

## 要 旨

アルツハイマー病 (AD) は神経病理学的には、老人斑と神経原線維変化の二つの異常病理構造を伴う認知症と定義づけられる。老人斑はアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) ペプチドが細胞外に蓄積した構造物であり、神経原線維変化は、微小管結合タンパク質の一種であるタウタンパク質 (タウ) が細胞内に蓄積した構造物である。その構成タンパク質が明らかになる以前から、どちらがアルツハイマー病の発症や病態と関係するのか、また両者の関係はどうか、などについて議論されてきたが、未だに明確な結論はでていない。1990年に家族性 AD の家系に  $A\beta$  の前駆体タンパク質 (APP) の遺伝子変異が発見されたことをきっかけに、凝集性の高い  $A\beta$  の産生、蓄積が AD の原因であるとする「アミロイド仮説」が提唱され、多くの研究者や製薬会社が  $A\beta$  の産生機序の研究やそれを制御する薬剤の開発に集中することとなった。しかしながら  $A\beta$  を標的とした治療薬の治験は多くが失敗におわり、仮説の見直しや治療薬開発の修正が迫られている。一方、タウは様々な神経疾患に病変が出現することから、原因ではなく結果と考える風潮がしばらく続いたが、1998年に第17番染色体に連鎖する家族性認知症 (FTDP-17) にタウ遺伝子の変異が発見されたことを期に AD の病態進行や症状との関係が見直された。また最近では、タウを含めた細胞内異常タンパク質の「プリオン様伝播」の考えが提唱、実験的に証明され、多くの神経変性疾患の病態進行を説明する機序として大きな注目を集めている。タウ病変の分布や広がり、AD を含めて様々な変性性認知症の症状、進行と密接な関係があることから、タウ病変拡大を抑えることが病態修飾薬開発の鍵になると考えられる。講演では AD や他の神経変性疾患における異常型タウの存在様式や疾患による違い、異常型タウのプリオン様性質と実験モデルについて紹介し、病態進行を遅らせるような治療薬開発の方向性について議論したい。