



アルツハイマー病を理解する

柳澤勝彦[†]

IRYO Vol. 71 No. 12 (513-515) 2017

【キーワード】 アミロイドβ蛋白, タウ蛋白, PET イメージング, 疾患修飾薬

要旨

高齢者人口の増加とともに認知症は大きな社会問題となっている。アルツハイマー病は認知症患者の6割から7割を占めるが、その発症を止め、進行を抑える薬ははまだ開発されていない。最近の研究から、アルツハイマー病の脳内変化は発症の20年以上前から生じていることが明らかにされた。本稿においては、アルツハイマー病の神経病理を踏まえつつ、治療法、予防法の開発を展望する。

神経病理

アルツハイマー病に罹患した脳は顕著な萎縮を呈する。これは大脳の皮質を構成する神経細胞が広範に脱落し、神経線維とともに消失した結果である。アルツハイマー病において神経細胞が死滅する分子機構の解明が最も重要な課題であるが、依然不明の点が多く残されている。神経細胞の脱落とともに、アルツハイマー病脳には特徴的な異常構造物が二つ知られている。アミロイドβ蛋白(Aβ)の蓄積による老人斑とタウ蛋白の蓄積による神経原線維変化である。図1に示すように、老人斑が初めに形成され、次に神経原線維変化が形成され、これらの構造

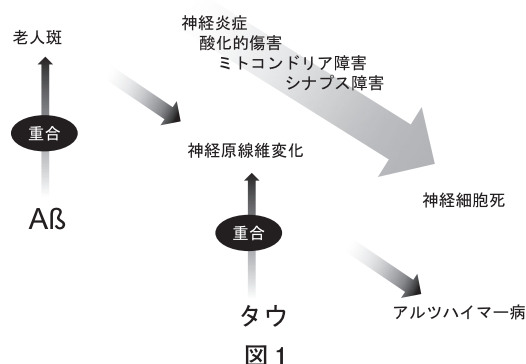


図1

物の形成が引き金となって神経細胞脱落が生じ、結果として臨床的にアルツハイマー病が成立すると考えられる。以下、老人斑と神経原線維変化を説明する。

1. アミロイドβ蛋白の蓄積(老人斑の形成)

老人斑は神経細胞の外側に形成される斑状の構造物であり、中心部にはAβが異常に重合して形成されたアミロイドという凝集塊が観察され、その周囲を変性した神経突起や反応性のグリア細胞が取り囲んでいる。老人斑の形成、すなわち、アミロイドの蓄積にはアルツハイマー病の起点としての病理学的重要性があるが、Aβ自体はあくまで生理的な産物であり、健常人の脳内にも存在する。したがって、

国立長寿医療研究センター †医師

著者連絡先: 柳澤勝彦 国立長寿医療研究センター 研究所長 〒474-8511 愛知県大府市森岡町7-430

e-mail: katuhiko@ncgg.go.jp

(平成29年4月10日受付, 平成29年5月12日受理)

Perspective on Alzheimer's Disease

Katsuhiko Yanagisawa, National Center for Geriatrics and Gerontology

(Received Apr. 10, 2017, Accepted May. 12, 2017)

Key Words: amyloid β-protein, tau protein, PET imaging, disease-modifying drug

A β が本来の可溶性の状態から重合を開始しアミロイド形成に至る分子過程の解明が重要な課題である¹⁾。

2. タウ蛋白の蓄積（神経原線維変化の形成）

タウ蛋白もA β 同様、生理的な産物であり、それが重合し神経原線維変化と呼ばれる構造物が形成されることに病的な意味がある。老人斑は神経細胞の外側に形成される構造物であるのに対して、神経原線維変化は神経細胞の内側に形成される。神経原線維変化の形成はアルツハイマー病に特異的ではないが、その出現が認知機能障害が観察される時期とほぼ重なることから臨床的に重要視されている。

原因と危険因子

アルツハイマー病の発症機構には不明の点が多く残されており、原因も不明のままである。ただし、アルツハイマー病発症者の数パーセントを占める家族性アルツハイマー病に関しては、その原因遺伝子が3種特定されている。A β の前駆体蛋白であるアミロイド前駆体蛋白（APP）の遺伝子変異、APPからのA β 切断に関わるプレセニリン1とプレセニリン2のそれぞれの遺伝子変異である。これらの遺伝子変異の病的意義については十分に解明されていないが、A β の産生異常をもたらすと一般には考えられている。これらはアルツハイマー病（家族性）の原因であるのに対して、患者の大部分を占める孤発性アルツハイマー病の原因は不明である。一方、アルツハイマー病の発症を促進する危険因子は多数議論され、先天的（遺伝的）要因と後天的（環境）要因に分けることが可能である。前者に関してはアポリポ蛋白E（ApoE）の遺伝子型が最も強力な因子として知られている。ApoE対立遺伝子の4型は発症率が著しく高まり、逆に2型は発症に抑制的に働くとされている。後天的要因に関しては老化が最強の危険因子であるが、加えて、糖尿病や高脂血症等の生活習慣病の重要性が注目されている。とくに糖尿病に関しては、インスリンの機能不全が神経細胞にもたらすさまざまな障害が脳の老化と相まってアルツハイマー病の発生や進行に促進的に働く可能性が議論されている。

治療薬開発の現状

アルツハイマー病に対しては処方薬が認められている治療薬が複数存在しており、一定の効果が期待される²⁾。しかしながら、アルツハイマー病は依然としてアンメットメディカルニーズ（いまだ満たされない医療ニーズ）が最大の疾患であることからわかるように、さらに有効な薬剤の開発が期待されている。すなわち、脳内のアルツハイマー病に関連した病理学的変化や神経細胞死を抑制しうる薬剤が求められている。これらの薬剤は、アルツハイマー病の病態そのものの制御に近づくものであり、「疾患修飾薬」と総称される。疾患修飾薬としては、主に、脳内に蓄積したアミロイドの除去を企図した抗体や、A β の産生抑制を狙った酵素阻害剤などが開発途上にある。また、老人斑形成の次の段階である神経原線維変化の形成阻止を企図したタウ標的薬の開発も進められている。しかしながら、これまでのところ、安全性と有効性が確認された疾患修飾薬はまだ開発されていない。

脳内病変の発症前検出の重要性

大手製薬企業等の精力的な努力にもかかわらず、疾患修飾薬の開発が相次いで失敗している理由は不明であるが、一つ考えられる理由はこれらの治験薬が被験者に投与される時期が遅すぎた可能性がある。最近までの研究、とくに後述する診断バイオマーカー研究より得られた知見から、アルツハイマー病の病理学的変化は認知症の症状が出現する20年以上前から生じていることが明らかとなっている。一方、これまでの多くの治験（臨床試験）ではアルツハイマー病の診断が臨床的に確定した患者を対象としてきた。開発段階では、培養細胞や動物モデルにおいてアミロイドに十分に作用し得た治験薬も、発症後のアルツハイマー病患者には効力を発揮できなかったと考えられる。したがって、アルツハイマー病疾患修飾薬の開発においては、アルツハイマー病変を有しながらも発症に至っていない段階を対象とすべきと考えられる。アルツハイマー病変の発症前検出の手段としては、現時点で二つの方法がある。一つは脳脊髄液の生化学的解析によりA β やタウ蛋白を定量する方法であり、もう一つは、A β やタウ蛋白と特異的に結合する化合物を用いて、老人斑や神経原線維変化をPETによって画像化する方法であ

る。とくに、後者のPETイメージングの進展は著しく、アルツハイマー病の基礎研究や臨床研究に大きく貢献している。しかしながら、PETイメージングには費用がかかる上、大型の設備も必要であり、一方、脳脊髄液検査においては被験者に身体的負担をかけることから、採取が容易な血液での評価法の開発が今後の課題となっている³⁾。

発症予防の重要性

アルツハイマー病疾患修飾薬の開発には大きな期待が集まっているが、今しばらくの時間を要すると考えられ、薬剤に依存しない発症予防法を開発することが重要な課題となっている。具体的には運動介

入や食事等の生活習慣の改善や工夫によってアルツハイマー病を含めた認知症の発症が予防される可能性が期待されており、今後は科学的な評価を加えつつ、より効率的な介入手法の確立へと展開することが重要と考えられる。

[文献]

- 1) 柳澤勝彦. アミロイドβタンパクをめぐり最近の話題. 最新医 2016 ; 40 : 518-23.
- 2) 柳澤勝彦. Alzheimer 病の新承認薬-その効能と限界. Brain Nerve 2011 ; 63 : 863-8.
- 3) 柳澤勝彦. アルツハイマー病と新オレンジプラン. 検査-血液. Clin Neurosci 2016 ; 34 : 1017-9.