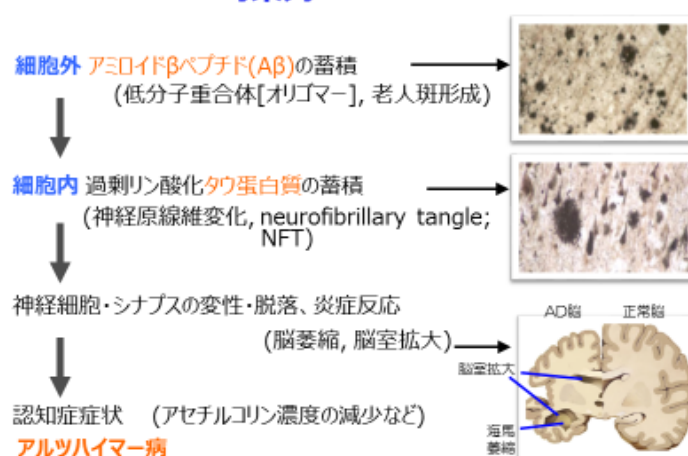


## これだけは知りたいアルツハイマー病の基礎知識 (株)理研バイオ 西道隆臣

アルツハイマー病を理解するために最低限必要な基礎知識を解説します。

まず、アルツハイマー病の基本神経病理です。神経病理という言葉には様々な意味がありますが、ここでは発症へとつながる細胞や組織の（目に見える）変化であると考えてください。図1にアルツハイマー病の三大病理を示します。

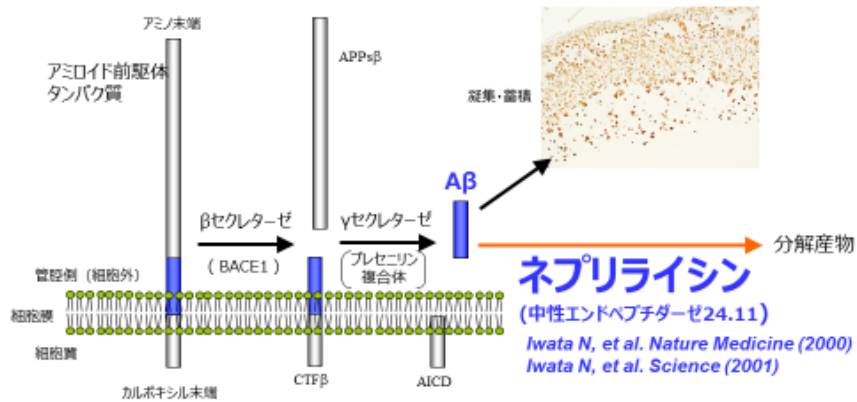
図1. アルツハイマー病(AD)の神経病理学的  
時系列



この病理学的時系列はあとの「アルツハイマー病の原因と発症機構」でも解説します。Alois Alzheimer がアルツハイマー病の最初の症例報告を行ったのは1906年ドイツ・チュービンゲン・チュービンゲン大学でした。当時の日本人の平均寿命は40代でしたが、ドイツでは60歳を超えていました。医療と衛生の先進国ドイツだったからこそ発見されたのでしょうか。その後、1990年頃までの病理学と病理生化学の研究によって、図1の時系列が確立しました。

では、最初の病理変化で蓄積されるアミロイド (Aβ) は、どのように産生されるのでしょうか？初期の頃は、アミロイド (Aβ) は何らかの異常な状態で産生される特殊なペプチドではないかと考えられていました。ところが、分子細胞生物学的な研究によって、正常細胞が正常に産生・分泌することが明らかになりました。その過程を図2に示します。

図2. Aβの産生と分解経路



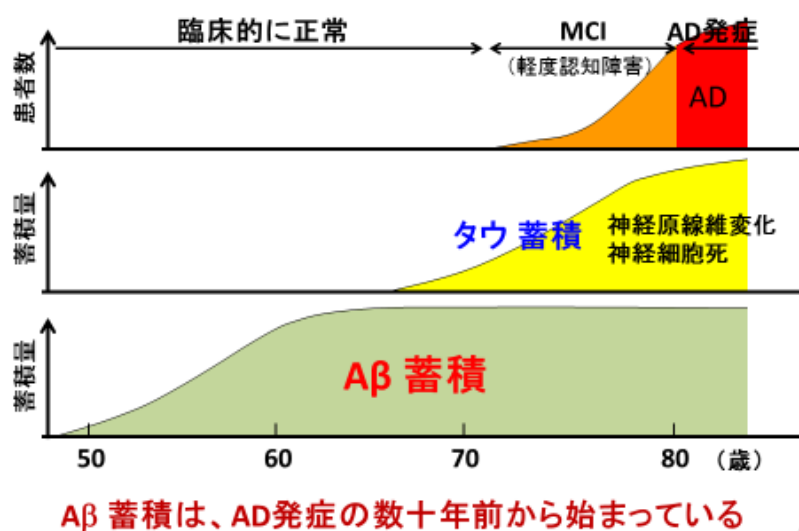
1. Aβの前駆タンパク質であるAPPは細胞膜貫通型タンパク質であり、神経細胞に発現している。
2. βおよびγセクレターゼと呼ばれる2つのプロテアーゼによりAPPの2ヶ所が順次切断され、細胞外にAβが分泌される。
3. 脳内で産生したAβはネプリライシンによって分解される。
4. ネプリライシン活性が低下すると、Aβが重合・凝集して、老人斑を形成して脳内に沈着する。

アミロイド (Aβ) はアミノ酸 40~42 個からなる小さなペプチドですが、元々はアミノ酸約 700 個からなるアミロイド前駆体タンパク質 (APP) から切り出されます。APP は、細胞膜を貫通する膜結合タンパクです。まず、細胞外ドメインでβセクレターゼによって切断され、APP<sub>sβ</sub>と CTF-βが生じます。CTF-βはさらにγセクレターゼによる切断を受け、アミロイド (Aβ) が出来上がります。同時に AICD (APP intracellular domain)も産生されます。これは、細胞核に移動して転写制御に関与する可能性が示されています。正常な若い人の脳でもアミロイド (Aβ) は定常的に産生していますが、蓄積しません。それは何故かということ、分解酵素ネプリライシンがアミロイド (Aβ) を分解してくれるからです。私たちは、世界で初めてアミロイド (Aβ) 分解酵素ネプリライシンを同定しました (Nat Med, 2000; Science 2001)。脳内ネプリライシンの活性は加齢とともに低下することが知られており、これが孤発性アルツハイマー病の原因ではないかと考えられます。

図 3 は「アルツハイマー病にならない」(井原康夫・荒井啓行) (朝日選書) から引用改変した図です。発症の 20 年ぐらい前からアミロイド (Aβ) がだいぶ蓄積していることが分かります。この段階では無症状ですが、今は前臨床性アルツハイマー病と呼ばれるようになりました。アミロイド (Aβ) してから約 10 経つとタウタンパク質が蓄積し始めます。実はこの段階で少しずつ認知能力の低下が始まります。最初は日常生活や社会生活に支障を来すほどではありませんが、次第に進行して軽度認知障害 (MCI: Mild Cognitive Impairment) に至

ります。軽度認知障害にはいくつかのタイプがあります。最も典型的なタイプは短期記憶が欠落するものです。まめにメモをとるなどして普通の生活を守ることが可能であるとされています。軽度認知障害はまだ認知症ではありませんが、多くの場合認知症に移行します。今のところ、根本的治療法がありませんから、いったん移行したら不可逆的に進行してしまいます。最初は記銘力の低下が主徴ですが、思考力・言語能力・判断能力の低下を経て精神症状や徘徊に至ります。

図3. ADの病理学的時系列(大脳皮質)



より専門的な知識については、以下の本をご参照ください。

「アルツハイマー病の謎を解く」(岩田修永・西道隆臣著) 中外医学社.