

アルツハイマー病における細胞周期の関わり (Cell cycle hypothesis of Alzheimer's disease)

アルツハイマー病における細胞周期の関わり

細胞周期

細胞周期は、細胞分裂(細胞複製)で完結する一連の現象である。細胞周期の相は、単一の親細胞から2つの娘細胞を形成するのに必要とされるDNA複製とタンパク産生を含む、細胞分裂の異なる準備段階から構成されています。Figure1は、正常な細胞の細胞分裂とアルツハイマー病(AD)の患者の神経の不完全な細胞分裂を示しています。

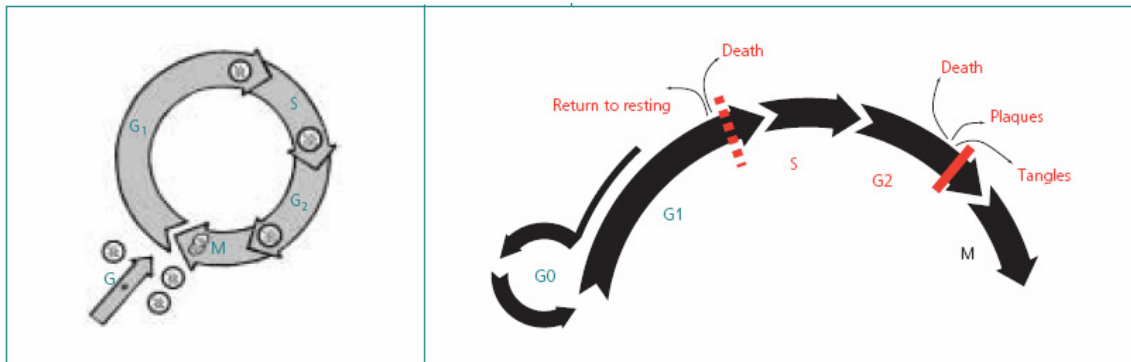


Figure1 : 正常およびアルツハイマー病の神経の細胞分裂

左図：静止状態(G0)にある細胞が、G1期に入る。G1期では遺伝子の複製を準備し、遺伝子複製の起こるS期に入る。S期からG2期に移行し、2つの細胞に分裂するのに必要なタンパクを産生する。正常に分裂する細胞では、細胞周期が刺激されることにより、2つの正常な娘細胞が形成される。

アルツハイマー病における細胞周期の関わり (Cell cycle hypothesis of Alzheimer's disease)

右図：アルツハイマー病の神経細胞での不完全な細胞周期。脳神経は、細胞周期が刺激されても分裂を起こさない。健常なヒトでは、神経は G1 期に入ることができるが、G1/S の規制メカニズムにより周期が戻されるため、さらに周期が進むことは無い。よって細胞は、静止期(G0)に戻り、正常に機能する。アルツハイマー病では、G1/S の規制メカニズムが不完全になっており、神経は G2 期に進んでしまい、細胞周期がもたついている間に、アルツハイマー病の特徴として知られる、もつれたアミロイド斑を生成する。

AD での細胞周期

臨床医学では、細胞周期はしばしばガンと関連付けられています。なぜなら、コントロールされていない細胞分裂が悪性度の性格を定義づけているからで、多くの治療法が、細胞周期の進行を止めようと意図しており、ガン化した細胞の分裂を阻止しようとしています。成人の脳神経は、多くの体細胞とは異なり、分裂しないとされていますが、10 年以上前に見つけ出された画期的な発見により、成人の脳神経は、細胞周期を完了したり分裂することはないにしろ、細胞周期に入ることができるということが判明しました^{1,2,3}。正常な神経は、G1 以上に進むことができず、静止期(G0)に戻り正常に機能します。しかし、アルツハイマー病では、神経は細胞周期に入り、異常な状態で可逆的に初期 G1/S の移行期を越えて後期 G2 期に入っていくのです。

不完全な G1/S の規制が AD を導く

アルツハイマー病における細胞周期の関わり (Cell cycle hypothesis of Alzheimer's disease)

細胞周期に入っていただけでは、アルツハイマー病を発症することにはなりません。G1 期に入った正常な神経は、G1 期から S 相への移行をコントロールする G1/S の規制メカニズムが G1 期への進行を止めるために、G0 期に戻ります。しかし、アルツハイマー病では、G1/S の規制メカニズムが不完全なために、神経は G1 期から S 相へ (さらには G2 期へ) 移行していきます。生化学的な意味合いでは、サイクリン/サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 複合体が、この細胞周期を通して進行を進めていきます。G1/S の規制メカニズムは、サイクリン依存性キナーゼ抑制機構 (CDKIs) で制御されており、ブレーキの役割を果たしながら、細胞周期が G1 に進行するのを妨げているのです。遺伝子レベルでは、P21, p27, および p57 (cip/kip ファミリー) 遺伝子が CDKI タンパクをコードしていることが知られています。Dr. Zsuzsanna Nagy の研究では、P21, p27, および p57 遺伝子の突然変異が G1/S の規制メカニズムを働かないようにし、G2 期に神経が移行してしまうことに関連していることを突き止めています⁴。

つまり、アルツハイマー病の神経では、G2 期に到達した神経は G0 期に戻ることができないのです。かつ、細胞周期を完了し分裂することができず、また、アポトーシス(体の異常な細胞を排除するための細胞に組み込まれた一種の細胞自殺プログラム)により速やかに死に至ることができません。その代わりに、神経が G2 期に留まり、アルツハイマー病の特徴とされるアミロイド斑とタウ蛋白のもつれを作り出しているのです。

アルツハイマー病における細胞周期の関わり (Cell cycle hypothesis of Alzheimer's disease)

細胞周期説は、アルツハイマー病へと導く 2 段階の過程から成り立っています。1 段階として、神経が細胞周期に入ります。それから、不完全な G1/S の規制メカニズムが、細胞を G2 期に入らせてしまい、そこでアルツハイマータイプの病理像を作り出すのです。細胞周期説は、アミロイド班とアルツハイマーの病理的もつれ像の両方を説明する初めてのものであり、痴呆が発症する前の段階で、初期段階のアルツハイマー病を診断するための方法や、疾患を変える治療法を開発することになりました。

Cytox の技術

弊社の技術や、臨床テストおよび医薬品のスクリーニングはアルツハイマー病の細胞周期バイオマーカーに基づいています。我々のリンパ球を使用した細胞アッセイは、G1/S の周期を規制するメカニズムの整合性を評価する、細胞表現型のテストです⁵。G1/S の細胞周期機能を失うことにより、アルツハイマー病の発症のリスクが上がることを示されていることを利用した我々のジェノミックテストは、上記に述べた CDKIs に見られる特定の突然変異を部分的に利用しています。Cyttox 社のスクリーニングアッセイは、アルツハイマー病または軽度の認知障害 (MCI) のための疾患を治療する化合物の発見を可能にすると考えられます。

参考文献

アルツハイマー病における細胞周期の関わり
(Cell cycle hypothesis of Alzheimer's disease)

1. Nagy Z, Esiri, MM and Smith, AD. Expression of cell division markers in the hippocampus in Alzheimer's disease and other neurodegenerative conditions. Acta Neuropathol. 1997;93(3):294-300.
2. Vincent I, et al. Aberrant expression of mitotic cdc2/cyclin B1 kinase in degenerating neurons of Alzheimer's disease brain. J Neurosci. 1997;17:3588-98.
3. Arendt T, Holzer M and Gärtner U. Neuronal expression of cycline dependent kinase inhibitors of the INK4 family in Alzheimer's disease. J Neural Transm. 1998;105:949-60.
4. Nagy Z. The dysregulation of the cell cycle and the diagnosis of Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta. 2007;1772(4):402-8.
5. Nagy Z. Cell cycle kinesis in lymphocytes in the diagnosis of Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 2002;317:81-4.

更なる情報についてはこちらから得られます。

- 弊社ホームページ : <http://www.cytoxgroup.com>
- サイエンスおよび技術情報のダウンロード : <http://www.cytoxgroup.com/technology/>
 - ◇ サイエンス、医学的、技術的な参照文献のリスト
 - ◇ ホワイトペーパー「Developing new diagnostics and treatments for Alzheimer's disease based on cell cycle abnormalities」
- 弊社のプレスリリースはこちらからダウンロード可能です。
<http://www.cytoxgroup.com/news-events/>