

タウ蛋白自己重合における結合因子に関する研究

分担研究者 田中稔久 大阪大学大学院医学系研究科・精神医学
分担研究協力者 Golam Sadik 大阪大学大学院医学系研究科・精神医学

研究要旨

神経原線維変化の主要構成成分であるタウ蛋白の部位特異的なリン酸化の病態への関与を解析することを目的に、Ser214 部位のリン酸化誘導と、そのリン酸化が 14-3-3 蛋白との結合に与える影響を検討した。PKB の活性化作用を有するリチウムおよびアデニルシクラーゼ活性化を介して PKA を活性化作用を有するフォスコリンによってタウ蛋白の Ser214 部位はリン酸化誘導された。そして、そのリン酸化によってタウ蛋白と 14-3-3 蛋白との結合は増強した。実際、アルツハイマー病脳内で 14-3-3 蛋白は神経原線維変化に局在することから、神経変性病態に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。

キーワード：アルツハイマー病、タウ蛋白、14-3-3 蛋白、リン酸化、

A. 研究目的

アルツハイマー病の神経細胞内には神経原線維変化として異常なリン酸化および重合をしたタウ蛋白の存在が知られているが、それ以外の一次変性痴呆疾患、例えばピック病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症においてもグリア細胞内におけるタウ蛋白異常蓄積が知られており、また、このタウ蛋白の遺伝子変異により痴呆が引き起こされる FTDP-17(Front Temporal Dementia with Parkinsonism, linked to chromosome-17)という家族性疾患も報告され、これらの病態におけるタウ蛋白の異常重合の重要性が言われている。この異常重合の原因は不明な点が多いが、さまざまな疾患において蓄積したタウ蛋白は必ず異常なリン酸化を受けているという点については共通である。このリン酸化タウ蛋白は微小管との結合能力を喪失し、さらに正常型タウ蛋白と容易に結合し、結果的に微小管系の破壊をもたらすことが知られている。またこの異常リン酸化はもう

一つの蛋白修飾であるユビキチン化に先じて生じることも知られており、神経細胞の脱落の発端の機序として重要であるものと考えられる。さらに、最近このリン酸化(Thr231 部位)によってプロリンイソメラーゼ Pin 1 がタウ蛋白に結合し、神経の変性過程に関わる可能性が報告された。今まで、Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK3)はタウ蛋白を直接リン酸化する酵素として注目されてきたが、この GSK3 の活性をリン酸化(GSK3 β の場合 Ser9 部位をリン酸化)によって抑制する Protein Kinase B (PKB)は、インシュリンや IGF-I, II などにより活性化されることや、さらに PKB は BAD 蛋白をリン酸化してアポトーシスを抑制することが知られている。そのメカニズムは、このリン酸化により BAD と 14-3-3 蛋白との結合を誘導し、BAD を細胞質内にアンカーリングすることによってミトコンドリアからのチトクローム c の放出を抑制するというものであり、14-3-3 蛋白は scaffold protein として働いてい

る。この 14-3-3 蛋白は脳内可溶性蛋白の 1% を占める発現量の多い蛋白であり、ある蛋白がリン酸化されることによって結合して結合部位近傍のプロリン部位を cis に固定する性質を持っており、protein kinase C (PKC) や cdc25 といった細胞内情報伝達や細胞周期に重要な蛋白が 14-3-3 蛋白との結合により細胞質内へのアンカーリングやその機能制御を受けることが知られている。

我々は今までアルツハイマー病脳における GSK3 を検討し、機序は不明であるが GSK3 は神経原線維と共在し細胞質分画には約 50% 以上量が増加することを報告してきた。また我々は GSK3 によるタウ蛋白リン酸化の影響をみるために、PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) 阻害剤である wortmannin を用い、GSK3 の活性化とタウ蛋白のリン酸化とを報告してきた。GSK3 β の Ser9 部位をリン酸化し、GSK3 のキナーゼ活性を抑制するさらにこの GSK3 を抑制してタウ蛋白を脱リン酸化するために、上流からの情報伝達経路を活性化するために、培地へのインシュリンの添加、および GSK3 の直接の上流にある PKB 遺伝子の培養細胞へのトランスフェクションを行い、どちらの方法でもタウ蛋白のリン酸化は抑制されることが示された。これらのことは、タウ蛋白のリン酸化はインスリンから PI3K、そしてさらに PKB から GSK3 に至る細胞内情報伝達系によって強く制御されており、結果として GSK3 活性の影響を極めて強く受けていることを示唆している。また、さらにリチウムによってこの GSK3 活性は抑制され、多くの部位においてタウ蛋白の脱リン酸化が誘導されること、その機序には GSK3 に対する直接の阻作用と細胞内情報伝達を介した間接的阻害作用があることを報告してきた。

今回の研究においては、GSK3 ではリン酸化されないタウ蛋白の Ser214 部位が PKB の活性

化誘導作用を有するリチウムおよびアデニルシクラーゼ活性化を介して PKA を活性化する作用を有するフォルスコリンによってリン酸化誘導されること、そしてこの部位は 14-3-3 蛋白との結合に必要なアミノ酸コンセンサス配列 Arg-Ser/Thr-X-Ser(p)-X-Pro (Ser(p) はリン酸化セリン) を構成し、実際にこのリン酸化タウ蛋白は 14-3-3 蛋白と結合することを検討した。

B. 研究方法

SY5Y ヒト神経芽細胞腫を 5% FCS を含む D-MEM/F-12 にて培養し、30 μ M フォルスコリン、または 20 mM 塩化リチウムを培地に添加し、薬剤未処理のものも含めて 6 時間後の細胞を集めた。この細胞を RIPA バッファー (50 mM Tris-HCl, pH7.4, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1% Triton X-100, 1% Sodium deoxycholate, 0.1% Sodium dodecylsulphate, Protease inhibitor cocktail (Sigma) 0.5 μ l/ml, 10 nM Oadaic acid) にて溶解した lysates を 40K x G にて遠心し、その supernatant を得た。この supernatant を電気泳動し、さらに抗タウ蛋白ポリクローナル抗体 H150 (Santa Cruz, CA, USA) および抗リン酸化タウ抗体 pSer214 (Affinity BioReagents, CO, USA) をもちいたウエスタンブロットによってタウ蛋白のリン酸化レベルを解析した。さらにその supernatant を抗 14-3-3 蛋白モノクローナル抗体 3F7 (Abcam (Cambridge, UK)) および Protein G (Pierce (Rockland, IL, USA)) で免疫沈降し、遠心および洗浄を繰り返して結合物を抽出し、これを抗タウ蛋白ポリクローナル抗体 H150 を用いたウエスタンブロットにて解析した。

大腸菌より抽出されたリコンビナントタウ蛋白 (C 末端に His タグを接合した融合蛋白) と活性化 PKB (UBI, Lake Placid, NY, USA)

あるいは PKA catalytic subunit (Sigma-Aldrich, Tokyo, Japan) とを $200 \mu\text{M}$ ATP 存在下にて 30°C でインキュベートし、タウ蛋白のリン酸化レベルについて抗リン酸化タウ抗体 pSer214 をもちいたウエスタンブロットによって検討をおこなった。そして、これらのサンプルをニッケルビーズによって沈降し、抗 14-3-3 蛋白抗体によるウエスタンブロットによってタウ蛋白と 14-3-3 蛋白との結合に対する *in vitro* でのリン酸化の影響を検討した。

C. 研究結果

SY5Y 神経芽細胞腫に $30 \mu\text{M}$ フォルスコリンおよび 20mM 塩化リチウムを添加したところ、タウ蛋白の発現量は一定であったが、Ser214 部位におけるリン酸化のレベルは亢進していた。さらに免疫沈降法にて検討したところ、抗 14-3-3 蛋白によって沈降した 14-3-3 蛋白に結合していたタウ蛋白は、両薬剤の添加した場合に増加していた。

そして、大腸菌より抽出されたリコンビナントタウ蛋白と活性化 PKB および PKA catalytic subunit とをインキュベートし、タウ蛋白のリン酸化レベルについて抗リン酸化タウ抗体 pSer214 をもちいたウエスタンブロットによって検討をおこなったところ、どちらの場合も pSer214 による染色性は亢進し、タウ蛋白は PKB および PKA によって Ser214 の部位のリン酸化を受けることが確認された。さらに、活性化 PKB あるいは PKA catalytic subunit により *in vitro* にてリン酸化されたタウ蛋白とリン酸化していないタウ蛋白に 14-3-3 蛋白を添加し、ニッケルビーズによって沈降させ、抗 14-3-3 蛋白抗体によるウエスタンブロットによって染色したところ、PKB または PKA によってリン酸化された場合は抗 14-3-3 蛋白抗体による染色性は亢進していた。よって、リン酸化によってタウ蛋白と 14-3-3 蛋白との結合が

増加することが判明した。

D. 考察

リチウムは GSK3 のキナーゼ活性を強力に抑制することから、タウ蛋白の GSK3 によるリン酸化部位ではリチウムは脱リン酸化を誘導する。しかし、リチウムは細胞内では PKB を活性化することから、タウ蛋白の PKB によるリン酸化部位では、リチウムは逆にリン酸化を誘導する。この部位である Ser214 は、PKA もリン酸化することができる部位であることから、両者を介するタウ蛋白のリン酸化亢進をまず確認した。

タウ蛋白上の Ser214 部位はアルツハイマー病脳内で過剰なリン酸化が確認されている部位であるが、この部位のリン酸化の生理的あるいは病態進行過程における意義は明らかではない。もともとタウ蛋白のある部位のリン酸化に特異的な意義があるという事象は、Thr231 部位のリン酸化によってプロリンイソメラーゼ Pin 1 が結合し神経変性病態に関与することが報告されている。今回の研究は、新しく Ser214 部位が病態に関与するのかどうかを明らかにすることを目標として、この部位のリン酸化が神経細胞内で豊富に発現している 14-3-3 蛋白との結合に影響を与えるかどうかに関しての検討をおこなった。結果としては、リン酸化によってタウ蛋白と 14-3-3 蛋白との結合は増強した。

アルツハイマー病脳で 14-3-3 蛋白は神経原線維変化に局在するという報告がある。現時点では、14-3-3 蛋白がタウ蛋白に結合することは病気の進行に寄与しているのか、病気の進行を抑制しようとしているのかに関しては結論がない。しかし、細胞の生存シグナルとしてはたらく PKB によってリン酸化にて強い結合が誘導されるのであれば何らかの生体の防御反応として寄与している可能性がより考えられる。

今回の我々の報告では 14-3-3 蛋白との結合により、タウ蛋白の機能や局在がどのように変化したかがわかっていない。14-3-3 蛋白は結合して結合部位近傍のプロリン部位を cis 位に固定する性質を持っており、蛋白のコンフォメーションを規定する。今後の課題として、14-3-3 蛋白との結合が、タウ蛋白のもつ微小管重合能や自己重合（フィラメント化）という PHF 形成過程にどのような影響を与えるかについてより詳細に検討する必要がある。また、もしこの結合により、タウ蛋白間の結合を抑制して自己重合を抑制するのであれば、リチウムやその他の PKB 活性化剤によって PHF 形成阻害剤の開発に寄与することになる。アルツハイマーを含む一時変性痴呆の異常な蛋白重合を抑制する方法は臨床に応用されるものは未だ存在しないが、脳内に豊富に存在する 14-3-3 蛋白と、細胞生存に寄与する PKB を利用して何らかの効果を得られれば、大きな治療戦略になるものと考えられる。

E. 結論

神経原線維変化の主要構成成分であるタウ蛋白の部位特異的なリン酸化の病態への関与を解析することを目的に、Ser214 部位のリン酸化誘導と、そのリン酸化が 14-3-3 蛋白との結合に与える影響を検討した。PKB の活性化作用を有するリチウムおよびアデニルシクラーゼ活性化を介して PKA を活性化する作用を有するフォルスコリンによってタウ蛋白の Ser214 部位はリン酸化誘導された。そして、そのリン酸化によってタウ蛋白と 14-3-3 蛋白との結合は増強した。実際、アルツハイマー病脳内で 14-3-3 蛋白は神経原線維変化に局在することから、神経変性病態に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka T, Isoe-Wada K, Yamamori H, Kato K, Nessa BN, Sadik GM, Takeda M. Neurobiological studies of dementia--biological markers and neuroprotective strategies for Alzheimer disease. *Acta Neurol Taiwan*. 15:68-71, 2006
2. Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Akatsu H, Uema T, Kobayashi T, Hattori H, Nuripa A, Nessa BN, Kazui H, Ikejiri Y, Tanaka T, Tanii H, Kudo T, Yoneda H, Yamagata H, Miki T, Takeda M. Albumin gene encoding free fatty acid and beta-amyloid transporter is genetically associated with Alzheimer disease. *Psychiatry Clin Neurosci*. 60 Suppl 1:S34-39,2006.
3. Nessa BN, Tanaka T, Kamino K, Sadik G, Ansar AB, Kimura R, Tanii H, Okochi M, Morihara T, Tagami S, Kudo T, Takeda M. Toll-like receptor 3 mediated hyperphosphorylation of tau in human SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Psychiatry Clin Neurosci*. 60 Suppl 1:S27-33,2006.
4. Fukumori A, Okochi M, Tagami S, Jiang J, Itoh N, Nakayama T, Yanagida K, Ishizuka-Katsura Y, Morihara T, Kamino K, Tanaka T, Kudo T, Tanii H, Ikuta A, Haass C, Takeda M. Presenilin-dependent gamma-secretase on plasma membrane and endosomes is functionally distinct. *Biochemistry*. 45:4907-4914, 2006.
5. Morihara T, Cole GM, Tanii H, Tanaka T, Kudo T, Takeda M. Multiple anti-Alzheimer disease activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs *Psychogeriatrics* 6; 1-3, 2006
6. Takeda M, Kudo T, Tanaka T, Kamino K,

- Okochi M, Tagami S Biological markers for diagnosis of MCI and neurodegenerative dementia Functional and Molecular Imaging of Stroke and Dementia (Nishimura T & Sorensen GA eds), 101-107, Elsevier, 2006
7. 田中稔久、武田雅俊 第5章 原因疾患 アルツハイマー型認知症 (痴呆) p96-97 「老年期認知症ナビゲーター」 監修 平井俊作 編集 荒井啓行 浦上克哉 武田雅俊 本間昭 メジカルレビュー社 (東京) 2006.
 8. 田中稔久、武田雅俊 第10章 遺伝子関連 PS 蛋白変異とアルツハイマー病 p288-289 「老年期認知症ナビゲーター」 監修 平井俊作 編集 荒井啓行 浦上克哉 武田雅俊 本間昭 メジカルレビュー社 (東京) 2006.
 9. 武田雅俊、田中稔久、大河内正康 軽度認知障害と認知症診断のための生物学的マーカー 1-9「プロシーディングス アルツハイマー病とその関連疾患に対する早期診断マーカー：最新の話題」メディカルフロントインターナショナル (東京) 2006
 10. 田中稔久、和田健二、山森長英、ベグムヌルンネッサ、ゴラムムハマドサディク、武田雅俊 アルツハイマー病の生物学的診断マーカーとしての修飾型タウ蛋白 19-28「プロシーディングス アルツハイマー病とその関連疾患に対する早期診断マーカー：最新の話題」メディカルフロントインターナショナル (東京) 2006
 11. 田中稔久、武田雅俊 アルツハイマー病は予防できるかー①予防薬の将来 からだの科学 251:118-122,2006.
2. 学会発表
 1. Tanaka T, Sadik MG, Begum NN, Takeda M. Phosphorylation of tau at Ser214 mediates a novel interaction of tau with 14-3-3 that leads to reduction of tau aggregation. The 10th international conference on Alzheimer disease and related disorders Jul,16-20,2006, Madrid, U.S.A.
 2. Begum NN, Tanaka T, Kamino K, Sadik G, Bin A, Kudo T, Takeda M. Amyloid beta upregulates Toll-Like Receptor 3 implication in the pathogenesis of Alzheimer disease. The 10th international conference on Alzheimer disease and related disorders Jul,16-20,2006, Madrid, U.S.A.
 3. Tanaka T, Begum NN, Sadik G, Kato K, Kamino K, Takeda M Increased expression of Toll Like Receptor-3 in amyloid beta-treated cells and Alzheimer's brain The 10th international conference on Alzheimer disease and related disorders ICGP 日本認知症学会 合同学会 Oct ,4-7,2006, Hiroshima, Japan.
 4. 田中稔久、Golam Sadik, 加藤希世子, Begum Nurun Nessa, 紙野晃人, 工藤喬, 大河内正康, 田上真次, 森原剛史, 橋本亮太, 木村亮, 姜経緯, Aidaraliev Nuripa, 鎌形英一郎, 田渕信彦, 森康治, 武田雅俊 タウの蛋白修飾制御にもとづいた認知症性疾患治療法の開発 第39回精神神経系薬物治療研究報告会、2006.12.8、千里ライフサイエンスセンター (大阪)
 - H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
 1. 特許取得
なし。
 2. 実用新案登録
なし。
 3. その他
なし。

研究課題名：オートファジー／プロテアソームとタウ代謝

主任研究者 武田雅俊 大阪大学大学院医学系研究科

研究要旨: アミロイド蛋白 ($A\beta$) は、マクロオートファジーを誘導することがわかった。さらに $A\beta$ がプロテアソーム活性を低下させることがマクロオートファジーの誘導に関与する可能性が示唆された。アルツハイマー病 (AD) 脳において、プロテアソーム機能とマクロオートファジーは相補的關係を示すことが示唆された。

キーワード: $A\beta$ 、マクロオートファジー、プロテアソーム

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) は老人斑と神経原線維変化(Neurofibrillary tangle: NFT)の2種類の線維性凝集物の蓄積を特徴とする変性疾患である。NFTは高度にリン酸化されたタウ蛋白を主成分とするPHF (paired helical filament) とよばれる線維の束であるが、この病変は認知症状の重症度とも相関するとされ、ADのクリティカルな病理過程を反映すると考えられている。PHFを形成するリン酸化タウは本来神経細胞内で分解代謝されるべきものが蓄積したと考えられる。細胞内の異常蛋白の分解代謝経路として、プロテアソームによるユビキチン・プロテアソーム系とマクロオートファジーが報告されている。前者はユビキチン化ということによって選択的な蛋白分解であるのに対し、後者は細胞小器官も含めたバルクの分解代謝である。従来から、AD脳においてマクロオートファジーが増加しているとの報告があるが、本研究では、①ADにおけるアミロイド蛋白 ($A\beta$) とマクロオートファジーの関連、②AD脳におけるプロテアソームとマクロオートファジーとの関連、③タウ凝集に対するマクロオートファジーの効果について検討し、神経原線維変化抑止法への応用について検討する。

本年度は、 $A\beta$ によるマクロオートファジー誘導とマクロオートファジーとプロテアソーム機能との関連について検討した。

B. 研究方法

① $A\beta$ によるマクロオートファジー誘導の検討SH-N-SK細胞に前もって37℃で3日間インキュベートしておいた $A\beta$ (preaggregated $A\beta$) を負荷し、LC3抗体を用いた免疫ブロットを行いLC3-IIを検出することでマクロオートファジーを評価した。LC3-IIはマクロオートファジーにおいて見られるオートファゴソームの表面に局在するとされている分子でマクロオートファジーを反映する。また、LC3-GFPを導入したSH-N-SK細胞に対して同様にpreaggregated ($A\beta$) とマクロオートファジーの関連、 $A\beta$ を負荷することで形態学的な確認を行った。

In vivoにおける確認のために、 $A\beta$ を大量に発現するAPPトランスジェニックマウス脳を用いて、LC3免疫ブロットにて野生型と比較検討した。

② マクロオートファジーとプロテアソーム機能との検討

GFPuを導入したSH-N-SK細胞に対し同様にpreaggregated A β を負荷し、免疫ブロットを用いてGFPuを検出した。GFPuはプロテアソームにより分解される分子でありその蓄積はプロテアソーム活性の低下を反映する。

またSH-N-SK細胞にプロテアソーム阻害薬を負荷し、LC3抗体での免疫ブロットにてマクロオートファジーを評価した。同様にGFP-LC3導入SH-N-SK細胞で形態学的な確認を行った。

C. 研究結果

preaggregated A β 負荷したSH-N-SK細胞の免疫ブロットにてLC3-IIの上昇が見られマクロオートファジー誘導が示唆された。顕微鏡的観察においてもGFP-LC3導入細胞でもドット状のGFP-LC3が観察され同様にマクロオートファジーを誘導されていることを示唆する所見が得られた。

APP発現マウス脳の免疫ブロットでもA β 量の増加によりLC3-IIが増加しており、マクロオートファジーが誘導されていることが示唆された。preaggregated A β 負荷したGFPu導入SH-N-SK細胞の免疫ブロットにてGFPuの上昇がみられ、プロテアソーム活性の低下が示唆された。

プロテアソーム阻害薬を負荷したSH-N-SK細胞の免疫ブロットにてLC3-IIの上昇が見られた。またGFP-LC3導入細胞でもドット状のGFP-LC3が観察され同様にプロテアソーム阻害薬にてマクロオートファジーが誘導されていることが示唆された。

D. 考察

今回の解析でA β がマクロオートファジーを誘導することが示唆され、AD脳で見られるマクロオートファジー上昇は脳内のA β による可能性が示唆された。

また、A β がプロテアソーム活性を低下させること、プロテアソーム阻害薬がマクロオートファジーを誘導することも示唆された。これらの結果からA β によるマクロオートファジーの誘導の少なくとも一部はプロテアソーム活性の低下によることが示唆された。プロテアソーム阻害が小胞体ストレスを引き起こすことはよく知られている。以前の研究にて小胞体ストレスがマクロオートファジーを誘導することが報告されているため、プロテアソーム活性の低下によって引き起こされた小胞体ストレスがマクロオートファジーを誘導することが考えられる。

ユビキチン・プロテアソーム系とマクロオートファジーは共に細胞内における主要な分解メカニズムである。今回の結果はA β によって阻害されたプロテアソーム活性をマクロオートファジーが補っているようにも見え、これらのシステムにはバランスがあって相補的に働くのかもしれない。このバランスを踏まえることで、リン酸化タウなどの異常蛋白蓄積を抑止できる方策が考えられるのかもしれない。

E. 結論

A β がマクロオートファジーを誘導することがわかった。さらにA β がプロテアソーム活性を低下させることがマクロオートファジーの誘導に関与する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. Kudo T, Okumura M, Imaizumi K, Araki W, Morihara T, Tanimukai H, Kamagata E, Tabuchi N, Kimura R, Kanayama D, Fukumori A, Tagami S, Okochi M, Kubo M, Tanii H, Tohyama M, Tabira T, Takeda M
Altered localization of amyloid precursor protein under endoplasmic reticulum stress
Biochem Biophys Res Commun 344:525-530, 2006

2. K Tanemura, Du-Hua Chui, T Fukuda, M Murayama, Jung-Mi Park, T Akagi, Y Tatebayashi, T Miyasaka, T Kimura, T Hashikawa, Y Nakano, T Kudo, M Takeda, A Takashima
Formation of Tau Inclusions in Knock-in Mice with Familial Alzheimer Disease (FAD) Mutation of Presenilin 1 (PS1)
J Biol Chem 281(8); 5037-5041, 2006
3. Okochi M, Fukumori A, Jiang J, Itoh N, Kimura R, Steiner H, Haass C, Tagami S, Takeda M
Secretion of the Notch-1 A β -like peptide during Notch signaling
J Biol Chem 281(12);7890-8, 2006
4. Kazui H, Hashimoto M, Nakao Y, Matsumoto K, Takatsuki Y, Mori E, Ikejiri Y, Takeda M
Symptoms underlying unawareness of memory impairment in patients with mild Alzheimer's disease
J Geriatric Neurol 19(1);3-12, 2006
5. Tanii H, Jiang J, Fukumori A, Tagami S, Okazaki Y, Okochi M, Takeda M
Effect of valine on the efficiency and precision at S4 cleavage of the Notch-1 transmembrane domain
J Neurosci Res 84(4);918-25,2006
6. Yamamoto M, Ukai S, Shinosaki K, Ishii R, Kawaguchi S, Ogawa A, Mizuno-Matsumoto Y, Fujita N, Yoshimine T, Takeda M
Spatially filtered magnetoencephalographic analysis of cortical oscillatory changes in basic brain rhythms during the Japanese "shiritori" word generation task
Neuropsychobiology 53;215-222 2006
7. Nessa BN, Tanaka T, Kamino K, Sadik G, Ansar AB, Kimura R, Tanii H, Okochi M, Morihara T, Tagami S, Kudo T, Takeda M
Toll-like receptor 3 mediated hyperphosphorylation of tau in human SH-SY5Y neuroblastoma cells
Psychiat Clin Neurosci 60; S27-S33, 2006
8. Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Akatsu H, Uema T, Kobayashi T, Hattori H, Nuripa A, Nessa B, Kudo T, Yamagata H, Miki T, Takeda M
Albumin gene encoding free fatty acid and β -amyloid transporter is genetically associated with Alzheimer disease
Psychiat Clin Neurosci 60; S34-S39, 2006
9. Nakahachi T, Iwase M, Takahashi H, Honaga E, Sekiyama R, Ukai A, Ishii R, Ishigami W, Kajimoto O, Hashimoto R, Yamashita K, Shimizu A, Takeda M
Working memory in pervasive developmental disorders—Comparison of advanced trail making test, digit symbol and digit span
Psychiatry and Clinical Neurosciences 60, A2, 2006
10. Ishii R, Robinson SE, Iwase M, Canuet L, Kurimoto R, Ikezawa K, Azechi M, Ukai S, Yoshimine T, Shinosaki K, Takeda M
SAM(G2) Analysis; A New Approach for MEG Source Localization of Epilepsy
Neuropsychobiology 54;29-30 2006
11. Ishii R, Ukai S, Iwase M, Shinosaki K, Takeda M
MEG neuroimaging of delusions in epileptic psychosis
Psychiat and Clin Neurosci 60, A7, 2006
12. Iwase M, Takahashi K, Yamashita K, Tatsumoto Y, Ue H, Kuratsune H, Shimizu A, Takeda M
The psychoneuroimmunological effect of laughter on patients with chronic fatigue syndrome
Psychiatry and Clinical Psychiat 60, A12, 2006
13. Iwase M, Takahashi H, Nakahachi T, Kajimoto O, Sekiyama R, Takahashi K, Ishii R, Ukai S, Shimizu A, Takeda M
The different patterns of cognitive impairment between autism spectrum disorders and schizophrenia
Psychiat and Clin Neurosci 60, A18, 2006
14. Takahashi H, Iwase M, Nakahachi T, Sekiyama R, Ishii R, Ukai S, Tabushi K, Kajimoto O, Shimizu A, Takeda M
Spatial working memory relates to social function in schizophrenia
Psychiat and Clin Neurosci 60, A48, 2006

学会発表

1. Eiichiro Kamagata, Takashi Kudo, Daisuke Kanayama, Kazunori Imaizumi, Masatoshi Takeda(2006) Amyloid β protein induce macroautophagy.
10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (ICAD), Madrid, Spain [2006/7/16-20].

G. 健康危険情報

特記すべきことなし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田中稔久、武田雅俊	アルツハイマー型認知症(痴呆)	平井俊策 監修	老年期認知症ナビゲーター	メディカルレビュー社	東京	2006	96-97
田中稔久、武田雅俊	PS蛋白変異とアルツハイマー病	平井俊策 監修	老年期認知症ナビゲーター	メディカルレビュー社	東京	2006	288-289
武田雅俊、田中稔久、大河内正康	軽度認知障害と認知症診断のための生物学的マーカー	浦上克哉、 武田雅俊	プロシーディングス アルツハイマー病とその関連疾患に対する早期診断マーカー：最新の話 題	メディカルフロントインターナショナル	東京	2006	1-9
田中稔久、和田健二、山森長英、ベグムヌルンネッサ、ゴラムムハマドサディク、武田雅俊	アルツハイマー病の生物学的診断マーカーとしての修飾型タウ蛋白	浦上克哉、 武田雅俊	プロシーディングス アルツハイマー病とその関連疾患に対する早期診断マーカー：最新の話 題	メディカルフロントインターナショナル	東京	2006	19-28

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka T, Isoe-Wada K, Yamamori H, Kato K, Nessa BN, Sadik GM, Takeda M	Neurobiological studies of dementia-biological markers and neuroprotective strategies for Alzheimer disease.	Acta Neurol Taiwan.	15	68-71	2006
Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Akatsu H, Uema T, Kobayashi T, Hattori H, Nuripa A, Nessa BN, Kazui H, Ikejiri Y, Tanaka T, Tani H, Kudo T, Yoneda H, Yamagata H, Miki T, Takeda M.	Albumin gene encoding free fatty acid and beta-amyloid transporter is genetically associated with Alzheimer disease.	Psychiatry Clin Neurosci.	60 Suppl 1	S34-39	2006
Nessa BN, Tanaka T, Kamino K, Sadik G, Ansar AB, Kimura R, Tani H, Okochi M, Morihara T, Tagami S, Kudo T, Takeda M.	Toll-like receptor 3 mediated hyperphosphorylation of tau in human SH-SY5Y neuroblastoma cells.	Psychiatry Clin Neurosci.	60 Suppl 1	S27-33	2006

Fukumori A, Okochi M, Tagami S, Jiang J, Itoh N, Nakayama T, Yanagida K, Ishizuka-Katsura Y, Morihara T, Kamino K, <u>Tanaka T</u> , Kudo T, Tanii H, Ikuta A, Haass C, Takeda M.	Presenilin-dependent gamma-secretase on plasma membrane and endosomes is functionally distinct.	Biochemistry.	45	4907-4914	2006
Morihara T, Cole GM, Tanii H, <u>Tanaka T</u> , Kudo T, Takeda M.	Multiple anti-Alzheimer disease activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs	Psychogeriatrics	6	1-3	2006
<u>田中稔久</u> 、 <u>武田雅俊</u>	アルツハイマー病は予防できるかー① 予防薬の将来	からだの科学	251	118-122	2006
Ryo Kimura, Kouzin Kamino, Mitsuko Yamamoto, Aidaralieva Nuripa, Tomoyuki Kida, Hiroaki Kazui, Ryota Hashimoto, Toshihisa Tanaka, <u>Takashi Kudo</u> , Hidehisa Yamagata, Yasuharu Tabara, Tetsuro Miki, Hiroyasu Akatsu, Kenji Kosaka, Eishi Funakoshi, Kouhei Nishitomi, Gaku Sakaguchi, Akira Kato, Hideyuki Hattori, Takashi Uema, and Masatoshi Takeda	The <i>DYRK1A</i> gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between β -amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease.	Hum.Mol.Genet.	16 (1)	15-23	2006
Akio Fukumori, Jingwei Jiang, Hisashi Tanii, Takashi Morihara, Kojin Kamino, Toshihisa Tanaka, <u>Takashi Kudo</u> , Naohiro Ito, Shinji Tagami, Masayasu Okochi, Masatoshi Takeda	Inhibition of endocytosis activates alternative degradation pathway of β APP in cultured cells.	Psychogeriatrics	6(3)	107-113	2006
Daisuke Kanayama, <u>Takashi Kudo</u> , Ryo Kimura, Nobuhiko Tabuchi, Akio Fukumori, Takashi Morihara, Shinji Tagami, Hisashi Tanii, Masayasu Okochi, Kojin Kamino, Toshihisa Tanaka, Kazunori Imaizumi, Takeshi Tabira, Masatoshi Takeda	$A\beta$ induces endoplasmic reticulum stress causing possible proteasome impairment via the endoplasmic reticulum-associated degradation pathway.	Psychogeriatrics	6(3)	100-106	2006
Kenji Nakamura, Wakana Ohya, Hiroshi Funakoshi, Gaku Sakaguchi, Akira Kato, Masatoshi Takeda, <u>Takashi Kudo</u> , Toshikazu Nakamura	Possible Role of Scavenger Receptor SRCL in the Clearance of Amyloid- β in Alzheimer's Disease.	J Neurosci Res	84	874-890	2006

<u>Kudo T</u> , Okumura M, Imaizumi K, Araki W, Morihara T, Tanimukai H, Kamagata E, Tabuchi N, Kimura R, Kanayama D, Fukumori A, Tagami S Okochi M, Kubo M, Tanii H, Tohyama M, Tabira T, Takeda M	Altered localization of amyloid precursor protein under endoplasmic reticulum stress.	Biochem Biophys Res Commun.	344	525-530	2006
Akio Fukumori, Masayasu Okochi, Shinji Tagami, Jinwei Jiang, Naohiro Itoh, Taisuke Nakayama, Kanta Yanagida, Yoshiko Ishizuka-Katsura, Takashi Morihara, Kojin Kamino, Toshihisa Tanaka, <u>akashi Kudo</u> , Hisashi Tanii, Akiko Ikuta, Christian Haass, Masatoshi Takeda	Presenilin-Dependent γ -Secretase on Plasma Membrane and Endosomes Is Functionally Distinct.	Biochemistry	45	4907-4914	2006
Kentaro Tanemura, Du-Hua Chui, Tetsuya Fukuda, Miyuki Murayama, Jung-Mi Park, Takumi Akaagi, Yoshitaka Tatebayashi, Tomohiro Miyasaka, Tetsuya Kimura, Tsutomu Hashikawa, Yuka Nakano, <u>Takashi Kudo</u> , Masatoshi Takeda, and Akihiko Takashima	Formation of Tau Inclusions in Knock-in Mice with Familial Alzheimer Disease (FAD) Mutation of Presenilin 1 (PS1).	J. Biol. Chem.	281 (8)	5037-5041	2006
Arai T, <u>Hasegawa M</u> , Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, Oda T	TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis.	Biochem Biophys Res Commun	351	602-611.	2006
Kim EJ, Sung JY, Lee HJ, Rhim H, <u>Hasegawa M</u> , Iwatsubo T, Min DS, Kim J, Paik SR, Chung KC	Dyrk1A phosphorylates alpha-synuclein and enhances intracellular inclusion formation..	J Biol Chem	281	33250-33257	2006
Masuda M, Suzuki N, Taniguchi S, Oikawa T, Nonaka T, Iwatsubo T, Hisanaga SI, Goedert M, <u>Hasegawa M</u>	Small molecule inhibitors of alpha-synuclein filament assembly.	Biochemistry	45	6085-6094	2006
Masuda M, Dohmae N, Nonaka T, Oikawa T, Hisanaga S, Goedert M, <u>Hasegawa M</u>	(2006) Cysteine incorporation in bacterially expressed human alpha-synuclein.	FEBS Lett	580	1775-1779.	2006

<u>Hasegawa M</u>	Biochemistry and molecular biology of tauopathies.	Neuropathology	26	484-490.7	2006
Sakai K, Piao YS, Kikugawa K, Ohara S, <u>Hasegawa M</u> , Takano H, Fukase M, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H	Corticobasal degeneration with focal, massive tau accumulation in the subcortical white matter astrocytes.	Acta Neuropathol (Berl).	112	341-348	2006
Wakabayashi K, Mori F, <u>Hasegawa M</u> , Kusumi T, Yoshimura I, Takahashi H, Kaneko S	Co-localization of beta-amyloid peptide and phosphorylated tau in astrocytes in a patient with corticobasal degeneration.	Neuropathology	26	66-71	2006
増田雅美, <u>長谷川成人</u> .	タウ病理の阻害薬	Pharma Medica	24	55-58	2006
<u>長谷川成人</u> , 新井哲明, 野中隆, 亀谷富由樹, 秋山治彦, 池田研二	前頭側頭型認知症の生化学	Dementia Japan	20	36-45	2006
Yamamoto N, Matsubara E, Maeda S, Minagawa H, <u>Takashima A</u> , Maruyama W, Michikawa M, Yanagisawa K	A ganglioside-induced toxic soluble Abeta assembly: Its enhanced formation from Abeta bearing the Arctic mutation	J Biol Chem	Nov 29;	[Epub Ahead of print]	2006
Yamada M, Tanemura K, Okada S, Iwanami A, Nakamura M, Mizuno H, Ozawa M, Ohyama-Goto R, Kitamura N, Kawano M, Tan-Takeuchi K, Ohtsuka C, Miyawaki A, <u>Takashima A</u> , Ogawa M, Toyama Y, Okano H, Kondo T	Electrical stimulation modulates fate determination of differentiating embryonic stem cells.	Stem Cells	Nov 16;	[Epub ahead of print]	2006
Ide M, Ohnishi T, Murayama M, Matsumoto I, Yamada K, Iwayama Y, Dedova I, Toyota T, Asada T, <u>Takashima A</u>	Failure to support a genetic contribution of AKT1 polymorphisms and altered AKT signaling in schizophrenia	J Neurochem	Oct; 99 (1):	277-87	2006

Araya R, Noguchi T, Yuhki M, Kitamura N, Higuchi M, Saido TC, Seki K, Itohara S, Kawano M, Tanemura K, <u>Takashima A</u> , Yamada K, Kondoh Y, Kanno I, Wess J, Yamada M	Loss of M5 muscarinic acetylcholine receptors leads to cerebrovascular and neuronal abnormalities and cognitive deficits in mice.	Neurobiol Dis	Nov; 24 (2):	334-44	2006
Akihiko Takashima, Masafumi Shimojo, Benjamin Wolozin	The players on the γ -secretase team	Nature Medicine	12 (7),	766-777	2006
Akihiko Takashima	GSK-3 is essential in the pathogenesis of Alzheimer's disease	J Alzheimer's Disease Suppl Alzheimer's disease, Academy of Scientific and Clinical Research		309-317	2006
Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama S, Ikai A, <u>Takashima A</u>	Increased levels of granular tau oligomers: an early sign of brain aging and Alzheimer's disease	Neurosci. Research	54	197-201	2006
Hirohisa Shiraishi, Toshihiro Marutani, Hua-Qin Wang, Yasuhiro, Maeda, Yukihisa Kurono, <u>Akihiko Takashima</u> , Wataru Araki, Masaki, Nishimura Katsuhiko Yanagisawa and Hiroto Komano	Reconstitution of γ -secretase by Truncate presenilin (PS) fragments revealed that PS C-terminal transmembrane domain is critical for formation of γ -secretase complex	Genes Cells	11	83-93	2006
Tanemura K, Chui D-H, Fukuda T, Murayama M, Park J-M, Akagi T, Tatebayashi Y, Miyasaka T, Kimura T, Hashikawa T, Nakano Y, Kudo T, Takeda M, and Takashima A	Formation of TAU inclusions in knock-in mice with familial Alzheimer's disease (FAD) mutation of presenilin1(PS1)	J. Biol. Chem	281-8	5037-41	2006

アルツハイマー型認知症(痴呆)

田中稔久/武田雅俊

Alzheimer type
dementia (ATD)

アルツハイマー型認知症(痴呆)は老年期認知症の代表的疾患である。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬による薬物療法、および介護ケアが治療の中心となる。神経原線維変化と老人斑が神経病理学的特徴であり、それぞれの構成成分であるタウ蛋白のリン酸化とアミロイドβ産生の機序から病態メカニズムが解析されている。

疾患概念

老年期認知症は神経変性(性)と脳血管性に大きく2分されるが、アルツハイマー型認知症(痴呆)(ATD)は前者の代表的疾患である。病名はAlois Alzheimer(1864~1915)が1906年にこの疾患患者の神経病理学的検討を公表したことに由来する。中核症状として進行する記憶障害、周辺症状としてさまざまな精神症状が現れる。

神経病理

ATDの神経病理学的特徴は、神経原線維変化(NFT: neurofibrillary tangle)と老人斑(SP: senile plaque)、そして大量の神経細胞脱落である。NFTとSPの主要構成成分は、それぞれ異常リン酸化タウ蛋白とアミロイドβ(Aβ)蛋白である。

NFTは光学顕微鏡上でATD脳の变成した神経細胞の中に蓄積する異常構造物であり、銀染色によって染め出される。超微形態では直径約10nmのフィラメント構造をとり約80nmを周期にゆるやかで規則的な凹凸があり、これはあたかも2本のフィラメントが互いにねじれてできたように見え、それゆえPHF(paired helical filament)とも呼ばれている。NFTの出現は他のSPや神経細胞脱落の所見よりも空間的・時間的に規則性があり、病気の進行に伴って側頭葉内側面の海馬傍回の内嗅皮質が側頭葉新皮質に移行する部分(transentorhinal cortex)から、内嗅皮質、海馬のCA1からCA4、そして大脳皮質(II~III層、V層)へと順次出現してくる。

SPは光学顕微鏡上でATD脳の細胞外腔に沈着する斑であり、抗Aβ抗体によって染色されるび慢性老人斑、腫大神経突起が現れる原始老人斑、そして、多量の腫大神経突起が冠状に現れ中心にアミロイド線維が大きな塊を形成している典型的老人斑などに分類される。

診断

ATDの診断は基本的には除外診断なので、認知機能検査・脳画像検査・血液生化学検査によって、認知機能の低下の確認と認知機能低下をもたらす脳血管性障害および全身性疾患の除外を行うことになる。鑑別すべき疾患(状態)として重要なものは、うつ状態およびせん妄である。

認知機能検査としては、スクリーニングに適するものとしてMini-Mental State Examination(MMSE)および改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、重症例も含めた幅広い評価に適したものとしてN式精神機能検査(Nishimura Dementia Scale)およびWechsler Adult Intelligence Scale-Revised(WAIS-R)、臨床経過をフォローするための経時的な指標として優れたAlzheimer's Disease Assessment Scale(ADAS)などがよく用いられている。

脳画像検査としては、X線、CT(computed tomography)、MRI(magnetic resonance imaging)(核磁気共鳴画像)、PET(positron emission tomography)(ポジトロン放出断層撮影法)やSPECT

用語解説——Alois Alzheimer

1864~1915。1906年11月の南西ドイツ精神医学会(Tübingen)にて初老期に発症した認知症を主症状とする女性例を発表し、その翌年雑誌に同症例を報告したが、これがアルツハイマー病の最初の報告例とされる。

用語解説——微小管

細胞骨格には、直径24nmの微小管、直径10nmの中間型フィラメント、直径8nmのマイクロフィラメントがある。微小管は最も太い細胞骨格であり、ダイマーとなったチューブリンが重合してできあがる。重合にはタウ蛋白など、微小管付随蛋白が必要である。

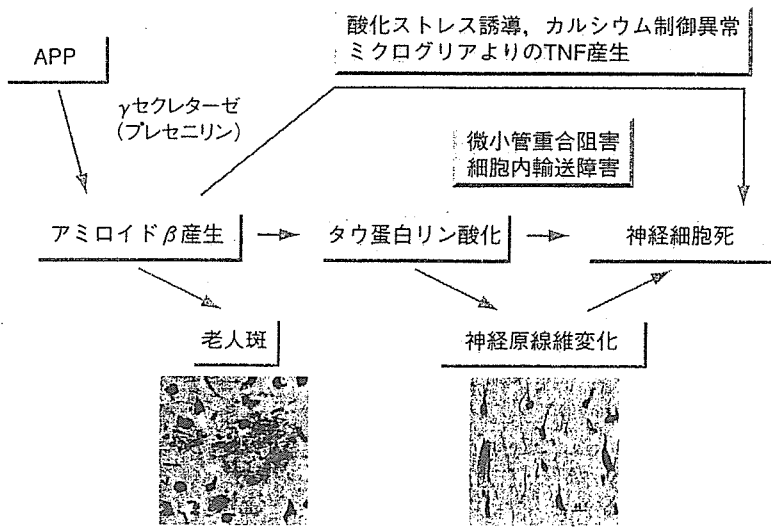


図 アルツハイマー型認知症の病態メカニズム

(single photon emission tomography) (単光子放出コンピュータ断層撮影法)が用いられる。

血液生化学検査および脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF)検査は主には他の全身性疾患を除外するために行われる。近年進んだ診断法としては、ATD患者のCSFにおいてはAβのうちアミノ酸42個(または43個)からなるAβ₁₋₄₂₍₄₃₎が減少していること、およびタウ蛋白が増加していることが知られている。

治療

治療は薬物療法と心理療法、および生活のケアとに分けられる。薬物療法としてはドネペジル、ランタミン、リバスチグミンといったアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が使用される。元来、アルツハイマー型認知症における記憶力低下は、マイネルト基底核から投射されるアセチルコリン作動系神経系が早期に脱落することが原因と考えられており、このためアセチルコリン量を増やすことは症状改善に関して直接効果がある。また、メマンチンといったNMDA受容体に対する非競合アンタゴニストも海外では使用されている。認知機能低下以外の精神症状が問題となる場合があるが、妄想、興奮、攻撃性などには抗精神病薬、抑うつ症状などに対しては抗うつ薬、躁状態に対しては気分安定薬などが用いられる。基本的に薬剤を少量から使用して、不必要な副作用を避けることがポイントとなる。

心理・社会的な意味で生活機能の改善を目指す治療法としては、回想療法・リアリティオリエンテーション・芸術療法などが用いられている。

病態メカニズム—アミロイド・プレセニリン・タウ

前述のようにSPの主要構成成分はAβ蛋白であるが、これは1回膜貫通蛋白であるアミロイド前駆体蛋白(amyloid precursor protein: APP)からβセクレターゼおよびγセクレターゼによって切断されることによって産生される。γセクレターゼは、最近の研究によりプレセニリンとそれに結合する諸因子(Nicastrin, Aph-1, Pen-2)との複合体がその役割を担うものと考えられている。Aβは培養された初代神経細胞や神経芽細胞腫に対して毒性をもち、その際の細胞死の機序は酸化ストレスの発生やカルシウム制御の異常などが示されている。

タウ蛋白は微小管付随蛋白質の1つであり、チュブリンが重合して微小管を構成する際の促進因子として機能するものである。ATD脳内のタウ蛋白は高度にリン酸化されており、このため微小管結合能および微小管重合能が消失している。また、タウ蛋白が自己重合をし、NFTを形成、蓄積すると、細胞内輸送に障害をきたすと考えられている。

アルツハイマー型認知症(痴呆)

References

- 1) Alois A : Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin 64 : 146-148, 1907
- 2) Grundke-Iqbal I et al : J Biol Chem 261 : 6084-6089, 1986
- 3) Glenner GG et al : Biochem Biophys Res Commun 120 : 885-890, 1984
- 4) Rogers SL et al : Neurology 50 : 136-145, 1998

関連事項

- 老年期認知症(痴呆)の原因疾患 ▶▶ 94 頁
- 老人斑 ▶▶ 212 頁
- 神経原線維変化 ▶▶ 214 頁
- 抗認知症(痴呆)薬開発の経緯と現況 ▶▶ 256 頁

PS 蛋白変異とアルツハイマー病

田中稔久／武田雅俊

Presenilin mutation and
Alzheimer's Disease

家族性アルツハイマー病(AD)の原因遺伝子として見出されたプレセニリンは、アミロイド β 産生にかかわる γ セクレターゼであるという考え方が最も有力である。その遺伝子変異の多くは早期発症のADを引き起こすが、spastic paresis 病型や frontotemporal dementia 病型を引き起こす変異も知られている。

プレセニリン

家族性アルツハイマー病の原因遺伝子として、第14染色体および第1染色体から見出された遺伝子はそれぞれプレセニリン(PS)-1 および PS-2 と名づけられた。PS-1 と PS-2 はアミノ酸をそれぞれ467個と448個もっており、分子量約50 kDaの蛋白である。アミノ酸配列からの予測により、おそらく8回膜貫通型の膜蛋白質と考えられている。蛋白は小胞体、ゴルジ体、形質膜、核膜に存在するとされている。生体内で大部分のプレセニリンは切断を受けていて、17~20 kDaのC端フラグメントと25~35 kDaのN端フラグメントに別れて存在している。PSの機能に関してはさまざまな説が報告されてきたが、PSは γ セクレターゼであるという考え方が最も有力である。

γ セクレターゼ

アルツハイマー病の神経病理学的変化の1つである老人斑の構成成分は、アミロイド β (A β)であるが、このA β はアミロイド前駆体蛋白(APP)といった膜貫通蛋白から切り出される40~43個のアミノ酸からなるペプチドである。A β の切り出しには、そのN端の切り出しは β 切断、C端の切り出しは γ 切断と呼ばれており、それぞれ β セクレターゼ、 γ セクレターゼといった酵素がかかわるものとされてきた。この γ セクレターゼは最近の研究によると、PSとそれに結合する諸因子(Nicastrin, Aph-1, Pen-2)とが複合体を形成して役割を担うものと考えられている。

PS 遺伝子変異とA β

A β には基本的に2種類あり、42(43)個のアミノ酸から構成されるA $\beta_{1-42(43)}$ と40個のアミノ酸から構成されるA β_{1-40} である。A $\beta_{1-42(43)}$ はフィブリル形成において核となることができ、神経毒性の点においてもA β_{1-40} よりはるかに重要であると考えられている。このA β は培養された初代神経細胞や神経芽細胞腫に対して毒性をもち、その際の細胞死の機序は酸化ストレスの発生やカルシウム制御の異常などが示されている。家族性アルツハイマー病の一部はAPP遺伝子の点突然変異から起こることが知られているが、この場合APP遺伝子変異の大部分は、その変異によってA β 全体またはA $\beta_{1-42(43)}$ の産生が増加することが多くの実験から示されている。PSにおいては、認知症(痴呆)性疾患に至る変異はPS-1で90カ所以上、PS-2で約10カ所が報告されているが、これらの多くの変異では何らかの機序でA $\beta_{1-42(43)}$ の産生が増加することが実験的に示されている。ただし、いくつかの例外もある。

PS 遺伝子変異と表現系

PS-1には90カ所以上の遺伝子変異が報告されており、そのPS-1遺伝子変異症例の多くは家族性ADという病像をとる。この場合、通常の散发性ADと比べて、発症時期は40~60歳代と早いもの

用語解説—— β セクレターゼ

A β のN端を切断するものであり、BACE(β -site APP Cleaving Enzyme) 1 および BACE 2 といった膜結合型酵素が報告されている。BACE 1 は APP の他に糖転移酵素の1種も切断することが知られている。

用語解説——タウ

微小管付随蛋白の1つであるが、神経原線維変化の主要構成成分であり、その際は高度のリン酸化とユビキチン化による蛋白修飾を受けていることが知られている。

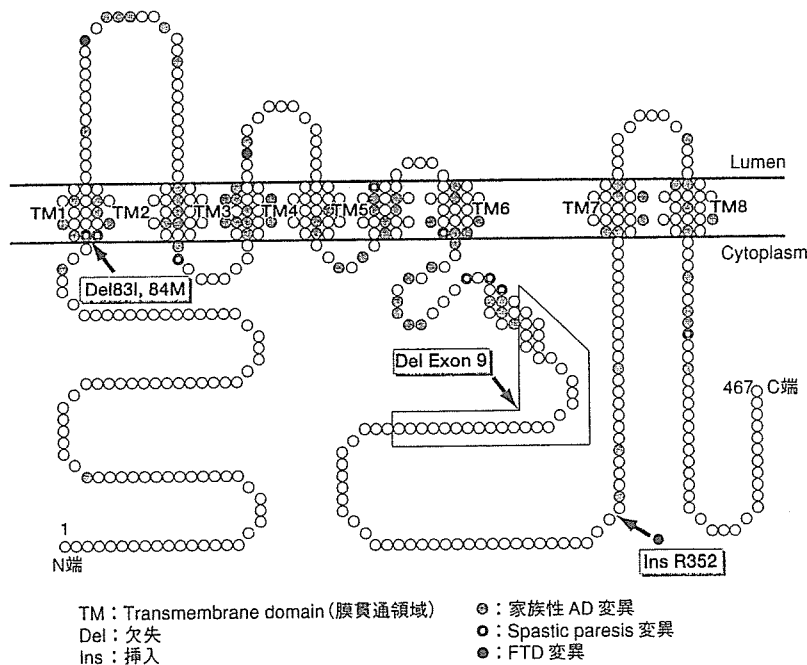


図 PS 遺伝子変異と病型

のための歩行障害)と認知症症状が主体であるが、痙性麻痺が先行する場合もあれば、認知症症状が先行する場合もある。約10~20年の期間で死亡に至る。神経病理学的には萎縮は高度であり、ADにおいて通常侵される海馬や大脳皮質のみではなく、基底核や脳幹部にまで病変は及んでいる。この病型における最大の特徴は cotton wool plaque の存在である。これは、通常の老人斑より大きく(直径100~120 μm)、HE染色で容易に見出せるものである。老人斑と同様 Aβ によって構成されているが、チオフラビン S によって見出されるコア部分が存在しない。また、アストロサイトの増生やミクログリアの存在が、通常のADに比べてきわめて少ないが、神経原線維変化は認められる。この病型の遺伝子変異としては、図に示したようなエクソン9の欠失が最も症例が多いが、その他の部位のアミノ酸欠失やアミノ酸置換の変異も報告されている。この変異では、Aβ₁₋₄₂₍₄₃₎の産生がきわめて増加していると推測されている。

FTD 病型

一般的にFTDでは、記憶力は比較的保たれているにもかかわらず、脱抑制、無気力、多幸性、食欲亢進などの顕著な症状を呈する。家族性のFTDの原因遺伝子としてはタウが最もよく知られている。しかし、PS-1遺伝子変異の中でもFTD症状を示し、通常の家族性ADや前述のspastic paresis病型とは明らかに異なるものが報告されている。報告された症例では、52歳頃より発症し、症状的にはFTDの臨床徴候を形成し発症10年後に死亡している。神経病理学的には前頭側頭葉の萎縮が顕著であり、ピック球が大脳皮質第II層およびIII層、海馬、青斑核などに認められ、これはリン酸化タウ蛋白抗体陽性であったが、特記すべきことは老人斑が認められなかったことである。PSはγセクレターゼの主要構成成分であるという考え方からすると、Aβ産生が増加せずタウによる病変が主体であるということは解釈が難しいが、今後の検討がさらに必要であると考えられている。

の、記憶力障害から始まる通常の臨床経過をたどることが多く、神経病理学的にも散発性ADと同様、老人斑と神経原線維変化が認められる。これとは異なる臨床病型として、spastic paresisとなる病型とfronto-temporal dementia(FTD:前頭側頭型認知症(痴呆))となる病型が報告されている。

Spastic paresis 病型

この病型における臨床上的の特徴は、発症がきわめて早く20~30歳代の報告が多いが、40歳代の報告もある。症状としては、痙性麻痺(病初期にはこの

References

- 1) Rogae EI et al : Nature 376 : 775-778, 1995
- 2) Levy-Lahad E et al : Science 269 : 973-977, 1995
- 3) Takasugi N et al : Nature 422 : 438-441, 2003
- 4) Tabira T et al : J Neurosci Res 70 : 367-372, 2002
- 5) Dermaut B et al : Ann Neurol 55 : 617-626, 2004

関連事項

- 家族性アルツハイマー病(FAD) ▶▶ 98頁
 老人斑 ▶▶ 212頁
 βアミロイド前駆体蛋白(APP)とβアミロイド ▶▶ 216頁
 プレセニリン1, 2 ▶▶ 224頁

アルツハイマー病 (AD) と
その関連疾患に対する早期診断マーカー
最新の話題

Overview

軽度認知障害と認知症の診断のための 生物学的マーカー

Diagnostic biomarker for mild cognitive impairment and dementia

武田雅俊
田中稔久
大河内正康

大阪大学大学院医学系研究科精神医学

Masatoshi Takeda, Toshihisa Tanaka, Masayasu Okochi

Psychiatry · Department of Clinical Neuroscience,
Osaka University Graduate School of Medicine



武田雅俊 先生

軽度認知障害と認知症の診断のための 生物学的マーカー

Diagnostic biomarker for mild cognitive impairment and dementia

武田雅俊, 田中稔久, 大河内正康

大阪大学大学院医学系研究科精神医学

Masatoshi Takeda, Toshihisa Tanaka, Masayasu Okochi

Psychiatry · Department of Clinical Neuroscience,
Osaka University Graduate School of Medicine

はじめに

世界中の地域において少子高齢化が進行している。1970年, 2000年, 2050年の世界人口は, それぞれ36億9,200万人, 60億7,100万人, 89億1,900万人(推定)であり, 出生率はそれぞれ4.5, 2.8, 2.0となり, 大幅に低下する。人口維持のために必要な出生数は2.08/女性であり, 2050年には多くの地域で2.0を下回ることが予想され, 世界の人口は今世紀後半には減少に転じる。少子化現象は, 先進諸国だけでなく, 発展途上国や未開発国においても予測されている。出生率は地域の都市化と関係しており, 都市化の波が世界のあらゆる地域で起こっているからである。2007年には世界人口の約半分が都市で生活するものと予想されている。都市生活は, 女性の就労, 社会参加, 結婚率の低下をもたらすことにより, 出生数は減少する。資本主義は最良のピルといわれるゆえんである。

わが国は, 世界のなかでも特に高い少子化率と高齢化率を示している。2005年現在, 1億2,700万人の総人口のうち, 65歳以上の高齢者は2,500万人(20%), 15~64歳の労働人口は8,400万人(66%), そして15歳未満の児童人口は1,800万人(14%)である。わが国は2000年に高齢者人口が児童人口を超えて以来, その差は年々拡大している。2004年の出生率は1.29で戦後最低であり, 2005年からは死亡率が出生率を上回る。2005年からわが国の人口は減少に転じ, 2050年までには総人口の25%を失うと予想されてい