

## 序論

井原 康夫

アルツハイマー病は、神経病理学的には大脳皮質内の多数の老人斑および神経原線維変化を特徴とする。Braak らによると、大多数のヒトでは、海馬、嗅内皮質に神経原線維変化が出現するが、アルツハイマー病ではこれらの変化が新皮質にも及ぶ<sup>1)</sup>。新皮質では、老人斑が先に出現し、次いで神経原線維変化が出現してくる。すなわち、新皮質において老人斑がいかにして神経原線維変化を引き起こし、同時に神経細胞死をひきおこすかがアルツハイマー病になるかどうかの岐路となる<sup>2)</sup>。

老人斑の構成成分は、アミロイドβタンパク(Aβ)と呼ばれる分子量約4,000の小さなタンパク質である。このタンパクは、βアミロイドタンパク前駆体(APP, amyloid precursor protein)と呼ばれる、1型膜タンパクに由来する。APPは、まずβセクレターゼによって細胞外ドメインで切断が起こり、次いで膜の中央でγセクレターゼによって切断を受け、Aβが産生され細胞外に分泌される。Presenilin 1/2、APPの変異では、凝集性の高いAβ42の産生が増加し、このために早期に老人斑が形成され、家族性アルツハイマー病が

引き起こされると考えられている。しかし、孤発性アルツハイマー病ではAβ42産生が増加していることはなく、異なった経路を経て、Aβが凝集し老人斑を形成すると考えられている。

現在、アルツハイマー病の治療薬として、日本の製薬会社が開発した薬(ドネペジル)が世界的に販売されている。この治療薬は、1980年代初頭のアセチルコリン仮説に基づいて開発されたもので、アルツハイマー病の早期に起こるコリン作動性ニューロン変性に対する治療法である。しかしこの治療は、神経細胞の脱落を主徴とするアルツハイマー病には一時的な効果しかない。このことが気付かれ、もっと根本的に神経細胞の脱落を防ぐ治療法を開発することが必須であると認識されてきていた。現在、創薬・治療法の原理は「アミロイドカスケード仮説<sup>3)</sup>」に置かれている。この仮説は、アルツハイマー病の最初期の病態、アミロイドの蓄積を防止できるならば、その後に起きる事象、神経細胞内のタウの蓄積、神経細胞の脱落、そして痴呆を防ぐことができるとする考えである。この考えは、1992年に提唱されたが、現在多くのアルツハイマー病研究者が信じている。この仮説に基づいた創薬・治療法の開発はなかなか進まなかったが、この5年で急速に臨床応用の気配が見えてきた。

### 〔文献〕

- 1) Braak H, Braak E: Frequency of stages of Alzheimer-



いはら・やすお：東京大学大学院医学系研究科神経病理学教授。昭和46年東京大学医学部卒業。昭和57年同脳研究施設神経内科講師。昭和59年東京都老人総合研究所室長。平成3年東京大学医学部脳研究施設脳病理学部門教授。平成9年現職。主研究領域/アルツハイマー病。

---

related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997 ; 18 : 351 - 357

2 ) Duyckaerts C, Hauw JJ : Prevalence, incidence and duration of Braak 's stages in the general population :

can we know? *Neurobiol Aging* 1997 ; 18 : 362 - 369

3 ) Hardy JA, Higgins GA : Alzheimer 's disease : the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992 ; 256 : 184 - 185