

アルツハイマー病の 新たな病因

独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター
神経蛋白制御研究チーム 副チームリーダー

齊藤貴志



研究の背景

アルツハイマー病の病理学的な特徴の一つは、脳内に老人斑(アミロイド斑)といわれるアミロイドβペプチド(Aβ)の凝集体が過剰に沈着することです。そのため、アルツハイマー病の予防・治療には、脳内からAβを除去することが重要だと考えられてきました。Aβには、アミノ酸の長さが異なるAβ40とAβ42の存在が確認されていましたが、Aβ40やAβ42だけを標的とした治療では、アルツハイマー病の進行を抑えることは困難です。最近、アミノ酸の長さが異なるAβ亜種が存在することが知られるようになり、アルツハイマー病との関連について研究が始められています。

研究の成果

孤発性アルツハイマー病患者の脳切片を用い詳細に免疫組織化学的解析を行った結果、Aβ43がAβ40よりも高頻度で存在していることが明らかとなりました(図1)。しかもAβ43は、アミロイド斑のコア部に局在しており、Aβ43の凝集が引き金となりアミロイド斑が形成されていることを示唆しました(図2)。Aβ43は、Aβ42より強力な神経毒性及び凝集性を示しましたが、図1のようにAβ43の量比がAβ42よりも少ないため、脳内ではAβ42とAβ43の両方が毒性分子と考えられます。また、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子の一つプレセニン1の様々な変異を用いて解析を行った結果、病気の発症年齢が早い家系ほどAβ43の産生能が高いことが明らかになり、Aβ43がアルツハイマー病の強力な

病態促進因子であることが明らかとなりました。(図3)。

今後の展望

アルツハイマー病治療の有力候補だと期待されていたAβワクチン法は、Aβ43も対象とすることで効果が改善することが期待されます。またAβ42だけでなく、Aβ43も悪玉と捉え治療標的とすることで、Aβの産生抑制を目的とした薬剤開発など新たなアルツハイマー病の根本治療や予防法の開発へ展開されます。さらにAβ43が早期診断や老化の指標となる可能性が示されたことで、アルツハイマー病早期診断法への応用が期待されます。

関連する科研費

平成19-21年度 若手研究(A)「次世代型アルツハイマー病モデルマウスの作製及びその応用」

平成23-25年度 若手研究(A)「新規アルツハイマー病モデルマウスによるリソース基盤の確立と応用」

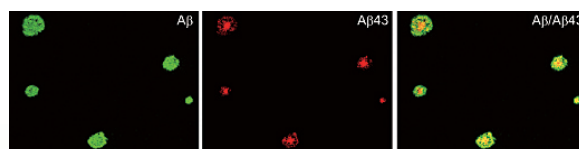


図2 患者のアミロイド斑におけるAβ43の局在
総Aβ(緑)とAβ43(赤)の二重染色。アミロイド斑のコア(黄)にAβ43が局在していた。

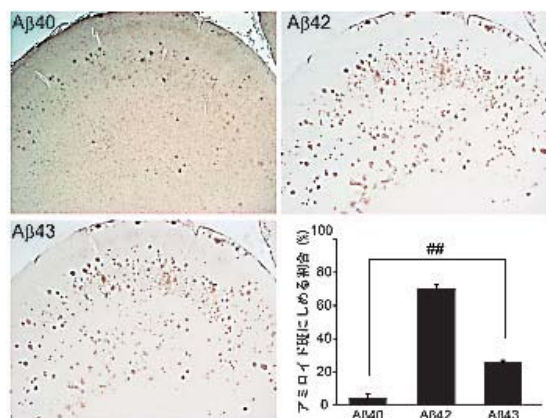


図1 アルツハイマー病患者の脳内に蓄積するAβ種の存在比率

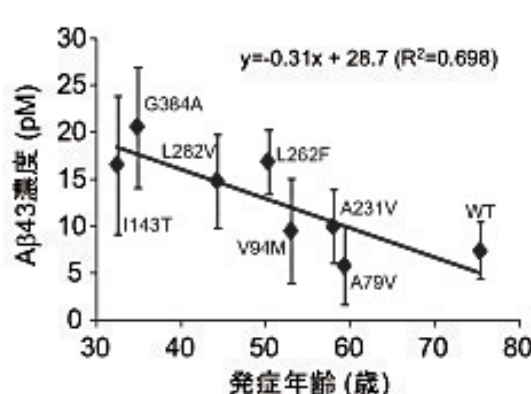


図3 家族性アルツハイマー病の発症年齢とAβ43の関連性
発症年齢が早い変異ほど、Aβ43の産生能が高いという相関関係が認められた。