

家族性デンマーク型認知症とアルツハイマー病脳におけるアミロイド分子の翻訳後修飾と切断 -新たな治療戦略を求めて-

“Post-translational modifications and truncations of amyloid molecules in familial Danish dementia and Alzheimer disease brains -Targeting a novel therapeutic strategy-“

富所康志（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）

アルツハイマー病(AD)はヒトにおける最も代表的な認知症の原因疾患であり、その主要神経病理変化は、①老人斑、②神経原線維変化、並びに③神経細胞とシナプスの脱落である。老人斑の主要構成要素は線維性アミロイドと非線維性プレアミロイドであり、その主要構成成分は全長が40~42 アミノ酸残基から成る A β ペプチド(A β 1-40, 1-42)である。一方、神経原線維変化の主要構成要素・成分は PHF・タウ蛋白である。家族性 AD 家系の遺伝子変異解析と遺伝子改変モデル動物の解析、*BRI2* 遺伝子変異による家族性英国型認知症と家族性デンマーク型認知症(Familial Danish Dementia; FDD) (1)、並びにタウ遺伝子変異による家族性認知症(FTDP-17)の同定と解析等から、A β 分子の AD 導入因子としての意義はほぼ確立された。現在、抗 A β 免疫療法や A β 生成抑制療法等の開発が進められている。FDD 患者では、変異 *BRI* 遺伝子により疾患特異的な ADan ペプチドが生成され、早期発症型認知症と小脳失調を呈するが、その主要な神経病理学的特徴は ADan 分子から構成されるプレアミロイド、アミロイドの脳・小脳皮質、脳血管へのそれぞれの沈着、並びに AD 同様の神経原線維変化である。アミロイド芯とその辺縁の変性神経突起からなる典型的老人斑は殆ど見られない(1)。典型的老人斑の欠落はアイオワ家系の変異型 AD (FAD-Iowa)でも同様である(2)。以上の知見は、AD における認知症導入には典型的老人斑が必須ではない事を意味し、患者脳におけるプレアミロイド/オリゴマーの重要性をも示唆する。本研究ではまず FDD や FAD-Iowa 脳におけるアミロイド分子の沈着・除去機構を検討する為に患者剖検脳からアミロイド分子を可溶性の違いに基づき抽出し、その翻訳後修飾と切断を生化学的に解析した。FAD-Iowa 及び FDD 脳において新規 A β 分子種を同定し、FDD では ADan 分子と A β の相互作用を明らかにした(3)。新規 A β 分子種は、プレアミロイド病変での A β 沈着よりはその除去に関与すると考えられ、これらを応用した治療法の可能性も考察する。

参考文献

1. Vidal R *et al.*, A decamer duplication in the 3' region of the BRI gene originates an amyloid peptide that is associated with dementia in a Danish kindred. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Apr 25;97(9):4920-5.
2. Grabowski TJ *et al.*, Novel amyloid precursor protein mutation in an Iowa family with dementia and severe cerebral amyloid angiopathy. Ann Neurol. 2001 Jun;49(6):697-705.
3. Tomidokoro Y *et al.*, Familial Danish dementia: co-existence of Danish and Alzheimer amyloid subunits (ADan and A β) in the absence of compact plaques. J Biol Chem. 2005;280:36883-94.