



阿爾茨海默病病理概要

簡介：

在美國現有六百二十萬阿爾茨海默病患者，阿爾茨海默病是美國最昂貴的疾病。目前，食品和藥物管理局批准用於治療阿爾茨海默病的藥物只能產生輕微和短暫的效果。

阿爾茨海默病患者大腦的所有部位在顯微鏡下顯現兩種異常結構，細胞外類澱粉栓塊和神經元內神經纖維纏結。該兩種結構都包含高度不溶的、密集的細絲。這些結構的可溶性部分是 β -澱粉樣蛋白肽組成的栓塊和造成纏結的 tau 蛋白。 β -澱粉樣蛋白肽是跨膜類澱粉前體蛋白的蛋白分解酶碎片，而 tau 蛋白是腦部特有的、軸突內豐富的微管相關蛋白。

阿爾茨海默病患者的症狀與 β -澱粉樣蛋白栓塊和 tau 蛋白纏結的積累有關，它們是直接導致記憶和認知的突觸受損和受破壞的主要誘因。突觸丟失是造成活神經元無法維持軸突和樹突的功能或神經元死亡的可能誘因。

在過去的十幾年中，不斷積累的證據表明，可溶性的 β -澱粉樣蛋白和 tau 蛋白相互影響，形成栓塊和纏結，這些現象與它們各自的積聚沒有直接的關係。 β -澱粉樣蛋白需要 tau 蛋白的參與，才能產生其特殊性毒性以驅使健康的神經元進入疾病狀態。例如，急性神經元死亡、异位細胞周期性折返後，造成神經元逐漸死亡，和突觸功能障礙的起因是可溶性細胞外 β -澱粉樣蛋白和細胞質 tau 蛋白的相互影響所造成。因此，在阿爾茨海默病發病機制中 β -澱粉樣蛋白是產生 tau 蛋白的上游誘因。並驅使 tau 蛋白從正常狀態轉變為有毒狀態，但也有證據證明，有毒的 tau 蛋白通過反饋回路增強 β -澱粉樣蛋白的毒性。

因為 β -澱粉樣蛋白和 tau 蛋白的可溶性毒性聚集體可以自我複製並通過類似感染性蛋白質的機制擴散到整個大腦，所以成功的阿爾茨海默病治療將必需在栓塊、纏結和認知障礙變得明顯之前檢測這些病變以便干擾或阻止它們引發破壞性的生化途徑。

摘自：(Bloom, 2014)

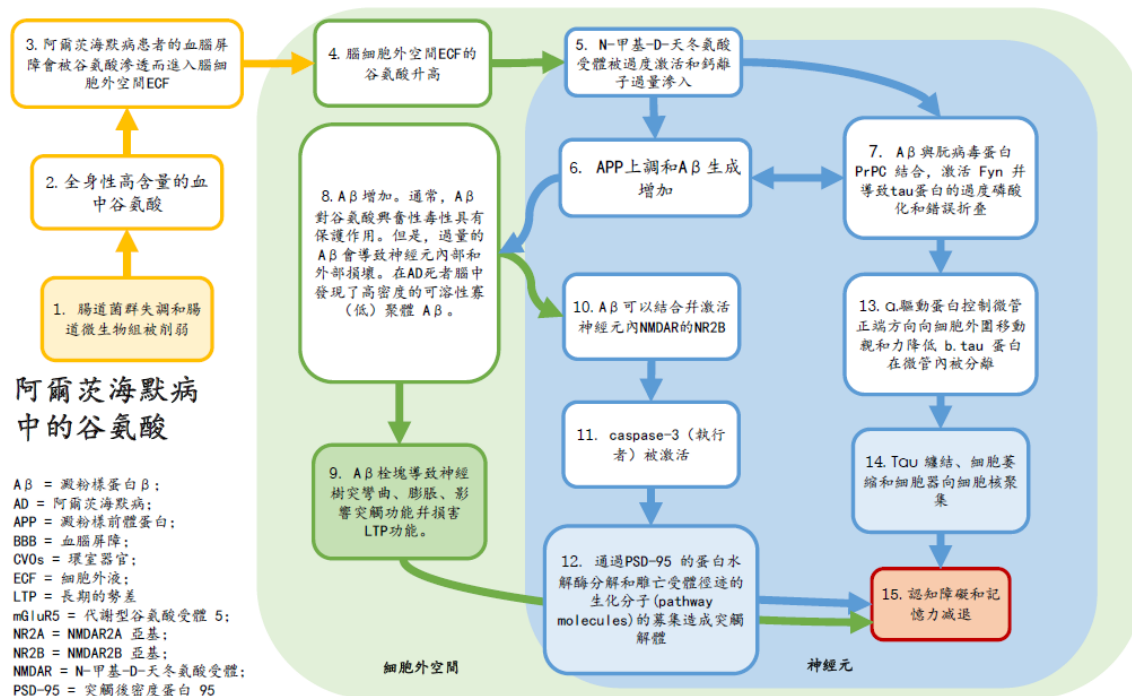
概要：

β -澱粉樣蛋白栓塊的生成和 tau 過度磷酸化是阿爾茨海默病的兩個關鍵特徵。 β -澱粉樣蛋白是一種調節突觸的可塑性和其正常活動的蛋白質。然而，隨著阿爾茨海默病的進一步惡化，過多的 β -澱粉樣蛋白會：

- 1) 形成填滿細胞外空間並影響神經元形態的栓塊，
- 2) 啟動細胞通路而導致突觸的萎縮，以及
- 3) 觸發 tau 過度磷酸化和錯誤折迭。



Tau 蛋白 是一種調節細胞器沿微管運動的蛋白質。然而，tau 蛋白 的過度磷酸化會導致細胞萎縮和纏結的形成（首先在軸突中，然後在樹突中）。澱粉樣蛋白- β 和 tau 蛋白 過度磷酸化後的交互作用會導致在阿爾茨海默病中觀察到的認知障礙。本概要簡述這兩種機制如何相互作用，并特別闡明了腸道菌群失調和谷氨酸興奮性毒性在引發它們病變所扮演的角色。指導大綱的數字與下圖中的單元格編號相關。



本概要分成以下五部分：

- 腸道谷氨酸代謝效率的下降導致澱粉樣蛋白- β 的過度反應 (overexpression)
- 澱粉樣蛋白- β 的過度反應導致 tau 蛋白 進入毒性狀態
- Tau 蛋白和澱粉樣蛋白- β 相互影響造成惡性循環
- 澱粉樣蛋白- β 的增生和 tau 蛋白的毒性加強，最終導致澱粉樣蛋白- β 在細胞外空間和 tau 蛋白在軸突中產生病理作用
- 這兩種病變都會導致神經傳遞的喪失，臨床上的表現為認知障礙

A. 腸道谷氨酸代謝效率的下降導致 β 澱粉樣蛋白的過度反應

1) 阿爾茨海默病患者的腸道中生態失調

- “我們的數據表明，阿爾茨海默病患者糞便微生物群細菌的多樣性和分類組成顯著減少。” (Ling, et al., 2021)。



b) 腸道菌群失調與谷氨酸興奮性毒性有何關係？

由于腸道細菌可以改變氨基酸的生物利用度 (Neis、Dejong 和 Rensen, 2015 年)，常駐腸道細菌菌群失調或被破壞會導致膳食谷氨酸代謝異常。(Neis, Dejong, & Rensen, 2015)。

2) 血中谷氨酸超量。

膳食谷氨酸的異常代謝可導致血中谷氨酸吸收增加。因此，在阿爾茨海默病患者中常觀察到血漿中谷氨酸超量的現象。(Miulli, Norwell, & Schwartz, 1993)

3) 超量的血中谷氨酸如何進入大腦？

由于血腦屏障可防止腦外代謝物滲入大腦，因此血漿中谷氨酸必須在血腦屏障被破壞或通過替代途徑滲入後才能產生神經元谷氨酸興奮性毒性，這種現象在漸凍人病中很常見。有趣的是，血腦屏障已經被觀察到在幾種神經系統疾病中均受到損傷，這包括漸凍人病、阿爾茨海默病、帕金森病和亨廷頓病 (Kakaroubas、Brennan、Keon 和 Saksena, 2019 年)。

4) 阿爾茨海默病患者的腦細胞外和腦脊液中的谷氨酸超量

- a) “阿爾茨海默病的特徵是細胞外谷氨酸的興奮毒性水平以及可溶性 β -澱粉樣蛋白和過度磷酸化 tau 蛋白的積累導致神經元細胞死亡” (Findley, Bartke, Hascup, & Hascup, 2019)
- b) “阿爾茨海默病患者的平均腦脊液谷氨酸含量明顯高于健康對照組和腦積水患者 ($F = 50.8$, $p < 0.0001$)” (Madeira, et al., 2018)

5) 細胞外谷氨酸啟動 N-甲基-D-天冬氨酸受體并引起鈣內流

谷氨酸是一種神經遞質，可刺激多種突觸後受體，其中一種是 N-甲基-D-天冬氨酸受體。N-甲基-D-天冬氨酸受體通常有利于記憶的形成和突觸的長期可塑性。但是，這取決于 N-甲基-D-天冬氨酸受體的位置。突觸外的 N-甲基-D-天冬氨酸受體的啟動被證明有興奮毒性的作用。突觸外 N-甲基-D-天冬氨酸受體啟動的兩個下游效應是： β -澱粉樣蛋白的生成 (Pearson & Peers, 2006) (Liu, et al., 2010) 和 tau 蛋白的過度磷酸化。(Chohan & Iqbal, 2006)。

6) N-甲基-D-天冬氨酸受體 啟動導致 β -澱粉樣蛋白的生成增加

斯坦巴赫等人表明 N-甲基-D-天冬氨酸受體的啟動，過度調節 (upregulate) 了 β -澱粉樣蛋白前體 (APP) 的產生。除了過度調節 β -澱粉樣蛋白前體外，N-甲基-D-天冬氨酸受體的啟動還抑制了 α -分泌酶，從而促進 β -澱粉樣蛋白的生成超過其他肽類。(Pearson & Peers, 2006)

B. β -澱粉樣蛋白的過度表達導致 tau 蛋白進入毒性狀態

在正常情況下：



- a) β -澱粉樣蛋白抑制過度的突觸活動，實際上是有抑制興奮性毒性的保護作用。
(Pearson & Peers, 2006) β -澱粉樣蛋白也在突觸可塑性中發揮作用 (Spires-Jones & Hyman, 2014)
- b) Tau 蛋白 是一種穩定微管徑道的蛋白質，主要分布于神經元的軸突中。細胞器沿微管徑道的移動受驅動蛋白和動力蛋白的控制，驅動蛋白引導正端方向向細胞外圍移動，動力蛋白引導負端方向向細胞核內移動。驅動蛋白和動力蛋白的移動力通常依賴 tau 蛋白的磷酸化，這些精細的平衡由激酶和磷酸酶濃度決定。
- 7) 然而，在 β -澱粉樣蛋白過多的情況下， β -澱粉樣蛋白的低聚體會引發 tau 蛋白的病理變化
- “ β -澱粉樣蛋白在阿爾茨海默病的病理機制中處於 tau 蛋白的上游，並引發 tau 蛋白從正常狀態轉變為有毒狀態……” (Bloom, 2014)
- β -澱粉樣蛋白的低聚體中的二聚體針對性的與朊病毒蛋白 PrPC 結合並啟動 Fyn，進而引發 tau 蛋白迷亂的錯誤分類和過度磷酸化. (Larson, et al., 2012)

C. Tau 蛋白和 β -澱粉樣蛋白相互影響形成惡性循環

- a) “ β -澱粉樣蛋白在阿爾茨海默病發病機制中處於 tau 蛋白的上游，並觸發 tau 蛋白從正常狀態轉變為有毒狀態，但也有證據表明，有毒的 tau 蛋白通過反饋回路增強 β -澱粉樣蛋白的毒性。” (Bloom, 2014)
- b) 圖 2、3 和 4 描繪了 tau 蛋白和澱粉樣蛋白- β 之間的相互作用。

D. 澱粉樣蛋白- β 的增加和 tau 蛋白的毒性的加強最終導致澱粉樣蛋白- β 在細胞外空間和 tau 蛋白在軸突中的病理作用

β -澱粉樣蛋白

- 8) β -澱粉樣蛋白在細胞外液中積累
細胞外液中 β -澱粉樣蛋白的積累可產生兩種影響：1) 對神經元形態的外部影響和 2) 對突觸功能失調的內部影響。
- 9) 一、不溶性 β -澱粉樣蛋白對神經元形態的外部影響（細胞外液中的 β -澱粉樣蛋白栓塊）
- a) β -澱粉樣蛋白前體的過量反應 (Overexpression) 可導致 β -澱粉樣蛋白栓塊在 24 小時內形成。這可能導致神經樹突在幾天後彎曲和萎縮 (Spires-Jones & Hyman, 2014)。
- b) β -澱粉樣蛋白栓塊導致神經元樹突表現出腫脹和營養不良的形態，並破壞通常相當筆直的軸突和樹突徑迹 (Spires-Jones & Hyman, 2014)。
- 10) through 12) 其次、可溶性 β -澱粉樣蛋白的內部影響。



- a) 可溶性 β -澱粉樣蛋白通過含有 NR2B 的 N-甲基-D-天冬氨酸受體的誘導，迅速引發突觸後蛋白的分裂 (degradation) 并減低突觸功能的穩定性” (Liu, et al., 2010)。
- b) 可溶性 β -澱粉樣蛋白 \rightarrow 含有 NR2B 的 N-甲基-D-天冬氨酸受體被過度啟動 \rightarrow 鈣離子增加 \rightarrow 鈣蛋白酶被啟動 \rightarrow 鈣蛋白酶分解 caspase-8 和 caspase-3 并通過 PSD-95 的蛋白水解酶分解和雕亡受體徑迹的生化分子 (pathway molecules) 的募集造成突觸解體。 (Liu, et al., 2010)
- c) 我們發現可溶性 β -澱粉樣蛋白通過同時抑制 NR2A 和啟動 NR2B 來引發突觸的功能失調 [不是突觸喪失]，這與先前的證明一致，即神經元細胞的存活和死亡分別由含有 NR2A 和 NR2B 的 N-甲基-D-天冬氨酸受體介導 (mediated)。 (Liu, et al., 2010)

Tau 蛋白過度磷酸化影響軸突和樹突的結構

13) 驅動蛋白 (kinesin) 對微管的親和力降低

在正常情況下，tau 蛋白 是一種穩定微管徑道的蛋白質，主要分布在神經元的軸突中。驅動蛋白 (kinesin) 和動力蛋白 (dynein) 的主要功能是控制細胞器 (organelles) 沿微管內徑道的移動方向，驅動蛋白控制正端方向向細胞外圍移動，動力蛋白控制負端方向向細胞內核移動。驅動蛋白和動力蛋白的控制能力通常取決於 tau 蛋白 的磷酸化，這取決於激酶和磷酸酶濃度的精密平衡。然而，在這種平衡被破壞的情況下，會發生 tau 蛋白過度磷酸化。tau 蛋白的過度磷酸化降低了驅動蛋白對微管的親和力，從而影響其控制向正端方向移動的能力。

14) 細胞萎縮和纏結

- a) 這導致細胞內小器官 (organelles) 和囊泡聚集在細胞核周圍，這不可避免地導致細胞收縮。 (Ebner, et al., 1998)
- b) tau 蛋白 的異常磷酸化也會導致神經原纖維纏結，這是阿爾茨海默病的特徵。 (Chohan & Iqbal, 2006)

E. 這兩類病變都會導致神經元傳遞功能的喪失，并在臨床上表現為認知障礙

- 15) β -澱粉樣蛋白和 tau 蛋白病變都會導致神經系統退化和認知障礙。 (Spires-Jones & Hyman, 2014)

β -澱粉樣蛋白 (來自 #12)

- a) ” (Harrington, et al., 2017) 2017 年的一項研究測量了認知能力正常的老年人 (n=335) 超過 72 個月的認知能力。在低 ($A\beta^-$) 水平和高 ($A\beta^+$) 水平的人之間進行認知能力比較。他們發現 “與 $A\beta^-$ 組相比， $A\beta^+$ 組基本上沒有表現出認知障礙，但在 72 個月內語言學習、情景記憶和注意力很明顯的下降。 (Harrington, et al., 2017)



- b) 這些觀察結果表明，隨著時間的推移， β -澱粉樣蛋白可能在早期阿爾茨海默病的認知失調中扮演重要角色。

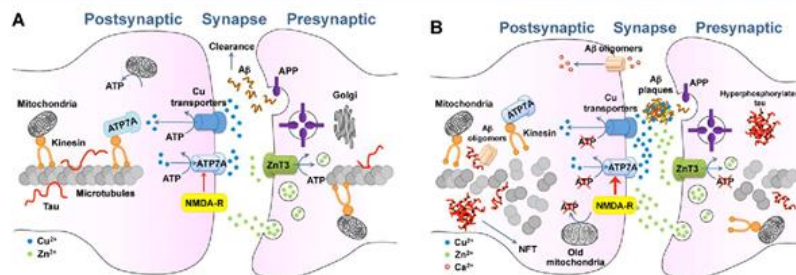
Tau 蛋白 (來自#14)

- a) “摘除 tau 基因的 APP/PS1 小鼠不僅可以防止記憶障礙，還可以防止突觸丟失、神經元丟失和過早死亡。” (Bloom, 2014)

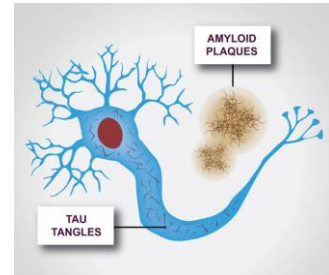
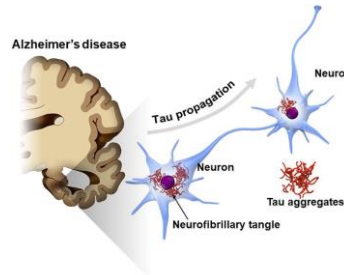
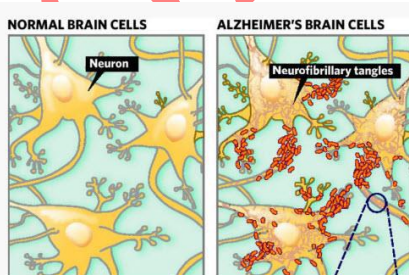
評論：

有效的阿爾茨海默病治療需要以下步驟：

1. 通過恢復谷氨酸代謝細菌和限制膳食谷氨酸的攝入來降低谷氨酸興奮性毒性。
2. 使 N-甲基-D-天冬氨酸受體 (NMDAR) 的突觸功能因降低谷氨酸興奮性毒性而正常化，從而阻止 β -類澱粉蛋白前體 (APP) 的產生和 tau 蛋白的過度磷酸化，以此有效阻斷阿爾茨海默病的惡化或避免阿爾茨海默病的發生。
3. 溶解可溶性 β -類澱粉蛋白 (單體和寡聚體 Amyloid β monomer and Oligomer) 以防止過量的可溶性 β -類澱粉蛋白啟動含有 NR2B 的 N-甲基-D-天冬氨酸受體，從而避免突觸後蛋白分裂後所造成的認知障礙問題。
4. 在整個大腦中溶解不溶性 β -類澱粉蛋白 (原纖維-Fibril 和類澱粉蛋白栓塊-A β plaque)，從而避免其進一步惡化成老年癡呆症。



5. 阻止 tau 蛋白過度增生，防止其變成有毒狀態，進而演變成 tau 蛋白纏結。



6. 神經元軸突，突觸和樹突的再生，從而恢復正常突觸功能。
7. 改善神經元的傳遞效率以恢復原有的認知功能。



參考圖：

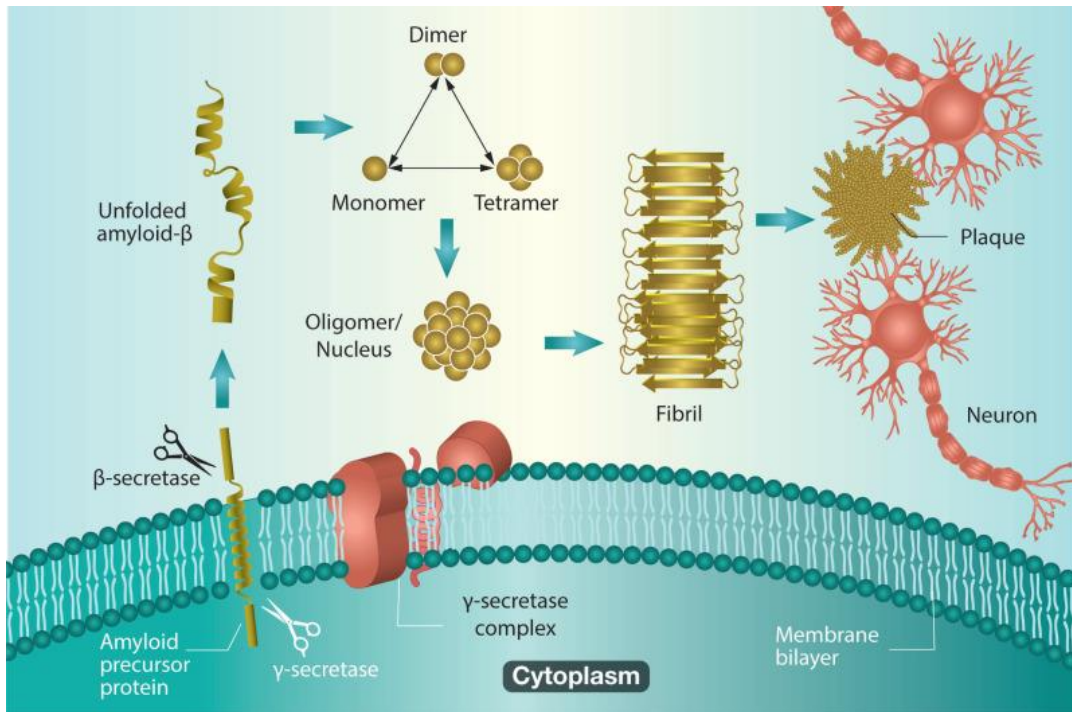


圖 1: β -澱粉樣蛋白的形成

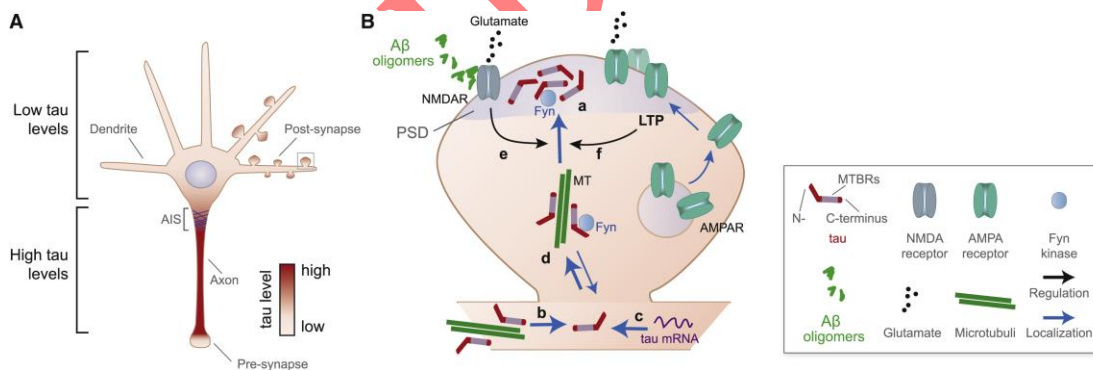


圖 2: tau 蛋白 和澱粉樣蛋白- β 低聚體之間通過 Fyn 的相互作用

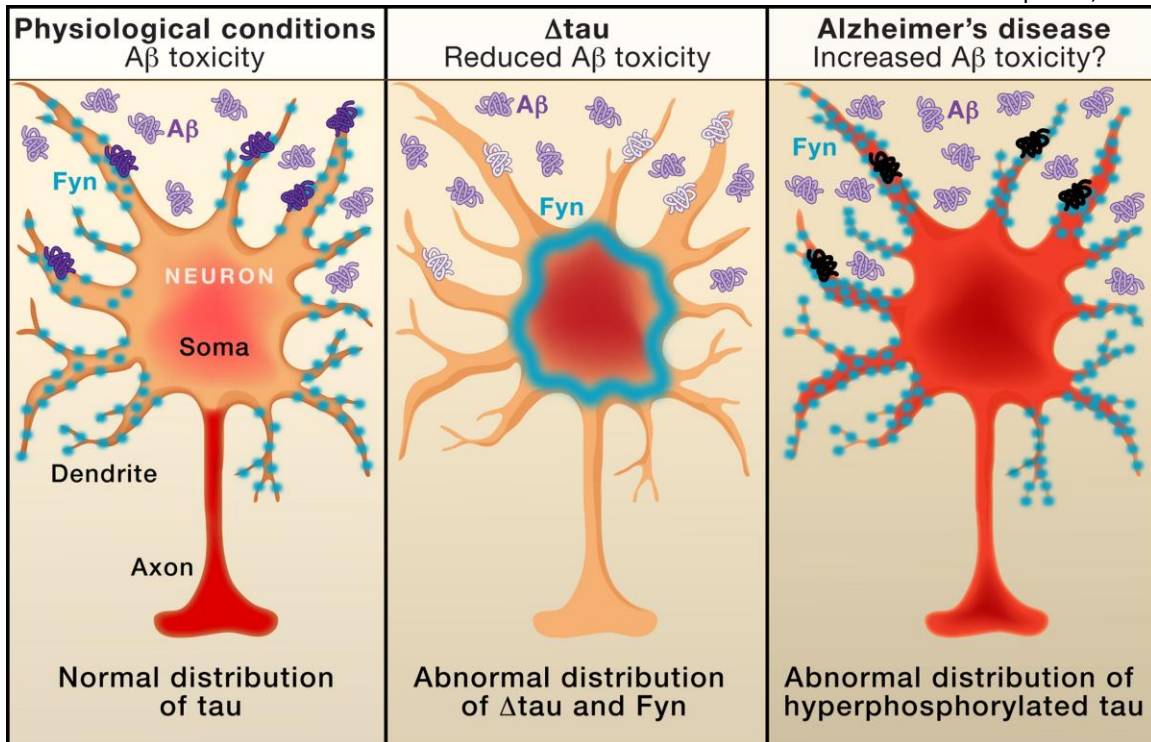


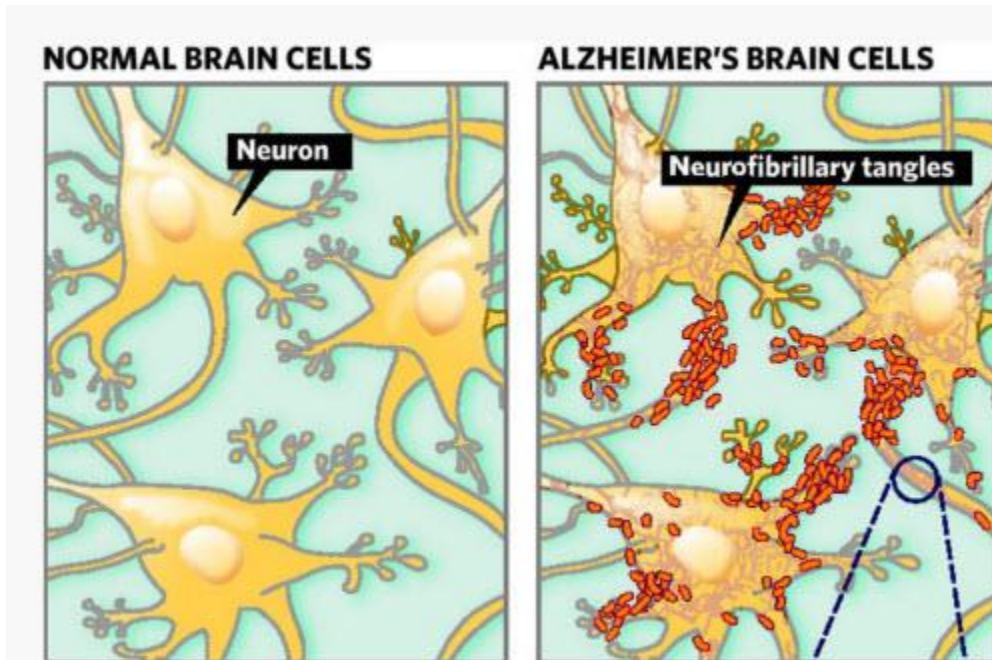
圖 3: tau 蛋白、β-澱粉樣蛋白和 Fyn 從正常到病變狀態下的分布

Table. Tau-Dependent Effects of Aβ

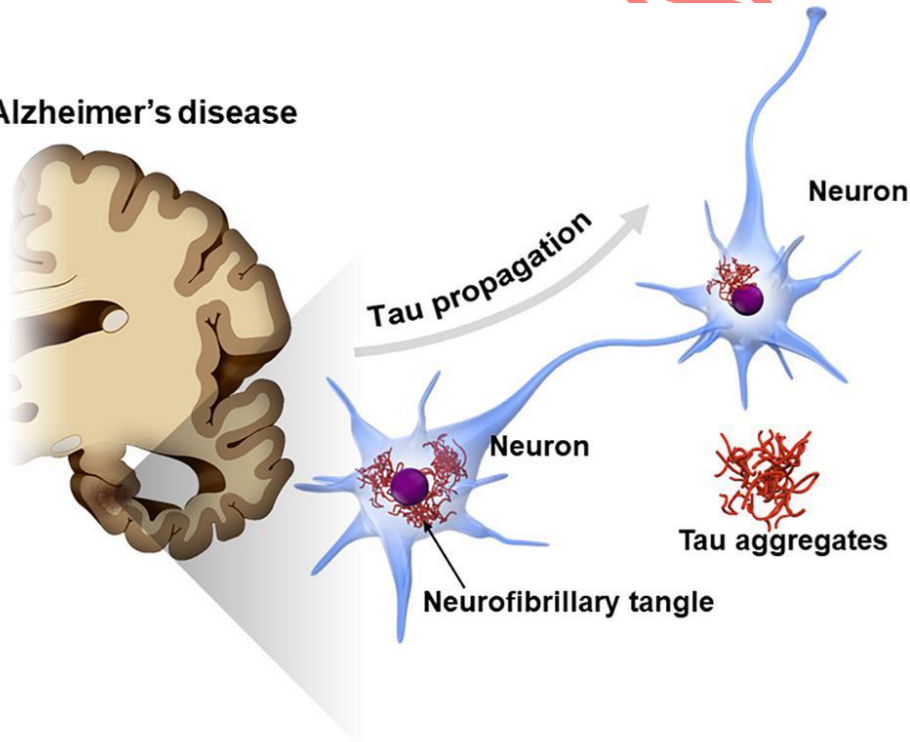
| Study | System | Summary of Main Results |
|---|-------------|--|
| Götz et al, ⁵ 2001 | Mouse | Tangle formation accelerated by injection of Aβ fibrils into the brain |
| Lewis et al, ⁶ 2001 and Hurtado et al, ⁷ 2010 | Mouse | Mutant APP expression accelerates tangle formation by mutant tau |
| Roberson 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.

圖 4: 顯示澱粉樣蛋白-β 對 tau 蛋白 的依賴性的研究。摘自 (Bloom, 2014)。



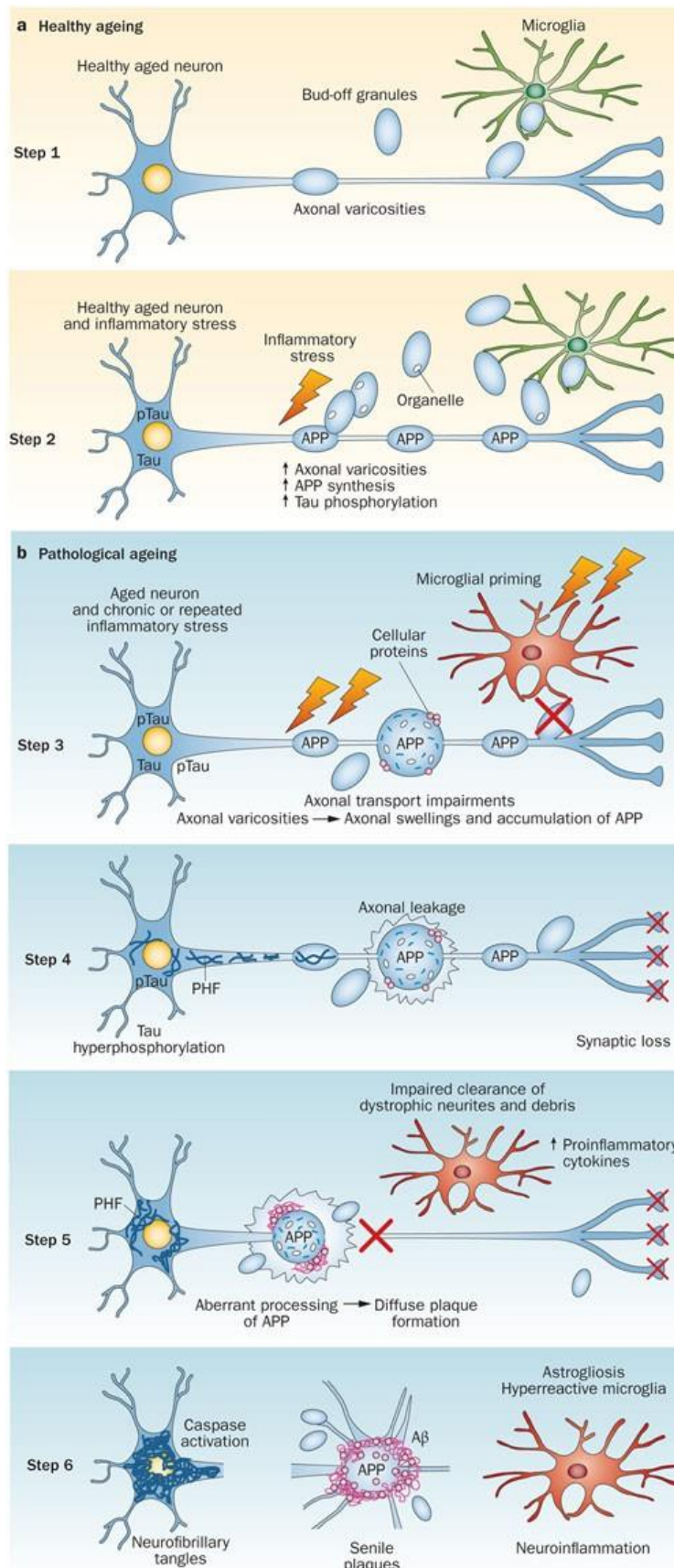
Alzheimer's disease

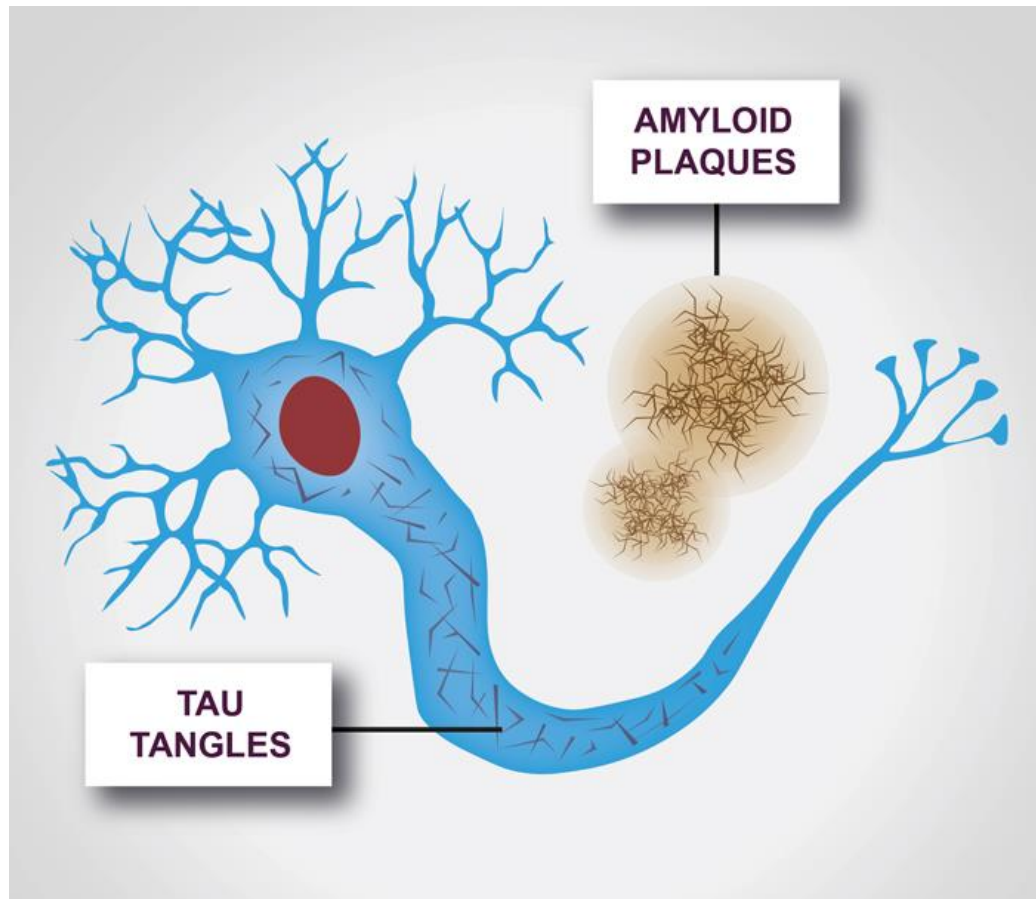


re

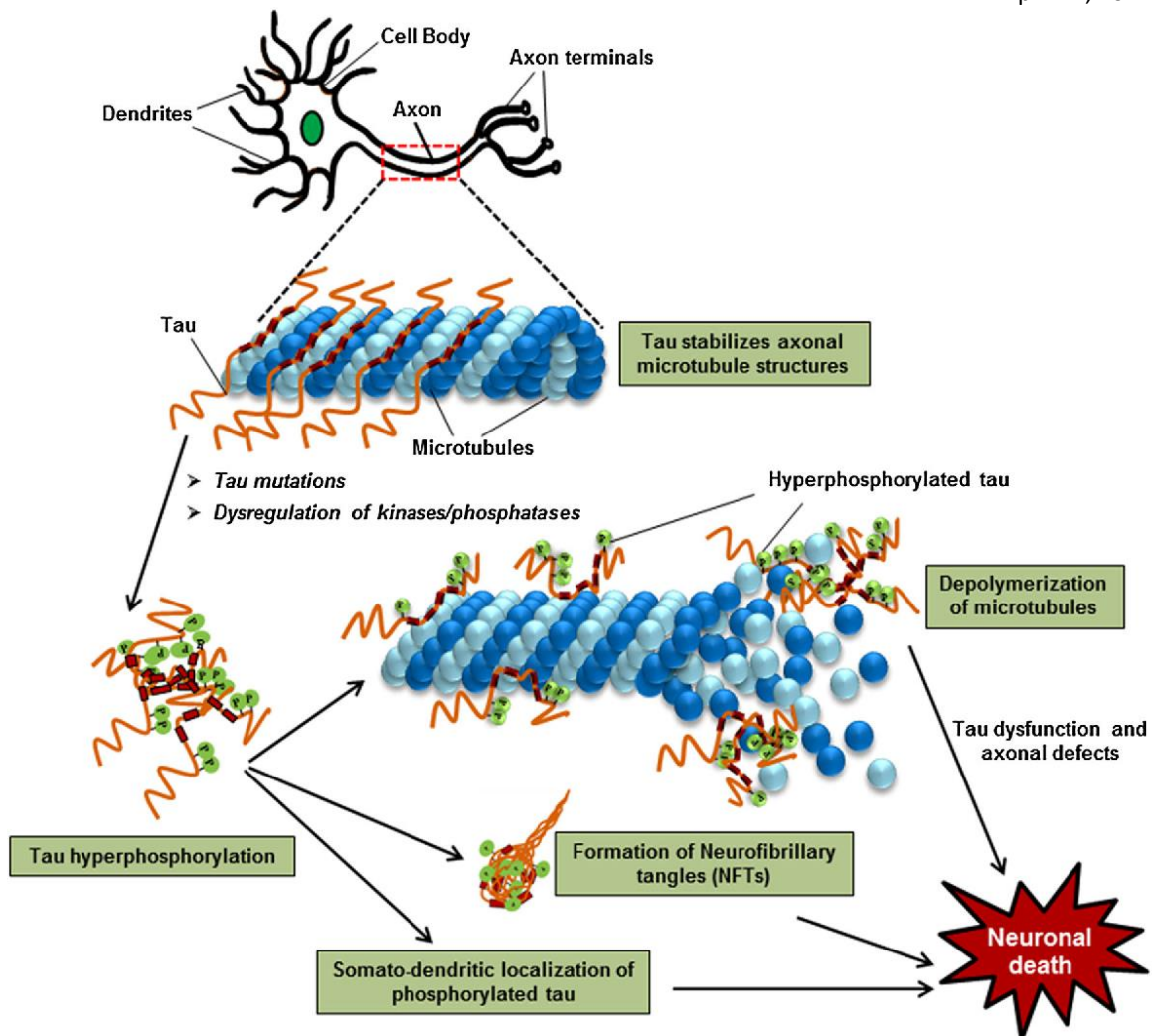


April 17, 2022





CONFIDENTIAL



References

- 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.