

Title	Reduction of Brain $\beta$ -Amyloid ( $A\beta$ ) by Fluvastatin, a Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitor, through Increase in Degradation of Amyloid Precursor Protein C-terminal Fragments (APP-CTFs) and $A\beta$ Clearance
Author(s)	篠原, 充
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58112">https://hdl.handle.net/11094/58112</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照ください</a> 。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【19】		
氏 名	篠 原 充 <small>しの はら みつる</small>	
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）	
学 位 記 番 号	第 2 4 1 4 9 号	
学 位 授 与 年 月 日	平 成 22 年 8 月 23 日	
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻	
学 位 論 文 名	Reduction of Brain $\beta$ -Amyloid ( $A\beta$ ) by Fluvastatin, a Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitor, through Increase in Degradation of Amyloid Precursor Protein C-terminal Fragments (APP-CTFs) and $A\beta$ Clearance (HMG還元酵素阻害剤フルバスタチンはAPP-CTF s の分解と $A\beta$ のクリアランスを亢進することにより脳内の $A\beta$ の減少をもたらす)	
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 森下 竜一 (副査) 教 授 金田 安史 教 授 武田 雅俊	

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

高 脂 血 症 治 療 薬 である HMG還元酵素阻害剤スタチンは臨床疫学調査からアルツハイマー病への有益性が報告されるが、そのエビデンスを確立するにはさらなる前向きかつ大規模な臨床研究が必要である。アルツハイマー病の原因物質である $A\beta$ に対する代謝制御作用（抗 $A\beta$ 作用）についても多数報告されるが、そのメカニズムに関する見解は一致していない。我々は、*In vitro*の培養細胞系のデータが重視されてきたことがその一因ではないかと考え、*In vivo*生体脳内での効果を明らかにすることを目的に、スタチンの抗 $A\beta$ 作用を検討した。

〔 方 法 な ら び に 成 績 〕

若齢のC57BL/6野生型マウスにフルバスタチンを4週間、混餌投与すると、容量依存的に脳内の $A\beta$ は低下した。前駆体であるAPP、sAPP $\alpha/\beta$ に変化はないがAPP-CTF $\alpha/\beta$ が低下するため、APP-CTF $\alpha/\beta$ の代謝が亢進していると考えられた。リソソーム阻害剤を脳室内に持続投与するとフルバスタチンの効果が抑制されることから、リソソームによるAPP-CTFsの分解亢進作用が考えられた。脳内におけるリソソーム内の分解酵素Cathepsin-B,D,Lの発現、活性に変化はないが、APP-CTFsの細胞内局在が変わることから、エンドソームからリソソームへの細胞内輸送の亢進が示唆された。それとともに後期エンドソームを制御

する低分子GTPase Rab7の細胞内局在が同様に変化し、初期エンドソームを制御する低分子GTPase Rab5の膜局在が低下していたことから、それらの関与が考えられた。それら低分子GTPaseはイソプレニル制御を受けることから、マウス初代神経細胞にてスタチンの作用を確認すると、脳内で達成されるスタチンの薬物濃度にて、リソソームによるAPP-CTFsの分解亢進作用が確認されるとともに、メバロン酸にてその効果が抑えられることから、イソプレニル経路を介することが明らかになった。ついで、当研究室の以前の検討により、スタチンはA $\beta$ 産生抑制作用以外にも抗A $\beta$ 作用があることが示唆されたために、Brain Efflux Index法を導入し、脳からのA $\beta$ 代謝速度を検討すると、高濃度A $\beta$ の代謝速度が増加することを発見した。A $\beta$ クリアランス関連分子のうち、特に血管でのLRP1が増加することから、その関与が示唆された。そこでヒト脳毛細血管内皮細胞の培養系にて、スタチンの作用を確認すると、血中で達成されるスタチンの薬物濃度にて、LRP1の上昇作用が確認されるとともに、脳から血管へA $\beta$ がクリアランスされる際の初期過程であるA $\beta$ の取込み亢進作用が観察された。さらにこのA $\beta$ の取込み亢進作用はLRP1の阻害作用があるRAP、抗LRP1抗体にて阻害された。また、これらの効果は前者の作用と同様にイソプレニル経路を介したものであることが分かった。そしてAPP<sup>swe</sup>を神経細胞で発現するAPP23マウスでは、脳内のA $\beta$ が低下するとともに、血管でのLRP1が増加しており、LRP1を介したA $\beta$ クリアランスの上昇が、このアルツハイマー病モデルマウスでのA $\beta$ 代謝制御作用に関与していると考えられた。

#### 〔 総 括 〕

フルバスタチンは脳内において、APP-CTFsを分解亢進することによりA $\beta$ 産生阻害作用を有すること、および血管でのLRP1を発現上昇することにより脳からのA $\beta$ クリアランス代謝を亢進することが示された。いずれもイソプレニル経路を介する、これら2つの抗A $\beta$ 作用がアルツハイマー病に有益ではないかと考えられるとともに、これまでに報告がない、新たな作用機序のよる根本治療、予防戦略としての可能性が示唆された。

#### 論文審査の結果の要旨

脂質異常症治療薬であるスタチンは、ランダム化比較試験ではアルツハイマー病(AD)への治療効果は認められてないものの、複数のコホート研究において発症を予防するとされる。本研究では、ADへの予防効果を理解するに重要であろう生体内でのスタチンのA $\beta$ 代謝作用を検討した。その結果、スタチンは2つのA $\beta$ 代謝作用があり、一つは脳内にてAPP-CTFをリソソームへの輸送を増やすことでその分解を亢進しA $\beta$ の産生を抑えること、もう一つは脳血管でのLRP1の発現を上昇しA $\beta$ のクリアランスを亢進することを示した。さらに、この2つの作用いずれにもイソプレニル経路が関与することを示した。本研究では、スタチ

ンによるLRP1を介したA $\beta$ クリアランスの亢進作用がADに有効である可能性を見出しており、今後の研究展開が望まれる。APP-CTFのリソソームでの分解亢進作用についてはRab5をはじめとしたさらなる分子機序の解明に期待したい。本研究は、スタチンによるAD予防効果の作用機序の理解をもたらすものであり、学位に値すると考える。