

<総説>

ヒト脳の老化の諸問題；とくにアルツハイマー病について

嶋田裕之*

要旨

高齢化に伴う痴呆症の増加は深刻な社会問題となり、特に変性型痴呆、とくにアルツハイマー病に関しては、病因、治療法ともにいまだ不明なことが多過ぎる。本総説では著者自身の研究を含めて、先端領域に至る研究上の問題点を指摘した。アルツハイマー病の形態学的時系列で明らかになった老人斑や神経原線維変化の問題を、その細胞障害の帰着点であるニューロン死の問題でとりあげ、さらに発症に関係する遺伝子を家族性、孤発性両面より追求した。

しかし、中核症状である痴呆がどの病変に関係するのか？、アミロイド形成とPHF形成は本当に相互に関係するのか？PHFを有する細胞数で細胞死を納得できるか？もっとも通常の晩発型弧発型アルツハイマー病のアミロイド形成は家族性アルツハイマー病同様A- β 42分泌と関係があるとする、apoEは異常蓄積物形成のメカニズムとどのようにかわりあっているのか？よく分かっていない。

キーワード：脳の老化、アルツハイマー病、関連遺伝子

I. はじめに：

アルツハイマー病は1906年にドイツの病理学者A. Alzheimerによって初めて報告された。51歳の女性で、記憶障害、空間見当識障害、被害妄想などを呈した進行性痴呆の一例である。この症例は、4年半の経過で死亡し、病理学的に、大脳の彌慢性萎縮とともに皮質の著明な神経細胞の脱落、多数の神経原線維変化や老人斑が認められた¹⁾。

その後、1911年にKrapelinによって、これは一つの疾患単位であると考えられ、アルツハイマー病と命名された²⁾。アルツハイマー病は、もともと、40-65歳の初老期に発症し、記憶障害を初発症状として、失語、失行、失認などの巣症状を伴う進行性の痴呆を指していた。一方65歳以降に発症する痴呆については、老年痴呆という病名がさして考慮することなく用いられていた。以前は、アルツハイマー病と老年痴呆はそれぞれ独立した疾患と考えられ、教科書的にも別扱いにされてきたが、病理組織学的に、両者の中核所見は基本的に同一であり、病理学者は単一の病気として扱うようになった。しかし、初老期に発症するアルツハイマー病は早期から、巣症状が現れ、筋固縮、ミオクロームスといった神経症状が見られ、臨床的には老年期に見られるものと比べ、際立った特徴を見る。そこ

で、現在では、65歳以前に発症したものを、アルツハイマー病、65歳以降のものをアルツハイマー型老年痴呆 (senile dementia of Alzheimer type: SDAT) として、病名を別々に呼称するが、これはあくまでも、便宜的なものである。両者の間にはしばしば大部分に共通点があり、病理学的に明確な差異はない。

さて、痴呆とは、これまで普通であった知的活動がだんだんと障害された末に、日常の家庭生活や社会生活に支障が生じてくる状態を言う。アルツハイマー病の場合、最初に出てくるのは物忘れである。つまり、即時記憶や短期記憶のような記銘力の障害である。更に、失語、失認、失行を含むいろいろな知的機能の障害がひどくなり、末期には高度の痴呆状態で、寝たきり、失禁、といったいわゆる失外套症候群の状態になる。

わが国においても、人口の急速な高齢化のために、痴呆老人が増加し、社会的問題となった。アルツハイマー病は脳血管性痴呆とともに代表的な痴呆疾患であるが、わが国では脳血管性痴呆のほうが少し多く、アルツハイマー型痴呆との比は4：3程度とされている。Alzheimer博士のオリジナルの報告で判るように、発症年齢については初老期発症の場合を早発性アルツハイマー病 (狭義のアルツハイマー病)、老年期 <65歳

所 属： *国際医療福祉大学 基礎医学研究センター
受 付： 2000年1月13日

以降)発症の場合を遅発型と分類されたが、最近、病理学的にも病態生理の点からも、本質的差異がないので両者を一緒にしてアルツハイマー型痴呆と呼ぶことは前述した。

II. アルツハイマー病の分子生物学的アプローチ:

アルツハイマー病患者の病理解剖で明らかにされた二つの構造物、つまり、老人斑、神経原線維変化の成分同定を軸とした生化学的研究と家族性アルツハイマー病を中心にして発展した分子遺伝学的研究の両面から非常に進歩と成果が得られた。生化学的側面から、老人斑の主な成分がアミロイド・ベータ蛋白 (Amyloid- β protein, A- β) であり、40-43個のアミノ酸から成ることが判った⁴⁾。更に神経原線維変化と呼ばれる線維性構造物の主成分が、極端にリン酸化されたタウ蛋白であることが判明した。この事実を背景にして、A- β 沈着の原因、タウ蛋白の異常なリン酸化の原因の追求がヒト脳の老化研究の中心課題となった。特に、cDNAの構造から、A- β がアミロイド前駆体蛋白 (amyloid precursor protein ; APP) からの processing を受けて生成されることが判った³⁾。このことから、APP由来のA- β 沈着がアルツハイマー病の本質的原因ではないかとの考えが一時強くなった。然しなお決定的ではない (A- β の沈着はアルツハイマー病の最も基本的な中核病理所見である神経細胞喪失過程における二次的現象であるとする考えもある)。しかし、稀ではあるが、家族性アルツハイマー病家系の一部にAPP遺伝子の変異の存在することも事実である。

だが、A- β の沈着が最終的に神経細胞変性あるいは、細胞死に果たして行き着けるかどうか、いかにいけば、A- β 沈着がこの疾患の原因であるのか、二次的な結果に過ぎないのか、という点がアルツハイマー病・病態機序解析の最重要課題になっている。

一方、分子生物学的・分子遺伝学的アプローチは病気の原因遺伝子の発見に力を与えてくれた。アルツハイマー病の成り立ちに関わる遺伝子についてはかなりの進歩がみられている。図-1に見るように、この疾患を単一遺伝子病と、多因子遺伝病の二つに分けてみると分析し易い。疾患の原因となるある決まった遺伝子が一つあり、その遺伝子に何らかの変異が生ずると疾患の発症につながる場合を単一遺伝子病という。一方、疾患発症に関わる遺伝子が複数存在し、その一個、一個の遺伝子の突然変異だけでは疾患発症につながらず何個かの遺伝子変異が重なり合って、さらに環境因子が加わることもあって、初めて発症する疾患を多因子遺伝病といっている。一般に単一遺伝子病は稀な疾

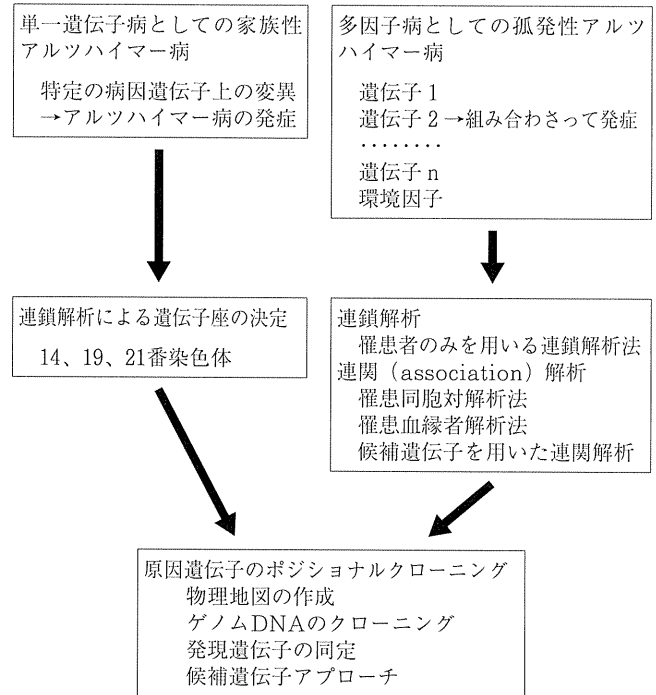


図1 分子遺伝学からみたアルツハイマー病の発症機構と、病因解明へのストラテジー

患であり、多因子遺伝病はありふれた疾患であることが多い。アルツハイマー病でみると、家族性アルツハイマー病は代表的な単一遺伝子病であり、晩発性・孤発性のアルツハイマー病は多因子遺伝病と考えられ、その証拠にはヒトにとってごくありふれたアポリポ蛋白 E-e4 がリスク・ファクターとして発見されている。

1. 家族性アルツハイマー病:

この疾患は、単一遺伝子病の一つで常染色体性優性遺伝による稀な疾患である。最近、ポジショナルクローニングと呼ばれている分子遺伝学的な研究手法を用いることで疾患の原因遺伝子にまで到達することができた⁵⁾。方法として、まず、連鎖解析的手法により、疾患遺伝子座の大雑把な位置を決定する。たとえば21番目染色体長腕という具合にである。その原理は、同一染色体上の2つの遺伝子座 (locus) の間において、減数分裂の過程で相同染色体間組換えの生ずる確率が、2つの遺伝子座間の距離が短いほど低くなるという原理に基づいている。PCRを用いてのマイクロサテライト多型マーカーが数多く樹立されてきて、連鎖解析が以前より容易に行われるようになった。連鎖解析によって決定された大雑把な染色体上の位置を最初のステップとして、つぎにその遺伝子の位置の周辺を十分に調査し、遺伝子として機能している領域を可能な限り絞り出し、その一個一個が疾患の遺伝子であるかどうかを根気よく調べていく。言い換えれば、ある疾患

の患者に、遺伝子の変異が常に生じているかいないかを検査して、もし患者に共通してその遺伝子の変異がみつければ、その遺伝子が原因遺伝子であると、初めて決定できる。この大変時間と労力を使う二つのステップをポジショナルクローニングと呼んでいる。家族性アルツハイマー病の原因遺伝子もこのアプローチによって発見された。この原因遺伝子の一つが前述のAPPである。家族性疾患の最近の成績をみると、早発型家族性アルツハイマーでは、①21番染色体長腕上のAPP遺伝子に変異のある群、②14番染色体(14q24.3)に遺伝子座のある群(プレセニン1)と1番染色体(1q31.42)に連鎖した型(プレセニン2)および、③これらのいずれでもない群の3群に分類できる。①、②のそれぞれ、プレセニン1(PS1)とプレセニン2(PS2)は原因遺伝子として、いずれも複数の突然変異が同定されている。ともに細胞膜を8回貫通型の膜タンパクと考えられており、主としてERに存在する。APPと同様にその生理的働きは十分判っていないが、PS1欠失でA β の産生が著減し、 β secretaseで切り出されたAPPのC断片であるC100が蓄積されることが判った。このようにPS(およびAPP)の生物学的活性への認識は高まってきているが、どの局面がアルツハイマー病の発生に関係しているかは依然として謎の中である。この点で β secretaseと γ secretaseの同定(PS1, PS2)は問題の解決に役立つと思われる^{11) 12)}。特に、PS1に関しては、最近 小胞体ストレスセンサーの活性化に関係していることが明らかになり、細胞死との関係から注目を集めている(査読に際してのアドバイスより)。原因遺伝子だけでなくアルツハイマー病の発症を促進する危険因子(当然、遺伝的なものと非遺伝的なもの)に注目が集まった。遅発型家族性アルツハイマー病に関しては、以前、19番染色体に遺伝子座があると言われてきたが、最近の知見ではこの遺伝子座で問題になるのは、apoE遺伝子であり、現在では、遺伝性の証明されないものまでも含めて、アルツハイマー病に共通するリスクファクターと考えられている。

2. 遅発型・弧発型アルツハイマー病:

1991年、初めて19番染色体に連鎖する可能性が示唆され、その後の連鎖解析で19番染色体上のアポリポ蛋白(apoE)のe4遺伝子型がアルツハイマー病に関係していることが発見された。以前より、apoE-e4が遅発型・家族性アルツハイマー病と関連し、その家系の連鎖解析のプロセスで見つかったのはいたものの、実はこれが、家族性・遺伝性に限ったものではなく、一般的な、非遺伝的アルツハイマー病のなかで、有意に

apoE-e4遺伝子変異の頻度が高いことが判ったわけが大変重要な発見であった。つまり、apoE-e4がアルツハイマー病のリスクファクターである。その上、アルツハイマー病ではその中核病理所見である老人斑や神経原線維変化にapoEが存在することが判った。この極めて影響力の高い研究結果によって、アルツハイマー病のみならず、他のありふれたヒトの病気、たとえば、高血圧、糖尿病なども、多因子遺伝的な研究アプローチによって、未知の病態解析が開ける道を拓く。アルツハイマー病に関していえば、その病態形成については、apoEとA- β の相互作用の研究結果がまず待たれるところである。

Ⅲ. アルツハイマー病研究の展開:

前述したように、この疾患の大きな病理学的特徴は神経原線維変化と老人斑が脳内に出現することである。この二つの病変からタウ蛋白と β 蛋白が抽出された。これによってアルツハイマー病の理解が飛躍的に深くなった。初期病変が β 蛋白のアミロイドとしての沈着であることが判り最大の焦点となっているが、依然として、異論もまたある。

1. アルツハイマー病の基本的病理像は選択的細胞死である。;

神経原線維変化と老人斑の他に、中核基本像として、神経細胞の脱落のあることが明確となった。このことはそれほど古いことではなく1974年、アルツハイマー病の大脳皮質内でアセチルコリン合成酵素(choline acetyltransferase)の活性が選択的に落ちていることが判り、大センセーショナルな発表となった。何故ならば、大脳半球全体に広範な病変があるとされていたアルツハイマー病にこのような選択的な神経細胞群ないし伝達物質の異常があったとは誰も予想し得ないことだった。そこでコリン作動性の神経線維の起始核の状態はどうかということになり、予想どおり、マイネルト核における大型神経細胞の実に80%にも及ぶ細胞喪失が病理像として明らかになった。1982年のことである⁶⁾。

それ以来、アルツハイマー病の脳内における神経細胞の脱落が強印象づけられ、大型錐体細胞の消失度が定量的に測定され、漠然と考えられていた細胞消失がアルツハイマー病の基本病理像としてしっかりと認知され、消失が選択的であるらしいことが判った。これは大変インパクトの高い発見であった⁷⁾。しかも、痴呆の程度と皮質錐体細胞の定量的測定値の間は逆相関の関係にあった。よって、アルツハイマー病の臨床上的中核症状である痴呆の直接的成因は神経細胞の脱

落ではないか?同時にアルツハイマー病の病理像の基本は細胞消失ではないかとされた。

2. アルツハイマー病脳内の二つの蛋白は間違いなく増量する。

繰り返し強調するが、アルツハイマー病の二大病理学的中核病変は神経原線維変化と老人斑である(写真-1)。神経原線維変化は1907年、アルツハイマー博士が、初めて記載した変化で、神経細胞の胞体内に嗜銀性の細線維構造物が蓄積していた。これに関する形態学的研究が始まるには、半世紀を要した。1964年、電子顕微鏡的観察の結果、この神経原線維変化の中には多数の線維構造物が柵上に平行して走り、線維の単位となる部分は、二本の10nmフィラメントが互いに螺旋を形成しながら縊り合わさって、80nm周期で“くびれ”を形成している(図-2)。Paired helical filament (PHF)と名づけられた。このユニークな形をした線維は、神経細胞内の正常構造物であるneurofilamentとは区別可能である。一方老人斑は、密集したアミロイド線維があり、その周りに変性した、或いは変性しつつある神経突起、星状神経膠細胞などが集まった形態の全体像をさす。アミロイド線維は、直径5-7nmの細い線維で、密集して球形となり、コンゴレッド染色で陽性、重屈折性の性格を持つ(図-2)。

PHFは溶媒に不溶性である。この性質を逆利用して、PHFは精製され、主要成分はタウ蛋白(タウ)であり、神経細胞内の微小管結合蛋白の一つでこの、PHFを構成するタウは普通のタウと違って、異常にリン酸化されていた。

一方、アミロイドは、アルツハイマー病脳の髄膜の血管(amyloid angiopathy)および脳実質内から、PHF同様、不溶性の性質を利用して、精製され、結果はアミロイドβ(Aβ)という全く新しい蛋白であった。分子量約4kDと大変小さい。従って、アミロイドβ(Aβ)蛋白の前駆体の存在が予想され、cDNAクローニング法によりAPP(β amyloid protein precursor)が発見された。一回膜貫通型蛋白で、アミロイドβ(Aβ)蛋白はこのAPPの細胞外ドメインから、膜ドメインの真中までである(図-3)⁸⁾。

神経原線維変化のPHFよりタウ蛋白が、老人斑のアミロイドよりβ蛋白がそれぞれ精製単離され各々についての抗体が作られ、いよいよ、免疫染色によって、沈着物質の局在が明確になった。抗タウ染色で、PHFは老人斑の周りに変性した神経突起や、神経細胞体だけではなく、バックの無数の糸くず様の構造物(neuropil threadまたは、curly fiber)にも見られ

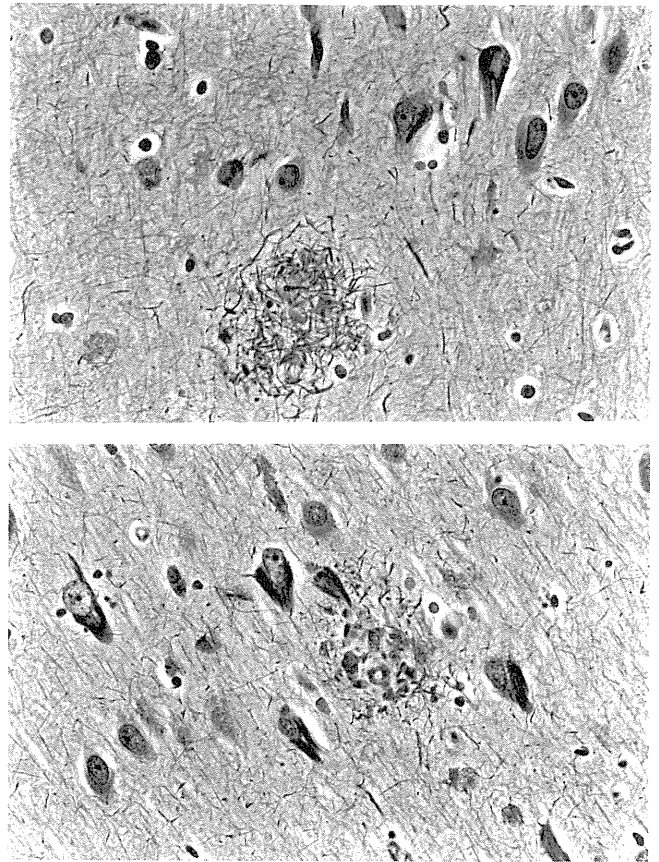


写真-1

上下のほぼ中央に2個ある糸玉のような構造物が老人斑、黒色の凝縮したような細胞質内繊維性の神経細胞の変化がアルツハイマー神経原線維変化である。

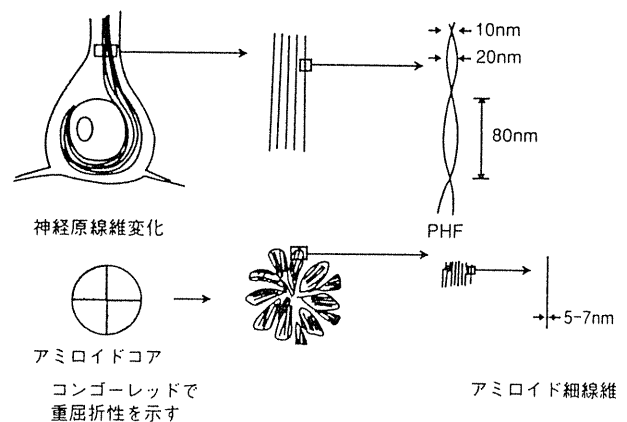
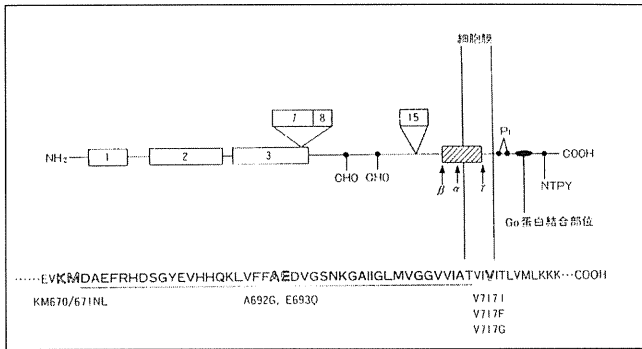


図-2 神経原線維変化とアミロイド

ることが判った。Neuropil threadは大脳皮質の第3層と第5層(ここには、通常神経錐体細胞が存在する)に層状に分布する。このことは、取りも直さず、アルツハイマー病で脱落する細胞に一致して層状に分布することになる。これは言うまでもなく、PHFは神経細胞脱落と強く関係しており、神経原線維変化が



図一 3 アミロイドβ蛋白前駆体(βAPP)と遺伝子異常

神経細胞脱落の元凶ではないかと思案させる。これは、ヒト脳の老化を研究する上で、もっとも重要なkey pointとなった。

抗β染色では、アルツハイマー博士のオリジナルに記載されている斑状のもの他に、沢山の形態があり、想像以上に広い範囲で観察されるようになった。アミロイド沈着の程度が軽く、変性した神経突起の出現しないものがあり、アミロイド線維は凝集することなく細胞突起と一見無関係のようにバラバラに存在するだけのものがある。これを、瀰漫性老人斑(diffuse plaque)と呼び、アミロイド形成の初期像と考えられているが、特にアルツハイマー病の脳皮質に多くみられる。

3. アミロイド形成がアルツハイマー病の初期脳病変か？

病理学的には、神経原線維変化と老人斑の両方が形態学的に確認できれば、アルツハイマー病をまず考える。では、この、二つの病変のどちらが早く出現するのか？

早く現れる病変の方が病因に深く関係すると考えるのは自然であろう。まず、PHFは別の神経疾患でも出現する。従ってPHFの形成は、それが神経細胞内部の出来事である限り、細胞が変性していく過程で生ずる non-specificな反応形態である。一方、β蛋白を構成成分とするアミロイドは非常に限られた疾患にしか見られない。こうした形態の事実から、アミロイドの方がアルツハイマー病にspecificであろうとの考えが以前からあった。

二つの病変のいわゆるカスケード・時系列を知るために、各年齢のダウン症の脳を検索した。ダウン症は、21番染色体が3個ある trisomy であり、40-50歳以降

になると、その病理像は、100%アルツハイマー病になることは知られている。そこで、各年齢のダウン症脳を調べることによって、神経原線維変化と老人斑の二つの病変の時間軸上での関係が判る。その結果、ダウン症では30歳で老人斑アミロイドが沈着し始めるが、神経原線維変化の方は、40歳以降になってはじめて出現することが判った。ここで、APPよりβ・アミロイド、更にタウ蛋白・PHFより神経細胞死の因果関係が推察された。つまり、アミロイドの形成がアルツハイマー病の初期病変ではないだろうか。このことは、著者の以前勤務していた東京都老人医療センター・老人研時代に調査した一般老人脳の所見と一致する。臨床的に痴呆を呈していない一般の老人脳の皮質の多くに老人斑が顕鏡されるが、神経原線維変化の見られた例は僅かであったし、老人斑を伴わず、神経原線維変化のみの症例はなかった。以上、アミロイドの形成がアルツハイマー病の初期病変であることは形態学的に確認され、恐らく病因に関係しているものと思われる。これを、確実なものにしたのが前述の早期発症型家族性アルツハイマー病におけるAPP点突然変異の発見である。即ち、2家系におけるAPP717のVal-Ile変異がアルツハイマー病の発症と連鎖していることが突きとめられた⁹⁾。

このAPP突然変異家系はたちまち日本における家系でも確認された。

IV. アルツハイマー病研究における争点はどこにあるか？

1. β蛋白はどのようにして生成し、どのようにして沈着するのか？

アミロイドは高度に不溶性であり、β蛋白はこの不溶性構造物から抽出された以上少なくとも難溶性であると考えられていた。然し、培養細胞が培地上清に可溶性のβ蛋白を分泌することが発見され飛躍的に実験が進んだ。

Aβにはアミノ酸40個からなるAβ40と42個からなるAβ42があり、diffuse PlaqueはAβ42より形成されている。APP変異の患者の線維芽細胞に更にAPPをtransfectionさせるとAβ42の分泌亢進が見られた。又、ほかの家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として同定されたPS1, PS2の遺伝子変異もAβ42の分泌を亢進させる。結局、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子の変異はAβの分泌亢進を惹起誘導し、アルツハイマー病の初期病理像であるdiffuse plaqueを形成するのではないか？

2. β 蛋白の神経毒性について :

アミロイドないし、 β 蛋白が形成されてから、どのような道筋、仕組みを経てPHF形成に至るかはほとんど判っていない。ダウン症の研究からは、 β からPHFまでには約10年のtime lagがあることは前述した。このカスケードから推察するとアミロイドまたは β 蛋白の神経毒性が想定できる。この毒性のために神経細胞は変性し、やがてPHFを形成して消滅していくのだろう。普通 β 蛋白の神経毒性については以下のことが了解されている。①freeの状態の β 蛋白のin vitro毒性発揮には、髄液内 β 蛋白の100-1,000倍濃度が必要である。②凝集 β 蛋白、つまりアミロイド線維はin vitroで神経毒性を有するが、アルツハイマー病のin vivoの選択的神経細胞死を全部説明出来ない。今のところ、アミロイドに毒性があっても、アルツハイマー病の病理の僅かしか説明できず、白黒はついていない。

3. 家族性アルツハイマー病の解析とそれに続く apoEの発見 :

アルツハイマー病が単一遺伝子病でないことは既に述べた。早発型家族性アルツハイマー病の遺伝子がダウン症との関係から、21番染色体近傍にあると一時想定され、事実発見されたとの報告も過去にはあったが、現在、完全に否定されている。大部分は14番染色体の長腕に座位し、一部がAPPの突然変異であることが判った⁹⁾。

こうした、連鎖解析の著しい進歩に続いて、アルツハイマー病の最近の知見のトピックスはリスク・ファクターとしてのapoE遺伝子の発見である。apoEには、多型性があり、e2, e3およびe4の対立遺伝子が知られているが、e4対立遺伝子を持つとアルツハイマー病の発症頻度が高くなることが判った¹⁰⁾この事実は遅発型家族性アルツハイマー病の連鎖解析の際発見され、さらにこの家系を調査すると、e4対立遺伝子がホモ接合体で存在すると、80歳に至るまでに、何と90%が発症する。また、通常の弧発型遅発型のアルツハイマー病のリスク・ファクターとしても普遍的に通用することが判った。

さらに、早発型家族性アルツハイマー病でも同様であった。このように、apoEがアルツハイマー病にかくも普遍的なリスク・ファクターであるとすると、大きな問題提示となる。即ち、“apoEは前述した病変カスケードのどの部分に働きかけているのだろうか?”

最初はapoEが β 蛋白と相互作用して不溶性になり易いと報告され、事実e4対立遺伝子を持ったアルツハイマー病の方が老人斑の出現頻度が高いとの報告

もある。然し、最近ではむしろapoEとタウ蛋白との相互作用が強調されPHF形成に関係するとも言われている。

apoEとはそもそもが分泌蛋白であり、脳内では主としてアストロ系のグリア細胞で合成され分泌し、その分泌apoEを神経細胞がエンドサイトーシスの形で細胞質内に取り込むらしい。だが、実際にコンパートメントの異なる蛋白がin vitroで相互作用することがあり得るのかはこれからの研究課題である。

V. おわりに :

1988年に確立されたアルツハイマー病変カスケードは、総てのアルツハイマー病に適用出来ると考えられている。先決すべきはアミロイド形成の上流に何があるかを突き止めることである。それは、早発型家族性アルツハイマー病の原因遺伝子であるPS1、PS2やAPPのバイオロジーが更に進展し、これらの変異がA β の産生・分泌に確実に影響を与えていることが立証された時であろう。

apoEにしても、われわれが前提にしているカスケードの何処に作用するかについての研究が続けられねばならないし、治療に関してもアルツハイマー病の中核病理所見である“選択的神経細胞死”を如何に防ぐかの一点に絞らねばならない。

このように、アルツハイマー病にはまだまだ不思議な点が多過ぎる。この解決こそが、20世紀から21世紀にかけての最重要研究課題になっている“ヒト脳の老化”の真理を知る道しるべでもある。

不思議な点を挙げてみると、①アルツハイマー病の中核症状は痴呆である。痴呆はいままで明らかになったどの病変に関係するのか? 痴呆の程度と皮質神経細胞の定量的測定値の間に逆相関があるが、それだけか? ②アミロイド形成とPHF形成は本当に相互に関係するのか? 独立しているのか? ③PHFを有する神経細胞の数で細胞死を納得できるのか?

これらの問題点についてすら、われわれは明確なデータを持っていない。

文献 :

- 1) 1. Alzheimer, A
 - (a) Über den Abbau des Nervengewebes. Ref. Allg. Z. Pshichiatrie, 63586 (1906)
 - (b) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrind. 37, Verslg S u dwestdeutschIrren arzte, T u bingen, November 1906 Ref. Allg. Z. Psychiatr. 64. 146 (1907)
 - (c) Über eigenartige Krankheitsfälle des

- späteren Alters. Z. Neur. 4 (1911)
- 2) Kräpelin; Klinische Psychiatrie, 8. Aufl., Bd. 2. (1911)
 - 3) Kondo, J., Honda, T., Mori, H. et al: The carboxyl third of tau is tightly bound to paired helical filaments. Neuron, 1: 827-834, 1988.
 - 4) Kang, J., Lemaire, H. -G., Unterbeck, A. et al.: The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. Nature, 325: 733-736, 1987
 - 5) Collins, F.S.: Positional Cloning: Let's not call it reserve genetics. Nature Genetics 1: 3-6, 1992
 - 6) Whitehouse, P. J., Price, D.L. & Struble, R. G.: Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. Science, 215: 1237-1239, 1982
 - 7) Terry, R. D., Peck, A., DeTeres, R, et al.: Some morphometric aspects of the brain in the senile dementia of Alzheimer type. Ann. Neurol. 10: 184-192, 1981.
 - 8) Goate, A., Chartier-Harlin, M. C., Mullan, M. et al. : Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature. 359: 704-706, 1991.
 - 9) Schellenberg, G. D., Bird, T.D., Wijsman, E. M., et al: Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. Science, 258; 668-671, 1992.
 - 10) Strittmatter, W. J., Saunders, A. M., Schmechel, D.. et al: Apoprotein E: High avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 Allele in late-onset familial Alzheimer's disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 1977- 1981, 1993.
 - 11) Vasar. R, Bennett BD, Bau-Khan et al.: β -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, Science 286: 735-74, 1999.
 - 12) Li Y-M, Xu M, Lai M-T, Huang Q et al: Photoactivated γ -secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin1. Nature 405: 689-694, 2000.
 - 13) Hardy JA, Higgins GA: Alzheimer's disease, the amyloid cascade hypothesis. Science 256: 1175-1179, 1992.
 - 14) 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.
 - 15) Calhoun ME, Wiederhold K-H, Abramowski D, et al: Neuron loss in APP transgenic mice. Nature 395 : 755-756, 1998.
 - 16) Morrison JH, Hof PR: Life and death of neurons in the aging brain. Science 278: 412-419, 1997.

The Aging Process of the Human Brain The Recent Advance of Study of Alzheimer's disease

Hiroyuki SHIMADA*

*Research Center of Fundamental Medicine:
International University of Health and Welfare

ABSTRACT

This general consideration focused on the aging process of human brain, especially on the recent advance of study of Alzheimer's disease.

Problems of death of neurons reached from various developmental stage of cell damages occurred in an intra- and an extra-neuronal molecular changes were demonstrated. Problems of appearances of neurofibrillary tangles and senile plaques in pathological process of aged human brains were discussed. In conclusion, genes attacked with Alzheimer's diseases were pointed out in molecular genetics. Molecular-biological cascade stated from beta-amyloid deposits arrived tau-protein formed PHF, finally neuronal death, still remained unsolved.

Key Words : Aging of Brain, Alzheimer's disease, Related genes