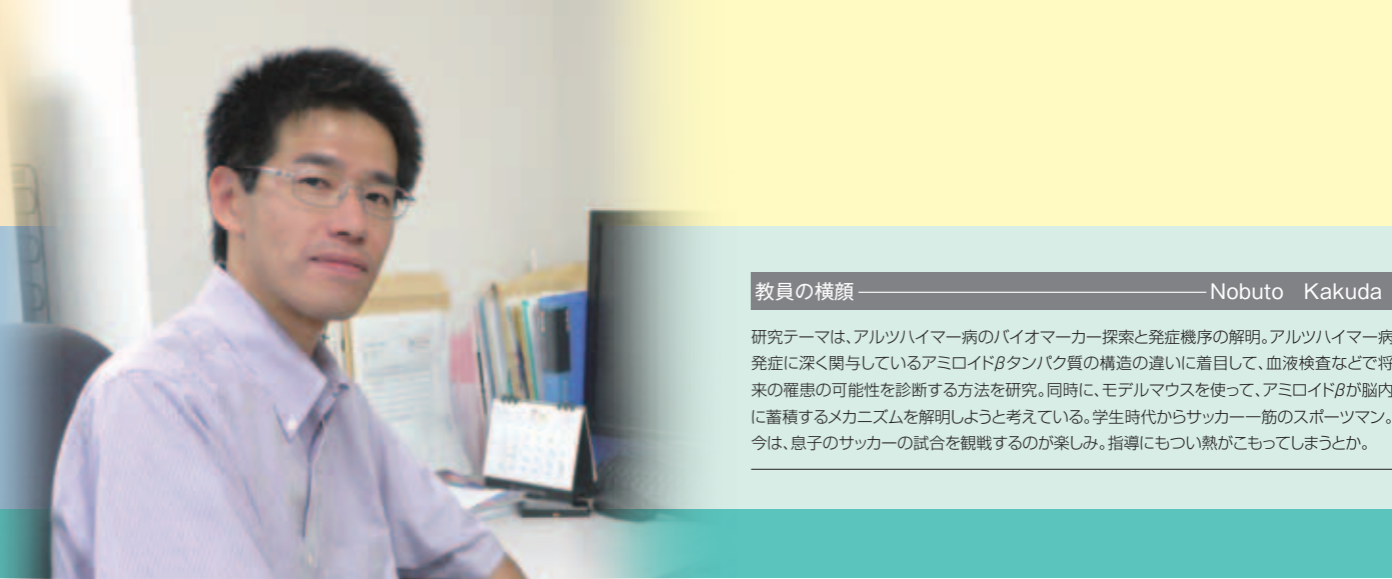


# 早期診断システムの確立で アルツハイマー病の克服に新たな道

角田 伸人 医生命システム学科 助教



教員の横顔 — Nobuto Kakuda

研究テーマは、アルツハイマー病のバイオマーカー探索と発症機序の解明。アルツハイマー病発症に深く関与しているアミロイドβタンパク質の構造の違いに着目して、血液検査などで将来の罹患の可能性を診断する方法を研究。同時に、モデルマウスを使って、アミロイドβが脳内に蓄積するメカニズムを解明しようと考えている。学生時代からサッカー一筋のスポーツマン。今は、息子のサッカーの試合を観戦するのが楽しみ。指導にもつい熱がこもってしまうとか。

## 神経変性疾患のメカニズムを解明し 予防と治療に生かす方法を考える

今、全国で認知症と診断された患者さんの数はおよそ400万人。その内の6～7割がアルツハイマー病だといわれていますが、その根本的な治療方法は未だに確立されていません。

アルツハイマー病の原因はいくつか考えられますが、一つは脳内にアミロイドβというタンパク質が蓄積して起こることが知られています。アミロイドβそのものは、アミロイドβ前駆体というタンパク質がある酵素によって切断された産物で、それが加齢に伴って脳内で処理しきれなくなり蓄積し、その結果、脳の神経細胞が変性して死んでしまうのではと考えられています。すぐに発症するわけではなく、一般的には50歳を過ぎたあたりからアミロイドβの蓄積が徐々に始まり、20年も30年もかけて症状が進行していきます。現在、このアミロイドβの産生を抑えることは医学的に可能となりつつありますが、まだ課題は多いです。そして、その人の脳内にどんな種類のアミロイドβがどれくらいの割合で蓄積しているのか、正確に診断することが難しいのが実情です。

「将来、アルツハイマー病になり得る可能性がある患者さんを早期に特定できれば、個々の状態に応じた治療が選択できるかもしれません」と話すのは、角田伸人助教。根本治療は難しくても、発症を5～10年程度遅らせることで、現在の日本人の平均寿命を考えると、多くの人が人生の最後を平穏に迎えることができるに違いありません。

## 長さが異なるアミロイドβをとらえ 脳内の変化を知るバイオマーカーとして活用

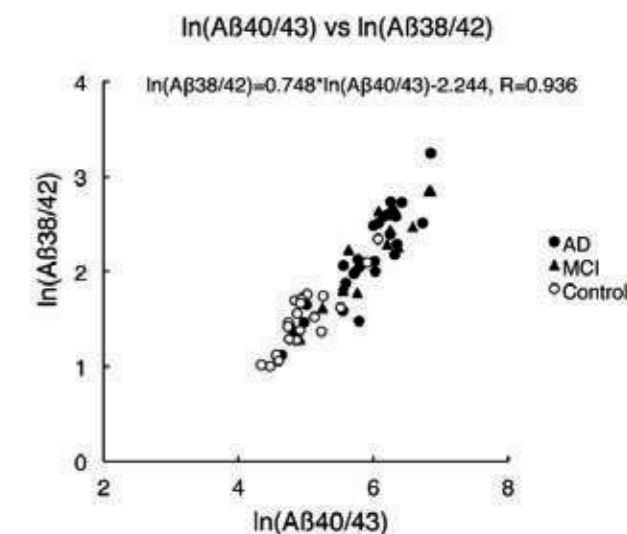
生体内の組織に何らかの異常があると、血液や尿に含まれる特定のタンパク質、つまりバイオマーカーの量や質が変化し、それによってどんな病気に罹患しているかを知る手がかりになります。最近では、癌や糖尿病などの診断でバイオマーカー検査が一般的に取り入れられるようになりました。アルツハイマー病においても、バイオマーカーを探し出す研究は世界中で競うように行われています。

例えば、体内のアミロイドβの総量が10で、健康な人は脳内に5、体(脳以外)に5の割合で存在しているとします。しかし、検査の結果、体に2割しか存在していないということにな

れば、脳内にアミロイドβが8割蓄積していると推測でき、アルツハイマー病発症の可能性が高まっていると診断できるわけです。アミロイドβが蓄積しているか否かを調べるというのが、従来のバイオマーカーの考え方でした。しかし、アミロイドβが体内に存在する量は個人差があって、これでは必ずしも正確に診断できません。

「ひとつのアミロイドβを見るのではなく、何種類も複眼的にとらえていく必要があります」。角田助教が着目したのは、アミロイドβの長さの違いです。一般的に、アミロイドβは40個のアミノ酸がつながってできていますが、なかには長いものや短いものがあります。健常者とアルツハイマー病患者では、各アミロイドβの濃度が異なります。これはアミロイドβ前駆体を切断するハサミ(酵素)の活性が変化して、長いアミロイドβを作りやすくなってしまふからと考えられています。40アミノ酸のアミロイドβは脳内から排出されやすく、それより少し長い42アミノ酸は脳内に蓄積しやすいことから、それぞれのアミロイドβの割合を調べることで、ハサミがどのような活性状態にあるかを知ることができるかもしれません。

## 4種類のアミロイドβ測定で濃度の個人差をなくす



社大発のシーズとして注目が高まっています。

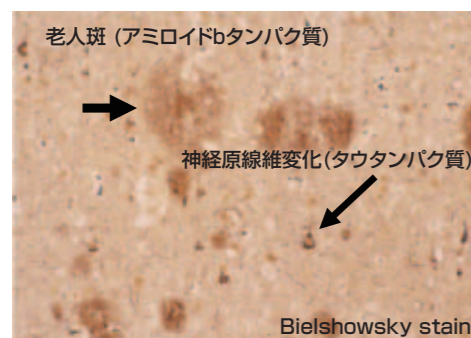
「近い将来、健康診断の血液検査などでスクリーニングできるようにしたいですね」。脳脊髄液の採取には大がかりな設備が必要で、誰もが容易に受けられるわけではありません。もちろん、脳脊髄液と違って、血液中には体内の様々な組織から運ばれたタンパク質がたくさん含まれています。その中から、目当てのバイオマーカーを見つけ出すのは、敷き詰められた砂利の中からダイヤモンドを拾うような作業かもしれません。角田助教はさらに抗体の感度を高め、40アミノ酸以下の短いアミロイドβでも効率良く認識できるような測定系の開発を進めていこうと考えています。

アルツハイマー病は治療が困難なばかりでなく、介護が長引くことで家族や周りの人たちが働く機会を失うなど、様々な社会的問題が起こるといわれています。角田助教の研究が具現化することで、病気を未然に防いで多くの人たちが笑顔になる!そんな幸せな社会が来ることを願っています。

## 血液検査で病気を診断 先制医療の先駆けで皆を笑顔に

角田助教は独自の発想で、42アミノ酸のアミロイドβを特異的に認識する抗体を開発。医療機関などと連携して、健康な人、アルツハイマー予備群、アルツハイマー病患者から脳脊髄液のサンプルを採取し、長さの違うアミロイドβの濃度の差によって、正確な発症前診断を可能とする技術を確立しました。こうしたバイオマーカー探索の取り組みは、「AMED脳科学研究戦略推進プログラム」に採択されるなど、同志

## 脳内変化は、発症以前から起こっている!



## アルツハイマー病(AD)発症時系列

