

324

アルツハイマー病における神経細胞内 β アミロイド蓄積と
アポトーシス・シグナル

(課題番号:14570902)

平成 14 年度～平成 15 年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))研究成果報告書

平成 16 年 5 月

研究代表者 布村 明彦
(旭川医科大学医学部助教授)

アルツハイマー病における神経細胞内 β アミロイド蓄積と
アポトーシス・シグナル

(課題番号:14570902)

平成 14 年度～平成 15 年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))研究成果報告書

平成 16 年 5 月

研究代表者 布村 明彦
(旭川医科大学医学部助教授)

は し が き

研究組織

研究代表者： 布村 明彦（旭川医科大学医学部助教授）

研究分担者： 千葉 茂（旭川医科大学医学部教授）

海外共同研究者：George Perry（Case Western Reserve 大学医学部教授）

交付決定額(配分額)

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 14 年度	1,400	0	1,400
平成 15 年度	1,200	0	1,200
総計	2,600	0	2,600

研究発表

(1) 学会誌等

- 1) 布村明彦. アルツハイマー病における酸化ストレスと神経細胞死. *Dementia Japan* 18 (1): 12-18, 2004.5.15
- 2) 布村明彦. ビタミン E とその他の抗酸化物質による痴呆の予防と治療の可能性. *Cognition and Dementia* 3(2): 144-151, 2004.4.1
- 3) 布村明彦. アルツハイマー病. Key Words. アミロイド. *Current Therapy* 22(4): 406, 2004.3.25
- 4) 布村明彦、千葉 茂、Smith MA、Perry G. アルツハイマー病脳における酸化的傷害とアミロイドβ沈着. *老年期痴呆研究会誌* 13: 43-45, 2003.12.25
- 5) 布村明彦、千葉 茂、Smith MA、Perry G. アルツハイマー病と酸化的ストレス. *老年期痴呆研究会誌* 13: 83-85, 2003.12.25
- 6) Zhu X, Raina AK, Lee HG, Chao M, Nunomura A, Tabaton M, Petersen RB, Perry G, Smith MA. Oxidative Stress and Neuronal Adaptation in Alzheimer Disease: The Role of SAPK Pathways. *Antioxidants and Redox Signaling* 5(5):571-576, 2003.10
- 7) Perry G, Nunomura A, Raina AK, Aliev G, Siedlak SL, Harris PL, Casadesus G, Petersen RB, Bligh-Glover W, Balraj E, Petot GJ, Smith MA. A metabolic basis for Alzheimer disease. *Neurochemical Research* 28(10):1549-1552, 2003.10

- 8) Tateyama M, Takeda A, Onodera Y, Matsuzaki M, Hasegawa T, Nunomura A, Hirai K, Perry G, Smith MA, Itoyama Y. Oxidative stress and predominant A β 42(43) deposition in myopathies with rimmed vacuoles. *Acta Neuropathologica* 105(6): 581–585, 2003.6
- 9) Cash AD, Aliev G, Siedlak SL, Nunomura A, Fujioka H, Zhu X, Vinters HV, Tabaton M, Johnson AB, Paula-Barbosa M, Avila J, Jones PK, Castellani RL, Smith MA, Perry G. Microtubule reduction in Alzheimer disease and aging is independent of tau filament formation. *American Journal of Pathology* 162(5): 1623–1627, 2003.5
- 10) Perry G, Taddeo MA, Petersen RB, Castellani RJ, Harris PLR, Siedlak SL, Cash AD, Liu Q, Nunomura A, Atwood CS, Smith MA. Adventitiously-bound redox active iron and copper are at the center of oxidative damage in Alzheimer disease. *BioMetals* 16(1): 77–81, 2003.3
- 11) Chao M, Zhu X, Raina AK, Aliev G, Takeda A, Nunomura A, Tabaton M, Perry G, Smith MA. Sources contributing to the initiation and propagation of oxidative stress in Alzheimer disease. *Proceedings of Indian National Science Academy B69* (2): 251–260, 2003
- 12) Perry G, Taddeo MA, Nunomura A, Zhu X, Zenteno-Savin T, Drew KL, Shimohama S, Avila J, Castellani RJ, Smith MA. Comparative biology and pathology of oxidative stress in Alzheimer and other neurodegenerative diseases: beyond damage and response. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C* 133(4): 507–513, 2002.12
- 13) Perry G, Nunomura A, Hirai K, Zhu X, Prez M, Avila J, Castellani RJ, Atwood CS, Aliev G, Sayre LM, Takeda A, Smith MA. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases? *Free Radical Biology and Medicine* 33(11): 1475–1479, 2002.12.1
- 14) Nunomura A, Chiba S, Kosaka K, Takeda A, Castellani RJ, Smith MA, Perry G. Neuronal RNA oxidation is a prominent feature of dementia with Lewy bodies. *NeuroReport* 13(16): 2035–2039, 2002.11.15 (Erratum: *NeuroReport* 14(2): 293, 2003.2.10)
- 15) Castellani RJ, Hirai K, Aliev G, Drew KL, Nunomura A, Takeda A, Cash AD, Obrenovich ME, Perry G, Smith MA. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease. *Journal of Neuroscience Research* 70(3): 357–360, 2002.11.1
- 16) Rottkamp CA, Atwood CS, Joseph JA, Nunomura A, Perry G, Smith MA. The state versus amyloid- β : the trial of the most wanted criminal in Alzheimer disease. *Peptides* 23(7):1333–1341, 2002.7
- 17) Smith MA, Drew KL, Nunomura A, Takeda A, Hirai K, Zhu X, Atwood CS, Raina AK, Rottkamp CA, Sayre LM, Friedland RP, Perry G. Amyloid- β , tau alterations and

mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease: the chickens or the eggs? *Neurochemistry International* 40(6):527-531, 2002.5

- 18) Perry G, Nunomura A, Cash AD, Taddeo MA, Hirai K, Aliev G, Avila J, Wataya T, Shimohama S, Atwood CS, Smith MA. Reactive oxygen: its sources and significance in Alzheimer disease. *Journal of Neural Transmission Suppl* (62): 69-75, 2002

(2) 口頭発表

- 1) 布村明彦、千葉 茂. アルツハイマー病における酸化ストレスマーカー. 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「アルツハイマー病生物学的診断マーカーの確立に関する臨床研究」平成 15年度研究発表会(平成 16年 3月 9日、大阪)
- 2) Tabata K, Nunomura A, Chiba S, Takeuchi M, Ochi H. Urinary and serum biomarkers of oxidative stress in Alzheimer disease. 7th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology (24-28 November, 2003, Tokyo)
- 3) 布村明彦. シンポジウム 1 変性疾患における神経細胞死. アルツハイマー病における酸化ストレスと神経細胞死.第 22 回日本痴呆学会(平成 15年 10月 3-4日、東京)
- 4) Nunomura A, Chiba S, Smith MA, Perry G. Oxidative damage to neuronal RNA shows age-dependent increases in human brain. XVth International Congress of Neuropathology (14-18 September 2003, Turin, Italy)
- 5) Nunomura A, Chiba S, Lippa CF, Cras P, Kalaria RN, Smith MA, Perry G. Increased neuronal RNA oxidation in familial Alzheimer disease. 44th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology (29-31 May 2003, Nagoya)
- 6) 布村明彦、千葉 茂. アルツハイマー病の早期診断マーカー:酸化ストレスの観点から. 効果的医療技術の確立推進事業「アルツハイマー病生物学的診断マーカーの確立に関する臨床研究」平成 14年度研究発表会(平成 15年 2月 25日、大阪)
- 7) Nunomura A. Oxidative stress in Alzheimer disease: the earliest cytological and biochemical feature. International Symposium: Molecular Neurobiology of Alzheimer Disease and Related Disorders (5-6 October 2002, Osaka, Japan)
- 8) 布村明彦、千葉 茂、小阪憲司. レビー小体型痴呆脳における神経細胞内 β アミロイドと α -シヌクレインの共存. 第 21 回日本痴呆学会(平成 14年 10月 3-4日、大阪)
- 9) Smith MA, Zhu X, Ogawa O, Nunomura A, Takeda A, Hirai K, Perry G. Cause and consequences of oxidative stress in Alzheimer's disease. 2nd International Symposium on Mechanisms of Cell Death in Neurodegenerative Diseases: New Therapeutics for the Future (26-29 September 2002, Rome, Italy)
- 10) Perry G, Zhu X, Aliev G, Avila J, Atwood CS, Nunomura A, Smith MA. Oxidative stress, a mediator of Alzheimer's disease. International Conference on Cell and Molecular Biology of

Alzheimer's Disease (8–11 September 2002, Hamburg, Germany)

- 11) Nunomura A, Chiba S, Kosaka K, Castellani R, Smith M, Perry G. Intraneuronal amyloid-beta and alpha-synuclein in dementia with Lewy bodies. 12th World Congress of Psychiatry (24–29 August 2002, Yokohama, Japan)
- 12) Liu Q, Smith MA, Siedlak SL, Harris PLR, Sayre LM, Perry G, Wataya T, Shimohama S, Nunomura A. Phosphorylation-dependent regulation of neurofilament protein oxidation. 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (20–25 July 2002, Stockholm, Sweden)
- 13) Perry G, Zhu X, Atwood CS, Smith MA, Nunomura A. Oxidative abnormalities as a window to Alzheimer's disease. 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (20–25 July 2002, Stockholm, Sweden)
- 14) Smith MA, Zhu X, Nunomura A, Takeda A, Hirai H, Perry G. Oxidative stress in Alzheimer disease: cause and consequences. 11th Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research International (16–20 July 2002, Paris, France)
- 15) Perry G, Liu Q, Wataya T, Shimohama S, Nunomura A, Siedlak SL, Sayre LL, Smith MA. Neurofilament proteins are major targets of oxidative damage in the nervous system. 78th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists (21–23 June 2002, Denver, Colorado)
- 16) Tateyama M, Takeda A, Onodera Y, Nunomura A, Itoyama Y. Immunohistochemical study of A β 42, A β 40 in muscle disease with rimmed vacuoles. 43rd Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology (15–17 May 2002, Tokyo)
- 17) Nunomura A, Chiba S, Kosaka K, Castellani RJ, Smith MA, Perry G. Neuronal RNA oxidation in dementia with Lewy bodies. 43rd Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology (15–17 May 2002, Tokyo)
- 18) Perry G, Castellani RJ, Harris PLR, Siedlak SL, Taddeo MA, Nunomura A, Fujioka H, Smith MA. Non-base paired DNA and RNA: a novel source of oxidative radicals in Alzheimer's disease. 7th Neurodegenerative Disorders: Common Molecular Mechanisms Conference (21–27 April 2002, Montego Bay, Jamaica)

(3) 出版物

- 1) Lee HG, Zhu X, Drew KL, Joseph JA, Nunomura A, Hirai K, Takeda A, Perry G, Smith MA. Oxidative adaptation in aging and Alzheimer disease: the role of amyloid and tau. In: Molecular Interventions in Lifestyle Related Diseases, Hiramatsu M, Yoshikawa T, Packer L (Eds) Marcel Dekker, New York, 2004 (in press)
- 2) Nunomura A, Chiba S, Takeda A, Smith MA, Perry G. Oxidative stress in Alzheimer disease: the

earliest cytological and biochemical feature. In: Molecular Neurobiology of Alzheimer Diseases and Related Disorders, Takeda M, Tanaka T, Cacabelos R (Eds) Karger, Basel, pp 164-171, 2004

- 3) Perry G, Srinivas R, Nunomura A, Smith MA. The role of oxidative mechanisms in neurodegenerative diseases. In: Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders, Dickson DW (Ed) ISN Neuropath Press, Basel, pp 8-10, 2003
- 4) Raina AK, Sayre LM, Atwood CS, Rottkamp CA, Hochman A, Zhu X, Obrenovich ME, Shimohama S, Nunomura A, Takeda A, Perry G, Smith MA. Apoptotic and oxidative indicators in Alzheimer's disease. In: Apoptosis techniques and protocols, 2nd Ed, LeBlanc AC (Ed) Humana Press, Totowa, NJ, pp 225-246, 2002

研究成果による工業所有権の出願・取得 : なし

研究成果の概要

われわれは、酸化ストレスやミトコンドリア異常がアルツハイマー病(AD)の病態に関連することを明らかにしたが、これらの変化がアポトーシスの引き金になり得ることは興味深い。また、 β アミロイド(A β)の産生や分解の異常は、ADの病態において中心的役割を果たすと考えられているが、神経細胞内A β 蓄積と種々のアポトーシス・シグナルとの関連性は明らかにされていない。

本研究では、AD剖検脳[10例(年齢60~87歳);海馬、海馬傍回、および後頭側頭回]を用いて、免疫細胞化学的に神経細胞内A β 蓄積、酸化的傷害、および種々のアポトーシス・シグナルを検出した。アポトーシスのカスケードにおいて上流に位置するMAPキナーゼ(mitogen-activated protein kinase)ファミリー(ERK、JNK/SAPK、p38)については、錐体細胞でERK、JNK/SAPK、p38の順により広汎に出現していた。また、これらのシグナルの下流で活性化されるカスパーゼ群は、イニシエーター・カスパーゼであるカスパーゼ8および9の出現が錐体細胞で観察されたのに対して、より細胞死に直結したエフェクター・カスパーゼであるカスパーゼ3、6、および7の出現は認められなかった。一方、神経細胞内A β の免疫反応、とくにA β 42C末端の特異的抗体に対する免疫反応は、いずれのアポトーシス・シグナルよりも広汎に認められ、神経細胞内RNAの酸化的傷害は、A β 42よりもさらに広汎に認められた。

以上のことから、AD脳では、酸化的傷害が引き金となって神経細胞内A β 蓄積が生じ、その下流で種々のアポトーシス・シグナルの出現が認められるが、アポトーシスを完結に導く後期のシグナルの出現は乏しいことが推定される。AD死後脳で観察される残存神経細胞では、従来知られているアポトーシスの過程がabortiveな段階で停止している可能性がある。