信州医誌，41(4)：265～280，1993

綜　説

神経系におけるアミロイド研究の最近の進歩

池　田　修　一
信州大学医学部第3内科学教室

Recent Advances in the Study of Nervous System Amyloids

Shu-ichi IKEDA
Department of Medicine (Neurology), Shinshu University School of Medicine

Key words: amyloidosis, familial amyloid polyneuropathy, transthyretin, Alzheimer's disease, β-protein
アミロイドーシス，家族性アミロイドポリニューロパチー，トランスサイレチン，アルツハイマー病，β蛋白

はじめに

アミロイドはβ-sheet構造を有する不溶性の線維蛋白が細胞外に沈着する病変である。本病変はコンゴーレッド染色陽性で，これを偏光顕微鏡下で観察すると特異な黄緑色の偏光を呈する。また超微形態学的には8～10nmの枝分かれのない細線維の集合から成っている。このような形態学的特徴を示すアミロイドが種々な病態下で全身の諸臓器を障害し，多彩な臨床症状を呈するのがアミロイドーシスである。従来本疾患は基礎疾患の有無と遺伝性の有無を中心に病型分類がなされてきた。しかし最近はアミロイド蛋白の化学的性状を重視した分類法がよく使われている。表1は1980年Glenner[1]が提唱したアミロイドーシスの分類法である。基本的には本疾患を臓器障害の分布様式から全身性アミロイドーシスと限局性アミロイドーシスに大別し，さらに両群に含まれる疾患を臨床像ならびにアミロイド蛋白の違いにより亜型分類している。

神経系へのアミロイド沈着は末梢神経と中枢神経の両組織に起こり，それぞれの代表的な疾患が家族性アミロイドポリニューロパチーとAlzheimer病である。近年これらの神経系を障害するアミロイドーシスでは，アミロイド前駆蛋白の発現機構が分子レベルから解明され，疾患の病態が急速に明らかになりつつある。そこで本稿では神経系におけるアミロイド研究の最近の進歩について記載する。

I　家族性アミロイドポリニューロパチー

A　疾患概念と臨床分類

家族性アミロイドポリニューロパチー（familial amyloid polyneuropathy，以下FAPと略す）は末梢神経障害と自律神経障害を主徴とする遺伝性全身性アミロイドーシスである。本疾患の研究は1952年ポルトガルの医師Andrade[2]が，一漁村（Povoa de Varzim）で古くから〝足の病気〟と言われていた地方病をアミロイドによる特異な遺伝性多発神経炎として報告したことに始まる。その後類似な病態が数多く見出され，FAPは現在臨床像の違いにより4型に分類されている。すなわち末梢神経症状が下肢から出現するⅠ型，手根管症候群で発症し後に多発神経炎が加わるⅡ型，Ⅰ型類似の多発神経炎に早期から重度の腎障害を合併するⅢ型ならびに脳神経障害が前景をなすⅣ型である。この中でFAPの基本病型は下肢型とも呼ばれるⅠ型FAPであり，以下本病型を中心に述べる。

表1 アミロイドーシスの分類とアミロイド蛋白

臨 床 病 型	アミロイド蛋白	関 連 蛋 白
全身性アミロイドーシス		
原発性および骨髄腫に伴うアミロイドーシス	Aλ, Aκ	immunoglobulin
続発性アミロイドーシス	AA	SAA
遺伝性アミロイドーシス		
家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP)		
type I	transthyretin variant	transthyretin
type II	transthyretin variant	transthyretin
type III	apolipoprotein AI variant	apolipoprotein AI
type IV	gelsolin variant	gelsolin
家族性アミロイド心筋症	transthyretin variant	transthyretin
家族性地中海熱	AA	SAA
老人性アミロイドーシス	transthyretin	transthyretin
透析アミロイドーシス	β_2-microglobulin	β_2-microglobulin
限局性アミロイドーシス		
内分泌性アミロイドーシス		
甲状腺髄様癌	calcitonin	procalcitonin
膵ランゲルハンス島アミロイド	iselt-amyloid-polypeptide (amylin)	calcitonin-gene-related polypeptide
心房アミロイドーシス	human atrial natriuretic peptide	
脳アミロイドーシス		
Alzheimer 病	β-protein	β-amyloid precursor protein
遺伝性脳出血		
Dutch type	β-protein	β-amyloid precursor protein
Icelandic type	cystatin C variant	cystatin C
海綿状脳症(CJD, GSS 他)	prion (PrP27-30)	$PrP33\text{-}35^{sc}$
皮膚アミロイドーシス	keratin	

CJD : Creutzfeldt-Jakob Disease, GSS : Gerstmann-Sträussler-Scheinker Disease

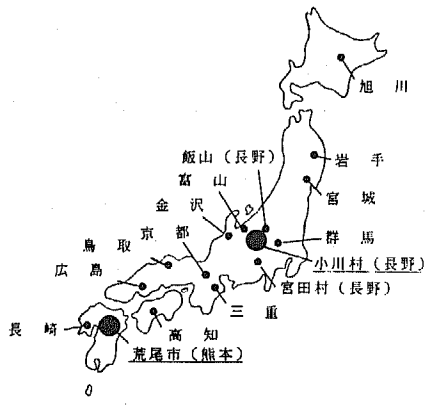

図1 FAPの地理的分布
我国におけるI型FAP家系の報告地区を示す。

また本稿では特別断わらない限りFAPはI型FAPを指す。

B 臨床像

FAPはポルトガル[2]，日本[3)4)]，スウェーデン[5]などに地理的片寄りをもって多発し，また我国では熊本県荒尾市[3]と長野県北部地方[4]に集積地がある。このため本症は長年地域特異性を有する疾患であるとみなされてきた。しかし近年診断法の進歩に伴い世界的には異なった民族から，また国内では全国各地からFAP家系が報告されており（図1），本症は従来考えられていたほどまれな疾患ではないといえる。

FAPは常染色体優性遺伝を示し，発病年齢は30代前半にピークを持つ。しかし50歳以後に発病する高齢発症者も少なくなく，これらの患者では自律神経症状が軽微で進行が遅い傾向にある。臨床症状の中核をな

表2　遺伝性アミロイドーシスにおける変異 transthyretin

部位	アミノ酸変異	報告者	発表年	部位	アミノ酸変異	報告者	発表年
I. FAP beginning in the lower limbs							
30	Val → Met	Tawara et al	1983	47	Gly → Arg	Murakami et al	1992
	Val → Ala	Skare et al	1990	49	Thr → Ala	Almeida et al	1990
				50	Ser → Arg	Ueno et al	1990
	Val → Leu	Nakazato et al	1992	55	Leu → Pro	Jacobson et al	1992
33	Phe → Ile	Nakazato et al	1984	77	Ser → Tyr	Wallace et al	1988
	Phe → Leu	Ii et al	1991	90	His → Asn	Skare et al	1990
36	Ala → Pro	Jones et al	1991	114	Tyr → Cys	Ueno et al	1990
42	Glu → Gly	Ueno et al	1990				
II. FAP beginning in the upper limbs associated with carpal tunnel syndrome							
58	Leu → His	Nichols et al	1989	70	Lys → Asn	Izumoto et al	1992
	Leu → Arg	Saeki et al	1991	84	Ile → Ser	Dwulet et al	1986
60	Thr → Ala	Wallace et al	1986		Ile → Asn	Skare et al	1990
64	Phe → Leu	Ii et al	1991				
III. Familial cardiac amyloidosis (neuropathy is not a prominent feature)							
45	Ala → Thr	Saraiva et al	1992	68	Ile → Leu	Almeida et al	1991
50	Ser → Ile	Nishi et al	1992	111	Leu → Met	Nordlie et al	1988
				122	Val → Ile	Gorevic et al	1989

す多発神経炎は感覚障害が優位で，下腿のしびれ・疼痛などの異常感覚で始まる。また病初期には温度覚と痛覚が選択的に障害される解離性感覚障害を示す。運動麻痺と筋萎縮は初発症状より数年遅れて出現し，またこれらの末梢神経症状に起立性低血圧，消化管運動障害，陰萎，排尿障害などの種々な自律神経障害が加わる。この中で数日の周期で繰り返される便秘と下痢，突然出現する強い嘔気・嘔吐発作はFAPに特徴的である。

身体所見では全身のやせ，巨舌，甲状腺腫が比較的多く観察され，また心臓・腎臓が高頻度に障害される。特に前者では刺激伝導系の障害が多いが，心アミロイドによる心不全が主体をなす家系も知られている[6]。経過は進行性で，発病後10年前後で悪液質に多臓器不全が加わり死亡する。

C　病理所見

末梢神経系では脊髄神経根を除くすべての領域でアミロイド沈着が観察される。特に神経内膜では斑状に沈着したアミロイドの周囲に浮腫性変化が見られ，この部位を中心に神経線維の変性脱落が認められる[7]（図2）。自律神経系では交感神経ならびに副交感神経の両者に著しいアミロイド沈着が見られ[8]，高度なアミロイド沈着を来した神経節は肉眼的に腫大している[9]。また消化管自律神経系では病初期から外来性支配神経が著しく障害されるのに対し[10]，内因性の壁在神経は進行期に到ってもほぼ正常に保たれている[11]。したがってFAP患者の消化管は外来性神経と内在性神経の不均衡な支配状態にあると推測され，このことが本疾患で見られる特異な消化管症状の重要な成因であろうと考えられる。一方，神経系以外の臓器へのアミロイド沈着は他の全身性アミロイドーシスと同様であるが，肝臓・脾臓へのアミロイド沈着は一般に軽度である。

D　アミロイド蛋白と遺伝子異常

アミロイドーシスの成因解明の第一段階は組織に沈着した異常物質アミロイドを取り出し，その化学的性状を明らかにすることである。1983年 Tawara ら[12]はFAP患者の腎臓から分離したアミロイド線維蛋白の全アミノ酸配列を決定し，N末端から30番目の valine が methionine に置換した（30Val → Met と略す）変異 transthyretin（以前は prealbumin とも呼ばれていた）が本疾患のアミロイド構成蛋白であることを報告した。これに続いて Nakazato ら[13]はこの変異 transthyretin がアミロイド前駆蛋白として本症患者の流血中に存在することを見出し，また同時にFAP患者の血清中にある本蛋白を radioimmunoassay 法[14]で定量的に測定できる方法を確立した。

これらのアミロイド蛋白の検索結果から，FAPの成因は血中にアミロイド前駆蛋白として存在する変異 transthyretin の産生機構と密接に関連しているであ

ろうと考えられ，本蛋白の発現を規定しているtransthyretin遺伝子の解析[15-19]が進められた。そして次のことが明らかにされた。i）ヒトtransthyretin遺伝子は7kb大で4個のexonから成り，第18染色体上に存在する，ii）FAPの変異transthyretinで見られる30Val→Metに対応してexon2のcodon30がGTGからATGに変化している，iii）この変化した塩基配列に特異的に作用する制限酵素を用いて分析することによりFAPの簡便なDNA診断が実施できる。特にDNA診断法については，近年開発されたpolymerase chain reactionを用いることにより多数例に対し本法を容易に施行することが可能となった[20]。その結果transthyretin遺伝子のcodon30のguanine（G）からadenine（A）へのone point mutationは民族を越えてFAP患者の発病と完全に連鎖していることが確認され[21]（図3 a），また検索された大部分の患者の本遺伝子の異常はヘテロ接合体であった[22]。さらにこのtransthyretin遺伝子の異常がFAPの発症に直接結びつく病因であることはtransgenic mouseの作成により実験的にも証明された。すなわちWakasugiら[23]，Yiら[24]はヒトの変異transthyretin遺伝子の全長をマウスのmethallothionein-I遺伝子のpromotor領域とともにC57BL/6マウスの受精卵に導入した。これらのマウスは出生時から血清中にヒトの変異transthyretinを1～5mg/dlの濃度で有しており（これはFAP患者の血清中の変異transthyretin濃度の約10～50%に相当する），生後6カ月前後から消化管を中心にアミロイド沈着が出現した。そして12ケ月以後では心臓，腎臓，消化管へのアミロイド沈着が全てのtransgenic mouseに起こることが証明された。ただしこれらのtransgenic miceでは末梢神経系へのアミロイド沈着は起こっておらず，さらに改良を重ねてヒトのFAPにより類似した形のtransgenic mouseの出現が待たれる。

以上の記載は最も頻度が高いI型（30Val→Met-transthyretin型）FAPについてである。同様に他の病型の遺伝性アミロイドーシスについてもアミロイド蛋白の解析が進められ，III型FAP[25]とIV型FAP[26]を除くと本疾患群のアミロイド蛋白はtransthyretin由来であることが明らかにされた。現在アミロイド蛋白となりうる変異transthyretinは26種類が同定されており，これらをおもな臨床像と対比して表2に列挙したが、30Val→Met以外の変異transthyretinはいずれも単一な家系からの報告である。ところでtransthyretinは肝臓で合成される血清蛋白であり，127アミノ酸残基から成るモノマーが重合して4量体を形成し[27]，甲状腺ホルモンやビタミンAの運搬を担っている。本蛋白にはβ-sheet構造を有する部位が8ヶ所あり[28]，一アミノ酸置換が蛋白の性質を変化させてアミロイド惹起性のペプチドを造り出すと考えられている。しかしその詳細な機序はまったく不明であり，この点は今後transthyretinの異なる部位におけるアミノ酸変異と遺伝性アミロイドーシスの多様な臨床表現型との関連を含めて検索を要するところである。一方，臨床的には類似な病像を呈していても患者のtransthyretinのアミノ酸変異が異なる場合があることは重要な事項である[29]（図3 b）。したがって最近はFAPを代表とする遺伝性アミロイドーシスの確定診断に際しては，従来の臨床分類名に加えてアミノ酸異常を含めたアミロイド蛋白の名前が併記される傾向にある。

E　FAPの重症度と血清変異transthyretin濃度との関連

FAPはアミロイド蛋白の化学的分析を契機に疾患の成因がDNAレベルまで解明され，本症は現在transthyretin遺伝子の異常に基づく分子病であるとみなされている。しかし30Val→Met変異transthyretinをアミロイド前駆蛋白とするI型FAPでは，初発年齢，進行度，臓器障害の発現様式などが家系間または同一家系内でも個々の患者において大きく異なることが知られている[6]。この現象をtransthyretin遺伝子のone point mutationとの関連で説明するとすれば，患者血清中のアミロイド前駆蛋白（変異transthyretin）濃度が一つの要因として問題となる。先に述べたごとくFAP患者のtransthyretin遺伝子の異常は大部分がヘテロ接合体であるため，患者血清中には正常と変異transthyretinがほぼ同じ濃度で存在している（血清中の全transthyretin濃度：22.4±6.6mg/dl，変異transthyretin濃度：9.18±2.69mg/dl）[22]。この後者の変異transthyretin濃度とFAP患者の発症年齢とを対比して検討すると，30歳前後の発症で進行の早い患者と50歳以後の高齢発症で進行がゆっくりな患者との間には本蛋白濃度に有意な差がなかった[30]。また変異transthyretin遺伝子を持ちながら70歳代・80歳代に到っても未発症の健常者がいる。さらには最近transthyretin遺伝子の異常がホモ接合体を示すまれな患者が自験例4名[31][32]を含めて13例[33]見出されている（図4）。これらの患者の血清中には変異transthyretinが通常のヘテロ接合体例の約2倍量（自験例

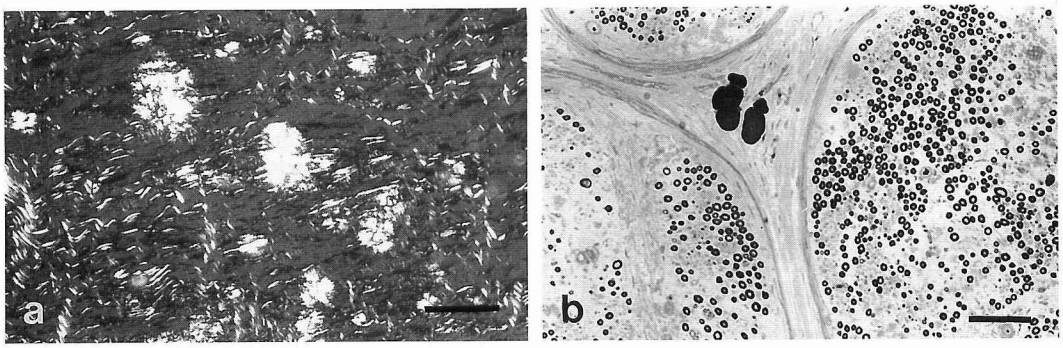

図2　FAP の末梢神経病理所見

a：コンゴーレッド染色偏光顕微鏡観察では神経内膜に斑状のアミロイド沈着が見られる。

b：エポン包埋トルイジンブルー染色標本ではアミロイド沈着部を中心に有髄神経線維の脱落が見られる。(Bars＝100μm)

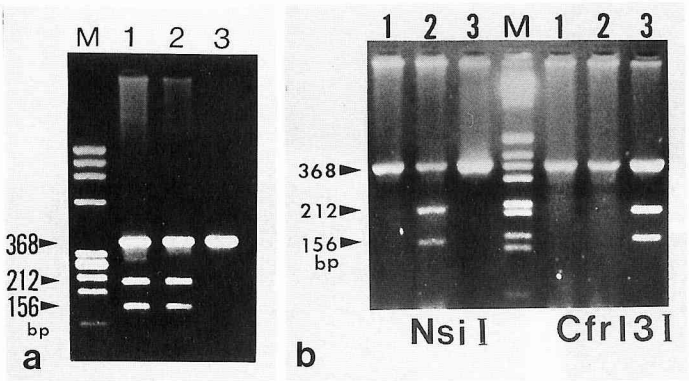

図3　FAP の DNA 診断所見

a：I 型 FAP（30Val → Met-transthyretin 型）の DNA 診断所見。
本病型では transthyretin 遺伝子の codon 30の G が A へ置換しており，その結果新たに制限酵素 Nsi I の作用部位（ATGCA）が生じる。PCR を用いて transthyretin 遺伝子の exon 2（368bp）を増幅し Nsi I で消化すると，この遺伝子変異を有する例では本酵素で DNA が切断され異常 DNA 分画が出現する。1 はポルトガル人を先祖とするアルゼンチンの I 型 FAP 患者，2 は日本人の I 型 FAP 患者，3 は対照人である。本症患者では人種の違いにも係わらず同一の遺伝子変異が見られる。

b：異なる病型の FAP の DNA 診断所見。
1 は対照例，2 は30Val → Met-transthyretin 型 FAP 患者，3 は30Val → Leu-transthyretin 型 FAP 患者である。Lane 2 と 3 の患者の臨床像は非常に類似しているが，transthyretin のアミノ酸変異は異っている。前者では制限酵素 Nsi I の作用部位があり，後者では G から C への置換に対応して Cfr13 I の作用部位が生じるため，制限酵素解析により両者の塩基配列の違いを区別することができる。

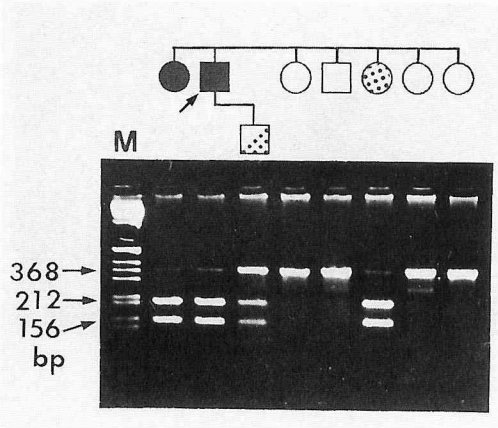

図4　変異遺伝子がホモ接合体を示した30Val → MetTTR型FAP患者のDNA解析所見

金沢市在住のFAP家系である[31]。発端者を含む同胞3名がホモ接合体の変異transthyretin遺伝子（Nsi I消化後正常のDNA分画は残らず全て異常DNA分画）を有しているが，発端者の59歳の妹（◎）は無症状である。また発端者の34歳になる長男（◪）はヘテロ接合体の異常を示しているが，この例も診察した時点では臨床症状は見られなかった。

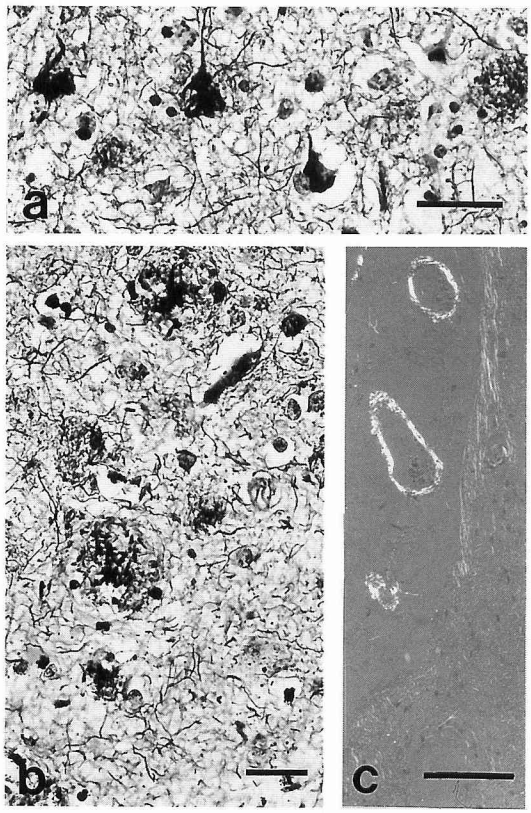

図5　Alzheimer病の病理所見

aは鍍銀染色による神経原線維変化，bは同一染色による老人斑である。またcはコンゴーレッド染色偏光顕微鏡観察による大脳くも膜下腔血管のCAA所見である。（Bars＝50μm）

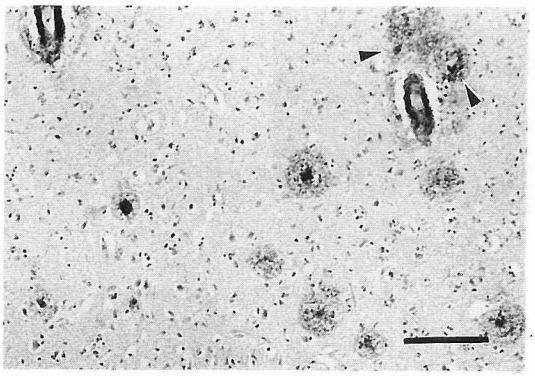

図6　Alzheimer病のβ蛋白陽性の老人斑とCAA

β蛋白に対する単クローン抗体を用いた免疫組織学的染色では老人斑とCAAの両病変が特異的に染色される。また高度なアミロイド沈着を来した血管の周囲には本病変と連続性を有する老人斑様の病変が観察される（矢印頭）。（Bar＝100μm）

では16.25～32.17mg/dl）ある[31][32]にもかかわらず，臨床的にはいずれの患者も高齢発症で，また50歳を越えても発病してない例が3名ある。従来優性遺伝疾患においてはホモ接合体例は早期発症で進行が早い重篤な臨床経過を示すと言われている。しかし30Val→Met-transthyretin型FAPにおいてはむしろ逆の傾向が伺われ，この事実はFAPの病理発生機序を考える上である重要な示唆を与えている。すなわち血流中の変異transthyretinの存在はFAPの発症に関与する一つの重要な要因ではあるが，このアミロイド前駆蛋白の量が本症の発症年齢を含めた臨床像の重篤さを規定する因子ではないということである。おそらく他にアミロイド沈着を促進または抑制する因子があるものと推測される。

F　診断と治療

FAPが疑われたら胃，直腸，皮膚，腓腹神経等の組織生検を行いアミロイド沈着を確認する。大部分の患者は30Val→Met-transthyretin型であり，通常は白血球から得たgenomic DNAを用いてexon 2の制限酵素解析[20]を行うか，またはradioimmunoassay法[13]で血清中の変異transthyretinを検出することにより診断を下すことができる。一方，組織アミロイドが抗transthyretin抗体陽性でありながら上記のDNAまたは血清診断法が陰性の場合には，30Val→Met以外の変異を疑いtransthyretin遺伝子の全てのexonの塩基配列の解析を行うか，または血清transthyretinのアミノ酸配列を全長にわたって分析する必要がある。

治療法の主体は対症療法であり，起立性低血圧・消化管運動障害などの自律神経障害に対してはnoradrenalinの前駆物質であるL-DOPS（ドロキシドパ）の経口投与[34]が有効である。また心伝導障害には人工ペースメーカーの植え込みが必要である。一方，最近スウェーデンを中心に欧米では変異transthyretinの産生部位である肝臓を移植により交換し根治療法を目指そうとする試みがなされている[35][36]。現時点では31例が本療法を受けており，最長例は手術後3年を経過している。肝臓移植前後の血清中の変異transthyretin濃度は2例で検討されており，両例とも手術直後から血清中の本蛋白濃度はほとんどゼロを示している[35]。また臨床的にはいずれの患者も術後比較的早期から嘔気・下痢などの消化管症状の改善が見られ，四肢の多発神経炎症状は進行が停止しているようである（Dr. Holmgren, personal communication）。しかし大部分の患者は手術後の期間が短く，本治療法の長期的効果を評価するまでには到っていない。おそらく血流中からアミロイド前駆蛋白が消失すれば体内におけるアミロイド沈着は停止すると考えられるが，すでに沈着しているアミロイドが肝臓移植によりどのような影響を受けるのかについては今後の検索を待たねばならない。

II　Alzheimer病と脳アミロイド

A　脳アミロイド研究の歴史的背景

脳組織におけるアミロイド沈着はFAPとは異なり脳に限局するアミロイドーシスである。脳へのアミロイド沈着が特定の疾患との関連で注目され出したのは，1972年Gudmundssonら[37]がアイスランド型遺伝性脳出血（Icelandic type hereditary cerebral hemorrahge with amyloidosis）の原因が脳血管壁へのアミロイド沈着によると記載したことに始まる。この脳血管壁へのアミロイド沈着は大脳の髄膜血管と皮質血管を中心に発生し，一般に脳アミロイドアンギオパチー（cerebral amyloid angiopathy, 以下CAAと略す）と呼ばれている。本病態は当初独立した一疾患と考えられたが，その後種々な変性疾患[38]でも見られることが判明した。特にCAAがAlzheimer病の脳において普遍的に観察され，また以下に述べるように本病変を手懸かりとしてAlzheimer病の発現機序が解明されるに到り，脳アミロイド研究は一躍脚光を浴びるようになった。

B　Alzheimer病におけるアミロイドβ蛋白の発見

Alzheimer病は老年期痴呆の代表的な疾患であり，本症の脳は神経細胞の高度な脱落と神経原線維変化ならびに老人斑の出現で特徴づけられる（図5 a, b）。このため従来からAlzheimer病の原因究明はこれら二つの異常構造物の化学的性状を解明し，また同時に両病変の脳内での発現機序を明らかにする研究が進められてきた。組織学的には神経原線維変化は神経細胞の胞体内に出現し，これは超微形態学的には2本の細線維が約80nmの間隔で規則的にねじれた形（paired helical filaments, 以下PHFsと略す）[39]を示す。一方，老人斑は細胞外に観察され，典型的な本病変は中心にアミロイド細線維の沈着を有し，これを変性神経突起が取り囲んでいる。しかしこれらのPHFsおよび老人斑アミロイドはいずれも難溶性であり，またAlzheimer病の剖検脳では神経原線維変化と老人斑が無数に存在するため，PHFsと老人斑アミロイドのいず

れか一方を純粋な形で脳から取り出すことは長い間手技的に困難であった。

これに対しGlennerら[40]は大部分のAlzheimer病患者がCAA（図5c）を伴っていることを見出し，本病変と老人斑は同一のアミロイド蛋白から成る脳病変であると仮定した。そして本症患者の脳からくも膜を剝離してこの中に含まれる血管からアミロイド細線維を分離・精製し，これを塩酸グアニジンで可溶化して分子量4.2kDaのポリペプチドを得ることに成功した。こうしてN末端から28個のアミノ酸配列が明らかにされたアミロイド蛋白は既知のいかなる蛋白とも異なっていたため，1984年β蛋白[41]と命名された。翌年Mastersら[42]により老人斑アミロイドのアミノ酸配列が直接決定されが，本蛋白（A 4蛋白）はN末端から11番目のglutamineがglutamic acidに置換されている以外はβ蛋白と同一であった。さらに抗β蛋白抗体を用いた免疫組織学的検索からも，Alzheimer病の老人斑と脳血管壁に沈着するアミロイドはともにβ蛋白から構成されていることが確認された[43][44]（図6）。

C　老人斑の形成過程とβ蛋白の出現

老人斑の形成機序に関してはWisniewskiとTerry[45]の報告以来神経突起の変性が一次的要因として重視され，アミロイド沈着は本病変に続発する変化であるとみなされてきた。しかし近年抗β蛋白抗体を用いた免疫組織学的染色が行われるようになり，Alzheimer病の脳には既知の老人斑とは異なる形の斑状病変の存在が明らかとなった。本病変は境界不鮮明で淡い顆粒状の外見を呈するβ蛋白の沈着病変で，“diffuse plaque”[46]と呼ばれている。またこの病変内にはアミロイド沈着または変性神経突起のいずれも見出すことができないため，従来の原始老人斑に先行するところのきわめて早期の段階の老人斑と考えられ，“preamyloid plaque[47]またはearly plaque[48]”（早期老人斑）とも呼ばれている（図7a）。しかしAlzheimer病の剖検脳のみの検索では老人斑を含めた本疾患脳の経時的病理形態変化を明らかにすることはできない。

一方，β蛋白前駆体の発現を規定する遺伝子は第21染色体上に存在し[49]，本遺伝子がtrisomyであるDown症候群ではβ蛋白の産生が正常の1.5倍に増加している。その結果，本症候群患者では比較的若年から脳内にAlzheimer病変化が出現することが知られている[50]。実際成人Down症候群の脳を年代別に検索[51]すると，30歳代の患者では早期老人斑のみが大脳皮質に多数認められ（図7a），40歳代の患者では本病変に加えて変性神経突起を伴う原始老人斑が少数観察される。さらに50歳代以後の患者では明瞭なアミロイド沈着と変性神経突起を有する典型的な老人斑が見られ（図7b），その数は加齢とともに増加する。また40歳代以後の患者ではCAAならびに神経原線維変化が高頻度に見られる。したがってこれらの一連の所見から，Down症候群のAlzheimer病様変化の中で最も早期に出現する病変は早期老人斑の形でβ蛋白が脳実質へ沈着することであると結論される。なお神経原線維変化を構成するPHFsの完全なアミノ酸配列は未だ得られていないが，tau蛋白[52]がC末端に近い部分の構成成分であることが見出されている。このtauは神経細胞のcytoskeletal proteinの一種であるmicrotubuleに関連した蛋白[53]であり，先のアミロイドを構成するβ蛋白とは化学的性状がまったく違う。また神経原線維変化はAlzheimer病以外の変性疾患の脳[54]でも観察されるため，老人斑に比して疾患特異性が低い病変であると考えられている。現在考えられているAlzheimer病の経時的発生過程を図8に模式化する。

D　β蛋白前駆体の構造とその体内分布

β蛋白の脳への沈着がAlzheimer病のtriggerとなる病的変化であるならば，β蛋白の生成過程を解明することが本疾患の病因解明の中で重要な位置を占める。1987年Kangら[49]は脳のcDNA libraryの検索から，β蛋白は695個のアミノ酸から成るβ蛋白前駆体（β-amyloid precursor protein, 以下β-APPと略す）の分解により生じることを報告した。その後β-APPのisoformが相次いでクローニングされ，現在本蛋白は基本的にはアミノ酸数が695[49]，751[55][56]，770[57]の3種類のsubtypeがあり，これらのβ-APPは同一の遺伝子からalternative splicingにより生じると考えられている。β-APP695の基本的な構造は細胞外・膜貫通部・細胞内の3ドメインから成り，アミロイド惹起性のペプチドであるβ蛋白（約43アミノ酸残基から成る）は膜貫通部を含むβ-APPのC末端に近い部位を占めている（図9）。またβ-APP751および770はβ-APP695のN末端に近い処にそれぞれ56個と56＋19個のアミノ酸配列が挿入したものである（図9）。この両者に共通な56アミノ酸挿入配列はtrypsinの活性抑制作用を持つKunitz型serine protease inhibitor（KPIと略す）と強い相同性があり[55]-[57]，一般にKPI

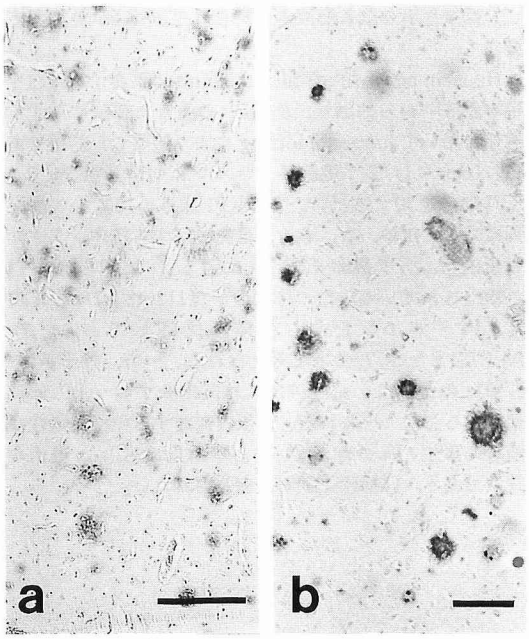

図7　成人 Down 症候群の β 蛋白陽性の老人斑病変
a：38歳例では境界不鮮明な淡い斑状病変（早期老人斑）が多数観察される。b：62歳例では明瞭なアミロイド核を有する老人斑が数多く見られる。(Bars＝100μm)

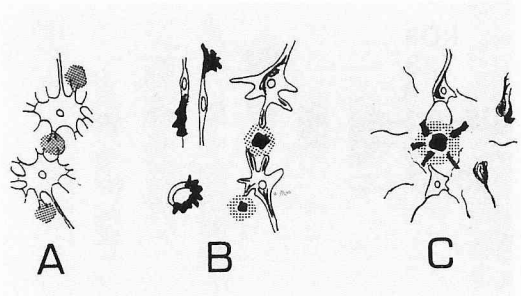

図8　Alzheimer 病変の経時的形態変化
A：初期変化。β 蛋白の沈着から成る早期老人斑のみが出現するが，本病変に接する神経細胞には有意な変化は見られない。B：進行期：β 蛋白の沈着量は増加し，脳血管壁ならびに老人斑の中心部には明らかなアミロイド沈着が観察される。またこの時期になると老人斑周囲の神経突起は変性し，神経細胞内には tau 蛋白を含む神経原線維変化が出現する。C：終末時：脳内へは典型的な老人斑（中心部のアミロイド沈着とそれを取り囲む変性神経突起の存在）が出現し，多くの神経細胞は変性消失し神経原線維変化が残る。

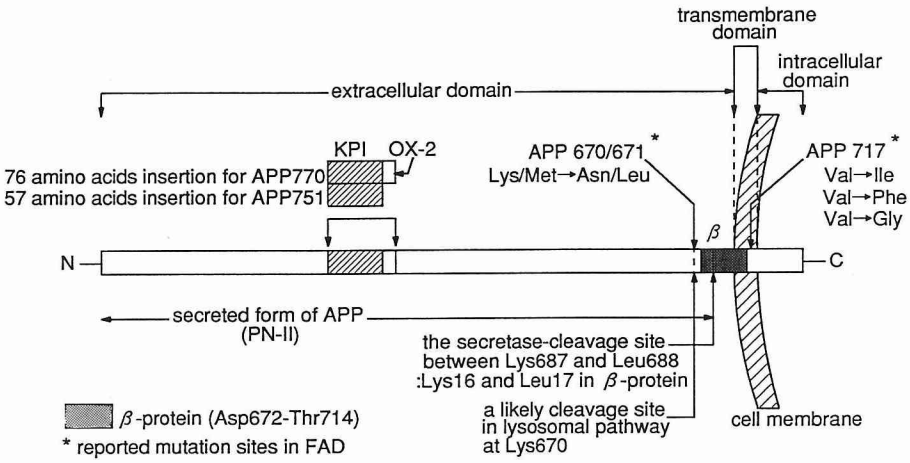

図9　β-APP の模式図
本蛋白の基本構造を示す。β 蛋白は細胞外ドメインと膜貫通部ドメインにまたがる形で位置し（▒），また＊で示す家族性 Alzheimer 病の β-APP 遺伝子の変異（codon717における Val → Ile, Val → Phe, Val → Gly 変異ならびに codons670/671 の Lys/Met → Asn/Leu 変異）はいずれも β 蛋白の近傍に存在する。略語：PN-II：Protease Nexin-II, FAD：Familal Alzheimer's Disease.

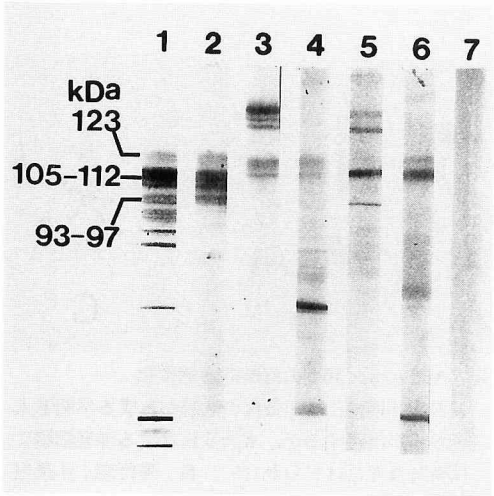

図10 非痴呆患者の脳脊髄液中で見られるβ-APP免疫反応蛋白

Heparin-agarose affinity mediumに結合する蛋白を脳脊髄液中から抽出し，β-APPの異なる部位に対する抗体を用いてimmunoblottingにより観察した結果である。Lane 1，2：細胞外ドメインに対する抗体，3：KPI部分に対する抗体，4：KPI以外の19アミノ酸配列に対する抗体，5，6：β蛋白に対する抗体，7：非免疫血清。分子量93-123kDaに至るβ-APP関連蛋白が検出されている。この中で分子量112-123kDaの蛋白はKPIドメインを含む抗体に反応しており，β-APP751または770由来と考えられる。一方，分子量93-97kDaの蛋白は上記の抗体には反応せずβ-APP695に起因する蛋白と思われる。β蛋白に対する免疫反応性は前者の蛋白のみが有している。本所見はAllsop博士の提供であり，詳細は文献54を参照されたい。

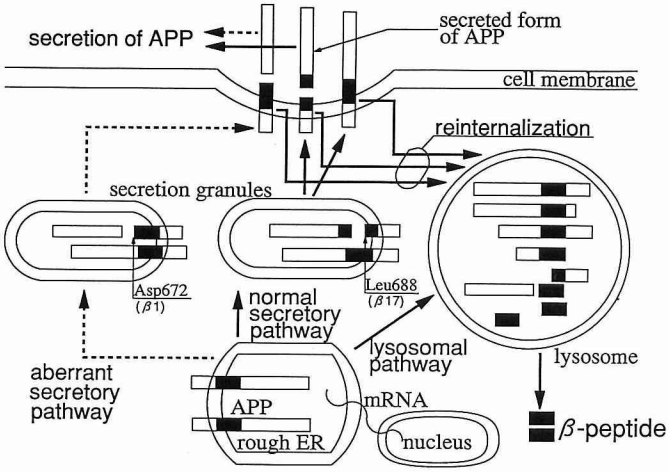

図11 β-APPの代謝経路の模式図
図の説明は本文中を参照されたい。

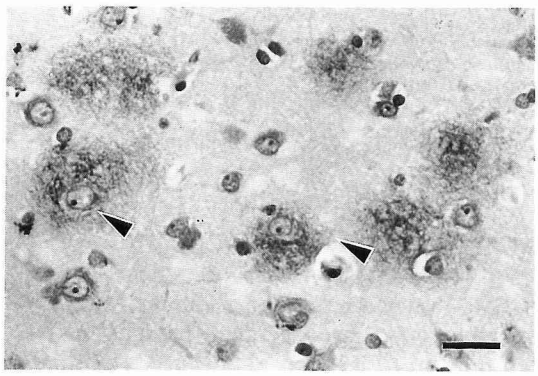

図12 早期老人斑病変の形態所見

38歳のダウン症候群例で見られた本病変の多くは中心に神経細胞体を有している（矢印頭）。
Methenamine-silver染色（Bar＝20μm）

ドメインと呼ばれている。また残りの19アミノ酸挿入配列は白血球の細胞表面抗原であるOX-2に類似していることが確認されている。

β-APPのmRNAはヒトの体内では脳，腎臓，心臓，骨格筋の順で多く発現しており，特に脳では神経細胞で最も多く発現している[58]。またsubtype別ではβ-APP695は脳の神経細胞で特異的に発現しているのに対し，脳以外の全身臓器ではKPIドメインを含むβ-APP751/770の発現が圧倒的に多い。さらに近年血小板のα顆粒にKPIドメインを有するβ-APPが含まれており，本蛋白は何らかの刺激により血小板から血流中へ放出されることが明らかにされている[59]。一方，β-APPの生理作用について不明な点が多いが，KPIドメインを有するβ-APPの細胞外ドメインには血液凝固因子のfactor XIaを強く阻害するprotease nexin IIの作用[60][61]があるとされおり，この生理作用はβ-APP751と770が血小板のα顆粒に多量に含まれていることと関連づけることができる。

E　β-APPの代謝とβ蛋白の産生

β-APPはどのような代謝過程を経てアミロイド蛋白となるのであろうか。この点に関しては近年神経細胞の培養液[62]，ヒトの血清[63]ならびに脳脊髄液内[62][64]においてβ-APP関連蛋白がimmunoblotting法で同定されるようになり（図10），本蛋白の代謝経路の一端が解明されつつある。これらのβ-APP関連蛋白は分子量約90から130kDaで，一部の蛋白分画ではN末端の部分アミノ酸配列が明らかにされている。いずれの蛋白も図9に示すごとくβ-APPの細胞外ドメインに相当しており，β蛋白の大部分を含むβ-APPのC末端部分は含まれていないと想定されている。このβ蛋白の内部（本蛋白のN末端より16番目のlysineと17番目のleucineの間）で切断され細胞外へ放出される蛋白は分泌型（secretory form）β-APPと呼ばれており，この代謝経路は“secretory pathway”[65]と言われている。一方，この代謝経路とは別にβ-APPの代謝・分解に関与している系がlysosomeにあることが見出されており，本代謝経路は“endosomal-lysosomal pathway”[66]-[68]と呼ばれている。この両代謝経路の相互関連は不明であるが，健常状態ではおもにsecretory pathwayが働いてGolgiで産生されたβ-APPは細胞膜に到達するまでの間に代謝・分解され，β蛋白のN末断片を含む分泌型β-APPに相当する部分は細胞外へ放出される。また残りのβ-APPのC末断片はreinternalizationによりlysosomeに取り込まれさらに別な代謝を受ける。その結果，本代謝経路ではアミロイド惹起性を示すfull-lengthのβ蛋白は産生されない。これに対し病的状態ではsecretory pathwayに異常を来し，β蛋白が内部で切断されない形でβ-APPの代謝・分解が起こるため，アミロイドを造るのに十分な長さのβ蛋白ペプチドが生成されると考えられている[67][68]。このように想定されているβ-APPの代謝様式を図11に模式的に示す。

β-APPの異常代謝が起こることが予測される病態としてはDown症候群と家族性Alzheimer病が挙げられる。Down症候群ではβ-APPの発現を規定する遺伝子がtrisomyであることより本蛋白の過剰産生が起こり，正常な代謝経路に乗れない余剰なβ-APPが異常な代謝・分解を受ける可能性がある。また最近一部の家族性Alzheimer病ではβ-APP遺伝子の変異が数種類[69][70]見出されており，これらはいずれもβ蛋白の近傍に位置するβ-APPの一アミノ酸置換を引き起こす（図9）。その結果このアミノ酸変異はβ-APPがβ蛋白の内部で切断される過程に影響を及ぼし，正常の代謝経路では生じないβ蛋白が造り出されると考えることができる[71]。しかし一般のAlzheimer病ではβ-APPの過剰産生またはアミノ酸変異のいずれも見出されていない。おそらく加齢に伴い未知の複数な要因がβ-APPの代謝過程に変化を生じさせ，アミロイド形成に到るβ蛋白が産生されるのであろうと推測される。

F　β蛋白アミロイドの沈着と神経細胞変性（アルツハイマー病の病理発生）

以上述べてきたようにAlzheimer病の病理発生は種々な原因でβ-APPからβ蛋白が産生され，本蛋白から成るアミロイドが脳実質へ老人斑の形で沈着することにより神経細胞変性が起ると要約することができる。このβ蛋白の起源に関しては従来から血清由来（serum origin）[72]と神経細胞由来（neuronal origin）[73]の二つの仮説があるが，最近は後者が有力視されている。すなわち前者の根拠となった脳血管アミロイドと連続性を有する老人斑アミロイド（図6）はむしろまれな病変であり，多くの早期老人斑病変は血管とは一定の関連を有していないと考えられる。一方，早期老人斑を連続切片を用いて検索すると多くの本病変内には神経細胞体が観察され[74]（図12），また微量なアミロイドは神経細胞を取り巻くような形で沈着している。この形態学所見に加えて，β-APPのmRNAが神経細胞でより特異的発現している[58]こと

も老人斑を形成するβ蛋白が神経細胞由来であることの根拠となっている。β蛋白が神経細胞外で沈着を開始する部位としては細胞体近傍のシナプス領域[75]が重視されている。この部位で発現したβ蛋白は単独で神経毒性を発揮する[76]可能性が指摘されており，さらにアミロイド化したβ蛋白は周辺の組織に機械的障害を加え，神経細胞障害を助長すると考えられている。

カリフォルニア大学サンディエゴ校のGlenner博士がAlzheimer病の"アミロイド原因説"を提唱して以来約10年の歳月が流れようとしている。この間にAlzheimer病の成因解明は急速に進展したが，まだ治療法について言及するまでには至っていない。Alzheimer病の成因は脳の老化現象と密接に関連している。近年急速に高齢化社会を迎える中で"老いてもボケたくはない"とは誰しもがひそかに願うことである。多くの人が老後を快適に過ごすためにもAlzheimer病の研究が一層発展することを期待する。

III アミロイド研究の今後の展望

以上神経系を障害するアミロイドーシスについてFAPとAlzheimer病を中心に述べた。アミロイドーシスはVirchowが類澱粉症と命名して以来長年疾患概念の誤解があったが，現在は蛋白代謝の異常症として捉らえられている。一方発生機序の面からは，FAPを含む全身性アミロイドーシスではアミロイド前駆蛋白が流血中に必ず存在し，またAlzheimer病のような局所性アミロイドーシスではアミロイド沈着を生じる組織の構成細胞がアミロイド前駆蛋白を産生していることが定説となった。今日アミロイドーシスの研究は遺伝子解析，微量蛋白の分析法などを駆使してアミロイド産生機序を分子レベルから追求している。しかし未だ多くの本疾患においてアミロイド産生細胞を同定することができないのが現状である。十数年以上の歳月を経て発症してくるアミロイドーシスにおいては，加齢を含むその間の個体側の変化も重要な要因となるであろう。今後本症の成因解明に対して多方面から一層の研究が必要であることを強調して稿を終える。

謝　辞

本稿の懇切な御校閲を賜わった恩師柳澤信夫教授に深謝いたします。

文　献

1) Glenner GG: Amyloid deposits and amyloidosis. The β-fibrilloses (second of two parts). N Engl J Med 302: 1333-1343, 1980
2) Andrade C: A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. Brain 75: 408-427, 1952
3) Araki S, Mawatari S, Ohta M, Nakajima A, Kuroiwa Y: Polyneuritic amyloidosis in a Japanese family. Arch Neurol 18: 593-602, 1968
4) Kito S, Itoga E, Kamiya K, Kishida T, Yamamura Y: Studies on familial amyloid polyneuropathy in Ogawa Village, Japan. Eur Neurol 19: 141-151, 1980
5) Andersson R: Familial amyloidosis with polyneuropathy: a clinical study based on patients living in Northern Sweden. Acta Med Scand [Suppl] 590: 1-64, 1976
6) Ikeda S, Hanyu N, Hongo M, Yoshioka J, Oguchi H, Yanagisawa N, Kobayashi T, Tsukagoshi H, Ito N, Yokota T: Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy. Brain 110: 315-337, 1987
7) Hanyu N, Ikeda S, Nakadai A, Yanagisawa N, Powell HC: Peripheral nerve pathological findings in familial amyloid polyneuropathy: a correlative study of proximal sciatic nerve and sural nerve lesions. Ann Neurol 25: 340-350, 1989
8) Ikeda S, Yanagisawa N, Hongo M, Ito N: Vagus nerve and celiac ganglion lesions in generalized amyloidosis. A correlative study of familial amyloid polyneuropathy and AL-amyloidosis. J Neurol Sci 79: 129-139, 1987
9) 矢沢正信，池田修一，柳澤信夫：I型家族性アミロイドポリニューロパチーの下部消化管における自律神経節病変：組織化学および免疫組織化学的検討．自律神経　28：506-512，1991
10) Ikeda S, Oguchi K, Kobayashi S, Tsukahara S, Yanagisawa N: Histochemical study of rectal aminergic

nerves in type I familial amyloid polyneuropathy. Neurology 33 : 1055-1058, 1983

11) 矢沢正信：I型家族性アミロイドポリニューロパチーの下部消化管自律神経病変：組織化学，免疫組織化学ならびに電子顕微鏡学的研究．信州医誌 40：445-462，1992

12) Tawara S, Nalazato M, Kangawa K, Matsuo H, Araki S : Identification of amyloid prealbumin variant in familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). Biochem Biophys Res Commun 116 : 880-888, 1983

13) Nakazato M, Kangawa K, Minamino N, Tawara S, Matsuo H, Araki S : Identification of a prealbumin variant in the serum of a Japanese patient with familial amyloidotic polyneuropathy. Biochem Biophys Res Commun 122 : 712-718, 1984

14) Nakazato M, Kangawa K, Minamino N, Tawara S, Matsuo H, Araki S : Radioimmunoassay for detecting abnormal prealbumin in the serum for diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). Biochem Biophys Res Commun 122 : 719-725, 1984

15) Sasaki H, Sakaki Y, Matsuo H, Goto I, Kuroiwa Y, Sahashi I, Takahashi A, Shinoda T, Isobe T, Takagi Y : Diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy by recombinant DNA technique. Biochem Biophys Res Commun 125 : 636-642, 1984

16) Mita S, Maeda S, Shimada K, Araki S : Cloning and sequence analysis of cDNA for human prealbumin. Biochem Biophys Res Commun 124 : 558-564, 1984

17) Tsuzuki T, Mita S, Maeda S, Araki S, Shimada K : Structure of the human prealbumin gene. J Biol Chem 260 : 12224-12227, 1985

18) Wallace MR, Naylor S, Kluve-Beckerman B, Long GL, McDonald L, Showa TB, Benson MD : Localization of the human prealbumin gene to chromosome 18. Biochem Biophys Res Commun 129 : 753-758, 1985

19) Mita S, Maeda S, Ide M, Tsuzuki T, Shimada K, Araki S : Familial amyloidotic polyneuropathy diagnosed by cloned human prealbumin cDNA. Neurology 36 : 298-301, 1986

20) 池田修一，中野 武，柳沢信夫，鈴木友和，羽生憲直，榊 佳之：遺伝子解析，血漿アミロイド前駆蛋白ならびに組織アミロイド蛋白の同定法による家族性アミロイドポリニューロパチーの総合的診断法．臨床神経学 31：363-371，1991

21) Sakaki Y, Sasaki H, Yoshioka K, Furuya H : Genetic analysis of familial amyloidotic polyneuropathy, an autosomal dominant disease. Clin Chimi Acta 185 : 291-298, 1989

22) Nakazato M, Kurihara T, Matukura S, Kangawa K, Matsuo H : Diagnostic radioimmunoassay for familial amyloidotic polyneuropathy before clinical onset. J Clin Invest 77 : 1699-1703, 1986

23) Wakasugi S, Inomoto T, Yi S, Naito M, Uehira M, Iwanaga T, Maeda S, Araki K, Miyazaki J, Takahashi K, Shimada K, Yamamura K : A transgenic mouse model of familial amyloidotic polyneuropathy. Proc Japan Acad 63 Ser B : 344-347, 1987

24) Yi S, Takahashi K, Naito M, Tashiro F, Wakasugi S, Maeda S, Shimada K, Yamamura K, Araki S : Systemic amyloidosis in transgenic mice carrying the human mutant transthyretin (Met 30) gene. Am J Pathol 138 : 403-412, 1991

25) Nicholas WC, Dwulet FE, Liepnieks J, Benson MD : Variant apolipoprotein AI as a major constituent of a human hereditary amyloid. Biochem Biophys Res Commun 156 : 762-768, 1988

26) Maury CPJ : Gelsolin-related amyloidosis. Identification of the amyloid protein in Finnish hereditary amyloidosis as a fragment of variant gelsolin. J Clin Invest 87 : 1195-1199, 1991

27) Kanda Y, Goodman De WS, Canfield RE, Morgan FJ : The amino acid sequence of human plasma prealbumin. J Biol Chem 249 : 6796-6805, 1974

28) Richardson JS : The anatomy and taxonomy of protein structure. Adv Protein Chem 34 : 167-339, 1981

29) Nakazato M, Ikeda S, Shimoi K, Matsukura S, Yoshida K, Shimizu H, Atumi T, Kangawa K, Matsuo

H: Identification of a novel transthyretin variant (Val^{30}→ Leu) associated with familial amyloidotic polyneuropathy. FEBS Lett 306: 206-208, 1992

30) Saraiva MJM, Costa PP, Goodman DWS: Genetic expression of a transthyretin mutation in typical and late-onset Portuguese families with familial amyloidotic polyneuropathy. Neurology 36: 1413-1417, 1986

31) Yoshinaga T, Nakazato M, Ikeda S, Ohnishi A: Homozygosity for the transthyretin-Met30 gene in three Japanese siblings with type I familial amyloidotic polyneuropathy. Neurology 42: 2045-2047, 1992

32) Ikeda S, Nakano T, Yanagisawa N, Nakazato M, Tsukagoshi H: Asymptomatic homozygous gene carrier in a family with type I familial amyloid polyneuropathy. Eur Neurol 32: 308-313, 1992

33) Holmgren G, Bergstrom S, Dugge U, Lundgren E, Nording-Sikstrom C, Sandgren O, Steen L: Homozygosity for the transthyretin-Met30-gene in seven individuals with familial amyloidosis with polyneuropathy detected by restriction enzyme analysis of amplified genomic DNA sequences. Clin Genet 41: 39-41, 1992

34) 吉川隆子，池田修一，柳澤信夫，矢沢正信，羽生憲直：家族性アミロイドポリニューロパチーの自律神経障害に対するL-DOPS療法の検討．自律神経 24：113-121，1987

35) Holmgren G, Steen L, Eksted J, Groth C-G, Ericzon B-G, Eridsson S, Andersen O, Karlberg I, Nordén G, Nakazato M, Hawkins P, Richardson S, Pepys M: Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met^{30}). Clin Genet 40: 242-246, 1991

36) Holmgren G, Ericzon B-G, Steen L, Suhr O, Andersson O, Wallin BG, Seymour A, Richardson S, Hawkins PN, Pepys MB: Clinical improvement and amyloid regression after liver transplantation in hereditary transthyretin amyloidosis. Lancet 341: 1113-1116, 1993

37) Gudmundsson G, Hallgrimsson J, Jonasson TA, Bjarnason O: Hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis. Brain 95: 387-404, 1972

38) Castaño EM, Frangione B: Human amyloidosis, Alzheimer's disease and related disorders. Lab Invest 58: 122-132, 1988

39) Kidd M: Alzheimer's disease. An electron microscopical study. Brain 87: 307-320, 1964

40) Glenner GG, Henry JH, Fujihara S: Congophilic angiopathy in the pathogenesis of Alzheimer's degeneration. Ann Pathol 1: 120-129, 1981

41) Glenner GG, Wong CW: Alzheimer's disease: initial report of purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun 120: 885-890, 1984

42) Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K: Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 82: 4245-4249, 1985

43) Wong CW, Quaranta V, Glenner GG: Neuritic plaques and cerebrovascular amyloid in Alzheimer disease are antigenically related. Proc Natl Acad Sci U S A 82: 8729-8732, 1985

44) Ikeda S, Wong CW, Allsop D, Landon M, Kidd M, Grenner GG: Immunogold labeling of cerebrovascular and neuritic plaque amyloid fibrils in Alzheimer's disease with an anti-β protein monoclonal antibody. Lab Invest 57: 446-449, 1987

45) Wisniewski HM, Terry RD: Reexamination of the pathogenesis of the senile plaques. In: Zimmerman HM (ed), Progress in neuropathology, vol II, pp 1-26, Grune and Stratton, New York, 1973

46) Yamaguchi H, Hirai S, Morimatsu M, Shoji M, Ihara Y: A variety of cerebral amyloid deposits in the brains of the Alzheimer-type dementia demonstrated by β-protein immunostaining. Acta Neuropathol (Berl) 76: 541-549, 1988

47) Tagliavini F, Giaccone G, Frangione B, Bugiani O: Preamyloid deposits in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease and nondemented individuals. Neurosci Lett 93: 191-196, 1988

48) Ikeda S, Allsop D, Glenner GG: Morphology and distribution of plaque and related deposits in the brains

of Alzheimer's disease and control cases. An immunohistochemical study using amyloid β-protein antibody. Lab Invest 60 : 113-122, 1989a

49) Kang J, Lemaire H-G, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik K-H, Multhaup G, Beyreuther K, Muller Hill B : The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. Nature 325 : 733-736, 1987

50) Buger PC, Vogel FS : The development of the pathologic changes of Alzheimer's disease and senile dementia in patients with Down's syndrome. Am J Pathol 73 : 457-476, 1973

51) Ikeda S, Yanagisawa N, Allsop D, Glenner GG : Evidence of amyloid β-protein immunoreactive early plaque lesions in Down's syndrome brains. Lab Invest 61 : 133-137, 1989b

52) Nukina N, Ihara Y : One of the antigenic determinants of paired helical filaments is related to tau protein. J Biochem (Tokyo) 99 : 1541-1544, 1986

53) Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tung Y-C, Zaidi MS, Wisniewski HM : Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. J Biol Chem 261 : 6084-6089, 1986

54) Tabaton M, Mandybur TI, Perry G, Onorato M, Autilio-Gambetti L, Gambetti P : The widespread alternation of neurites in Alzheimer's disease may be unrelated to amyloid deposition. Ann Neurol 26 : 771-778, 1989

55) Ponte P, Gonzalez-Dewhitt P, Schilling J, Miller J, Hsu D, Greenberg B, Davis K, Wallace W, Lieberburg I, Fuller F, Cordell B : A new A4 amyloid mRNA contains a domain homologous to serine proteinase inhibitors. Nature 331 : 525-527, 1988

56) Tanji RE, McClatchey AI, Lamperti ED, Villa-Komaroff L, Gusella JF, Neve RL : Protease inhibitor domain encoded by an amyloid protein precursor mRNA associated with Alzheimer's disease. Nature 331 : 528-530, 1988

57) Kitaguchi N, Takahashi Y, Tokushima Y, Shiojiri S, Ito H : Novel precursor of Alzheimer's disease amyloid protein shows protease inhibitory activity. Nature 331 : 530-532, 1988

58) Tanaka S, Shiojiri S, Takahashi Y, Kitaguchi N, Ito H, Kameyama M, Kimura J, Nakamura S, Ueda K : Tissue-specific expression of three types of β-protein precursor mRNA : Enhancement of protease inhibitor-harboring types in Alzheimer's disease brain. Biochem Biophys Res Commun 165 : 1406-1414, 1989

59) Bush AI, Martins RN, Rumble B, Mori R, Fuller S, Milward E, Currie J, Ames D, Weidemann A, Fischer P, Multhaup G, Beyreuther K, Masters CL : The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease is released by human platelets. J Biol chem 265 : 15977-15983, 1990

60) Van Nostrand WE, Schmaier AH, Farrow JS, Cunninham DD : Protease Nexin-II (amyloid β-protein precursor) : A platelet α-granule protein. Science 248 : 745-748, 1990

61) Smith RP, Higuchi DA, Broze GJ : Platelet coagulation factor XIa-inhibitor, a form of Alzheimer amyloid precursor protein. Science 248 : 1126-1128, 1990

62) Weidermann A, König G, Bunke D, Fischer P, Salbaum JM, Masters CL, Beyreuther K : Identification, biogenesis, and localization of precursors of Alzheimer's disease A4 amyloid protein. Cell 57 : 115-126, 1989

63) Bush AI, Whyte S, Thomas LD, Williamson TG, Van Tiggelen CJ, Currie J, Small DH, Moir RD, Li O-X, Rumble B, Mönning U, Beyreuther K, Masters CL : An abnormality of plasma amyloid protein precursor in Alzheimer's disease. Ann Neurol 32 : 57-65, 1992

64) Kennedy H, Kametani F, Allsop D : Only Kunitz-inhibitor-containing isoforms of secreted Alzheimer amyloid precursor protein show amyloid immunoreactivity in normal cerebrospinal fluid. Neurodegeneration 1 : 59-64, 1992

65) Andersson JP, Esch FA, Keim PS, Sambamurti K, Lieberburg I, Robakis NK: Exact cleavage site of Alzheimer amyloid precursor in neuronal PC-12 cells. Neurosci Lett 128: 126-128, 1991
66) Estus S, Golde TE, Kunishita T, Blades D, Lowery D, Eisen M, Usiak M, Qu X, Tabira T, Greenberg BD, Younkin SG: Potentially amyloidgenic, carboxyl-terminal derivatives of the amyloid protein precursor. Science 255: 726-728, 1992
67) Golde TE, Estus S, Younkin LH, Selkoe DJ, Younkin SG: Processing of the amyloid precursor to potentially amyloidogenic derivatives. Science 255: 728-730, 1992
68) Haas C, Koo EH, Mellon A, Hung AY, Selkoe DJ: Targeting of cell-surface β-amyloid precursor protein to lysosomes: alternative processing into amyloid-bearing fragments. Nature 357: 500-503, 1992
69) Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L, Mant R, Newton P, Rooke K, Roques P, Talbot C, Pericak-Vance M, Rosens A, Williamson R, Rosser M, Owen M, Hardy J: Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature 349: 704-706, 1991
70) Hardy J: Framing β-amyloid. Nature Genet 1: 233-234, 1992
71) Cai X-D, Golde TE, Younkin SG: Release of excess amyloid β protein from a mutant amyloid β protein precursor. Science 259: 514-516, 1993
72) Glenner GG, Wong CW, Quaranta V, Eanes ED: The amyloid deposits in Alzheimer's disease. Their nature and pathogenesis. Appl Pathol 2: 357-369, 1984
73) Masters CL, Multhaup G, Simms G, Pottgiesser J, Martins RN, Beyreuther K: Neuronal origin of a cerebral amyloid: neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease contain the same protein as the amyloid of plaque cores and blood vessels. EMBO J 4: 2757-2763, 1985
74) Allsop D, Haga S, Haga C, Ikeda S, Mann DMA, Ishii T: Early senile plaques in Down's syndrome brains show a close relationship with cell bodies of neurons. Neuropathol Appl Neurobiol 15: 531-542, 1989
75) Probst A, Langui D, Ipsen S, Robakis N, Ulrich J: Deposition of β/A4 protein along neuronal plasma membranes in diffuse senile plaques. Acta Neuropathol (Berl) 83: 21-29, 1991
76) Yankner BA, Dawes LR, Fisher S, Villa-Komaroff L, Oster-Granite ML, Nove RL: Neurotoxicity of a fragment of the amyloid precursor associated with Alzheimer's disease. Science 245: 417-420, 1989

(5. 4. 8 受稿)