

アルツハイマー病：ベッドサイドからベンチへ

道 川 誠

IRYO Vol. 60 No. 12 (752-759) 2006

要 旨

アルツハイマー病は、記憶・記憶、思考、判断力の低下などの認知機能障害を中核病態とする神経変性疾患である。高齢社会に突入したわが国では、その患者数は増大しつつあり、予防・治療法の開発が急がれている。アルツハイマー病の病理学的特徴は、アミロイドの沈着と神経原線維変化形成であるが、近年、原因遺伝子の同定とその機能解析が進み、加齢や遺伝子変異にともなって脳内に沈着するアミロイドβ-蛋白が引き金となって神経原線維変化（タウ病変）、神経細胞脱落を引きおこし、やがて認知症を引きおこすのではないかと（アミロイドカスケード仮説）と考えられるに至っており、この考え方に基づいた治療法の開発が複数試みられている。

キーワード アルツハイマー病、アミロイドカスケード仮説

はじめに

1906年にドイツの精神科医である Alois Alzheimer がアルツハイマー病患者の第一例を報告したのは100年前のことである。その後、主に臨床病理学的な研究が行われてきたが、病気のおこる原因やメカニズムを明らかにすることはできなかった。しかし、約20年くらい前に、生化学的な解析によって病理的特徴である老人斑ならびに神経原線維変化を形成する主要な蛋白質が同定されて以降、アルツハイマー病の研究の進歩は速度を増した。その後、分子生物学的手法の導入も加わって、分子メカニズムの解明は加速度的に進み、科学的に明らかにされた事実に基づいた治療法の開発研究が可能になった。その成果の1つは、ドネベジルなどのコリンエステラーゼ阻害薬の開発である。この薬剤は根本的な治

療法ではないが、アルツハイマー病の進行抑制にある一定の効果があるとされる。また、現在は副作用のために一時中止となっているもののワクチン療法など臨床試験の段階まで進んだものもある。この他にも、いくつかの有力な試みがなされており、動物モデルを用いた研究（前臨床試験）では期待される結果を生んでいる。遠くない将来に、副作用がなくかつ真に有効な治療法あるいは予防法の開発が複数なされることが期待されている。

アルツハイマー病克服に注目が集まるようになったのは、そう古い話ではない。おそらく1972年に発表された有吉佐和子の小説「恍惚の人」がアルツハイマー病を広く社会に知らせたものであったように思う。この小説は、来るべき高齢化社会を見通して、長寿社会の影の部分の鋭い問題意識で描いた作品であり、当時の人々に与えたインパクトは大きな

国立長寿医療センター研究所 アルツハイマー病研究部

別刷請求先：道川 誠 国立長寿医療センター研究所 アルツハイマー病研究部

〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾36-3

（平成18年5月31日受付，平成18年9月21日受理）

Alzheimer's disease: From bed to bench Makoto Michikawa

Key Words: Alzheimer's disease, amyloid cascade hypothesis

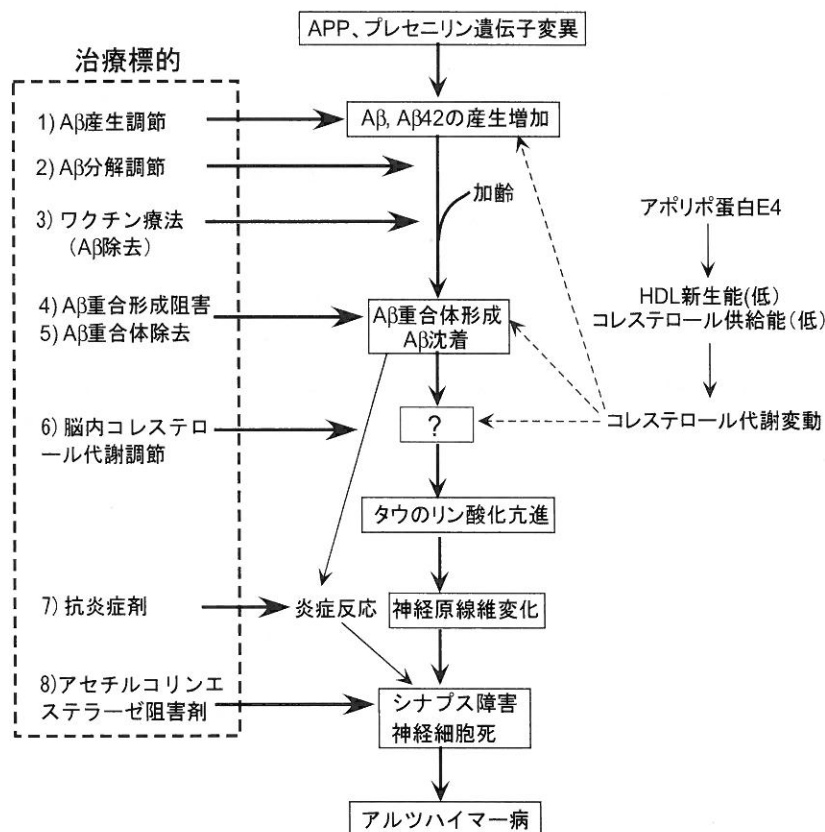


図1 アミロイドカスケード仮説と治療戦略

った。しかし、当時の行政機関や社会全体がアルツハイマー病や認知症を現在ほど差し迫った問題として考えていたわけではなかった。そのためには経済の発展ならびに社会の成熟に並行して医療・公衆衛生が高度に発達・整備され、高齢者の割合があるレベルを超える高齢社会の到来が現実味を帯びる必要があったのである。現在、わが国の認知症患者数は160万人ともいわれ、20年後には300万人に達するとも予測されており、その克服はまさしく国家的な課題となっている。ゆえに、アルツハイマー病研究とその克服への挑戦は、人間を人間たらしめている知的能力の喪失という衝撃と不利益を乗り越える戦いであると同時に、介護を含めた社会の医療・福祉体制の整備や高齢者・認知症患者を社会としてどのように受け入れていくのかといったすぐれた社会的な要素を併せ持つ挑戦であるといえる。こうした多方面にわたるアルツハイマー病克服戦略の中で、当研究部では、疾患の原因療法の開発に限った研究を行っている。以下に当研究部の行っている研究内容を含めてアルツハイマー病の予防・治療法開発のための基本的な戦略と現状、および今後の展望について述べたい。

アルツハイマー病治療法開発の基本的な考え方

アミロイドカスケード仮説

アルツハイマー病発症の分子機構を説明する考え方として、アミロイドカスケード仮説がある(図1)。アミノ酸数で40あるいは42個のアミロイドβ蛋白(Aβ)の凝集・沈着が、神経原線維変化、神経細胞脱落へと続く一連の病的カスケードの引き金となりアルツハイマー病を発症させるという考え方である。Alzheimerが最初の報告例で見出した病理学的特徴は、老人斑ならびに神経原線維変化の形成であったが、老人斑ならびに神経原線維変化の主成分がそれぞれAβとリン酸化タウ蛋白であるとの発見によってアルツハイマー病研究は大きな進歩を遂げた。このうちAβの沈着が最も上流に位置する病理変化と考えるのがアミロイドカスケード仮説である。その根拠として、(1)脳においてAβの蓄積は、最も早い病理学的変化であり、神経原線維変化や神経細胞脱落に先行すること、(2)最初に蓄積するAβ分子種は凝集性の高いアミノ酸42個からなるAβ42であること、(3)家族性アルツハイマー病の原因遺伝子であるAPP、プレセニリン1,2における多くの変異は、

ほとんどすべてが A β , とくに A β 42 の産生を亢進させること, (4) 危険因子である apoE4 遺伝子型を持つヒトの脳内では A β 蓄積が促進していること, (5) 培養系や動物実験で A β による神経細胞毒性やタウ蛋白のリン酸化亢進が引き起こされること, などの理由が挙げられる. 図 1 に示したように, A β は生理的条件下で産生・分泌されていることがわかっている. 最近の考え方では, 毒性の主体は単体の A β や線維化した A β ではなく重合体を形成した A β であるとされる¹¹²⁾. この重合体 A β が細胞へ何らかの作用を及ぼし, それがタウ蛋白のリン酸化亢進を含む細胞変性過程を促進させ, やがて認知症発症に至ると考えられている. このカスケードに随伴する現象として炎症反応やコレステロールの関与などが考えられている. このカスケードのどこに介入しても予防・治療法の開発は可能であると考えることができ, 治療標的の定める際の基盤となっている. 図 1 の左に破線で記載した項目は, 現在行われている治療法開発のアミロイドカスケードに対する作用点であり, 多くのアプローチがなされてることがわかる.

臨床で使われている薬剤

(1) 塩酸ドネペジル

アミロイドカスケードの下流に位置する現象に, シナプスの機能障害, 数の減少が知られている. アルツハイマー病では, マイネルト基底核から大脳皮質や海馬へ投射するアセチルコリン系神経細胞の障害が強いとされるが, ここを標的に開発されたのが, 塩酸ドネペシルである. すなわちアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり, 神経伝達物質であるアセチルコリンの加水分解を抑えることでシナプス間隙のアセチルコリン濃度を高めシナプス伝達効率を高めることを期待して開発された. アリセプトは, わが国で開発され, また唯一認可されているアルツハイマー病治療薬である. アセチルコリン作動性ニューロンを十分に残していることが前提となるため, 軽症から中程度のアルツハイマー病患者が対象とされている. しかし, 高度に進行した例にも効果があるとする報告もある. 残念ながらアルツハイマー病の根本的な治療薬ではなく, また認知機能改善効果というよりも, 症状の進行を抑制する効果と考えられている. この他に, わが国では認可されていないが, アセチルコリンエステラーゼ阻害剤のタクリン, ガランタミンなどが海外で認可されている. アセチ

ルコリン分解に影響するため, 循環器や消化器をはじめ脳神経系などに副作用を惹起する可能性があり投与には注意が必要である.

(2) 漢方薬

●アルツハイマー病治療薬としての加味温胆湯および八味地黄丸

漢方薬の中に, アセチルコリン系神経細胞の機能改善を標的にしたものとして加味温胆湯がある. この薬は, 不眠や神経症の治療薬として使用されているが, アセチルコリン合成酵素の発現を転写レベルで増加させることが明らかになった. 東北大学の荒井らによれば, アルツハイマー病の入院患者男女 20 人に加味温胆湯を 5-13 カ月投与した結果, 副作用の出現はなく, 著効例が 2 例, 有効例は 5 例であり, 著効・有効と判断された症例は, 情動面で自発性・注意力などの改善がみられ, アルツハイマー患者の易怒性, 切迫感, 焦燥感に有効であったと報告されている. また, 加味温胆湯とドネペジルの併用では, 脳血流の増加および認知機能の大幅な改善が認められている. 一方, 八味地黄丸のプラセボを用いた二重盲検比較試験では, 投与 8 週間後で認知機能, 身体機能とも一過性に改善することを報告している. 加味温胆湯や八味地黄丸は, アルツハイマー病に対する治療薬選択肢の幅を広げ, アセチルコリン分解酵素阻害薬との間で相互補完的役割を果たせるものと期待される.

開発中の薬剤

次に, 現在開発中ではあるが, アルツハイマー病の原因療法として動物モデルで有効性が確認され, 臨床応用への可能性のあるものを以下に紹介したい.

(1) A β 産生・分泌調節

アミロイドカスケードの様々な点に介入する療法の開発が行われているが, 最も上流に位置するのは, A β の産生制御である. この観点からの治療法はまだ確立されていないが, 最も研究が集中して行われていた分野であり, その知見の集積から治療法確立に向けた試みがなされている. APP と呼ばれる A β の前駆体蛋白質から, β と γ セクレターゼによって切断されて A β が切り出される. したがって, この切断を調節できれば A β の産生を下げ A β に源を発するアミロイドカスケードの発動を抑制しアルツ

ハイマー病病理出現を抑止できると考えられる³⁾。この点からの薬剤開発は、 β セクレターゼ阻害薬ならびに γ セクレターゼ阻害剤の開発が行われている。問題は、これらの酵素の基質がAPP以外にも複数存在するために、それらの代謝にも影響を及ぼし、様々な副作用を惹起してしまうことである。この問題の克服には、APP切断のみを選択的に抑制する薬剤の開発をいかに行うかが課題となっており、それに向けた研究もなされている⁴⁾⁵⁾。

(2) $A\beta$ 分解療法

$A\beta$ を分解する酵素が脳内に複数存在することがわかってきた。代表的なものでは、インスリン分解酵素⁶⁾やネプリライシン⁷⁾⁸⁾がある。ネプリライシンはわが国で同定された $A\beta$ 分解酵素であり、加齢で発現量が低下すること、孤発性アルツハイマー病患者で低値であること、 $A\beta$ 沈着マウスにネプリライシンを過剰発現させると沈着軽減することなどが明らかになり、この酵素の活性賦活化が治療標的となっている。最近、ソマトスタチンがネプリライシンの活性を増強させることが明らかになった。ソマトスタチンは成長ホルモンの分泌抑制因子として知られている神経ペプチドであり、今後ソマトスタチンの受容体に対するアゴニストの開発によってアルツハイマー病の予防・治療法の開発が期待されている。当研究部でも $A\beta$ を分解に重要な働きをする別の酵素を同定しており、その活性を調節することでアルツハイマー病の進行抑制ならびに治療法の開発を目指した研究を行っている。

(3) $A\beta$ ワクチン療法

いったんできてしまった $A\beta$ を取り除こうとする試みとして、いわゆる“ワクチン療法”がある。これには $A\beta$ を免疫する能動免疫と、あらかじめ作成した抗 $A\beta$ 抗体を脳内（あるいは血中）に投与し、脳内 $A\beta$ を除去する受動免疫がある。 $A\beta$ ワクチン療法は、 $A\beta_{42}$ ペプチドをAPPトランスジェニックマウスに免疫し、脳内アミロイド沈着が減少したとする報告から始まった⁹⁾。その後、アルツハイマー病患者への臨床試験が行われたが、経過中に副作用（髄膜脳炎が約6%に出現）を惹起させたため中止となっている¹⁰⁾。しかし、ワクチン療法を受けた患者の中で副作用のなかった症例では、認知症の改善傾向を維持しているとのことであり、アルツハイマー病治療法として最も有効性が期待されるものの1

つと考えられている。現在、副作用の克服に様々な試みがなされている。たとえば、当研究所・血管性認知症研究部の原室長らは、腸管免疫・鼻粘膜免疫法を試みている¹¹⁾。この方法では、臨床治験の副作用の本態であると考えられるTh1タイプのT細胞性免疫反応がおこりにくいため脳炎の発症が抑制されるのではないかと期待されている。実際、この方法の有効性はすでにマウスならびにサルを用いた実験で確認されているようであり、臨床試験での効果が期待されている。

(4) $A\beta$ の重合・凝集抑制ならびに除去

上述したように、最近の研究から重合体あるいは凝集体を形成した $A\beta$ が毒性を発揮すると考えられるようになってきた。そのため、重合体形成阻害が予防・治療法の標的となっている。カナダのGeorge-Hyslopらは、 $A\beta$ 凝集を阻止する新規小分子を同定し、その経口投与によりマウス脳内では $A\beta$ 沈着が抑制され認知機能が改善することを見出している。こうした分子は、複数存在すると考えられることから、より副作用がなく経口投与ができるものを見出せれば、優れた予防・治療薬になる可能性がある。また、受動免疫の考え方から、当研究部でも松原らは、重合体 $A\beta$ を選択的に認識する抗重合体 $A\beta$ 抗体を作成し、それを脳内に送り込む治療法などの開発を行っている。また、当研究所副所長の柳澤らは、重合の起始点メカニズムの研究から、GM1ガングリオシドと結合した $A\beta$ が重合形成の“種”になることを明らかにし、“種”を標的にした特異抗体を作成して重合抑制法の開発を行っている。

(5) コレステロール代謝調節

スタチンの服用者は多い。スタチン服用者では、非服用者あるいは他の薬剤の服用者に比べてアルツハイマー病発症率の有意な低下がみられるという報告¹²⁾¹³⁾がなされ、大きな関心を呼んだ。スタチンのアルツハイマー病予防効果の分子機構として、細胞内および細胞膜コレステロール量を減少させると $A\beta$ を切り出す酵素活性に影響を与え、その産生量が低下するためであると説明された¹⁴⁾¹⁵⁾。しかし、これに対しいくつかの疑問点も出されている。たとえば、臨床で使われるスタチン量で十分な髄液移行後の濃度が確保されるかという疑問であり、実際にスタチンの常用量では髄液コレステロール値を下げるものの $A\beta$ 産生には影響しないとする報告¹⁶⁾¹⁷⁾が

ある。またその後のコホート研究では、スタチン服用群とプラセボ服用群間での認知症発症には有意差はみられなかったという結果¹⁸⁾¹⁹⁾が出ている。また、メカニズムに関する研究でも、スタチンを投与し細胞内コレステロールを軽度(20-30%程度)減少させるとAβ産生量を増加させるとする報告²⁰⁾がなされており、再考が必要となっている。

おそらくこうした混乱の原因の1つは、体循環系と中枢神経系におけるコレステロール代謝の関係および、コレステロール代謝変動とアルツハイマー病病理発現との関係が未解決であることに起因しているのであると思われる。高コレステロール血症が危険因子として働くことやスタチンの発症率低下に対する有用性が本当だとしても、それがなぜ脳内の出来事であるアルツハイマー病発症に関与するのか、十分な説明なしに話題だけが先行したきらいがある。筆者は、これらは動脈硬化などを通して脳内循環の低下、脳虚血などの要因を通してアルツハイマー病発症にかかわっている可能性があると考えている。脳虚血はAPP代謝やAβ代謝に影響することが知られている²¹⁾²²⁾からである。いずれにしても今後必要と思われる研究は、(i)体循環系と中枢神経系におけるコレステロール代謝の関係、(ii)脳内コレステロール代謝制御機構の解明、(iii)脳内コレステロール代謝変動とアルツハイマー病発症との関係を明らかにし、脳内コレステロール代謝調節によってアルツハイマー病の病理進行を抑制する方法を開発することであると考えられる。

コレステロール代謝とアルツハイマー病発症との関連について、筆者の意見ならびに当研究部における研究について以下に述べたい。上記に記載した高コレステロール血症の危険因子説やスタチンの発症率低下作用などは血管性要因を示している他に、脳内コレステロール代謝はアルツハイマー病に関係ないのであろうか。これについては、アルツハイマー病脳および髄液のコレステロールレベルが低下しているとする報告が複数ある²³⁾⁻²⁷⁾ことから、われわれは脳内神経細胞はむしろコレステロール不足の状態にあるのではないかと考えている。脳内にはHDLしか存在しないこと、脳内コレステロール代謝に主要な役割を担うのはApoEによって産生されるApoE-HDLであることから、HDL産生におけるApoEのアイソフォーム特異的作用を検討してきた。その結果筆者らはアストロサイトにおけるApoEによるHDL新生能はApoE2>ApoE3>ApoE4で

あること²⁸⁾²⁹⁾を見出し、ApoE3はApoE4に比しHDL新生能すなわちコレステロール供給能に優れることを明らかにした。中枢神経系内で産生されるHDL-コレステロールの神経細胞への供給が、脳外傷後の神経修復・シナプス修復あるいは脳組織修復に重要な役割を果たすことが示されている³⁰⁾³¹⁾。したがって、定常状態では差がないものの、外傷や神経障害などからの回復期にapoE依存的HDL新生とそれの供給が大きな役割を果たすと考えられ、その能力の差が疾患発症を左右する可能性があると考えられる。

加齢にともなう、あるいは病的過程の始まりとしてAβが重合体を形成すると考えられるが、筆者らは、Aβ重合体は神経細胞膜よりコレステロール、リン脂質およびGM1ガングリオシド等を引き抜き(搬出し)HDL様粒子を形成するが、この脂質-Aβ複合体はApoEによって産生させるHDL様粒子と異なり、細胞に取り込まれないこと³²⁾、またこのAβ重合体は神経細胞内コレステロール合成を抑制し、最終的にその量を減少させる働きがあることを明らかにした³³⁾。こうした作用は単体Aβにはみられなかった³⁴⁾。これらの結果は、アルツハイマー病において増加したAβ重合体が神経細胞内コレステロール代謝を変動させている可能性を示している(図2, ①)。また、筆者らは、神経細胞内コレステロール量の減少がタウ蛋白のリン酸化亢進を誘導すること³⁵⁾⁻³⁷⁾(図2, ②)、さらに神経突起伸長を障害しシナプス形成に影響すること³⁸⁾(図2, ③)を示した。さらに、最近筆者らは、細胞内コレステロール代謝の変動はミトコンドリア機能障害を引き起こすことを明らかにし、コレステロール代謝変動が細胞死へのプロセスに関与することを示した³⁹⁾⁴⁰⁾。細胞内コレステロール代謝の恒常性をApoEはHDL新生と、その神経細胞への供給によって維持していると考えられるが、すでに述べたように、ApoEのHDL形成作用がアイソフォーム依存的であり、コレステロール供給能がApoE3>ApoE4であるため(図2, ④)、ApoE4の場合はより早く代謝破綻を来たしてタウ蛋白のリン酸化亢進・シナプス可塑性維持の障害などを引き起こしアルツハイマー病発症を早めてしまうのではないかと考えられる。したがって、現在の研究標的としては、タウ蛋白のリン酸化状態の制御や神経修復・シナプス形成に重要な役割を果たすHDLの新生を調節することによって神経機能の維持を図りアルツハイマー病発症を予防・

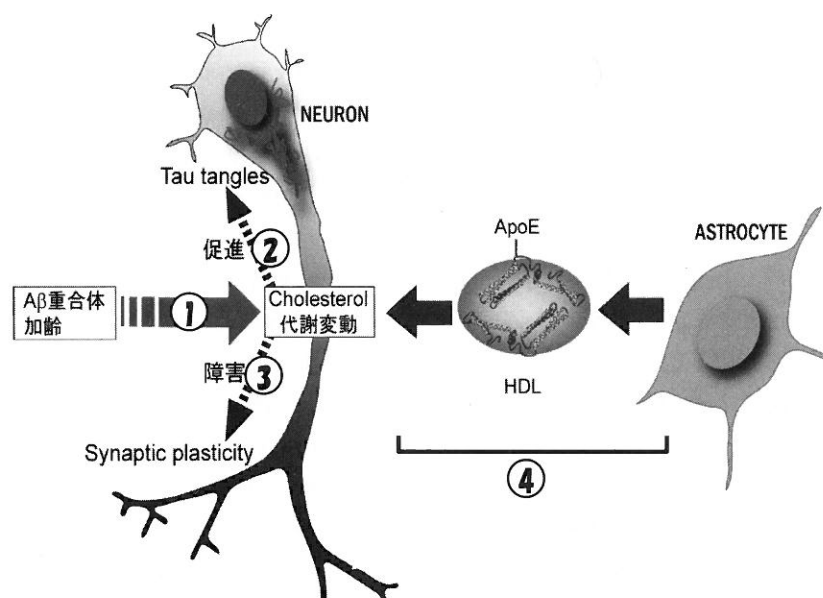


図2 コレステロール代謝変動と神経細胞変性

治療する方法の開発を目指している。なおこれらの作用の他に、脳内 HDL は Aβ と結合してそれを除去することもわかっており、脳内 HDL の新生調節法の開発は、Aβ 沈着を減少させる面からも有力な方法であると考えられる。

[文献]

- 1) Lesne S, Koh MT, Kotilinek L et al: A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. *Nature* 440 : 352-357, 2006
- 2) Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV et al: Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 416 : 535-539, 2002
- 3) Selkoe DJ: Defining molecular targets to prevent Alzheimer disease. *Arch Neurol* 62 : 192-195, 2005
- 4) Netzer WJ, Dou F, Cai D et al: Gleevec inhibits beta-amyloid production but not Notch cleavage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 : 12444-12449, 2003
- 5) Fraering PC, Ye W, LaVoie MJ et al: gamma-Secretase substrate selectivity can be modulated directly via interaction with a nucleotide-binding site. *J Biol Chem* 280 : 41987-41996, 2005
- 6) Qiu WQ, Walsh DM, Ye Z et al: Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation. *J Biol Chem* 273 : 32730-32738, 1998
- 7) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y et al: Identification of the major Abeta1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: suppression leads to biochemical and pathological deposition. *Nat Med* 6 : 143-150, 2000
- 8) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y et al: Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin. *Science* 292 : 1550-1552, 2001
- 9) Schenk D, Barbour R, Dunn W et al: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400 : 173-177, 1999
- 10) Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF et al: Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta 42 immunization. *Neurology* 61 : 46-54, 2003
- 11) Hara H, Monsonego A, Yuasa K et al: Development of a safe oral Abeta vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 6 : 483-488, 2004
- 12) Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P et al: Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 57 : 1439-1443, 2000
- 13) Jick H, Zornberg GL, Jick SS et al: Statins and the risk of dementia. *Lancet* 356 : 1627-1631, 2000

- 14) Simons M, Keller P, De Strooper B et al: Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 : 6460–6464, 1998
- 15) Fassbender K, Simons M, Bergmann C et al: Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta -amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 : 5856–5861, 2001
- 16) Tokuda T, Tamaoka A, Matsuno S et al: Plasma levels of amyloid beta proteins did not differ between subjects taking statins and those not taking statins. *Ann Neurol* 49 : 546–547, 2001
- 17) Hoglund K, Wiklund O, Vanderstichele H et al: Plasma levels of beta-amyloid(1–40), beta-amyloid(1–42), and total beta-amyloid remain unaffected in adult patients with hypercholesterolemia after treatment with statins. *Arch Neurol* 61 : 333–337, 2004
- 18) Rea TD, Breitner JC, Psaty BM et al: Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 62 : 1047–1051, 2005
- 19) Li G, Higdon R, Kukull WA et al: Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 63 : 1624–1628, 2004
- 20) Abad-Rodríguez J, Ledesma MD, Craessaerts K et al: Neuronal membrane cholesterol loss enhances amyloid peptide generation. *J Cell Biol* 167 : 953–960, 2004
- 21) Bennett SA, Pappas BA, Stevens WD et al: Cleavage of amyloid precursor protein elicited by chronic cerebral hypoperfusion. *Neurobiol Aging* 21 : 207–214, 2000
- 22) Shibata M, Yamada S, Kumar SR et al: Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1–40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Invest* 106 : 1489–1499, 2000
- 23) Svennerholm L, Gottfries CG: Membrane lipids, selectively diminished in Alzheimer brains, suggest synapse loss as a primary event in early-onset form (type I) and demyelination in late-onset form (type II). *J Neurochem* 62 : 1039–1047, 1994
- 24) Demeester N, Castro G, Desrumaux C et al: Characterization and functional studies of lipoproteins, lipid transfer proteins, and lecithin:cholesterol acyltransferase in CSF of normal individuals and patients with Alzheimer's disease. *J Lipid Res* 41 : 963–974, 2000
- 25) Merched A, Xia Y, Visvikis S et al: Decreased high-density lipoprotein cholesterol and serum apolipoprotein AI concentrations are highly correlated with the severity of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 21 : 27–30, 2000
- 26) Roher AE, Weiss N, Kokjohn TA et al: Increased A beta peptides and reduced cholesterol and myelin proteins characterize white matter degeneration in Alzheimer's disease. *Biochemistry* 41 : 11080–11090, 2002
- 27) Molander-Melin M, Blennow K, Bogdanovic N et al: Structural membrane alterations in Alzheimer brains found to be associated with regional disease development; increased density of gangliosides GM1 and GM2 and loss of cholesterol in detergent-resistant membrane domains. *J Neurochem* 92 : 171–182, 2005
- 28) Michikawa M, Fan QW, Isobe I et al: Apolipoprotein E exhibits isoform-specific promotion of lipid efflux from astrocytes and neurons in culture. *J Neurochem* 74 : 1008–1016, 2000
- 29) Gong JS, Kobayashi M, Hayashi H et al: Apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent lipid release from astrocytes prepared from human ApoE3 and ApoE4 knock-in mice. *J Biol Chem* 277 : 29919–29926, 2002
- 30) Mauch DH, Nagler K, Schumacher S et al: CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 294 : 1354–1357, 2001
- 31) Hayashi H, Campenot RB, Vance DE et al: Glial lipoproteins stimulate axon growth of central nervous system neurons in compartmented cultures. *J Biol Chem* 279 : 14009–14015, 2004
- 32) Michikawa M, Gong JS, Fan QW et al: A novel action of Alzheimer's amyloid beta-protein (Abeta): oligomeric Abeta promotes lipid release. *J Neurosci* 21 : 7226–7235, 2001
- 33) Gong JS, Swawamura N, Zou K et al: Amyloid beta-protein affects cholesterol metabolism in cul-

- tured neurons: implications for pivotal role of cholesterol in the amyloid cascade. *J Neurosci Res* 70 : 438-446, 2002
- 34) Zou K, Gong JS, Yanagisawa K et al: A novel function of monomeric amyloid beta-protein serving as an antioxidant molecule against metal-induced oxidative damage. *J Neurosci* 22 : 4833-4841, 2002
- 35) Fan QW, Yu W, Senda T et al: Cholesterol-dependent modulation of tau phosphorylation in cultured neurons. *J Neurochem* 76 : 391-400, 2001
- 36) Sawamura N, Gong JS, Garver WS et al: Site-specific phosphorylation of tau accompanied by activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) in brains of Niemann-Pick type C mice. *J Biol Chem* 276 : 10314-10319, 2001
- 37) Sawamura N, Gong JS, Chang TY et al: Promotion of tau phosphorylation by MAP kinase Erk1/2 is accompanied by reduced cholesterol level in detergent-insoluble membrane fraction in Niemann-Pick C1-deficient cells. *J Neurochem* 84 : 1086-1096, 2003
- 38) Fan QW, Yu W, Gong JS et al: Cholesterol-dependent modulation of dendrite outgrowth and microtubule stability in cultured neurons. *J Neurochem* 80 : 178-190, 2002
- 39) Yu W, Ko M, Yanagisawa K et al: Neurodegeneration in heterozygous Niemann-Pick type C1 (NPC1) mouse: implication of heterozygous NPC1 mutations being a risk for tauopathy. *J Biol Chem* 280 : 27296-27302, 2005
- 40) Yu W, Gong JS, Ko M et al: Altered cholesterol metabolism in Niemann-Pick type C1 mouse brains affects mitochondrial function. *J Biol Chem* 280 : 11731-11739, 2005

Alzheimer's disease : From bed to bench

Makoto Michikawa

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by loss of memory and other intellectual faculties that occurs in the elderly. The extracellular deposition of amyloid β -protein ($A\beta$) and the intracellular formation of neurofibrillary tangles (NFTs), which are composed of paired helical filaments (PHF), are the diagnostic hallmarks of AD. The major component of PHF is hyperphosphorylated tau, which is a microtubule-associated protein. The accumulating evidence shown by great numbers of molecular and biochemical studies have established an amyloid cascade hypothesis, which is widely accepted idea to explain pathophysiology of AD development. That is, $A\beta$ deposition induces tau pathology and neurodegeneration, leading to dementia. Based on this idea, several approaches have been performed to prevent and inhibit this cascade.