

アルツハイマー型認知症とエンドサイトーシス異常

萩 原 真

1. はじめに

認知症は、脳の神経細胞の機能が徐々に低下して、認知機能（記憶や判断力など）に障害が生じ、日常生活に支障をきたす病気である。認知症及び軽度認知障害の有病率調査並びに将来推計に関する研究報告書によると、高齢者の約8人に1人が認知症であると推定されている¹⁾。認知症の研究は、重要な研究課題の一つであり、近年、様々な分子メカニズムが解明されている。本稿では、アルツハイマー型認知症とエンドサイトーシス（細胞内における物質取り込み機構の一種）との関連性について解説する。

2. アルツハイマー型認知症とその治療について

認知症は、アルツハイマー型認知症の他に、レビー小体型認知症、血管性認知症など原因によって分類されている²⁾。認知症の中で最も多いのはアルツハイマー型認知症である。アルツハイマー型認知症の発症には、遺伝的要因の他に、生活習慣（食事、睡眠、運動）や病気の有無（心疾患、糖尿病、肥満、歯周病など）、腸内細菌叢（腸内細菌フローラ）などが関わっている³⁻⁷⁾。

アルツハイマー型認知症は、アミロイドβというタンパク質が、脳の神経細胞外に蓄積することによって、神経細胞内のタウタンパク質のリン酸化が起こる³⁾。さらに、リン酸化タウタンパク質が凝集し、神経原線維変化（脳の神経細胞内にタウタンパク質が異常に凝集し、蓄積した病理像）が形成されて、神経細胞死が起こることによってアルツハイマー型認知症が発症すると考えられている³⁾。この脳内に蓄積したアミロイドβが、神経細胞を死滅させるという仮説は、「アミロイドβ仮説」と呼ばれている。

アルツハイマー型認知症患者の脳にはアミロイドβが蓄積するため、「アミロイドβ仮説」に基づいた治療法の開発が試みられてきたが、その多くは試験段階で終了した。また、日本において2023年にアルツハイマー型認知症の治療薬としてレカネマブが、厚生労働省から承認を

受けたものの効果は限定的であった。そこで、アルツハイマー型認知症の薬剤として、アミロイドβを標的とする薬剤だけでなく、別の因子を標的とした薬剤も開発する必要があると考えられる。そのためには、アルツハイマー型認知症が発症する分子メカニズムを明らかにすることが重要である。

3. アルツハイマー型認知症とエンドサイトーシス異常 3-1 モータータンパク質ダイニンとアルツハイマー型認知症

アルツハイマー型認知症の脳内の神経細胞では、エンドサイトーシス経路（細胞における小胞を介した物質取り込み経路）が阻害されていることが示されている。その分子メカニズムのうちの一つはダイニンというモータータンパク質との関連性である^{8,9)}。図1にダイニンと小胞輸送の概略を示す。また、エンドサイトーシス経路にはRabファミリータンパク質が重要であり¹⁰⁻²⁶⁾、アルツハイマー型認知症とも関連している。Rabタンパク質の詳細は、誌面の都合から各文献を参照していただきたい。木村らの報告によると、若年のカニクイザル（蟹食猿）と比較して、老年のカニクイザルにおける脳の神経細胞内では、エンドサイトーシス経路に関わるRab5、Rab7、Rab11の発現が上昇していることや、Rab5、Rab7、Rab11が神経細胞に蓄積していることを観察している⁸⁾。また、培養細胞を用いて、モータータンパク質ダイニンをsiRNAでノックダウンすると、Rab5、Rab7、Rab11の発現が上昇していることや、Rab5、Rab7、Rab11が細胞内に蓄積していることが明らかとなり、カニクイザルの脳組織の結果と傾向性が一致した

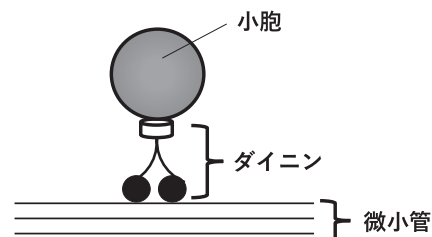


図1 ダイニンと小胞輸送

細胞内には細胞骨格の一種である微小管が張り巡らされている。微小管の上にはモータータンパク質ダイニンが結合している。このダイニンの上部に膜で覆われた小胞が結合している。小胞は物質を輸送する役割を担っており、ダイニンが微小管上を移動することによって、小胞内部の物質が細胞内で輸送される。アミロイドβ前駆体タンパク質も小胞によって輸送される。

はぎわら まこと

〒950-8680 新潟県新潟市東区海老ヶ瀬471
新潟県立大学 人間生活学部 健康栄養学科
hagimako@unii.ac.jp

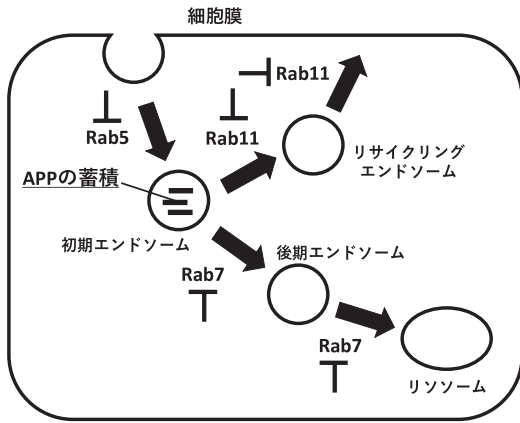


図2 ダイニンの発現低下によるエンドサイトーシス異常
加齢によってダイニンの発現が低下するとエンドサイトーシスを調節するRabタンパク質 (Rab5、Rab7、Rab11) の機能が阻害されて、アミロイドβ前駆体タンパク質が初期エンドソームに蓄積する。※図中のTは抑制を表している。

8)。これらのことより、老年のカニクイザルの脳組織のRab5、Rab7、Rab11の発現上昇や蓄積にはダイニンが関わっている可能性が示唆された。さらに、ダイニンのノックダウンは、アルツハイマー型認知症に関わるアミロイドβ前駆体タンパク質が培養細胞において蓄積することが示された⁸⁾。また、脳内のアストロサイトにおいては、ダイニンの発現低下は、エンドサイトーシス異常によりアミロイドβの分解が阻害されることが示された⁹⁾。これらのことより、加齢によるモータータンパク質ダイニンの発現低下が、エンドサイトーシス異常を引き起こし、アルツハイマー型認知症の発症に関わる可能性が考えられる (図2)。

3-2 アルツハイマー型認知症と細胞骨格タンパク質アクチン関連因子であるCD2AP

このほかにも様々な、エンドサイトーシス関連因子がアルツハイマー型認知症と関わっていることが明らかと

なっている。細胞骨格タンパク質アクチン (真核細胞に存在するタンパク質で、細胞の運動や形状を保つタンパク質) 関連因子であるCD2-associated protein (CD2AP) は、アルツハイマー型認知症に関連する因子の一つであることが示されている^{27,28)}。培養細胞における、CD2APの過剰発現は、Rab7陽性の後期エンドソームへのアミロイドβ前駆体の局在が増加し、Rab5陽性の初期エンドソームへの局在が減少した²⁷⁾。さらに、培地中の栄養飢餓により、Rab7陽性の後期エンドソームへのアミロイドβ前駆体の局在が増加し、CD2APの過剰発現は飢餓誘導性リソソームにおけるアミロイドβ前駆体の分解を促進した²⁷⁾。また、CD2APのアミロイドβ前駆体分解に対する効果は、マウスの一次皮質ニューロンでのCD2APの過剰発現およびノックダウンによって確認され、*in vivo*でも同様な結果が得られた²⁷⁾。これらのことより、CD2APは、アミロイドβ前駆体を初期エンドソームから後期エンドソームに転送することを加速すると考えられる。さらに、アミロイドβ前駆体のラクチル化は、アルツハイマー型認知症におけるアミロイド病理と記憶力の低下を改善するという報告がある²⁸⁾。ここでのラクチル化とは乳酸由来のラクチル基とタンパク質が共有結合して修飾 (物質に化学反応を起こして、新しい原子団を結合させたり、特定の官能基を変化させたりすること) される翻訳後修飾 (タンパク質が合成された後に受ける化学的修飾) で、タンパク質のリジン残基が修飾部位である。ラクチル化アミロイドβ前駆体は、CD2APによるリソソームでの分解を促進することが明らかとなっている²⁸⁾。以上のことより、CD2AP機能障害がアルツハイマー型認知症の危険因子である可能性が考えられる (図3)。



図3 CD2APとアミロイドβ前駆体の関連性

加齢によってCD2APの発現が低下するとアミロイドβ前駆体の蓄積が初期エンドソームに蓄積し、アルツハイマー型認知症の原因となるアミロイドβが産生しやすくなる。反対に、CD2APの発現が上昇とアミロイドβ前駆体のラクチル化は、リソソーム (細胞の物質を分解する細胞小器官) でのアミロイドβ前駆体の分解が促進する。※図中のTは抑制を表している。また、APPはアミロイドβ前駆体タンパク質を表している。

4. おわりに

本稿では、アルツハイマー型認知症とエンドサイトーシス異常について解説した。アルツハイマー型認知症とエンドサイトーシスの関連性を示す研究論文は右肩上がりに増え続けている。現在、アルツハイマー型認知症の予防法や治療法を確立するために、エンドサイトーシスを標的とした薬剤を探索している研究論文も見受けられる。将来、エンドサイトーシスを標的としたアルツハイマー型認知症の薬剤が開発されることが期待される。

参考文献

- 1) 令和5年度老人保健健康増進等事業. 認知症及び軽度認知障害の有病率調査並びに将来推計に関する研究報告書.
- 2) 萩原 真, 過剰な食塩摂取がアルツハイマー型認知症のリスクを高める. 新潟の生活文化. 2022 ; 28 : 31-3.
- 3) Ferrari C. and Sorbi S.. The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle. *Physiol Rev.* 2021 ; 101 : 1047-81.
- 4) Ishida N. et al. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ Aging Mech Dis.* 2017 ; 3 : 15.
- 5) Saji N. et al. The relationship between the gut microbiome and mild cognitive impairment in patients without dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep.* 2019 ; 9 : 19227.
- 6) Dominguez L. J. et al. Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. *Nutrients.* 2021 ; 13.
- 7) 萩原 真. 食塩と認知症. 食と医療. 2024 ; 28 : 34-41.
- 8) Kimura N. et al. Dynein dysfunction induces endocytic pathology accompanied by an increase in Rab GTPases: a potential mechanism underlying age-dependent endocytic dysfunction. *J Biol Chem.* 2009 ; 284 : 31291-302.
- 9) Kimura N. et al. Dynein dysfunction disrupts beta-amyloid clearance in astrocytes through endocytic disturbances. *Neuroreport.* 2014 ; 25 : 514-20.
- 10) 萩原 真・松下 健二. 低分子量Gタンパク質Rab 5によるエンドサイトーシス制御機構. 人間生活学研究. 2021 ; 39-47.
- 11) Stenmark H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009 ; 10 : 513-25.
- 12) Hagiwara M. et al. Caveolin-1 activates Rab 5 and enhances endocytosis through direct interaction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 ; 378 : 73-8.
- 13) Hagiwara M. et al. Interaction of activated Rab 5 with actin-bundling proteins, L- and T-plastin and its relevance to endocytic functions in mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 ; 407 : 615-9.
- 14) Hagiwara M. and Matsushita K. Synthetic cell-permeable caveolin-1 scaffolding domain peptide activates phagocytosis of *Escherichia coli* by regulating Rab 5 activity. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2020 ; 75 : 333-7.
- 15) Hagiwara M. et al. Rab 5 affinity chromatography without nonhydrolyzable GTP analogues. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2009 ; 64 : 303-6.
- 16) Hagiwara M. et al. Vinculin and Rab 5 complex is required [correction of required]for uptake of *Staphylococcus aureus* and interleukin-6 expression. *PLoS One.* 2014 ; 9 : e87373.
- 17) Hagiwara M. et al. POT 1 b regulates phagocytosis and NO production by modulating activity of the small GTPase Rab 5. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 ; 439 : 413-7.
- 18) Hagiwara M. and Matsushita K.. Epigallocatechin gallate suppresses LPS endocytosis and nitric oxide production by reducing Rab 5-caveolin-1 interaction. *Biomed Res.* 2014 ; 35 : 145-51.
- 19) Kato Y. et al. TNF-alpha augmented *Porphyromonas gingivalis* invasion in human gingival epithelial cells through Rab 5 and ICAM-1. *BMC Microbiol.* 2014 ; 14 : 229.
- 20) Hagiwara M. et al. Nitric oxide regulates phagocytosis through S-nitrosylation of Rab 5. *bioRxiv.* 2024 ; 2024.12.07.627306.
- 21) 萩原 真. 運動により血糖値を調節する新規の分子メカニズムの可能性. 新潟の生活文化. 2023 ; 29 : 23-5.
- 22) 萩原 真. ADHD症状を引き起こす細胞内の分子メカニズム. 新潟の生活文化. 2023 ; 29 : 26-9.
- 23) 萩原 真. 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の感染とエンドサイトーシス/エキソサイトーシス. 医学と生物学. 2022 ; 162 (3).
- 24) 萩原 真. コロナウイルスの感染機構と宿主細胞におけるレセプターの性質を利用した新型コロナウイルス治療薬. 人間生活学研究. 2022 ; 13 : 37-46.
- 25) 萩原 真 他. 細胞膜透過性caveolin-1 スキャフォールドディングドメインペプチドによるファゴサイトーシスの活性化. 人間生活学研究. 2021 ; 12 : 49-57.
- 26) Dowler Brynn C. Endocytosis : structural components, functions and pathways. Chapter 11 Rab 5 Mediated Caveolae Endocytosis. Yuji Yamamoto, Tadahiro Tadokoro, Makoto Hagiwara, : Nova Science publishers ; 2010. 211-221.
- 27) Furusawa K. et al. CD 2-associated protein (CD 2 AP) overexpression accelerates amyloid precursor protein (APP) transfer from early endosomes to the lysosomal degradation pathway. *J Biol Chem.* 2019 ; 294 : 10886-99.
- 28) Tian Q et al. APP lysine 612 lactylation ameliorates amyloid pathology and memory decline in Alzheimer's disease. *J Clin Invest.* 2025 ; 135.