

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

老年期痴呆研究会誌 (2003.12) 13巻:43～45.

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

布村明彦、千葉茂、Smith Mark A.、Perry George

アルツハイマー病脳における 酸化伤的傷害とアミロイドβ沈着

Oxidative Damage and Amyloid β Deposition in the Brains of Alzheimer's Disease

旭川医科大学医学部精神医学教室

布村明彦* (講師) 千葉 茂* (教授)

ケース・ウェスタン・リザーブ大学医学部病理学研究所

Mark A. Smith** (教授) George Perry** (教授)

1. はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) のもっとも際立っている疫学的特徴は、ADの有病率が加齢に従って幾何級数的な増加を示すことである。老化過程と酸化伤的ストレスとの密接な関連性を考慮すれば、AD脳における酸化伤的傷害の検討は、ADの病態解明や予防・治療法開発の上で重要な課題の一つである。著者らは、RNAの酸化修的修飾産物である8-hydroxyguanosine (8OHG) が免疫組織化学的手法によってAD脳やダウン症候群 (DS) 脳 (加齢に伴って例外なくAD脳と同一の病理学的変化を示す) の神経細胞内に証明され、対照脳に比べてAD脳やDS脳で8OHG免疫反応性が有意に増強していることを報告してきた¹⁾⁻³⁾。

本稿では、AD脳およびDS脳におけるアミロイドβ (Aβ) 沈着程度と神経細胞内の8OHG免疫反応強度との関連性について検討した結果、両者の間に逆相関が認められ、Aβ沈着が神経細胞

の酸化修的傷害の緩和と関連している可能性が示唆されたことを述べる。

2. 対象と方法

AD脳22例 (年齢57~93歳, 平均78歳) およびDS脳22例 (0.3~65歳, 平均23歳) のパラフィン包埋組織を用いて、8OHGの免疫染色 (1F7抗体; コロンビア大学 Dr. Santella RMより惠与) を行った。また、一部の症例では、8OHG以外の酸化修的傷害の指標であるニトロチロシン (NOとスーパーオキシドの反応の結果生じるパーオキシナイトライトなどによる蛋白質チロシン残基のニトロ化産物) についても抗ニトロチロシン抗体 (7A2抗体; アラバマ大学 Dr. Beckman JSより惠与) を用いて免疫反応性を検討した。

半定量的解析として、全例の前海馬支脚において、錐体細胞内8OHGの免疫反応強度 optical density ならびにAβ沈着の組織に占める面積比を画像解析装置を用いて計測した (計測方法の詳細

* Akihiko NUNOMURA, M.D., Ph.D. (Assistant Professor) & Shigeru CHIBA, M.D., Ph.D. (Professor) : Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical College, Asahikawa.

** Mark A. SMITH, Ph.D. (Professor) & George PERRY, Ph.D. (Professor) : Institute of Pathology, Case Western Reserve University, Cleveland.

は文献¹⁾および文献³⁾を参照)。なお、剖検時の死後経過時間や特定の死因が8OHG免疫反応性に影響を及ぼすことはない¹⁾。

3. 神経細胞内の酸化的障害の程度はAβ沈着程度と逆相関する

従来の*in vitro*の検討では、Aβペプチドが酸化ストレスを介して神経毒性を示すことや⁴⁾、Aβ沈着周囲部のミクログリアが活性酸素の発生源になり得ることから⁵⁾、酸化的傷害はAβ沈着と平行して生じることが推定された。しかし、著者らの*in situ*での検討は、酸化的傷害の指標がAβ沈着の程度と逆相関するという予想外の結果を示した。

AD脳における8OHGの免疫反応は、Aβ沈着が軽度の症例で顕著であり、Aβ沈着が高度の症例では微弱であった。また、8OHG以外の酸化的傷害の指標であるニトロチロシンの免疫反応性も8OHGと同様にAβ沈着が軽度のAD例で高度であった。AD群22例の半定量的検討では、8OHGの免疫反応強度とAβ沈着の程度との間に有意な逆相関が認められた(図1-a)。さらに、罹病期間が明らかなAD 16例についてみると、8OHGの免疫反応強度とADの罹病期間との間に有意な逆相関が認められた(図1-b)。以上の結果は神経細胞の酸化的傷害がADの早期段階に生じる変化であることを示唆しており、Aβ沈着が高度になると酸化的傷害が逆に不顕在化することが明らかになった。

DS脳では、10~20歳代で神経細胞内8OHGやニトロチロシンの免疫反応性の増大がもっとも顕著であり、Aβ沈着が高度になる30歳代以後では両者の免疫反応性は低下していた。半定量的検討では、AD群と同様にDS群においても8OHGの免疫反応強度とAβ沈着の程度との間に有意な逆相関が認められた($r = -0.73, p < 0.03$)³⁾。以上の結果は、DS脳において神経細胞の酸化的傷害がAβ沈着に先行することを支持しており、AD脳と同様に、Aβ沈着が高度になると酸化的傷害が不顕在化する現象が認められた。

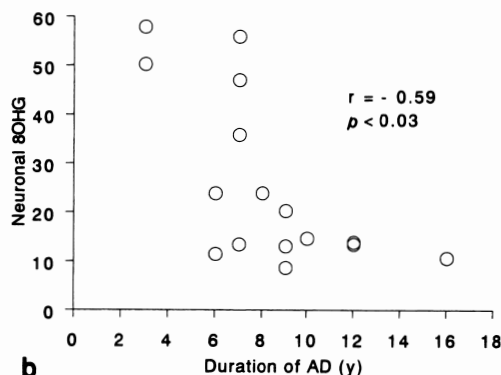
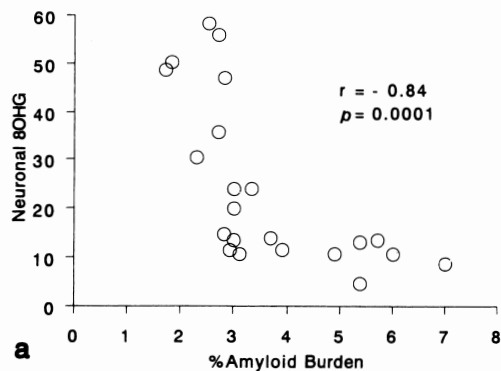


図1 Relation of neuronal 8-hydroxyguanosine (8OHG), levels of amyloid β (A β) deposition and disease duration in cases of Alzheimer's disease (AD).

a: Relative scale measurements of 8OHG immunoreactivity and % area of A β burden in the prosubiculum neurons of 22 AD cases. Levels of neuronal 8OHG decrease exponentially with increasing A β burden ($r = \text{Spearman's rank correlation coefficient}$).

b: Similar pattern of exponential decrease in neuronal 8OHG is noted by increasing disease duration.

4. おわりに

アミロイド β (A β) 沈着はアルツハイマー病の病理学的定義の一部であるが、A β 沈着量は神経細胞死と相関しないことが以前から指摘されている⁶⁾。本研究の結果からは、むしろA β 沈着が神経細胞内の酸化的傷害の緩和作用、すなわち、神経細胞の防御的機構と関連していることが示唆された。そのメカニズムについては不明であるが、A β ペプチドが金属結合能を介して酸化ストレスに対して防御的役割を果たし得ることが論じられている⁷⁾。現在、われわれは、

Aβペプチドの凝集を促進し、かつ、それ自身が抗酸化作用を有する亜鉛の関与を推定している⁸⁾。

文 献

- 1) Nunomura A, Perry G, Pappola MA, et al : RNA oxidation is a prominent feature of vulnerable neurons in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 19 : 1959-1964, 1999
- 2) Nunomura A, Perry G, Hirai K, et al : Neuronal RNA oxidation in Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 893 : 362-364, 1999
- 3) Nunomura A, Perry G, Pappola MA, et al : Neuronal oxidative stress precedes amyloid-β deposition in Down syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 59(11) : 1011-1017, 2000
- 4) Behl C, Davis JB, Lesley R, et al : Hydrogen peroxide mediates amyloid β protein toxicity. *Cell* 77 : 817-827, 1994
- 5) Colton CA, Gilbert DL : Production of superoxide anions by a CNS macrophage, the microglia. *FEBS Lett* 223 : 284-288, 1987
- 6) Gomez-Isla T, Hollister R, West H, et al : Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 41 : 17-24, 1997
- 7) Berthon G : Does human βA4 exert a protective function against oxidative stress in Alzheimer's disease? *Med Hypotheses* 54 : 672-677, 2000
- 8) Cuajungco MP, Goldstein LE, Nunomura A, et al : Evidence that the β-amyloid plaques of Alzheimer's disease represent the redox-silencing and entombment of Aβ by zinc. *J Biol Chem* 275 : 19439-19442, 2000

追記：脱稿後、以下の2編を公表したので参照いただきたい。

- ・ Nunomura A, Perry G, Aliev G, et al : Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 60 : 759-767, 2001
- ・ Nunomura A, Chiba S, Kosaka K, et al : Neuronal RNA oxidation is a prominent feature of dementia with Lewy bodies. *Neuroreport* 13 : 2035-2039, 2002 (Erratum : *Neuroreport* 14 : 293, 2003)