

認知症の分子病態メカニズム

田中稔久（大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室）

認知症にはさまざまな疾患が知られているが、最も頻度の多いものはアルツハイマー病 (AD) であり、その神経病理学的特徴としては、老人斑と神経原線維変化、そして大量の神経細胞脱落が知られている。老人斑の主要構成成分はアミロイドβ (Aβ) 蛋白であるが、Aβ 蛋白は1回膜貫通蛋白であるアミロイド前駆体蛋白 (Amyloid Precursor Protein; APP) からβセクレターゼおよびγセクレターゼによって切断されることによって産生される。このγセクレターゼは、プレセニリンとそれに結合する諸因子 (Nicastrin, Aph-1, Pen-2) との複合体がその役割を担うものと考えられている。Aβは培養された初代神経細胞や神経芽細胞腫に対して毒性をもち、その際の細胞死の機序は酸化ストレスの発生やカルシウム制御の異常等が示されている。プレセニリンは多くの家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として見出されたものであるが、プレセニリンは複合体を形成した形でAPPに対するγセクレターゼ活性を発揮し、Aβ産生に直接的に関与する。そして家族性アルツハイマー病に認められる変異プレセニリンは、このγセクレターゼ活性に影響を与えることが報告されている。

前頭側頭型認知症 (FTD) には、AD 同様に神経原線維変化が認められるタイプが多いが、その主要構成成分はタウ蛋白である。タウ蛋白は微小管付随蛋白質のひとつであり、チューブリンが重合して微小管を構成する際の促進因子として機能するものである。AD およびFTD脳におけるタウ蛋白は高度のリン酸化

を受けていることが報告されているが、リン酸化を受けることによって生理的な微小管重合能を消失する。病態脳のタウのリン酸化部位の約半数が -Ser/Thr-Pro- というアミノ酸配列を持つことが特徴的であるが、この部位をリン酸化する酵素として、サイクリン依存性キナーゼ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ3、そしてMAPキナーゼなどが知られている。家族性FTDの中にはタウ遺伝子に点突然変異があるものが見つかっており FTDP-17 (Fronto-Temporal Dementia and Parkinsonism, linked to chromosome 17) と呼ばれている。それ以外にも、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、嗜銀顆粒性認知症といった神経変性疾患においてもタウ蛋白の神経細胞内蓄積が認められることから、これらを総称してタウオパチーと呼ばれている。

FTDには、タウ以外の蛋白が蓄積する病態が存在し、その場合の代表的な蓄積蛋白はTDP-43である。TDP-43には2つのRNA認識モチーフを持ち、さまざまなmRNAのスプライシングを制御していることが報告されている。TDP-43は本来核内に存在するが、FTD病脳のTDP-43は切断されたC末端側が中心に細胞質内で凝集しており、病態メカニズムとしては核内でのスプライシング機能の障害、および凝集蛋白による神経毒性といったいくつかの可能性が示唆されている。

本講演ではADおよびFTDなどのいくつかの認知症の分子病態メカニズムについて、最近の知見も含めて概説したい。