

アルツハイマー 新原因

アルツハイマー病の原因 (老人斑) の部位に集中的物質と考えられているたんぱく質「アミロイドベータ

(Aβ)」のうち、これまであまり注目されていなかった「Aβ43」が、アルツハイマー病の大きな原因とな

っていることを、理化学研究所などのチームが突き止め、ネイチャーニューロサイエンス(電子版)に4

までの臨床実験はAβ42に

理研、たんぱく質を特定

日発表した。新たな治療戦略や診断法の開発に役立つ可能性があるという。

従来、Aβ42と呼ばれるタイプが、アルツハイマー病の主原因と考えられていた。チームは亡くなった患者の脳を調べたところ、Aβ43の量がAβ42の半分近くあり、アルツハイマー病の特徴であるアミロイド斑

に存在していた。また、マウスの神経細胞に各種のAβを加えて経過を見たところ、Aβ43を加えた細胞の生存率は大幅に低く、毒性が強いことも分かった。

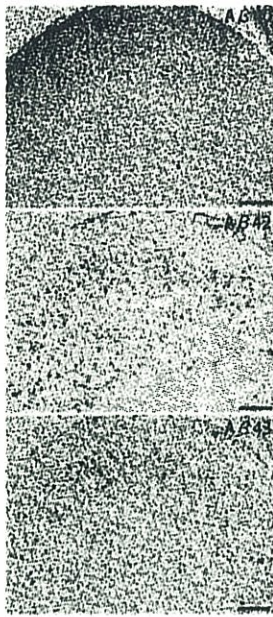
Aβ43は他のタイプよりアミノ酸の数が多い。これまでの臨床実験はAβ42に注目したもので、目立った成功例はなかったという。チームの西道隆臣・同研究所チームリーダーは「42だけでなく43の産生を抑えるなど新たな治療戦略が必要と分かった。43は加齢によって顕著に増えることも確認されたので、早期診断に役立ちそうだ」と話している。

【永山悦子】

脳科学総合研究センター 神経蛋白制御研究チーム

理研とアントワープ大

理化学研究所の西道隆 加齢とともに変化を示す
臣チームリーダー、アン トワープ大学のクリステ
イーヌ、ヴァン ブロコ 治療法や診断の開発につ
ーブは、アルツハイマー ながるものと予想され
病(Aβ)の強力な病態 促進因子として「アミロ
イドβペプチド(Aβ) 内にアミロイド斑と呼ば
43」を突き止めた。Aβ れる過剰なたん白質の沈
はAβの原因物質と考え 着が知られている。その
られているが、同ペプチ 主要成分がAβによる毒
ドはこれまで見過ごされ 性で神経細胞死を引き起
てきたAβの亜種。発症 こされる。Aβができる
に極めて重要な役割を果 ためには酵素セクレター



アルツハイマー病患者の脳切片に存在するAβペプチド (Aβ42が70%、Aβ43が28%)

アルツハイマー病 強力な病態促進因子発見

ゼの作用を必要とする 度の定量を酵素免疫測定
が、作用の際、アミノ酸 法と比較したところ、両
の長さの異なる複数種の マウスともに加齢にとも
Aβが産生される。これ ない同43の濃度が増加。
までアミノ酸残基40個の 同43が加齢性変化を示す
Aβ40と、同42個のAβ Aβの亜種だったことが
42の2つが発症に重要と 突き止められ、同斑の出
して研究者の注目を集め 現前から増加し始め、同
てきた。 斑形成の引き金になっ
研究グループは、Aβ ている可能性を見いだし
発症者の98%を占める非 た。研究グループには、
遺伝性の患者のAβを解 同志社大、滋賀医科大学の
同43が凝集しているこ
とが明らかとなった。

アミロイド斑 新たな治療期待

析したところ、アミノ酸 研究者も加わった。
残基の43個あるAβ43が 神経毒性を調べるた
同40よりも高頻度で存在 め、マウス胎児由来の初
することを発見。この知 代培養神経細胞に対し、
見に基づき、同43の役割 同40、同42、同43の添加
を追求する研究を開始し (1~10%)比較実験
た。ADモデルマウスの をすると、同42と同43濃
アミロイド前駆体たん白 度が増えることもない。
質(AβP)遺伝子改変 神経細胞の生存率は低
マウス(Aβが過剰発現 下、障害率は上昇。しか
する)と、野生型マウス も同43の方がはるかに強
の脳内のそれぞれ同43濃 い毒性を示した。AβP 係が確認された。

同43と発症年齢との関 早期に発症する変異をも
係を紐解く目的で、家族 つ家系ほど同43の存在
性Aβの原因遺伝子の1 量、ほかのAβに対する
つプレセニリン1を変異 解析。その結果、Aβが
させ培養細胞に遺伝子導 入し、同43の産生能力を
入ることも考えられ する。
る。早期診断、バイオマ ーカーとしての応用が期待
される。

この成果は、3日付 (日本時間の4日)に科 学雑誌「ネイチャー」ニ
ューロサイエンス」電子 版に掲載される。