

# II-2

特集 糖尿病と認知症 ～その「危険な関係」を知る～

## II. 病因・病態

# 耐糖能異常とアミロイドβ産生

木下彩栄

京都大学大学院 医学研究科 人間健康科学系専攻 在宅医療看護学 教授

近年、アルツハイマー病（AD）の疾患概念が大きく変化している。発症の20年以上前の無症候の時期から、脳内にアミロイドβ（Aβ）が老人斑として蓄積しはじめ、それが引き金となってタウの蓄積（神経原線維変化の形成）が引き起こされると考えられる。老人斑の成分であるAβは、前駆体タンパク質であるAPPより切り出されて生じる。Aβは、APPからβおよびγセクレターゼという酵素によって二段階の切り出しを経て産生されるが、その過程に異常が生じるとAβの総量が増加したり、Aβの全長が変化したりしてAD病理が引き起こされる。糖尿病は、この過程に影響を及ぼしてAβの沈着を促進させることが報告されている。しかしながら糖尿病のADに対する影響は単純なものではなく、もう1つのADの病理学的特徴であるタウの蓄積にも関与していることが想定される。このため、糖尿病病態を改善することで、ADの病態のさまざまな過程にアプローチできる可能性がある。また、運動や食事などによりAβの蓄積を制御し、AD病理の進行を防ぐよう生活習慣への介入についても検討され始めている。

### はじめに

近年のamyloid PETやtau PET、あるいは髄液のアミロイドβ（Aβ）、タウなどの病態を反映するバイオマーカー研究の進展により、アルツハイマー病（AD）の病前期からの自然経過が明らかになってきた。これにより、発症前からの同一個体における病変の進展を追跡することが可能になり、ADの疾患概念への理解に画期的な変化が生まれた。ADにおいては、認知症発症の20年以上前から、脳内にAβの蓄積が始まり、無症状のうちに徐々に進展

するという。その後、シナプスの機能低下、リン酸化タウの蓄積（神経原線維変化）と続く。そこで重要になるのは、この無症候の20年程度の間、こういった要因がAD病理を進展させるのか、あるいは抑制的に働くのか、という視点である。分子レベルで考えるのであれば、脳内にAβが蓄積することが病態の最上流に来るのであるから、Aβ産生を促進・抑制する因子は何か、ということになる。これがわかれば薬物的・非薬物的介入にエビデンスを持たせることができる。そこで本稿では、耐糖能異常を中心に、Aβ産生に関連するいくつかの要因を取り上げ、認知症発症前からの効果的な予防的介入法について考えてみたいと思う。

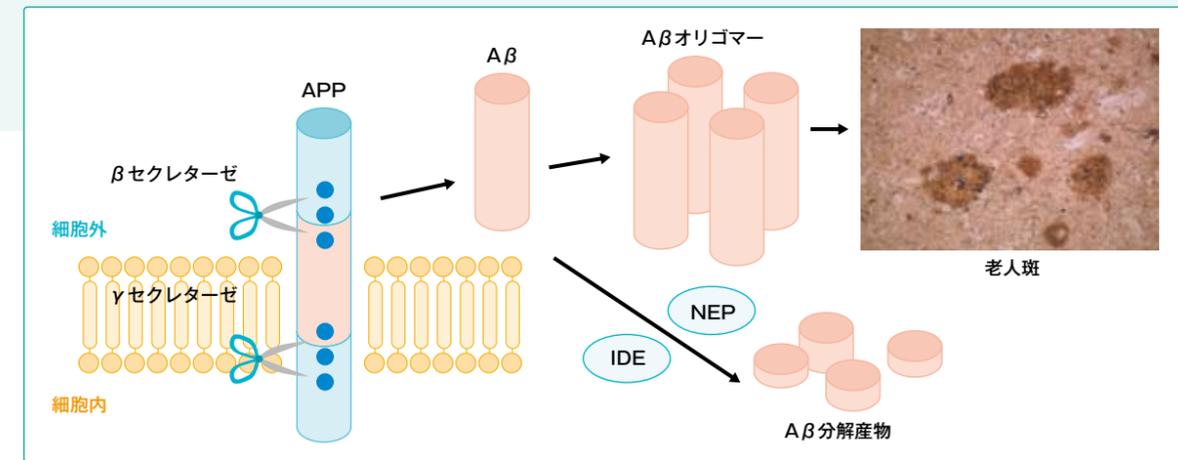


図1 APPの二段階切断とAβの産生

APPは膜貫通型のタンパク質で、細胞膜外でβセクレターゼに、細胞膜内でγセクレターゼによって切断を受ける。産生されたAβは細胞外に放出され、オリゴマーを形成する。それが凝集し、沈着したものが老人斑である。Aβはネプリライシン（NEP）やinsulin degrading enzyme（IDE）などによって分解される。APPのβセクレターゼ切断部位近傍やγセクレターゼ切断部位近傍にアミノ酸変異があると（●で示したところ）、Aβの産生量やAβの長さが増加し、家族性ADを引き起こす。注：図中●は必ずしも正確な部位に記載されているわけではない。

### アミロイドβの産生機序

まず、アミロイドβの産生機序について述べる（図1）。アミロイドβ（Aβ）は、一回膜貫通型のタンパク質であるアミロイド前駆体タンパク質（amyloid precursor protein；APP）から2回の切断を経て切り出される。APPの生理的機能についてはまだ十分わかっておらず、この切り出しによりAβが産生されることの生理的な意義も不明である。切り出されて産生されるAPPのC末端に生理的意義があり、Aβは単なる副産物であるという説もあるが、現在のところ詳細は不明である。

#### βセクレターゼによる第一段階の切断

APPは、まず細胞外でβセクレターゼによって切断を受ける。βセクレターゼはBACE1という一回膜貫通型アスパラギン酸プロテアーゼが本体である。BACE1による切断でAβ産生の総量が決まると考えられている。常染色体優性遺伝を示す家族性ADでは、BACE1の切断部位近傍のAPPのアミノ酸変異がみられることがあり（図1青丸部分など、家系によって異なる）、その場合、アミノ酸変異の影響でBACE1がAPPを切断しやすくなって

Aβ産生量が増加することが指摘されている。逆に、アイスランドで報告されたAPPの1つのアミノ酸変異はADの発症リスクを下げるという<sup>1)</sup>。この論文によると、ADに罹患していない高齢者において、APP遺伝子内の変異（A673T）が、ADおよび認知機能低下に対して保護作用を示していたという。この変異は、βセクレターゼ切断部位に隣接しており、実際にAβ産生を約40%低下させる。つまり、APPのβ切断を抑制しAβの産生量を低下させることが、AD発症に対する保護作用を示す可能性がある。興味深いことに、同じ673番目の変異でも、Italian変異（A673V）は家族性ADの原因となる変異であり、APPのBACE1に対する親和性を高め、総Aβ産生量を上昇させる<sup>2)</sup>。このことは、BACE1のAPPに対する親和性がAβの総産生量を規定し、AD発症のリスクを左右することを示唆する。これが、ADの治療薬としてBACE1阻害剤に注目が集まっている要因である。

#### γセクレターゼによる第二段階の切断

APPはβセクレターゼにより切断を受けた後、γセクレターゼによる膜内での切断を受ける。γセクレターゼはプレセニン（PS）を活性中心サブユニットとし、ニカストリン（NCT）、Aph-1、Pen-2の4つのタンパク質が複合して活性を発揮する膜タンパク複合体である。このγセクレター