
アルツハイマー病の分子病態と 治療薬開発の展望

Alzheimer's disease: molecular pathology and therapeutic strategy

国立療養所中部病院長寿医療研究センター／痴呆疾患研究部長

柳澤 勝彦*

はじめに

アルツハイマー病 (AD) の発症病態には依然不明の点が多く残されているが、近年の分子生物学の飛躍的な進歩が牽引力となり AD 研究は大きく展望し、発症病態に対する我々の理解は分子レベルで確実に深まってきた。また、それらの新知見を基にした、戦略的な治療薬開発研究も盛んである。本稿においては、はじめに AD 発症の空間的ならびに時間的特性に考察を加え、次ぎに最近のアミロイドカスケードをめぐる研究の進展を概説する。

病変形成の特性

AD 脳における病理学的中核所見は海馬ならびに大脳皮質における高度の神経細胞変性・脱落と、老人斑や神経原線維変化といった病的構造物の形成である。神経細胞が障害され最終的に消失することが臨床的に痴呆を生じる基盤であり、この過程には後述するアミロイドβ蛋白 (Aβ) が重要な役割を果たしていると考えられている。しかしながら、Aβ凝集体である老人斑の形成と神経細胞死との間には、厳密な意味で時間的ならびに空間的な一致がみられず、神経原線維変化の形成により本質的な意義を求める研究者も少なくない。両病変の意義について、それらの詳細な病理学的解析を行った Braak and Braak の論文¹⁾を基に筆者なりに考えてみたい。

神経原線維変化は時間軸 (年齢軸) に沿って、解剖学的特徴を示しながら形成される傾向がある。神経原線維変化は海馬と大脳皮質との境界部に最初に形成され、その後順次、海馬、さらに大脳皮質へと拡大する。これに対して老人斑の形成は大脳皮質に最初に確認され、海馬は少なくとも初期においては老人斑の形成を伴わない。即ち、海馬と大脳皮質とは AD 病変形成において大きく異なり、海馬では神経原線維変化が、大脳皮質では老人斑が先行すると考えられる。大脳皮質における神経原線維変化の形成はこの部位における老人斑の形成が契機となっているとみることも可能かも知れない。従って、これらの AD 病変の成立機構の解明にあたっては、海馬と大脳皮質という発生的に異なる部位を構成する神経細胞の生物学的特性を十分に解析する必要があると考えられる。AD 病変の形成機構に関しては、発症危険因子との関連から検討することも重要である。興味深いことに、大脳皮質の老人斑形成を欠くかあるいは極めて軽度である一方で、高度の神経原線維変化を海馬に認める特異な痴呆患者群においては、AD 発症の危険因子であるアポリポ蛋白 E 遺伝子型 ε4 の頻度が低く、AD 発症にはむしろ抑制的に働く可能性が指摘されている同 ε2 の頻度が高い可能性が指摘されている²⁾。このことは、老人斑と神経原線維変化の形成は、脳の部

* Katsuhiko Yanagisawa: Department of Dementia Research (Department Head), National Institute for Longevity Sciences

位のみならず、発症遺伝要因によっても異なった影響を受けることを示唆しており、AD発症病態を読み解く上で重要な手がかりと考えられる。

アミロイドカスケード

AD発症病態の中核には、A β がその前駆体（アミロイド前駆体蛋白、APP）の生理的代謝により切り出された後、何らかの異常により重合し、神経細胞に対する毒性を獲得し、最終的に神経細胞死が誘導される過程が存在すると考えられている。このアミロイドカスケード（仮説）は大方のAD研究者に受け入れられているが、上述したように、病理学的に捉えられるA β の脳内沈着と神経細胞死とは必ずしも時間的、空間的に一致しないことから、この仮説に疑問を抱く研究者も少なくない。しかしながら、A β 重合体は培養神経細胞に対しては毒性を發揮すること、またAPP遺伝子変異を有する家族性ADが存在することなどが根拠となって、アミロイドカスケードの進行阻止を狙った様々な研究が精力的に進められている。その結果、A β 産生に関わるプロテアーゼ（セクレターゼ）の特定が大きな発展を遂げ^{3),4)}、それらに対する特異的阻害剤の合成も行われている。また脳内に異常沈着したA β 凝集体（アミロイド）の除去を目指した研究開発も盛んで、A β ワクチンが有効であるという驚くべき結果がADモデル動物を対象とした実験で確認されている⁵⁾。上記のセクレターゼ阻害剤やA β ワクチン療法は安全性の点で未だ臨床使用できる段階ではないが、今後、より安全な薬剤が開発されることを期待したい。一方、既に他の疾患に対して既に臨床使用されている薬剤がADに対しても有用である可能性が示唆されている。その第一は抗炎症剤であり、第二は高脂血症治療薬である。これらの薬剤の有効性に関しては、今後慎重且つ多角的な検討が行われる必要があるが、AD治療は長期間に渡ることを考えると、これらの安全性が保証されている薬剤はAD治療薬候補として魅力的である。

おわりに

ADの病態生理をめぐっては大きな成果が得られているが、神経細胞死の分子機構の詳細は依然不明である。上述したように重合A β は培養神経細胞に対しては毒性を發揮するものの、実際にAD脳内において神経細胞死を引き起こす実体については明らかでない。最近、可溶性の単体A β と老人斑アミロイドとの中間に位置するA β オリゴマーが主犯ではないかとする仮説も提唱されている。神経細胞死誘導分子（種および形態）の解明は、真に有効な治療薬の開発にあたっては、避けて通れぬ重要な課題である。

文献

- 1) Braak H & Braak E: Neuropathological of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*, 82: 239-259, 1991.
- 2) Ikeda K, Akiyama H, Arai T. et al: A subset of senile dementia with high incidence of the apolipoprotein E epsilon2 allele. *Ann Neurol*, 41:693-695, 1997.
- 3) Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S. et al: β -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science*, 286: 741, 1999.
- 4) Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL. et al: Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and γ -secretase activity. *Nature*, 398: 513-517, 1999.
- 5) Schenk D, Barbour R, Dunn W. et al: Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 400: 173-177, 1999.

この論文は、平成15年7月26日(土) 第17回老年期痴呆研究会（中央）で発表された内容です。