

アルツハイマー病の分子病態と治療ーアミロイド β 蛋白を中心にー

玉岡 晃

筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻神経病態医学分野
(臨床医学系神経内科) 教授

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) 脳の病理学的な特徴は、肉眼的には萎縮がみられることであるが、組織学的特徴は神経細胞の脱落のみでなく老人斑や神経原線維変化という異常構造物が広範に認められることである。神経原線維変化の構成成分は、微小管結合蛋白の一つであるタウ蛋白が異常にリン酸化され、ユビキチン化されているが報告されているが、老人斑の主要構成成分は分子量約 4 kD のアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) であることが知られている。現在のところいくつかの根拠によって $A\beta$ がタウ蛋白より、AD の発症機序においてより本質的で重要な位置を占めていると考えられている。即ち、 $A\beta$ 沈着の AD に対する疾患特異性、 $A\beta$ 前駆体蛋白である APP に点突然変異を有する常染色体性優性遺伝の家族性 AD の存在、AD 脳における最も初期の病変である瀰漫性老人斑がアミロイド線維を形成する前の $A\beta$ からなること、重合した $A\beta$ の神経毒性、などである。AD の発症機序は極めて複雑であり、ヘテロであると考えられるが、 $A\beta$ 沈着→神経原線維形成→神経細胞脱落は共通経路である。我々の研究により、AD の遺伝的要因である PS 1 や APP の変異、ApoE- ϵ 4、ダウン症候群 (APP 遺伝子が存在する第 21 番染色体の trisomy) が $A\beta$ の沈着に影響すること、虚血や外傷という AD の危険因子も $A\beta$ を増加することが明らかとなった。 $A\beta$ を AD の病態の上流に位置するものとして捉え、その後の病態を惹起する主要要因として重視する仮説はアミロイド・カスケード仮説と呼ばれているが、我々の研究結果がこの仮説を支持しているのみでなく、本年の Nature genetics 誌 1 月号に APP 遺伝子の重複による脳血管アミロイドを伴った早期発症型の家族性 AD 家系の報告がなされ (Nature genetics 38: 24-26, 2006)、アミロイド・カスケード仮説は更なる強力なエビデンスを得るに至っている。本講演会では、 $A\beta$ 分子種に関する我々の研究成果を紹介するとともに、アミロイド・カスケード仮説に基づいた治療法に関する我々の知見についても述べたい。

文献

1. Harada H, et al (2006) Neurosci Res. 54: 24-29
2. Ishii K, et al (2003) Neurosci Lett 350:161-4
3. Ishii K, et al (2002) Neurosci Lett. 333:5-8
4. Ishii K, et al (2001) Neurobiol Aging 22:367-76
5. Tokuda T, et al (2001) Ann Neurol 49: 546-547
6. Tamaoka A, et al (2000) Neurology 54: 2319-2321
7. Mochizuki A, et al (2000) Lancet 355(9197):42-3
8. Tamaoka A, et al (1999) Ann Neurol 46: 933
9. Hoshino S, et al (1998) Neuroreport 9: 1879-1883
10. Tamaoka A., et al (1998) Mol Brain Res 56: 178-185
11. Ishii K, et al (1997) Brain Res 748: 250-252
12. Tamaoka A, et al (1997) J Neurol Sci 148: 41-45
13. Tokuda T, et al (1997) Ann. Neurol. 41: 271-273
14. Akira Tamaoka, et al (1996) J Neurol Sci 141: 65-68
15. Tamaoka A., et al (1995) Brain Res., 679: 151-156
16. Tamaoka A., et al (1994) J. Biol. Chem., 269: 32721-32724
17. Tamaoka A., et al (1994) Biochem. Biophys. Res. Commun., 205: 834-842