

# II-1

特集 糖尿病と認知症 ～その「危険な関係」を知る～

## II. 病因・病態

# アルツハイマー病の促進機序

木村展之

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター アルツハイマー病研究部 病因遺伝子研究室 室長

近年、糖尿病がアルツハイマー病の危険因子として大きな注目を集めており、インスリンシグナルの異常が脳神経系の機能、とりわけ認知機能に及ぼす影響について数多くの研究成果が報告されている。一方、モデル動物を用いた実験成果から、糖尿病はアルツハイマー病の主病変形成（または病理形成）をも促進することが明らかになってきた。そこで本稿では、二大病変とも呼ばれるアルツハイマー病の主病変形成メカニズムに焦点を当て、インスリンシグナル異常に代表される糖尿病病態がどのようにそれら主病変の形成を促進するのかについて、筆者自身の研究成果も交えながら考察させていただきたい。

## アルツハイマー病の二大病変

アルツハイマー病患者の脳内には、老人斑、および神経原線維変化と呼ばれる二大病変が形成され、同疾患の病理組織学的診断基準ともなっている<sup>1)</sup> (図1)。老人斑は、重合・線維化したアミロイドβ蛋白質 (Aβ) が腫大化した神経突起などを巻き込んで細胞外に沈着した病変であり、主に大脳皮質において確認される。一方、神経原線維変化は微小管結合蛋白質であるタウが神経細胞の細胞内で重合・蓄積したもので、電子顕微鏡下では二重螺旋構造 (paired-helical filaments) として確認されることから、頭文字をとってPHF-タウとも呼ばれる。老人斑と異なり、神経原線維変化は脳幹の一部や辺縁系から形成が始まり、大脳皮質へと拡大・進行するに従い、認知症発症と強く相関することが知られている。

## Aβ病理とインスリンシグナル異常

全長38～43アミノ酸からなるAβは、アミロイド前駆体蛋白質 (APP) が二段階の切断を受けることによって産生される<sup>2,3)</sup> (図2)。まず、βセクレターゼによってAβのN末端側が切断され、続いてγセクレターゼによってC末端側が切断される。γセクレターゼは、切断酵素としての活性中心となるPresenilin-1/2の他、Nicastrin, Aph-1, およびPEN-2という4つの構成因子からなっており、APP以外にもさまざまな基質を切断することが知られている<sup>4,7)</sup>。脳内で産生されるAβの大部分は40アミノ酸からなるAβ40であるが、アミノ酸残基が2個多いAβ42は非常に重合性が高く、試験管内で容易にオリゴマーと呼ばれる可溶性重合体を形成し、強い神経毒性を発揮することが報告されている。また、浸透率100%の家族性アル

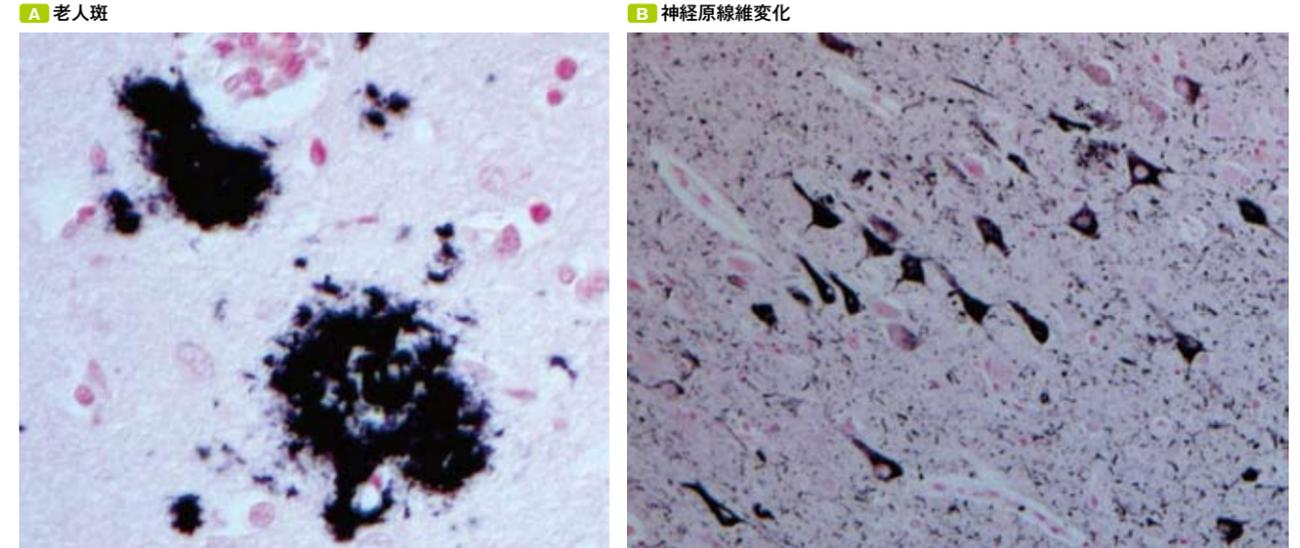


図1 アルツハイマー病患者脳で確認された老人斑と神経原線維変化の免疫染色像 (新渡戸記念中野総合病院・東京医科歯科大学 内原俊記先生 提供)

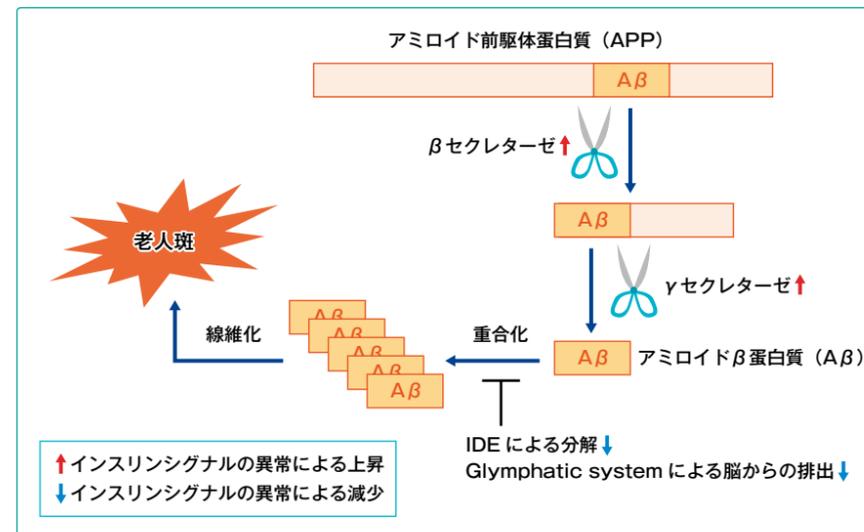


図2 老人斑の形成機序  
アミロイド前駆体蛋白質 (APP) から二段階の切断を受けて産生されたアミロイドβ蛋白質 (Aβ) が重合・線維化し、最終的に細胞外で老人斑が形成される。インスリンシグナルの異常は切断酵素の活性を上昇させるとともに、Aβクリアランスを低下させることでAβ病理を促進する可能性が考えられる。

ツハイマー病原因遺伝子がAPP, Presenilin-1/2の3つであること、それら変異の多くが重合性の高いAβ42の産生率を上昇させること、さらに、βセクレターゼによる切断を受けにくい (= Aβが産生されにくい) 変異を持つ家系は認知症発症率が低いことなどから、少なくとも遺伝学的にはAβがアルツハイマー病の原因であると考えられており、実際にアルツハイマー病患者の脳内では発症の約20年以上も前からAβ病理の進行が始まっていることが、近年大きく発展を遂げたイメージング解析技術によって確認されている<sup>8,9)</sup>。

## 糖尿病によるAβ病理の促進

### Aβの産生増加

糖尿病の最も主要な病態であるインスリンシグナル異常を研究する際は、ストレプトゾトシン (STZ) の毒性により膵β細胞を破壊した動物モデルが用いられており、1型糖尿病モデルとも呼ばれている。興味深いことに、STZを投与されたマウスの脳内ではmRNAの発現レベルに変化が見