

## アルツハイマー型老人性痴呆症について—最近の話題—

熊本工業大学応用微生物工学科 尾山 廣

日本人の平均寿命は、医療技術の進歩、公衆衛生の充実ならびに生活水準の向上によって急速に伸び、平成5年9月現在の65才以上の老年人口は約1687万人に達した。同時に、出生率が低下したために老年人口の総人口に占める割合は約14%と急激な高齢化が進行した。このような高齢化社会になるとさまざまな社会的問題が次々に生じてきた。その中のひとつに痴呆症老人（ボケ老人）の問題がある。<sup>1)</sup>

老人性痴呆症は、脳血管性痴呆症、アルツハイマー型痴呆症およびそれらの混合型の3種に分類される。脳血管性痴呆症は高血圧、糖尿病などの病気の際に脳の血管が閉塞され、脳全体の機能が低下することで起きる記憶障害である。したがって、発症原因が明らかな場合には予防や症状の改善が可能な痴呆症である。一方、アルツハイマー型痴呆症は、脳血管障害とは異なり、次のような生化学的、病理学的な変化が特徴である。①神経伝達物質であるアセチルコリンを合成する酵素の活性が低下し、脳内のアセチルコリン量が減少する。②PHF (Paired Helical Filament) と呼ばれる特異な繊維の束が神経細胞に蓄積する。(このPHFはリン酸化されたタウというタンパク質を基本骨格にしていることが報告され、このリン酸化に関与するキナーゼの研究が行われている。) ③大脳皮質や海馬に老人斑の沈着が見られる。しかし、これらの変化がどのようにして起こるかは最近までまったく明らかにされておらず、有効な治療薬もなかった。<sup>2)</sup>近年の遺伝子工学を駆使した研究で、ようやく老人斑と呼ばれるアミロイドタンパク質の沈着が有力な発症原因の一つであることが判明した。<sup>3)</sup>

アミロイドタンパク質の主要成分は $\beta/A4$ タンパク質と呼ばれる異常タンパク質であり、 $\beta/A4$ タンパク質前駆体をコードする遺伝子はヒト21番染色体上に存在する。これまでに前駆体遺伝子として数種のmRNA(コードするアミノ酸残基数が695個、751個、770個のものがある)が発見されたが、いずれもKunitz型セリンプロテアーゼインヒビター領域と19アミノ酸の挿入領域の有無を除けばほぼ同じ一次構造であった。 $\beta/A4$ タンパク質はこのアミロイドタンパク質前駆体中に存在する40アミノ酸前後(論文では39から43アミノ酸残基のペプチドが報告されている)のきわめて難溶性のタンパク質である。したがって、 $\beta/A4$ タンパク質の生成機構には、当然プロテアーゼやそのインヒビターの関与が示唆される。Ishiura<sup>4)</sup>らは $\beta/A4$ タンパク質が前駆体から切り出される際のC末端側ペプチド結合(Ala-Thr間)の分解がプロリルエンドペプチダーゼで行われると報告した。また、健康人に比べてアルツハイマー病患者の脳で顕著にこの酵素の活性が増加している<sup>5)</sup>ことから、プロリルエンドペプチダーゼと痴呆の関係が注目されている。<sup>6)</sup>

最近の研究で、 $\beta/A4$ タンパク質前駆体が健康な細胞でも作られていることが明らかとなり、脳内の前駆体タンパク質の代謝経路がにわかに脚光を浴びるようになった。その代謝には次の二つの経路がある。第一の経路は、細胞表面でセクレターゼと呼ばれるプロテアーゼにより $\beta/A4$ タンパク質中のLys-Leu間が切断され細胞外に分泌される。第二は、エンドソーム・リゾソームで非特異的に分解される経路である。正常な細胞では分泌型として代謝されるため、 $\beta/A4$ タンパク質は生成されない。したがって、 $\beta/A4$ タンパク質の生成は第二の経路で起こると考えられているが、どのようなプロセスかは定かではない。

昨年、このプロセッシング機構に関する論文がMiyazaki<sup>7)</sup>らにより報告された。彼らはマトリックスメタルプロテアーゼのゼラチナーゼAがセクレターゼ活性(ゼラチナーゼA=セクレターゼ?)を有し、また、分泌型 $\beta/A4$ タンパク質前駆体がこの酵素活性を阻害することを明らかにした。このことより、脳内に分布しているゼラチナーゼAは、 $\beta/A4$ タンパク質を細胞外に分泌するために働いているが、分泌型 $\beta/A4$ タンパク質前駆体が多量に作られるとその活性が阻害され、 $\beta/A4$ タンパク質が脳中に蓄積して痴呆症が発病するという発症過程を予想した。しかし、Walsh<sup>8)</sup>らは副腎の好クローム性細胞腫であるPC-12細胞を用い追試を行ったところ、ゼラチナーゼAに特異的なインヒビターで処理をしてもセクレターゼ活性は阻害されず、また、PC-12細胞中ではゼラチナーゼA活性が検出されないという結果を得た。これらのことからゼラチナーゼAはセクレターゼではないと論じている。

このように、 $\beta/A4$ タンパク質生成についての研究はようやく始まったばかりであり、その機構解明にはいましばらくの時間を要すると思われる。今後、多くの議論がなされ、アルツハイマー型痴呆症の発症機構が一日も早く解明されることを心より願う次第である。

- 1) 長谷川和夫監修：痴ほうの百科，平凡社(1989)。
- 2) 北口ら：ファルマシア，29，860(1993)。
- 3) Goate, A. et al.: *Nature*, 349, 704(1991)。

- 4) Ishiura, S. *et al.*: *FEBS Lett.*, **260**, 131 (1990).
- 5) Aoyagi, T. *et al.*: *Experientia*, **46**, 94 (1990).
- 6) 青柳ら: 蛋白質 核酸 酵素, **38**, 353 (1993).
- 7) Miyazaki, K. *et al.*: *Nature*, **362**, 839 (1993).
- 8) Walsh, D. M. *et al.*: *Nature*, **367**, 27 (1994).

## 鏡の中のタンパク質

京都大学農学部農芸化学科 片岡道彦

酵素反応のすぐれた特性のひとつである立体選択性を利用した光学活性化合物の生産研究がさかんに行われている。この場合、まず目的とする立体選択性を有する酵素を見つけたことが第一の問題となってくるが、まったく逆の立体選択性を示す酵素ばかり見いだされることもまれではない。<sup>1)</sup>このようなとき、この“逆の立体選択性を有する酵素”を鏡を使って立体反転させて目的にかなう立体選択性に変換することができれば、と思う。

最近、この酵素の立体反転（実際にはD-アミノ酸を使って合成する）を行った研究例が報告された。Miltonら<sup>2)</sup>は、99個のアミノ酸残基を有するHIVのプロテアーゼ(HIV PR)をL-体アミノ酸のみとD-体アミノ酸のみから化学合成することに成功した。両酵素の物理化学的性質は旋光性が逆であること以外は同じであった。しかし、基質の立体特異性に関しては、L-HIV PRがL-アミノ酸から成るペプチドにのみ、またD-HIV PRはD-アミノ酸から成るペプチドにのみ加水分解活性を示すことが明らかとなった。また、本酵素のペプチド性の阻害剤であるMVT101については、L-HIV PRはL-体のMVT101のみから阻害を受けるのに対し、D-HIV PRはD-体のMVT101のみから阻害を受けた。さらに、HIV PRのアキラルな阻害剤であるEvans BlueはL-HIV PR、D-HIV PRともに同様の阻害作用を示した。このように、酵素の鏡像異性体を作ることにより逆の立体選択性を持たせることができることが証明された。D-体タンパク質を利用した光学活性物質の不斉合成も可能になるかもしれない。

一方、Wadeら<sup>3)</sup>もCecropin AやMelittinといった抗菌性ペプチドについて同様にD-アミノ酸から合成したものをを使って検討している。これらのペプチドのL-体、D-体を用いて抗菌性を調べたところ、いずれも同様の活性を有していた。このことは、これらのペプチドの作用機構が、特異的な受容体や酵素との相互作用によるものではなく、イオンチャンネルを形成することによるもので、D-体ペプチドでも同様の現象が起こるためと推察している。そして、L-体ペプチドはプロテアーゼなどにより分解されやすいのに対し、D-体ペプチドは非常に安定であることから、生体内で長寿命のペプチド性医薬として期待できるものと思われる。同様に、Zawadzkeら<sup>4)</sup>もD-体のアミノ酸のみから鉄-硫黄タンパク質の一種であるルブレドキシンを合成した。これもまた、当然のことながらプロテアーゼに対して非常に安定であった。

このようにD-タンパク質がプロテアーゼによる分解に対して耐性であることの利点がある。それは、免疫細胞の抗原認識にタンパク質からペプチドフラグメントへの分解が必要であるため、プロテアーゼにより分解されないD-タンパク質においてはその抗原性が非常に低くなることである。<sup>5)</sup>これにより生体内において抗原性が低く寿命の長い医薬の創製が期待される。

また、Guptasarma<sup>6)</sup>は、D-アミノ酸から成るD-タンパク質だけでなく、L-アミノ酸から成りN末端からC末端への配列をまったく逆にしたレトロ-L-タンパク質について、その主鎖および側鎖の配置をコンピュータで予測している。これによると、D-タンパク質はL-タンパク質の完全な鏡像体であるが、レトロ-L-タンパク質もそれに近い構造をとっていると予想している。D-タンパク質の合成は非常に困難であるが、レトロ-L-タンパク質は基本的に天然タンパク質であるから遺伝子工学的手法で比較的容易に合成できるものと思われる。現在のところ実際の実験例がないので、どのような結果が得られるかはわからないが、今後の研究に期待してみたい。

- 1) 片岡ら: 醸酵工学, **70**, 479 (1992).
- 2) Milton, R. C. de L. *et al.*: *Science*, **256**, 1445 (1992).
- 3) Wade, D. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 4761 (1990).
- 4) Zawadzke, L. E. and Berg, J. M.: *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 4002 (1992).
- 5) Jung, G.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **31**, 1457 (1992).
- 6) Guptasarma, P.: *FEBS Lett.*, **310**, 205 (1992).