



神戸大学グローバルCOEプログラム
『次世代シグナル伝達医学の教育研究国際拠点』

第63回シグナル伝達医学グローバルCOE学術講演会

日時：平成24年8月1日（水）17：30～19：00

場所：外来診療棟4F A講義室

岩 坪 威 教授

東京大学大学院医学系研究科 基礎神経医学講座 神経病理学



アルツハイマー病：分子病態解明から疾患修飾療法に向けて

Abstract

本邦の認知症患者数は既に300万人を越え、高齢化社会の進展とともにさらに増加することが確実視されている。高齢者認知症の半数以上を占めるのが、アルツハイマー病(AD)である。過去四半世紀にADの病態研究が進展し、 $A\beta$ をはじめとする病因分子、apoEに代表される遺伝性リスク因子が同定され、病因分子を標的とする根本的治療法(疾患修飾療法, disease-modifying therapy; DMT)が本格的に開発されはじめているが、いまだ有効性の証明されたものはない。AD脳の病理学的変化は、大脳皮質における神経細胞の脱落、老人斑としての β アミロイド蓄積ならびに残存神経細胞内のタウタンパク質よりなる神経原線維変化の出現を3主徴とする。ADの病因・病態に関する研究は、これら病理蓄積物の生化学的分析と、病因遺伝子の同定と機能解析を両輪として発展した。とくに β アミロイドについては(1)ADに特異性が高い(2)AD脳に最初期に生じる病変である(3)家族性ADの病因遺伝子APP及びプレセニリン(PS)の変異により凝集性の高い $A\beta_{42}$ の産生が亢進する、などの理由から、 β アミロイドをADの病因蛋白質と考えるアミロイド仮説が幅広く支持され、DMTの治療標的として有力視されている。 β 、 γ セクレターゼの構造・機能の詳細が分子レベルで明らかにされるとともに、セクレターゼ阻害薬による $A\beta$ の産生抑制、 $A\beta$ の除去(クリアランス)の促進などの治療法が開発され、臨床試験も開始されている。アミロイドの蓄積は、認知機能障害の発症に10年以上先行して生じることを考えると、ADの病因的過程に作用するアミロイド抑制療法ほかの根本治療法が予防・治療効果を発揮するためには、ADの症状が顕在化する以前の軽度認知症(MCI)期、さらには病理変化が発症しているが無症候の時期(preclinical AD)に治療を開始するのが理想的と考えられる。このためには、画像・バイオマーカーを含めたADの客観評価法の確立が重要である。この目的で脳内の β アミロイドをPETスキャンで検出するアミロイドイメージング、MRIによる脳容積評価や体液生化学マーカーなどを指標としてADの進行過程のモニター・発症予測法の確立を目指す大規模臨床観察研究としてADNeuroimaging Initiative (ADNI)が世界的に展開されている。本邦のJ-ADNI研究の進捗についても言及しつつ、AD疾患基礎研究が、DMT開発と並行して、今後目指すべき方向性についても議論したい。

連絡先：「次世代シグナル伝達医学の教育研究国際拠点」

シグナル伝達医学グローバルCOE事務局

TEL：078-382-5370, E-mail：gcoestm@med.kobe-u.ac.jp