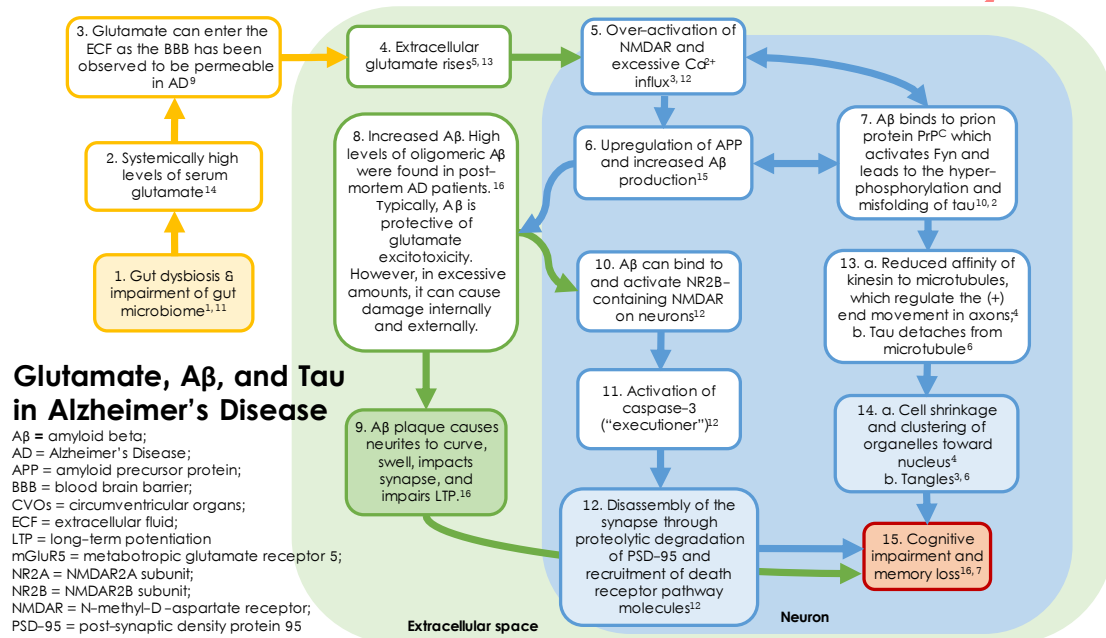
可溶性で凝集した Aβ およびタウは自らプリオン様のメカニズムによって脳内に伝播し広がっていくため、AD を成功裏に治療するにはこれらがプラークやもつれに変わる前、そして認知症状が表出する前に検出し、これらが惹起する破壊的な生化学的経路を遮断することが必要と考えられる(Bloom, 2014)。

概要：

AD の二大特徴は、Aβ の生成とタウの過剰リン酸化である。Aβ はシナプスの可塑性と正常性を司るタンパク質である。しかし、長期にわたり Aβ の過剰な状態が続くと 1)細胞外空間にプラークが生成されニューロンの形態に影響を与え、2)細胞経路を活性化してシナプスを崩壊させ、3)タウの過剰リン酸化および誤形成を引き起こす。タウは、一般に微小管に沿ったオルガネラの動きを制御するタンパク



質であるが、タウが過剰リン酸化すると細胞の縮小およびもつれの形成が（最初は軸索で、そのあと樹状突起で）起きる。Aβとタウの過剰リン酸化によりADに見られる認知機能障害が起きる場合がある。本概要ではこの2つのメカニズムがどう相互作用するか説明するとともに、腸内細菌叢の失調よびグルタミン酸の興奮毒性作用がどのようにこれらを誘引しているかを説明する。文中の数字は下図の番号を表している。



References for Glutamate in AD MoA

1. Bhattacharjee, S., & Lukiw, W. J. (2013). Alzheimer's disease and the microbiome. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7(Article 153).
2. Bloom, G. (2014). Amyloid-β and Tau: The Trigger and Bullet in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *JAMA Neurol*, 71(4), 505-508.
3. Chohan, M. O., & Iqbal, K. (2006). From tau to toxicity: Emerging roles of NMDA receptor in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 81-87.
4. Ebner, A., Godemann, R., Stamer, K., Illenberger, S., Trinczek, B., Mandelkow, E.-M., & Mandelkow, E. (1998, November 3). Overexpression of Tau Protein Inhibits Kinesin-dependent Trafficking of Vesicles, Mitochondria, and Endoplasmic Reticulum: Implications for Alzheimer's Disease. *The Journal of Cell Biology*, 143(3), 777-794.
5. Findley, C., Bartke, A., Hascup, K., & Hascup, E. (2019). Amyloid beta-related alterations to glutamate signaling dynamics during Alzheimer's Disease progression. *American Society for Neurochemistry*, 11, 1-20.
6. Haass, C., & Mandelkow, E. (2010). Fyn-Tau-Amyloid: Toxic Triad. *Cell*, 143(3), 356-358.
7. Harrington, K., Lim, Y., Ames, D., Hassenstab, J., Laws, S., Martins, R., . . . AIBL Research Group. (2017). Amyloid beta-associated cognitive decline in the absence of clinical disease progression and systemic illness. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 8, 156-164.
8. Jokar, S., Khazaei, S., & Gamesgoli, X. (2020). Amyloid beta-targeted inhibitory peptides for Alzheimer's Disease: Current state and future perspectives. In X. Huang, *Alzheimer's Disease: Drug Discover* (p. Chapter 3). Brisbane, AU: Exon Publications.



References for Glutamate in AD MoA

9. Kakaroubas, N., Brennan, S., Keon, M., & Saksena, N. (2019). Pathomechanisms of blood-brain barrier disruption in ALS. *Neuroscience Journal*, 1-16.
10. Larson, M., Sherman, M., Amar, F., Nuvolone, M., Schneider, J., Bennett, D., . . . Lesne, S. (2012). The complex PrPC-Fyn couples human oligomeric AB with pathological tau changes in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 32(47), 16857-71.
11. Ling, Z., Zhu, M., Yan, X., Chen, Y., Shao, L., Liu, X., . . . Wu, S. (2021). Structural and functional dysbiosis of fecal microbiota in Chinese patients with Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 1-16.
12. Liu, J., Chang, L., Roselli, F., Almeida, O. F., Gao, X., Wang, X., . . . Wu, Y. (2010). Amyloid-beta Induces Caspase-Dependent Loss of PSD-95 and Synaptophysin through NMDA Receptors. *Journal of Alzheimer's Disease*, 541-556.
13. Madeira, C., Vargas-Lopes, C., Brandao, O. C., Reis, T., Laks, J., Panizzutti, R., & Ferreira, S. (2018). Elevated glutamate and glutamine levels in the cerebrospinal fluid of patients with probable alzheimer's disease and depression. *Frontiers Psychiatry*, 9(561), 1-8.
14. Miulli, D. E., Norwell, D. Y., & Schwartz, F. N. (1993). Plasma concentrations of glutamate and its metabolites in patients with Alzheimer's disease. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 93(6), 670-6.
15. Pearson, H. A., & Peers, C. (2006). Physiological roles for amyloid beta peptides. *J. Physiol*, 575(1), 5-10.
16. Spires-Jones, T., & Hyman, B. (2014). The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's Disease. *Neuron*, 82, 756-771.

AD の作用機構におけるグルタミン酸に関する参考文献

本概要は次の 5 項から成る。

- A. 腸のグルタミン酸代謝効率の阻害が A β の過剰発現を誘引
- B. A β の過剰発現によりタウが毒性状態に移行
- C. タウと A β が相互作用する悪循環に
- D. A β とタウの毒性が高まり、細胞外部での A β および軸索でのタウの病的なふるまいが始まる
- E. この結果信号の伝達が起ころなくなり認知症状が発現

A. 腸内のグルタミン酸代謝効率の阻害がアミロイド β の過剰発現を誘引

1) AD における腸内細菌叢の失調

- a) 「AD 患者の糞便微生物叢では、細菌の多様性が著しく減少し、分類的組成が変化していることが示された。(Ling, et al., 2021)」

- b) 腸内細菌叢の失調はグルタミン酸の細胞毒性にどう関与するのか？

腸内細菌はアミノ酸の生体利用率を変化させ (Neis, Dejong, & Rensen, 2015) 、腸内細菌叢の不調により常在菌が阻害され、食事からのグルタミン酸の代謝に異常を生じる場合がある。

2) 血清グルタミン酸の上昇



食事由来のグルタミン酸の代謝異常により血清中へのグルタミン酸の浸透が高まる場合がある。事実、AD においては血漿グルタミン酸の上昇が観察されている (Miulli, Norwell, & Schwarz, 1993)。

3) 血清中で高まったグルタミン酸はどう脳に侵入するのか？

BBB は抹消代謝物質の脳への移行を防ぐため、血漿グルタミン酸が ALS に一般に見られる神経グルタミン酸の興奮毒性作用を誘引するには BBB に問題が生じているか、それ以外の進入経路があることになる。ALS、**アルツハイマー**、パーキンソン病、ハンチントン病など神経変性病においては **BBB に問題が生じている**ことが報告されている(Kakaroubas, Brennan, Keon, & Saksena, 2019)。

4) AD に見られる ECF と CSF のグルタミン酸の上昇

a) アルツハイマー病(AD)の特徴は、細胞外グルタミン酸の興奮毒性度、可溶性 A β の蓄積、および過剰リン酸化したタウタンパク質により神経細胞が死滅することである(Findley, Bartke, Hascup, & Hascup, 2019)。

b) 「AD を発症していると思われる患者の CSF グルタミン酸の平均値は健常対照群および水頭症患者と比較して有意に高かった($F = 50.8, p < 0.0001$)」(Madeira, et al., 2018)

5) 細胞外グルタミン酸が NMDA 受容体を過活性化し、過剰なカルシウムの流入を誘引

グルタミン酸は、シナプス後部の NMDA 受容体(NMDAR)など、いくつかの受容体を刺激する神経伝達物質である。NMDAR は記憶の形成や長期のシナプスの可塑性を司っている。ただしこれは NMDAR の場所による。シナプス領域外の NMDAR が活性化されると、興奮毒性作用を示すことが知られている(Chohan & Iqbal, 2006)。

6) NMDAR の活性化がアミロイド β の産生を促進

Steinbach et al.の研究では、NMDAR の活性化が A β の前駆物質である APP の産生を促進することが報告されている。APP の産生促進だけでなく NMDAR の活性化は α -セクレターゼを抑制し、他のペプチドに比べて A β の産生を促進する(Pearson & Peers, 2006)。図 1 はニューロン内で A β が産生される様子を示したものの。

B. A β の過剰発現がタウの毒性作用を誘引 (および A β とタウの基本的な機能の概要)

正常な状態では…



- a) $A\beta$ がシナプスの過活動を抑制し、興奮毒性作用に対する安全弁として働き(Pearson & Peers, 2006)、シナプスの可塑性にも一役買っていると考えられる(Spires-Jones & Hyman, 2014)。
- b) タウは微小管の形状を安定化させるタンパク質で、主にニューロンの軸索中に存在する。微小管中のオルガネルの移動を司るのは細胞の辺縁に向けてプラス負荷の移動を促すキネシン、および細胞核に向けたマイナス負荷の移動を促すダイニンである。キネシンとダイニンの動きは通常、キナーゼとホスファターゼ量の絶妙なバランスによって決まるタウのリン酸化に左右される。

7) しかし、 $A\beta$ が過剰な状態では、 $A\beta$ のオリゴマーがタウの病的な状態を誘引する。

- a) 「 $A\beta$ は AD の病理においてタウの上位にあり、タウの病的な状態への変換を引き起こす」(Bloom, 2014)。

どのように? : $A\beta$ のオリゴマーダイマーがプリオンタンパク質 PrPc に結合し、Fyn を活性化。これがタウの異常な処理と過剰リン酸化の引き金となる(Larson, et al, 2012)。

C. タウと $A\beta$ が相互作用する悪循環が起きる

- a) 「 $A\beta$ は AD の病理においてタウの上位にあり、タウの病的な状態への変換を引き起こすが、タウの毒性作用がフィードバックループによって $A\beta$ の毒性作用を高めることも観察されている」(Bloom, 2014)
- b) 図 2、3、4 はタウと $A\beta$ の相互作用を示したもの。

D. $A\beta$ の上昇とタウの毒性作用が結果的に細胞外における $A\beta$ および軸索におけるタウの病的な状態を引き起こす。

アミロイド β

8) 細胞外部(ECF)におけるアミロイド β の蓄積

ECF に蓄積したアミロイド β は、1) ニューロンの形態、2) シナプスの内部機能不全、の2つを誘引する。

9) 最初に不溶性 $A\beta$ がニューロンの形態に外部から影響 (ECF で $A\beta$ のプラークが形成される)



- a) APP の過剰発現によって 24 時間以内に A β のプラークが発生し、神経突起が屈折し、数日後に退化する(Spires-Jones & Hyman, 2014)。
- b) プラークによって神経突起が膨張・萎縮し、通常はまっすぐな軸索や樹状突起の軌道に乱れが生じる(Spires-Jones & Hyman, 2014)

10) through 12)続いて、可溶性 A β が内部に影響を及ぼす。

- a) 可溶性の A β は NR2B を含む NDMAR を介することでシナプス後部タンパク質を急速に分解しシナプスを不安定にする(Liu, et al., 2010)。
- b) どのように? : 可溶性の A β → NR2B 含有 NMDAR が過剰に活性化 → Ca²⁺が増加 → カルパインが活性化 → カルパインはカスパーゼ-8 とカスパーゼ-3 を切断し、PSD-95 のタンパク質分解とデスレセプター経路分子の動員を通じてシナプスの解体に寄与(Liu, et al., 2010)。
- c) NMDAR を含有する NR2A および NR2B によってニューロン細胞の生死が決まることを紹介したが、可溶性の A β が NR2A を抑制し NR2B を活性化することでシナプスの機能不全 (シナプスの損失ではない) が起きることを観察した(Liu, et al., 2010)。

タウの過剰リン酸化が軸索と樹状突起の構造に影響

13) キネシンと微小管の結合力が低下

正常な場合、タウは微小管を整える働きをし、その多くがニューロンの軸索内にみられる。微小管内のオルガネルの移動は細胞周辺に向かう動きを促すキネシンおよび細胞核に向かった動きを促すダイニンが司っている。キネシンとダイニンの活動は通常タウのリン酸化に決定され、リン酸化自体はキナーゼとホスファターゼの濃度によって決まる。しかしこのバランスが崩れると過剰リン酸化が起こり、タウの過剰リン酸化によってキネシンと微小管の結合力が低下し、細胞周辺へ向かう動きが阻害される。

14) 細胞の縮小ともつれ

- a) これによりオルガネルと小胞が細胞核の周りに凝集し、必然的に細胞が縮小する(Ebnet, et al, 1998)。
- b) タウの過剰リン酸化により AD に特徴的な神経原線維のもつれが起こる (Chohan & Iqbal, 2006) 。



E. この双方により神経信号の伝達が失われ、認知症状として現れる

15) A β とタウの病変によって神経変性および認知症状が発現する(Spires-Jones & Hyman, 2014)。

アミロイド β (#12 より)

- a) 2017 年、認知機能に問題のない高齢者の認知機能を 72 カ月にわたり観察し (n=335)、A β - (A β が低い人) と A β + (高い人)の認知機能の比較を行なった。A β -のグループに比べ、A β +のグループはベースラインでは認知機能に問題は見られなかったが、言語習得、出来事の記憶、注意力などが **72 カ月にわたり** 顕著に低下した (Harrington, et. Al, 2017) 。
- b) このことから、A β が AD 初期あるいは前臨床段階で認知機能に影響を及ぼしていることが考えられる。

タウ (#14 より)

- a) 「タウタンパク質を除去した APP/PS1 マウスでは記憶障害だけでなくシナプスやニューロンの消失、早死に対する防御が見られた」(Bloom, 2014) 。

コメント :

AD の効果的な治療には以下の手順が必要である。

1. グルタミン酸を代謝する細菌を回復させ、食事によるグルタミン摂取を減らすことでグルタミン酸の興奮毒性作用を低減させる。
2. NMDAR のシナプスの機能を正常化させ、アミロイド β の前駆物質である APP の生成およびタウの過剰リン酸化を妨げ、AD および・またはその進展を防ぐ。
3. 可溶性アミロイド β (モノマーとオリゴマー) を溶かし、過剰な可溶性アミロイド β が NR2B を含有する NMDA 受容体を活性化するのを防ぐ。
4. 脳全体の不溶性のアミロイド β (原繊維とアミロイドのプラーク、レビー小体ともいう) を溶かし、AD が認知症に移行するのを防ぐ。
5. タウのもつれをほぐし毒性状態への移行を防ぐ。
6. 記憶と認知機能を司るシナプスの機能を回復させる。
7. ニューロンの軸索と樹状突起を回復させシナプスの機能を回復させる。



Reference Figures :

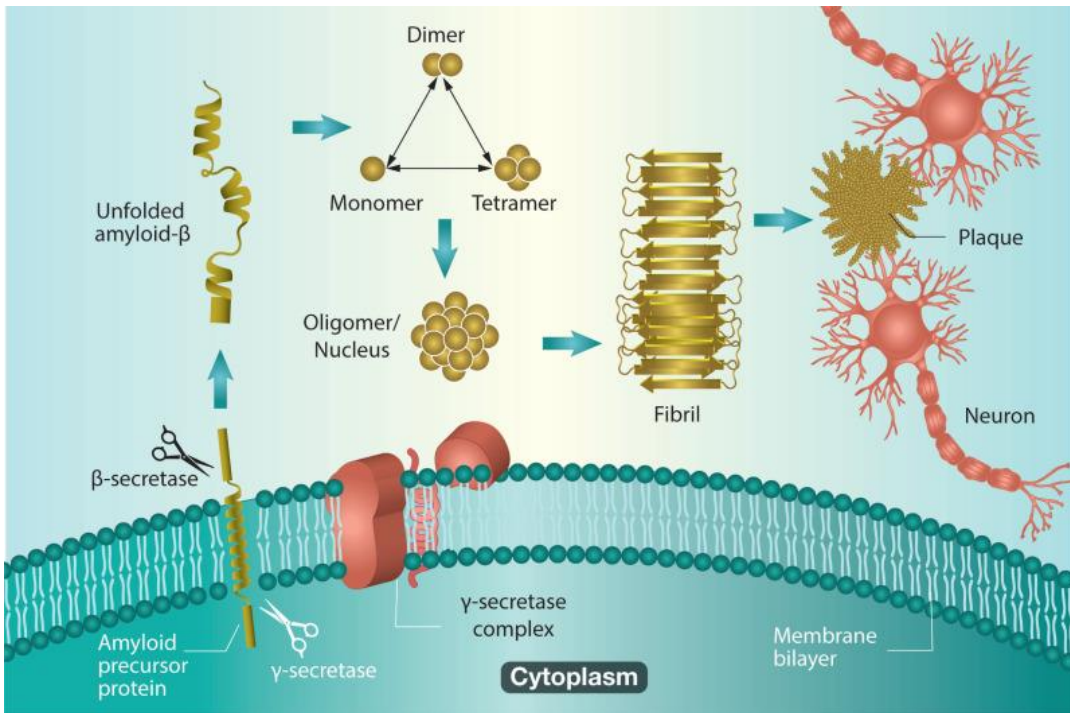


図 1: アミロイドβの形成

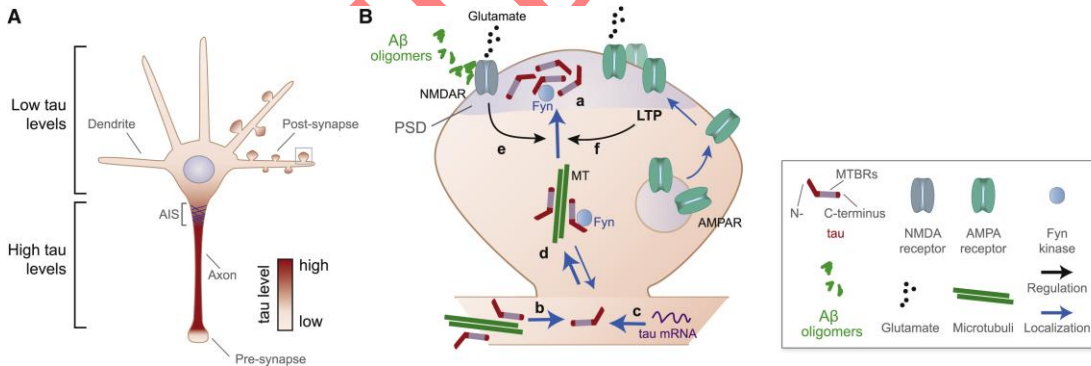


図 2 : Fyn を介したタウとアミロイドβのやりとり

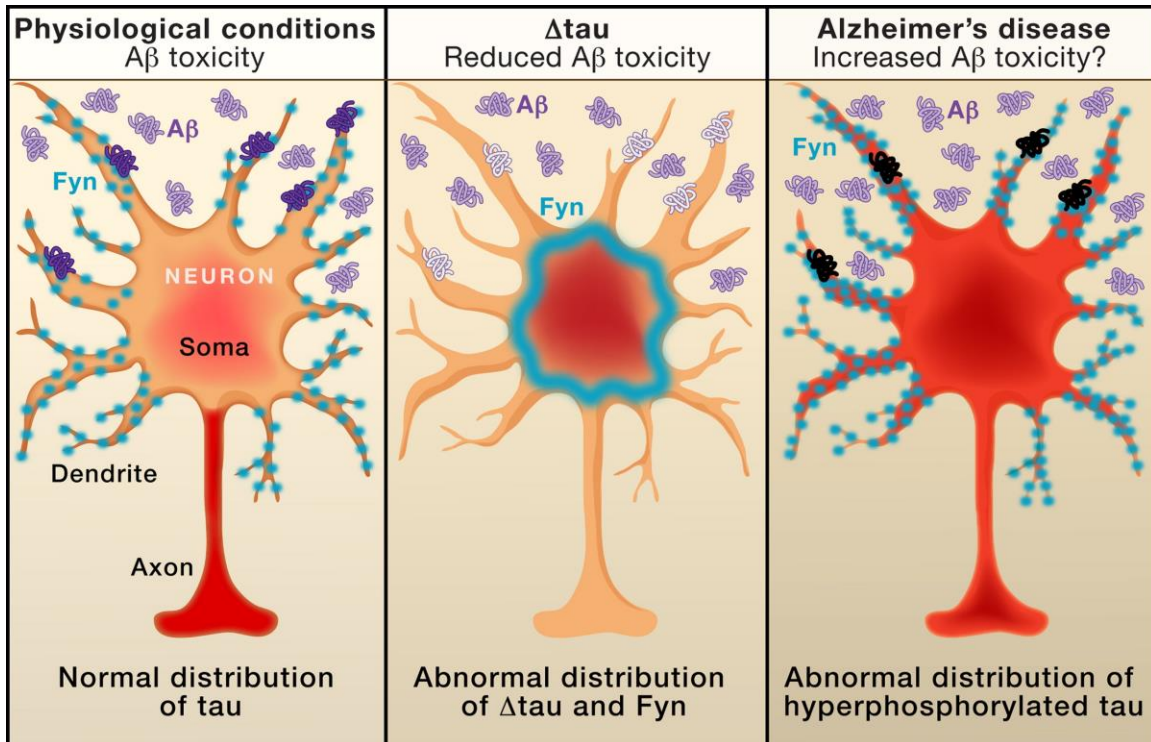


図 3 : 正常および病的状態におけるタウ、アミロイドβ、Fyn の分布

Table. Tau-Dependent Effects of Aβ

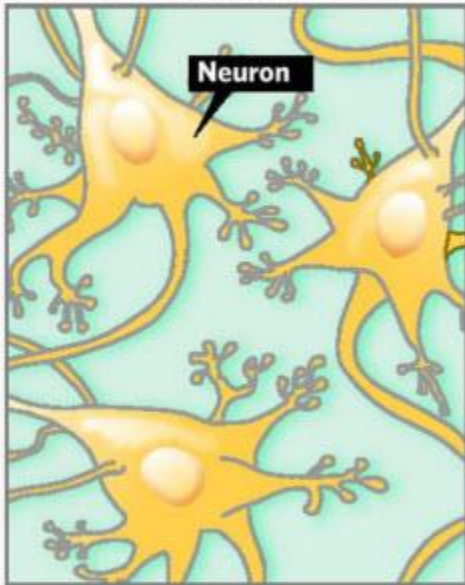
Study	System	Summary of Main Results
Götz et al, ⁵ 2001	Mouse	Tangle formation accelerated by injection of Aβ fibrils into the brain
Lewis et al, ⁶ 2001 and Hurtado et al, ⁷ 2010	Mouse	Mutant APP expression accelerates tangle formation by mutant tau
Roberson et al, ⁸ 2007	Mouse	Tau required for learning and memory deficits when plaques are present
Leroy et al, ⁹ 2012	Mouse	A feedback loop connects Aβ and tau pathologies
Ittner et al, ¹⁰ 2010	Mouse	Aβ causes tau-dependent excitotoxicity at NMDA receptors
Rapoport et al, ¹¹ 2002	1° Neurons	Aβ fibrils are cytotoxic
King et al, ¹² 2006	1° Neurons	AβOs cause tau-dependent MT loss
Nussbaum et al, ¹³ 2012	1° Neurons	Pyroglutamylated AβOs cause tau-dependent cytotoxicity
Seward et al, ¹⁴ 2013	1° Neurons	AβOs cause tau-dependent, ectopic cell cycle reentry
Shipton et al, ¹⁵ 2011	Brain slice	AβOs cause tau-dependent impairment of long-term potentiation
Vossel et al, ¹⁶ 2010	1° Neurons	AβOs cause tau-dependent inhibition of mitochondrial transport on MTs
Zempel et al, ¹⁷ 2013	1° Neurons	AβOs cause tau-dependent MT severing and synaptic damage in dendrites

Abbreviations: Aβ, amyloid-β; AβO, amyloid-β oligomer; APP, amyloid precursor protein; MT, microtubule; NMDA, N-methyl-D-aspartate.

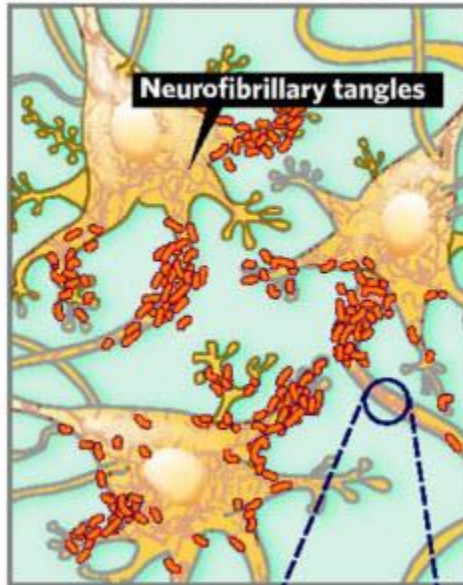
図 4 : タウに依存したアミロイドβの作用を示した研究。(Bloom, 2014)より引用。



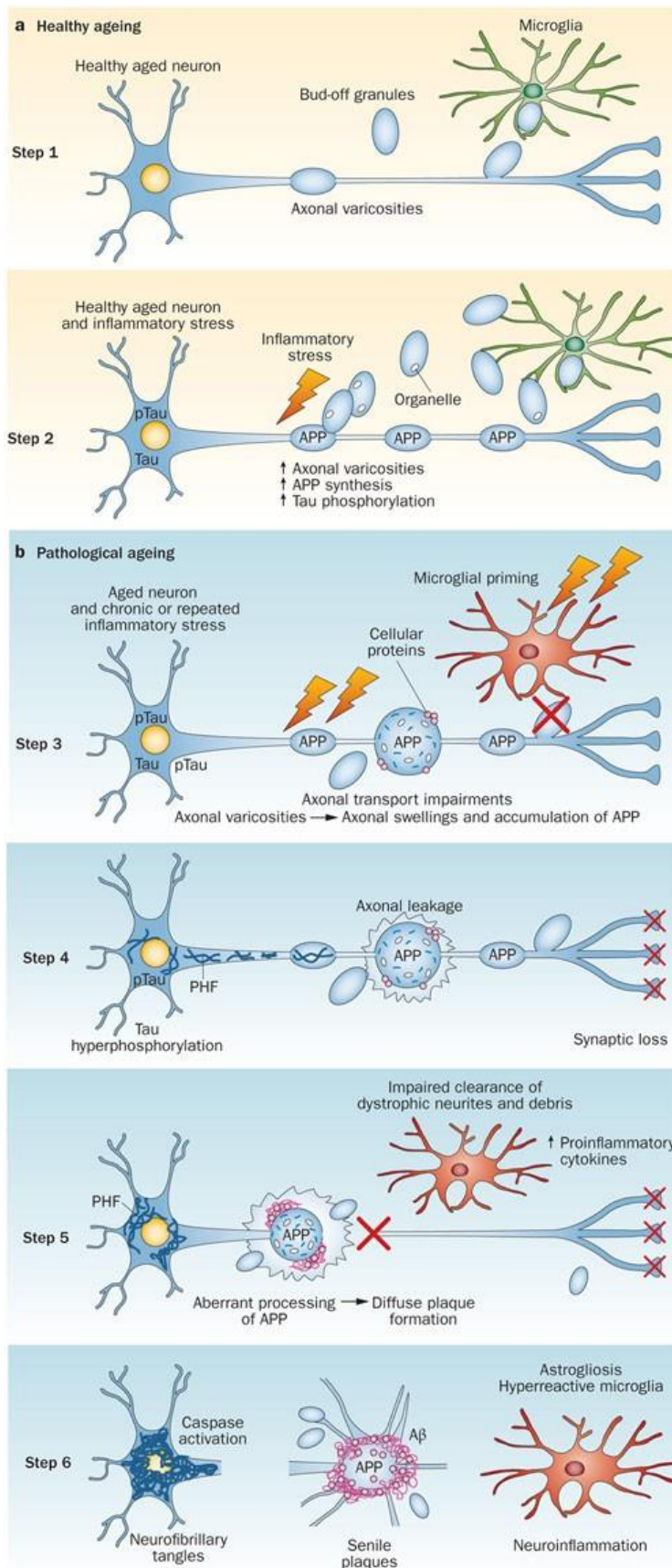
NORMAL BRAIN CELLS



ALZHEIMER'S BRAIN CELLS



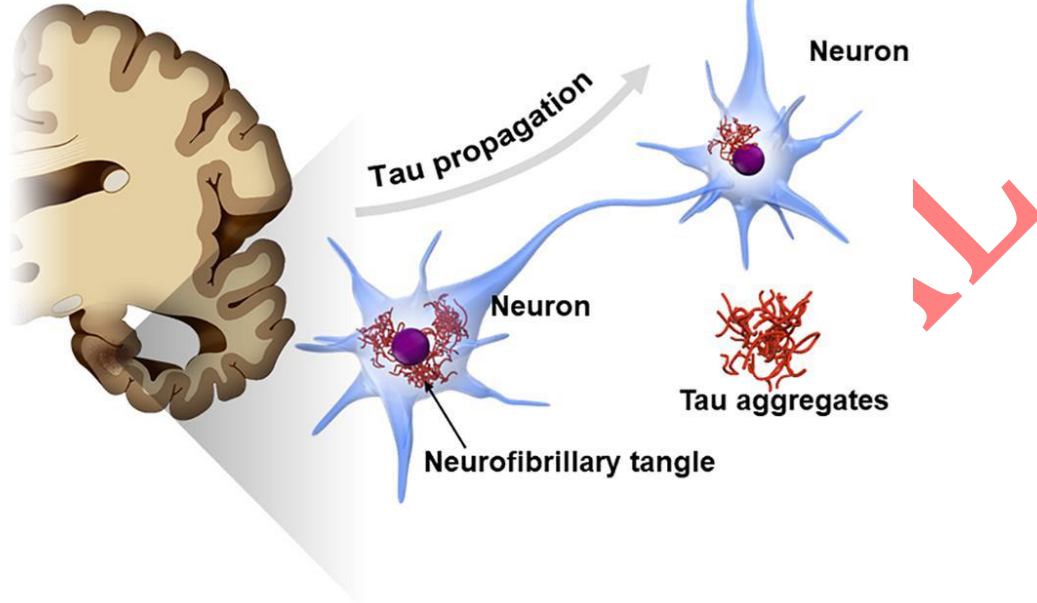
CONFIDENTIAL



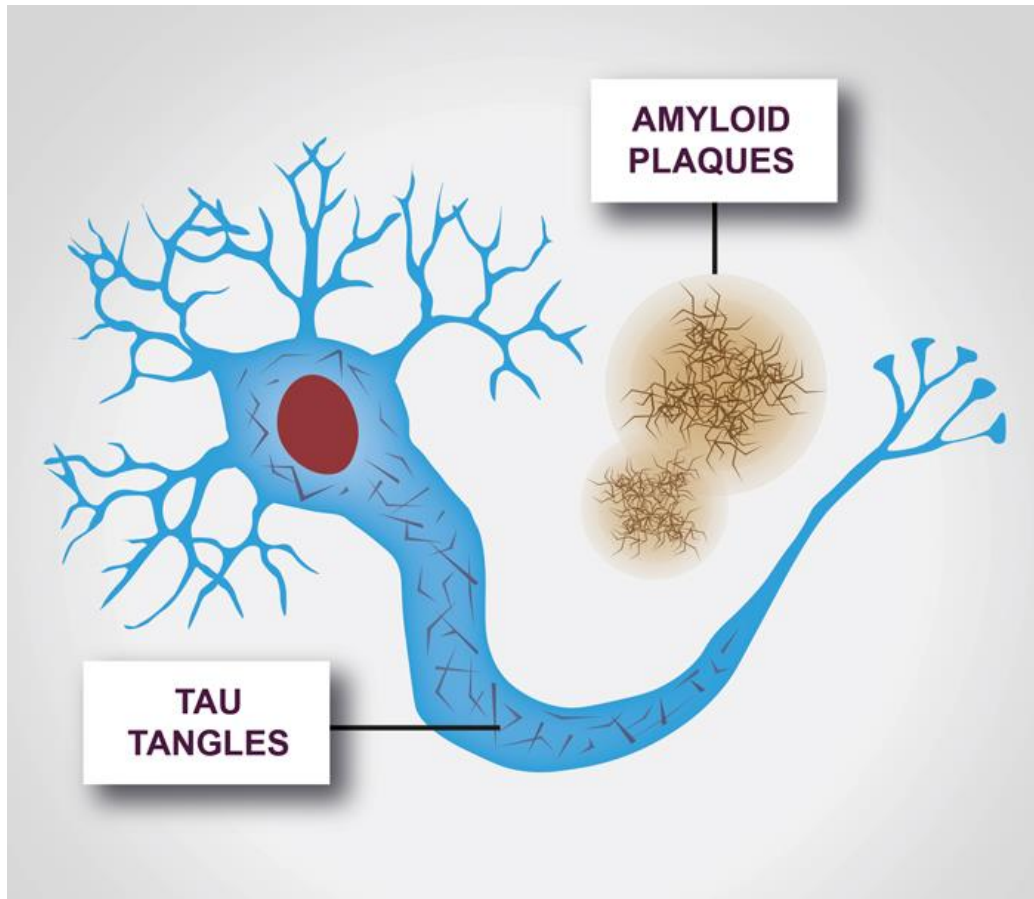
PRELIMINARY



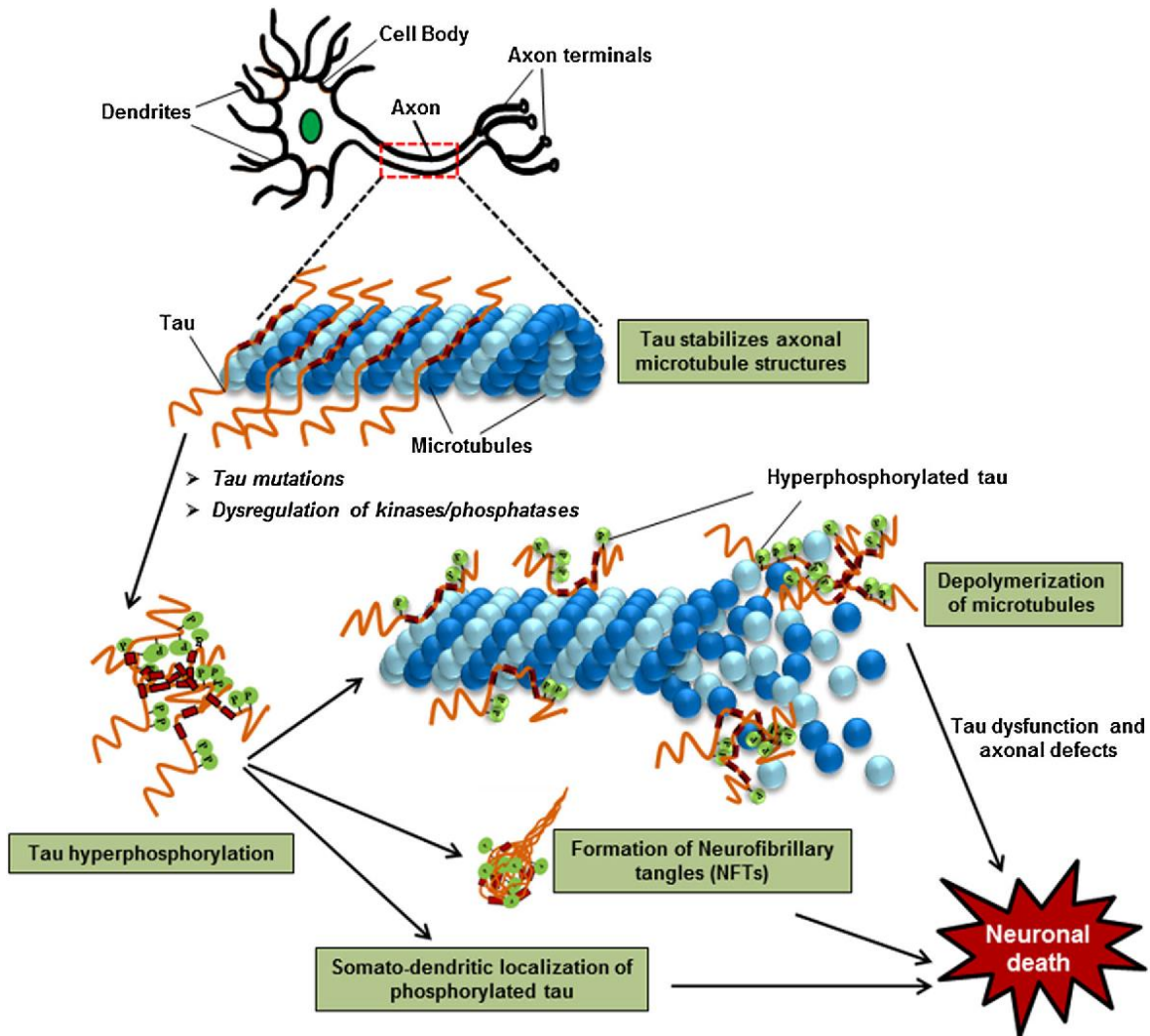
Alzheimer's disease



CONFIDENTIAL



CONFIDENTIAL



参考文献

- Bhattacharjee, S., & Lukiw, W. J. (2013). Alzheimer's disease and the microbiome. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7(Article 153).
- Bloom, G. (2014). Amyloid-B and Tau: The Trigger and Bullet in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *JAMA Neurol*, 71(4), 505-508.
- Chohan, M. O., & Iqbal, K. (2006). From tau to toxicity: Emerging roles of NMDA receptor in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 81-87.



- Ebneth, A., Godemann, R., Stamer, K., Illenberger, S., Trinczek, B., Mandelkow, E.-M., & Mandelkow, E. (1998, November 3). Overexpression of Tau Protein Inhibits Kinesin-dependent Trafficking of Vesicles, Mitochondria, and Endoplasmic Reticulum: Implications for Alzheimer's Disease. *The Journal of Cell Biology*, 143(3), 777-794.
- Findley, C., Bartke, A., Hascup, K., & Hascup, E. (2019). Amyloid beta-related alterations to glutamate signaling dynamics during Alzheimer's Disease progression. *American Society for Neurochemistry*, 11, 1-20.
- Harrington, K., Lim, Y., Ames, D., Hassenstab, J., Laws, S., Martins, R., . . . AIBL Research Group. (2017). Amyloid beta-associated cognitive decline in the absence of clinical disease progression and systemic illness. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 8, 156-164.
- Iqbal, K., Liu, F., Gong, C.-X., & Grundke-Iqbal, I. (2010, December). Tau in Alzheimer Disease and Related Tauopathies. *Curr Alzheimer Res.*, 7(8), 656-664.
- Kakaroubas, N., Brennan, S., Keon, M., & Saksena, N. (2019). Pathomechanisms of blood-brain barrier disruption in ALS. *Neuroscience Journal*, 1-16.
- Larson, M., Sherman, M., Amar, F., Nuvolone, M., Schneider, J., Bennett, D., . . . Lesne, S. (2012). The complex PrPC-Fyn couples human oligomeric AB with pathological tau changes in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 32(47), 16857-71.
- Ling, Z., Zhu, M., Yan, X., Chen, Y., Shao, L., Liu, X., . . . Wu, S. (2021). Structural and functional dysbiosis of fecal microbiota in Chinese patients with Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 1-16.
- Liu, J., Chang, L., Roselli, F., Almeida, O. F., Gao, X., Wang, X., . . . Wu, Y. (2010). Amyloid-beta Induces Caspase-Dependent Loss of PSD-95 and Synaptophysin through NMDA Receptors. *Journal of Alzheimer's Disease*, 541-556.



- Macrez, R., Stys, P., Vivien, D., Lipton, S., & Docagne, F. (2016). Mechanisms of glutamate toxicity in multiple sclerosis: biomarker and therapeutic opportunities. *Lancet Neurology*, *15*, 1089-102.
- Madeira, C., Vargas-Lopes, C., Brandao, O. C., Reis, T., Laks, J., Panizzutti, R., & Ferreira, S. (2018). Elevated glutamate and glutamine levels in the cerebrospinal fluid of patients with probable alzheimer's disease and depression. *Frontiers Psychiatry*, *9*(561), 1-8.
- Miulli, D. E., Norwell, D. Y., & Schwartz, F. N. (1993). Plasma concentrations of glutamate and its metabolites in patients with Alzheimer's disease. *The Journal of the American Osteopathic Association*, *93*(6), 670-6.
- Neis, E. P., Dejong, C. H., & Rensen, S. S. (2015). The role of microbial amino acid metabolism in host metabolism. *Nutrients*, *7*, 2930-2946.
- Pearson, H. A., & Peers, C. (2006). Physiological roles for amyloid beta peptides. *J. Physiol*, *575*(1), 5-10.
- Sala, C., & Sheng, M. (1999, January). The fyn art of N-methyl-D-aspartate receptor phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *96*, 335-337.
- Sindou, P., Lesort, M., Couratier, P., Yardin, C., Esclaire, F., & Hugon, J. (1994). Glutamate increases tau phosphorylation in primary neuronal cultures from fetal rat cerebral cortex. *Brain Research*, 124-128.
- Spires-Jones, T., & Hyman, B. (2014). The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's Disease. *Neuron*, *82*, 756-771.
- Tezuka, T., Umemori, H., Akiyama, T., Nakanishi, S., & Yamamoto, T. (n.d.). PSD-95 promotes Fyn-mediated tyrosine phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A.