

## アルツハイマー病の病態研究最前線

工 藤 喬（大阪大学保健センター）

アロイス・アルツハイマーがアルツハイマー病（AD）の第1例を報告して以来、老人斑と神経原線維変化はADを特徴付ける2大神経病理所見とされてきた。ADの病態研究として、これらの病変がなぜできるのかを解明していくことが行われてきた。

まず、老人斑の中心部の蓄積物を解析したところ、40残基ほどの小さなアミロイド $\beta$ （A $\beta$ ）が主要成分であることが分かった。また、このA $\beta$ はアミロイド前駆体タンパク質（amyloid precursor protein : APP）の部分断片であることが明らかとなった。さらに、A $\beta$ はAPPから $\beta$ セクレターゼ（BACE1）と $\gamma$ セクレターゼによって2段階切断を受けることが示され、 $\gamma$ セクレターゼはプレセニリン（PS）、ニカストリン、Pen-2、Aph-1などのタンパク質からなる複合体であることが分かった。一方、APPは $\alpha$ セクレターゼ（主にADAM10）による切断を受けることも分かり、この切断は $\beta$ 切断と競合することも分かった。 $\alpha$ 切断部位は $\beta$ と $\gamma$ 切断部位の間に位置することから、 $\alpha$ と $\gamma$ 切断経路は非A $\beta$ 産生経路となり発病には結びつかない。A $\beta$ 産生経路ではA $\beta$ 40やA $\beta$ 42などの複数の分子が産生され、特にA $\beta$ 42の凝集性が高く脳に沈着しやすいことも分かった。

神経原線維変化もそれを構成している分子を解析したところ、微小管付随タンパク質のタウであることが同定された。タウは、リン酸化/脱リン酸化機構で微小管に離脱/接着をしており、ADではリン酸化が高進したタウが増加し、神経原線維変化として蓄積することが分かった。

次に、老人斑と神経原線維変化の順番が問題となった。ADには頻度は少ないが家族性ADが報告されており、その中でAPPやPS

に突然変異を持つ家系が同定された。これらの患者は浸透率100%であり、必ずA $\beta$ の上昇が観察されたことより、ADの発症にはまずA $\beta$ の上昇があり、すなわち老人斑ができ、その下流にタウのリン酸化、すなわち神経原線維変化が起きて認知症を発症するという「アミロイド仮説」が提唱された。

この「アミロイド仮説」の提唱は、ADの根本治療薬開発の推進力となり、アミロイドワクチン療法、 $\beta$ セクレターゼ阻害薬、あるいは $\gamma$ セクレターゼ阻害薬などが精力的に開発されてきた。しかしながら、今までのところヒトに対する治験が成功した薬剤はなく、この開発戦略も再考を迫られるに至っている。

最近の知見で、そもそもA $\beta$ の蓄積は発症の20年も前から起きていることが明らかにされ、患者にA $\beta$ を下げる治療薬を投与しても遅すぎると指摘されるようになっている。従って、上記のような薬物を若年者に予防として投与するという機運まで出てきている。また、 $\gamma$ 切断は何段階も起きることが明らかになり、毒性のA $\beta$ もさらなる $\gamma$ 切断で無毒化される可能性があって、一律に $\gamma$ 切断を阻害することに疑問が持たれるようになっている。

A $\beta$ 病理の下流にあるとされてきたタウ病理であるが、元々認知症の程度はどちらかということ、タウの突然変異を持つ患者はそれだけで認知症になること、さらにタウのノックアウトマウスではA $\beta$ が増えても認知症状を呈さないことなどから、タウに対する治療法開発も注目されるようになってきている。