
Alzheimer 病： 治療法における新たな展開

Alzheimer's disease: A new target of therapy

弘前大学医学部脳神経血管病態研究施設 附属病院神経内科／教授

東海林 幹夫*

はじめに

先進各国とアジア諸国では人口の高齢化とともに認知症が爆発的に増加している (Delphi consensus study, Lancet 2005). 世界では2,430万人, 米国では400万人, 本邦でも既に200万人を超しており, 少子超高齢化時代を迎える15年後には人口の11%, 400万人と推計されている. 未だに根本的な治療法はなく, 年間約4兆円の国民医療費が消費され, 認知症は早急に解決すべき国民の保健, 医療・福祉の最重要課題である. この認知症の多くの原因がAlzheimer病 (AD)である.

1. Alzheimer 病研究の進歩

ADではA β 40, A β 42からなる老人斑アミロイドとリン酸化tauからなる神経原線維変化 (Neurofibrillary tangle: NFT) が脳に大量に蓄積する. この10年の研究の進歩は, ①常染色体優性遺伝形式をとる家族性ADの原因遺伝子変異 (β APP, presenilin-1/2) のすべてがA β 42の生成やA β の凝集を亢進させること, ② β -secretaseとしてのBACE1, presenilin-1/2, nicastrin, APH-1, PEN-2, TMP21の複合体からなる γ -secretase complexの全貌が明らかにされ, β APPから, A β 40, A β 42, C末端フラグメント (AICD) が生成する機序が明らかにされた. さらに, A β の主な輸送系としてのApolipoprotein EやA β の生理的

な分解酵素であるinsulin degrading enzymeやNeprylisinの存在が明らかにされた.

しかし, 依然として脳のA β 蓄積からtau蓄積までの過程は不明である. 私どもも, 多数の神経原線維変化, グリアタンブルが出現し, 神経細胞死, 脳萎縮と明らかな記憶障害を示すマウスモデル TgtauP301L¹⁾ を最近開発したが, Tg2576などの脳アミロイドモデルとも掛け合わせでは, tau蓄積の単純な促進効果はみられなかった. A β カスケード仮説のさらなる検証が必要と思われた.

治療面においてはA β ワクチン (AN1792・QS-21), 抗A β 抗体 (AAB-001; BCO-5²⁾), A β 生成抑制薬 (Fururizan) などの治療法の開発が進んでいる. アルツハイマー病の前駆状態としての軽度認知障害 (Mild cognitive impairment: MCI) における脳脊髄液A β やtauを指標としたbiomarkerによる発症予測やピッツバーグ化合物 (PIB) による脳アミロイドの直接的画像化の開発³⁾など, 病態, 診断, 治療・評価のシステムの解明に格段の進歩がみられている.

2. A β oligomerあるいはA β star

しかしこの過程で, ADにおけるシナプスや神経細胞を障害する直接の原因分子は実際には6~12個のA β からなる小さな凝集体 (A β oligomer) であることが明らかとなりつつある. 我々は, 米国

* Mikio Shoji, MD, PhD (Professor): Department of Neurology, Institute of Brain Science, Hirosaki University School of Medicine

現) 弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学講座／教授

のYounkin教授, Ashe教授とのTg2576の詳細な共同研究の中から, A β 42 oligomerのlipid raftへの蓄積が最早期の病変であり, 脳アミロイド斑出現以前の6ヶ月目から蓄積を開始し, この蓄積が記憶障害と強く関連していることを示した⁴⁾. このlipid raftへのA β 42 oligomer蓄積はヒトではMCIの段階でも確認され, Apolipoprotein Eの蓄積, 過剰リン酸化tauの蓄積も誘発しており, NFT出現などの引き続くADの病理過程に重要な役割を果たすことを明らかにした. また, 我々はこれまでに, Tg2576に抗A β 抗体やmelatoninを投与することによって, 脳アミロイド蓄積が改善されることを示してきたが⁵⁾, これらの薬剤の作用が不溶性のA β 42 oligomerの減少であることを最近見いだした. したがって, 根本的治療法の開発には, 新たにA β oligomerの生成・抑制機序の解明が必要であると考えられる. この仮説は現在, 急速に世界的なコンセンサスとなりつつある(A β oligomer⁶⁾, A β *56⁷⁾). さらに, tau蓄積による神経細胞障害も同様にtau oligomerによることも最近明らかにされた.

文献：

- 1) Murakami T, Paitel E, Kawarabayashi T, Ikeda M, Chishti MA, Janus C, Matsubara E, Sasaki A, Kawarai T, Phinney AL, Harigaya Y, Horne P, Egashira N, Mishima K, Hanna A, Yang J, Iwasaki K, Takahashi M, Fujiwara M, Ishiguro K, Bergeron C, Carlson GA, Abe K, Westaway D, St George-Hyslop P, Shoji M. Cortical Neuronal and Glial Pathology in TgTauP301L Transgenic Mice: Neuronal Degeneration, Memory Disturbance, and Phenotypic Variation. *Am J Pathol* 2006 Oct;169(4):1365-1375.
 - 2) Asami-Odaka A, Obayashi-Adachi Y, Matsumoto Y, Takahashi H, Fukumoto H, Horiguchi T, Suzuki N, and Shoji M. Passive Immunization of the As42(43) C-Terminal-Specific Antibody BC05 in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Disease* 2005; 2: 36 - 43.
 - 3) Blennow K, Zetterberg H. Pinpointing plaques with PIB. *Nat Med.* 2006 Jul;12(7):753-4
 - 4) Kawarabayashi T, Shoji M, Younkin L, Wen-Lang L, Dickson DW, Murakami T, Matsubara E, Abe K, Ashe KH and Younkin SG. Dimeric As Rapidly Accumulates in Lipid Rafts Followed by ApoE and Phosphorylated Tau as Memory is Impaired in the Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci* 2004; 24(15): 3801-9.
 - 5) Matsubara E, Bryant-Thomas T, Pacheco J, Henry TL, Poeggeler B, Manjon M, Herbert D, Cruz-Sanchez F, Chyan Y-J, Shoji M, Abe K, Leone A, Grundke-Ikbal I, Wilson G, Ghiso J, Williams C, Refolo LM, Pappolla MA. Melatonin increases survival and inhibits oxidative and amyloid pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2003; 85: 1101~8.
 - 6) Selkoe DJ. The ups and downs of Abeta. *Nat Med.* 2006 Jul;12(7):758-9
 - 7) Kim SH, Tang YP, Sisodia SS. Abeta star: a light onto synaptic dysfunction? *Nat Med.* 2006 Jul;12(7):760-1
- この論文は、平成18年10月14日(土)第16回中部老年期痴呆研究会で発表された内容です。