

Angiotensin-converting enzyme (ACE) は A β 42 から A β 40 を生成し、 その活性阻害は脳内 A β 沈着を増悪させる

坂本崇彰¹⁾、Zou Kun^{1)*}、山口晴保²⁾、赤津裕康³⁾、山本孝之³⁾、小阪憲司³⁾、
柳澤勝彦^{1)**}、道川 誠¹⁾

1) アルツハイマー病研究部、2)群馬大学医学部保健学科、3)福祉村病院
現* 岩手医科大学薬学部、** 副所長

【研究の背景と目的】

アミロイド β 蛋白 (A β) の脳における蓄積はアルツハイマー病 (AD) における代表的な病理学的変化である。A β の主要な分子種には、40 アミノ酸残基からなる A β 40 とさらに C 末端側に 2 残基長い A β 42 の二つが存在する。A β 42 は凝集する性質が強く、重合体やアミロイドを形成して神経毒性作用を持つ。一方、A β 40 は単体状態で抗酸化作用を示し(Zou et al, *J Neurosci*, 2002)、A β 42 による神経毒性に対して神経保護作用を示すこと(Zou et al, *J Neurochem*, 2003)を我々は明らかにしてきた。これらの結果から、生体内に A β 42 を A β 40 に転換する酵素が存在する可能性を考え、その同定を試みる研究を行った。

マウス脳内に存在する目的とする酵素の存在を同定するために、A β 42 から A β 40 が生成されることを A β 分子種特異的抗体を用いた Western blot 解析、MALDI-TOF-MS、ELISA 解析を行った。また各種プロテアーゼ阻害剤を用いて酵素の同定を行った。生体内での A β 沈着に対する影響を調べるため、変異 APP トランスジェニックマウス(Tg2576 マウス)において同酵素の阻害薬を長期投与し、脳内 A β 代謝への影響を解析した。

【結果】

- ①マウス脳ホモジネートには、A β 42 から A β 40 を生成する活性が認められた。各種プロテアーゼ阻害剤を用いた実験から、その酵素は、angiotensin-converting-enzyme (ACE)であることが明らかになった。
- ②精製した ACE は、合成 A β 42 を A β 40 に変換し、その活性は ACE 阻害剤で阻害された。
- ③ヒト脳にも A β 42 から A β 40 を生成する活性が存在し、その活性は ACE 阻害剤で抑制された。
- ④アルツハイマー病脳における ACE 活性は、対照群に比して有意に低下していた。
- ⑤ACE 阻害薬(カプトプリル)を 6 ヶ月齢から 11 ヶ月間経口投与した Tg2576 マウスでは、脳内 A β 沈着が A β 42 優位に増大した。

【結論と今後の方針】

- ① ACE は、凝集性の強い(毒性の強い)A β 42 を凝集性の弱い(毒性が弱く、条件によっては神経保護的に働く)A β 40 に変換し、更に A β 自体を分解することによって脳内 A β 沈着を抑制する。
- ② 少なくともマウスにおいては、ACE 阻害剤であるカプトプリル (降圧剤) の長期投与によって A β 沈着が増悪することから、ACE 阻害剤服用と AD 発症との疫学調査が必要である。
- ③ ACE 活性を上昇させることによって、A β 42 から A β 40 への変換ならびに A β 分解を促進させることで、AD 発症を予防できる可能性がある。
- ④ 今後は、ACE 阻害剤の side effect による脳内 A β 沈着増強の可能性を排除するため、ACE ko x Tg2576, ACE tg x Tg2576 マウスの脳内 A β 解析を行う。

(この仕事の一部は、Zou et al, *J Neurosci*, 27: 8628-8635, 2007 に発表した)



17 月齢 Tg2576 マウス脳における A β 沈着(抗 A β 42 抗体染色)