

メタロチオネイン合成を新機軸とする アルツハイマー病の防御戦略

玉野春南^{1, 2)} ● 武田厚司²⁾ ●

● 静岡県東部医療専門学校¹⁾

● 静岡県立大学薬学部²⁾

要約

アルツハイマー病の発症には、アミロイド β_{1-42} ($A\beta_{1-42}$)のオリゴマー形成による神経毒性が関与する。 $A\beta_{1-42}$ は、脳内では海馬細胞外 Zn^{2+} と結合し $Zn-A\beta_{1-42}$ オリゴマーを形成すると速やかに海馬歯状回顆粒細胞に取り込まれ、細胞内では $Zn-A\beta_{1-42}$ オリゴマーから Zn^{2+} を遊離する。この遊離 Zn^{2+} は記憶障害や神経変性の一因となるが、 $A\beta_{1-42}$ による神経毒性は亜鉛キレーターで回避される。しかし、亜鉛キレーターの臨床応用は現実的ではない。ここでは、細胞内亜鉛結合タンパク質であるメタロチオネイン (MT) に着目した $A\beta_{1-42}$ 毒性軽減について述べる。MTは $A\beta_{1-42}$ から遊離する Zn^{2+} を捕捉し、 Zn^{2+} 毒性を軽減する。アドレナリン β 受容体作動薬であるイソプロテレノールは顆粒細胞においてMTの発現を増加させ、 $A\beta_{1-42}$ による Zn^{2+} レベルの増加と神経変性を阻止した。 β 受容体活性化によるMT誘導合成は $A\beta_{1-42}$ 毒性を軽減し、実験動物レベルでアルツハイマー病の予防に有効であることが示された。

KEY WORDS

細胞内 Zn^{2+} 恒常性破綻, アミロイド β_{1-42} , アルツハイマー病, メタロチオネイン

1 はじめに

記憶情報は嗅内野を経由して海馬神経回路に伝わる(図1)。嗅内野からの貫通線維は直接海馬に投射するグルタミン酸作動性神経であり、ポストシナプスの可塑性を介して記憶に関与する。神経終末から放出されるグルタミン酸はイオン透過型グルタミン酸受容体であるAMPA受容体サブタイプの Ca^{2+} 透過型GluR2欠損AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate)受容体を介して細胞外 Zn^{2+} を細胞内に流入させ、記憶を形成する。細胞内外 Zn^{2+} 濃度はそれぞれ ~ 100 pMと ~ 10 nMであり(図2)、細胞外グルタミン酸蓄積に伴う過剰な細胞外 Zn^{2+} 流入は認知機能を低下させる¹⁻⁴⁾。すなわち、神経細胞内 Zn^{2+} 恒常性は認知機能と密接に関係し、その恒常性に Zn^{2+} 結合タンパク質であるメタロチオネイン (MT)

は重要な役割を担う⁵⁾。

MTには4種のアイソフォームがあり、MT-IとMT-IIは様々な重金属、ホルモンあるいは生体異物などにより誘導合成される一方、MT-IIIはこれらの刺激によって誘導合成されない。MT-IIIは脳虚血時に誘導合成され、MT-IとMT-IIと同様に Zn^{2+} 毒性を軽減し、神経細胞に保護的に作用する。しかしMT-IIIの誘導合成に関しては十分には明らかにされていない。MT-IIIはアルツハイマー病患者の脳で低下していることが知られている。細胞内 Zn^{2+} キレーターで細胞内 Zn^{2+} を捕捉すると、LTPが減弱して記憶が障害されるが、重金属などでMT-IとMT-IIを予め誘導合成すると、その障害は阻止される⁶⁾。MT-IとMT-IIはシナプス可塑的变化のために亜鉛タンパク質に Zn^{2+} を供給し、記憶に関与する。定常時の Zn^{2+} 濃度では、MT一分子に5個の Zn^{2+} が結合した Zn_5MT と推定される(図2B)。定常時の Zn^{2+} 濃

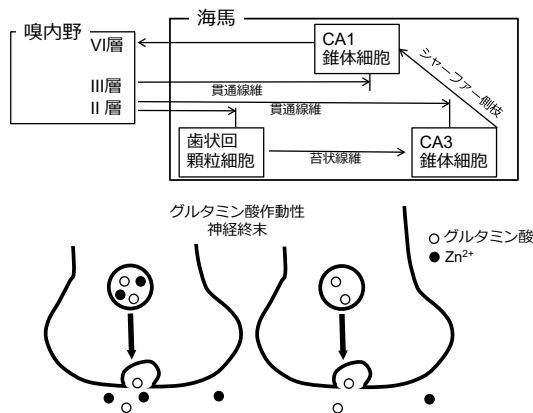


図1 海馬グルタミン酸作動性神経回路

海馬内の苔状線維とシャーファー側枝の神経終末は、グルタミン酸とともに Zn^{2+} を放出する。一方、嗅内野から海馬に投射する貫通線維（点線）の神経終末は、シナプス小胞に Zn^{2+} を含まないため Zn^{2+} を放出しない。

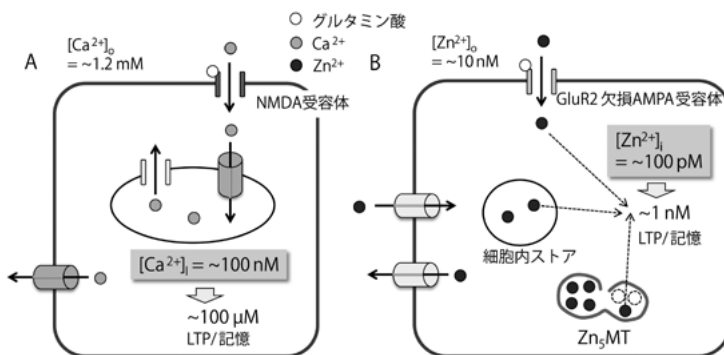


図2 海馬神経細胞における主要な Ca^{2+} と Zn^{2+} のシグナリング

- A. NMDA 受容体を介した細胞外 Ca^{2+} 流入は、シグナリングとして記憶 /LTP に必要である。
- B. GluR2 欠損 AMPA 受容体を介した細胞外 Zn^{2+} 流入、細胞内ストアやメタロチオネインからの Zn^{2+} 放出は、記憶 /LTP に必要である。

度が低下するとMTから Zn^{2+} が遊離する一方で、定常時の Zn^{2+} 濃度が上昇すると一分子のMTに最大7個の Zn^{2+} が結合し、細胞内 Zn^{2+} 恒常性を維持する。これにより、定常時の細胞内 Zn^{2+} レベルは一定に保たれ、亜鉛タンパク質を介した細胞機能が維持される。MTを介した Zn^{2+} シグナルはシナプス可塑的变化と密接に関与する (図2B)^{5,7)}。

2 細胞内 Zn^{2+} シグナルは記憶に必要である

記憶の分子基盤である長期増強 (log-term potentiation: LTP) などのシナプス可塑性は海馬で盛んに研究されてきた。細胞外 Ca^{2+} 濃度は約 1.2 mM であり (図2A), Ca^{2+} 流入に伴う細胞