

超高齢化社会の認知症と対峙する

高橋祐司 秋田谷悦志

北海道医療大学

認知症の現状

近年、認知症患者の増加が問題となっている。日本社会のみならず世界においても認知症患者の増加が報告されている¹⁾。認知症全体の約65%をアルツハイマー型認知症、約15%を血管性認知症、約10%をレビー小体型認知症が占めており、これらは三大認知症として知られている²⁾。中でも最も発症割合の高いアルツハイマー型認知症は、アルツハイマー病(alzheimer's disease: AD)によって発症する、行動異常、認知機能の低下などを主症状とした認知症である³⁾。

アルツハイマー病(alzheimer's disease: AD)

ADは、ニューロン周囲において、アミロイドβ(amyloid beta: Aβ)の細胞外沈着、リン酸化タウ蛋白の細胞内蓄積、神経変性の病態機序によって引き起こされる進行性の神経変性疾患である⁴⁾。Aβは、ニューロンの細胞膜に存在するアミロイドβ前駆体タンパク質(amyloid beta precursor protein: APP)が、タンパク分解酵素であるβセクレターゼとγセクレターゼによって生成され⁵⁾、ニューロン周囲に沈着する。また、病態が進行すると、シナプスに存在するタウ蛋白の過剰リン酸化も引き起こされる⁶⁾。これらの機序によって、ニューロンの機能不全や神経変性が生じ、認知症症状が出現する。

ADのリスク因子

ADのリスク因子の一つにApoEの遺伝子型が存在する。これは、ADの最も強力な遺伝的リスク因子である。ApoEには、E2からE4までの対立遺伝子が存在するが、その中でもE4アイソフォームは、その他の遺伝子型と比較してADの発症リスクが高いことが分かっており、E2/E4、E3/E4で3.2倍、E4/E4で11.6倍のAD発症リスクが存在する。一方で、E2/E3では0.6倍となっており、AD発症率の

減少も確認されている⁷⁾。また、遺伝的リスクの他に、脂質異常症、心血管疾患、中年肥満、2型糖尿病、外傷性脳損傷、ストレスなどがAD発症のリスク因子となる報告もある⁸⁾。

ADの診断法

ADの診断法には、画像診断としてアミロイドPET、タウPETがあり、脳脊髄液検査としてAβ1-42とリン酸化タウ蛋白を測定する方法がある⁹⁾。近年では、侵襲性が低い方法として血清中のAβ42/40比を測定する検査法も開発されている¹⁰⁾。

現在のAD治療法

現在、ADの治療法として、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤やN-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗剤などの症状緩和薬剤が存在する^{11,12)}。また近年、Aβプロトフィブリルを標的としたヒト化IgG1モノクローナル抗体製剤であるレカネマブも開発された。これは、これまでにないADのアミロイド仮説に基づく疾患修飾療法であるが、効果はアルツハイマー病による軽度認知障害および軽度の認知症の進行抑制に限定される¹³⁾。また、高額な医療費や、副作用としてアミロイド関連画像異常(amyloid-related imaging abnormalities: ARIA)などの問題も存在している。

超高齢化社会における予防的戦略

近年、ADにおける発症予防の戦略の一つとして、脳内の高比重リポ蛋白様粒子(high density lipoprotein-like particle)の有用性が報告されている。高比重リポ蛋白様粒子は、ADの原因物質であるAβと結合することにより、分解と除去に働くことが示されており、特にApoEを含有する粒子にその効果が強いことが報告されている¹⁴⁾。また、脳内における酸化ストレスを除去する役割も果たしている¹⁵⁾。脳内における高比重リポ蛋白様粒子と血中高比重リポ蛋白(high density lipoprotein: HDL)との関係は、いまだ不明な点が多い。両者の関係性を明らかにすることが、脳内脂質・酸化ストレス代謝の

詳細を明らかにし、ADの発症予防にも寄与するものと考えられる。

■文 献

- 1) Grande G, Qiu C, Fratiglioni L: Prevention of dementia in an ageing world: Evidence and biological rationale, *Ageing Res Rev*, **64**: 101045, 2020.
- 2) Girotra P, Behl T, Sehgal A, Singh S, Bungau S: Investigation of the Molecular Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Alzheimer's Disease, *J Mol Neurosci*, **72**: 173-186, 2022.
- 3) Calsolaro V, Femminella GD, Rogani S, Esposito S, Franchi R, Okoye C, et al.: Behavioral and psychological symptoms in dementia (BPSD) and the use of antipsychotics, *Pharmaceuticals(Basel)*, **14**: 246, 2021.
- 4) Zhang H, Wei W, Zhao M, Ma L, Jiang X, Pei H, et al.: Interaction between A β and Tau in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease, *Int J Biol Sci*, **17**: 2181-2192, 2021.
- 5) Ono K: Alzheimer's disease as oligomeropathy, *Neurochem Int*, **119**: 57-70, 2018.
- 6) Sinsky J, Pichlerova K, Hanes J: Tau protein interaction partners and their roles in Alzheimer's disease and other Tauopathies, *Int J Mol Sci*, **22**: 9207, 2021.
- 7) Hsiung GYR, Sadovnick AD: Genetics and dementia: Risk factors, diagnosis, and management, *Alzheimers Dement*, **3**: 418-427, 2007.
- 8) Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT: The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention, *J Prev Alzheimers Dis*, **8**: 313-321, 2021.
- 9) Jack Jr CR: Advances in Alzheimer's disease research over the past two decades, *Lancet Neurol*, **21**: 866-869, 2022.
- 10) Bun S, Ito D, Tezuka T, Kubota M, Ueda R, Takahata K, et al.: Performance of plasma A β 42/40, measured using a fully automated immunoassay, across a broad patient population in identifying amyloid status, *Alzheimers Res Ther*, **15**: 1-12, 2023.
- 11) Liu PP, Xie Y, Meng XY, Kang JS: History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease, *Signal Transduct Target Ther*, **4**: 29, 2019.
- 12) Marucci G, Buccioni M, Ben DD, Lambertucci C, Volpini R, Amenta F: Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease, *Neuropharmacology*, **190**: 108352, 2021.
- 13) Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al.: Lecanemab in early Alzheimer's Disease, *N Engl J Med*, **388**: 9-21, 2023.
- 14) Jiang Q, Lee CY, Mandrekar S, Wilkinson B, Cramer P, Zelcer N, et al.: ApoE Promotes the Proteolytic Degradation of A β , *Neuron*, **58**: 681-693, 2008.
- 15) Ioannou MS, Jackson J, Sheu SH, Chang CL, Weigel AV, Liu H, et al.: Neuron-Astrocyte Metabolic Coupling Protects against Activity-Induced Fatty Acid Toxicity, *Cell*, **177**: 1522-1535, 2019.

キーワード

認知症, アルツハイマー病, 超高齢化社会, 脳内脂質代謝, ApoE