

脳の老化と認知症

認知症先進医療開発センター
神経遺伝学研究部
関谷 倫子



国立研究開発法人
国立長寿医療研究センター

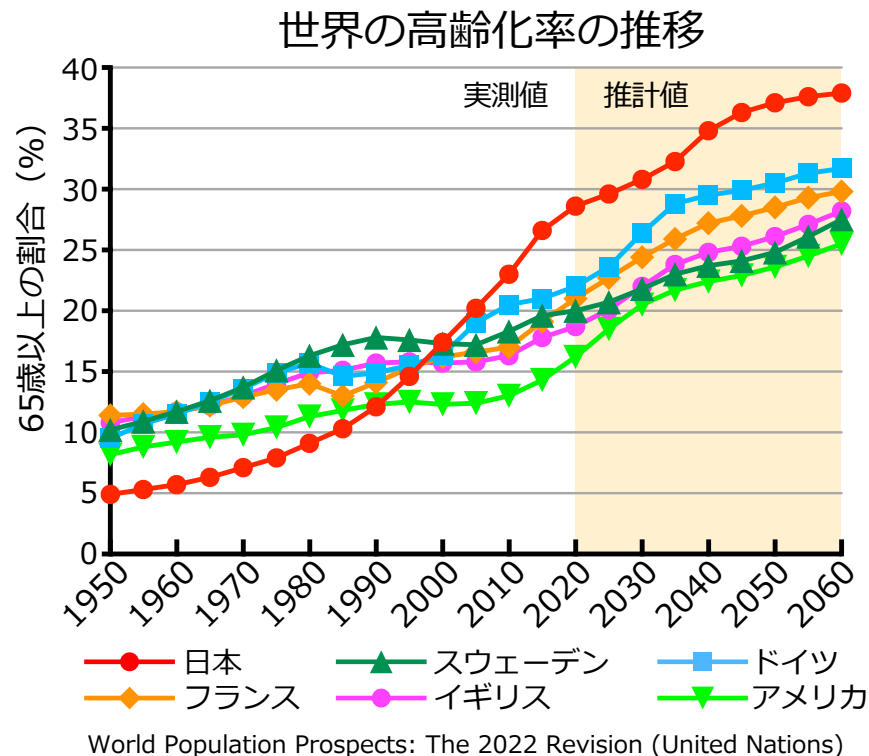
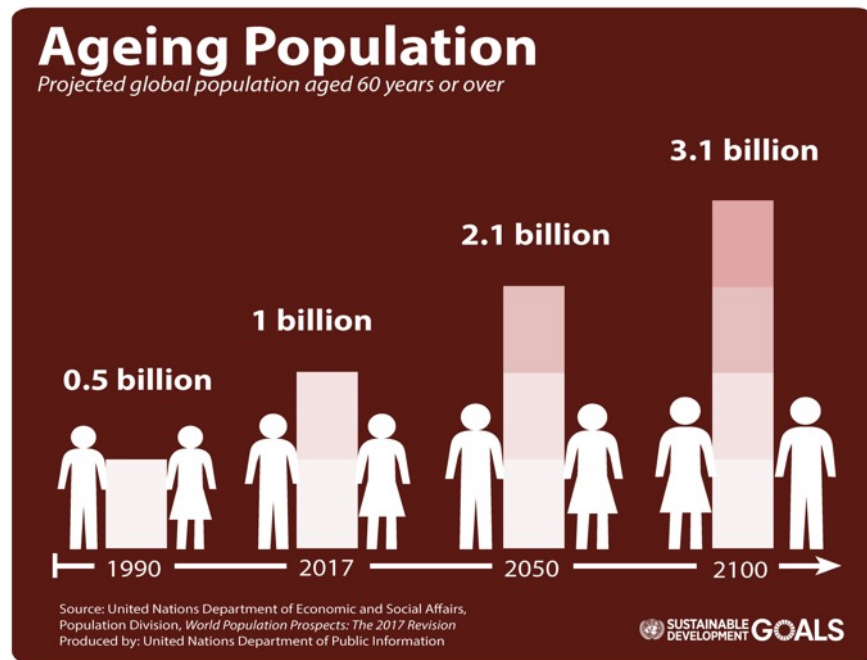
本日の講義の内容

- 老化は認知症の危険因子
- アルツハイマー病について
- アミロイド β の代謝と老化
- アルツハイマー病の予防と治療法開発に向けて



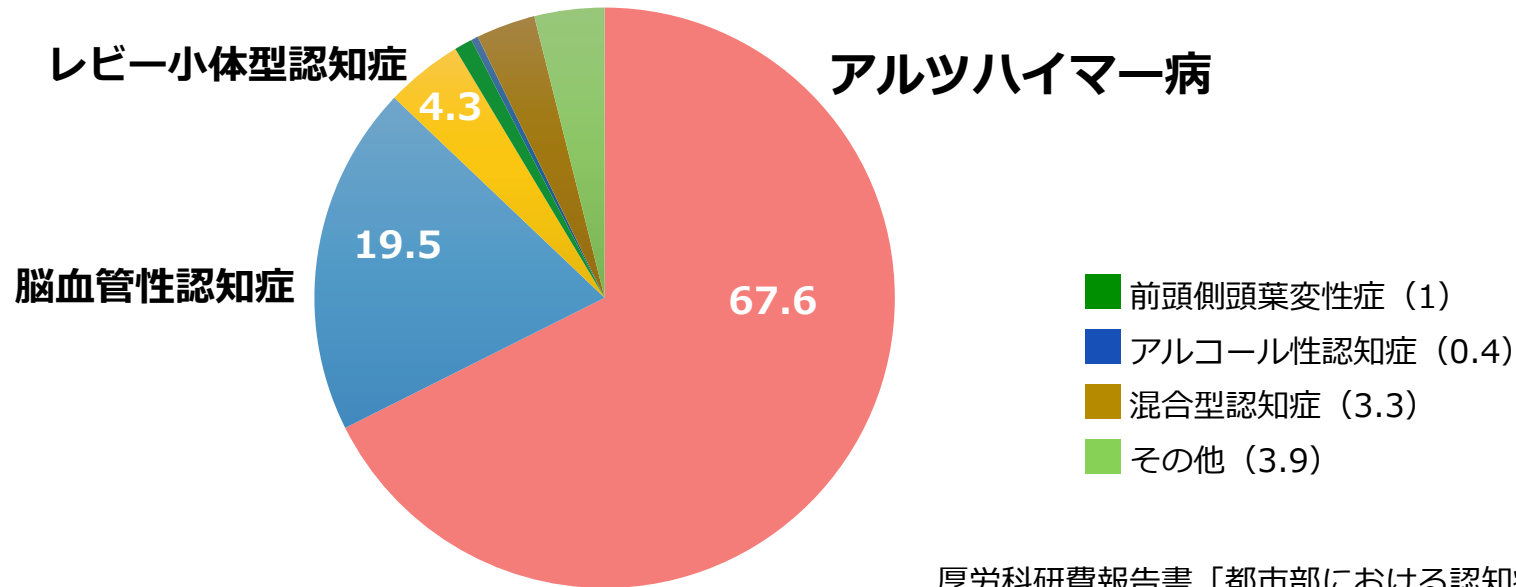
老化は認知症の危険因子

世界の高齢化率の推移



認知症の最大の原因はアルツハイマー病

認知症の基礎疾患の種類



厚労科研費報告書「都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応」より 2013年5月

認知症の危険因子

加齢（老化）

遺伝子

遺伝子配列のわずかな違い（遺伝子多型）により発症する可能性が変わる。

病歴

例えば、糖尿病罹患者は発症リスクが1.3-1.8倍に増加する。

アルツハイマー病を含む 認知症の危険因子

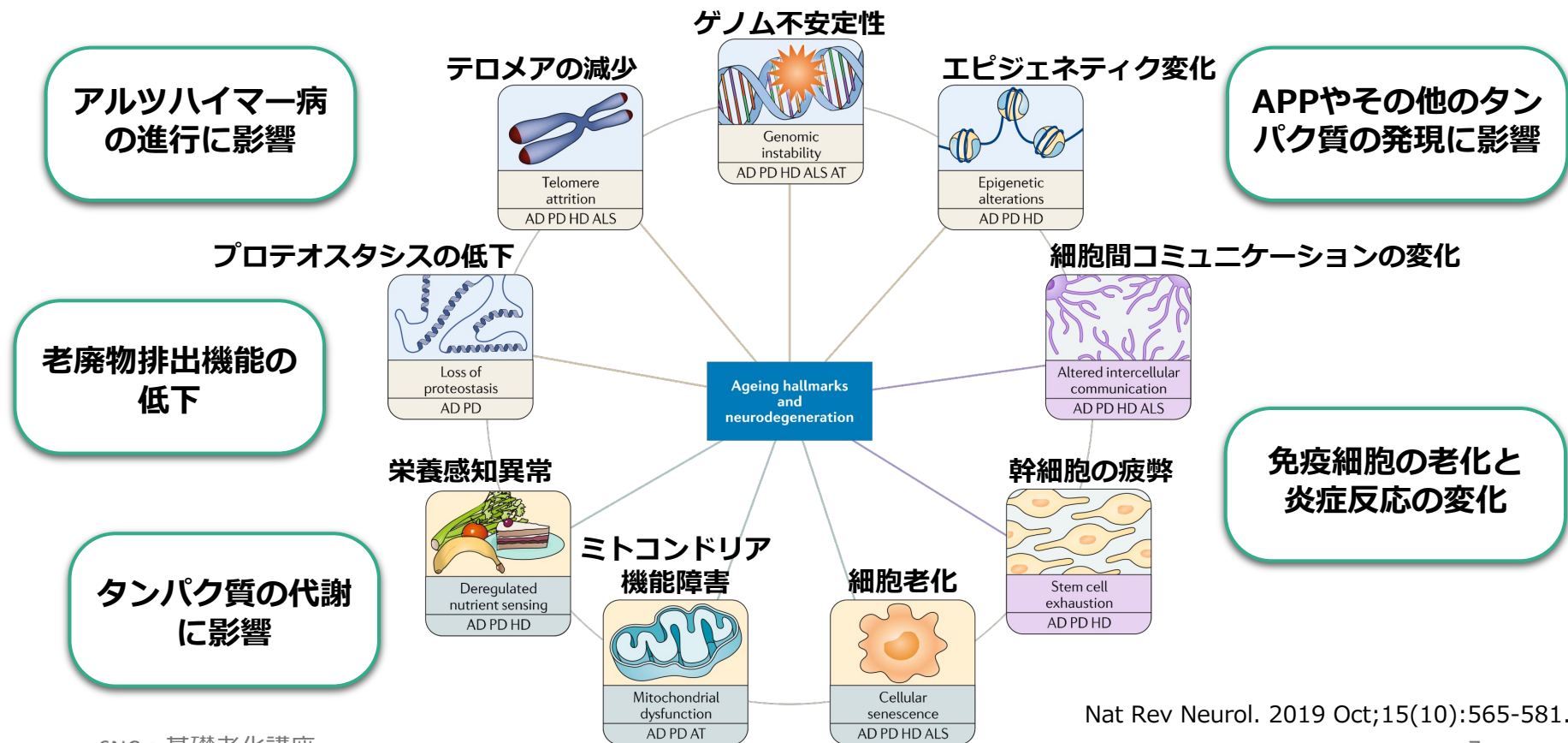
家族歴

例えば、親族にアルツハイマー型認知症の患者がいる場合、リスクが上昇する。特に50代に本症を発症した身内がいる場合、発症リスクは約20倍に上る。

介入可能な因子

食習慣，運動習慣，知的生活習慣（テレビ・ラジオの視聴，トランプ・チェスなどのゲーム，読書，楽器演奏，ダンス）など。

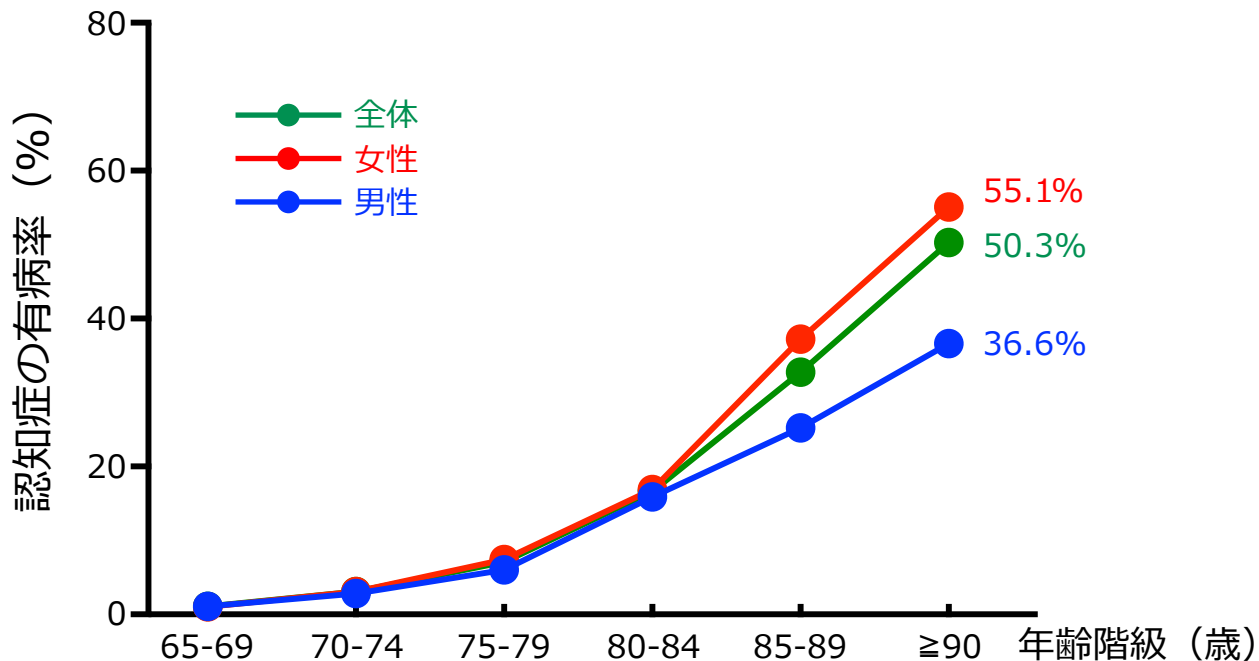
脳の老化とアルツハイマー病



Nat Rev Neurol. 2019 Oct;15(10):565-581.

認知症の一番の危険因子は老化

一般的に65歳以上で発症し，発症率は90歳まで増加する



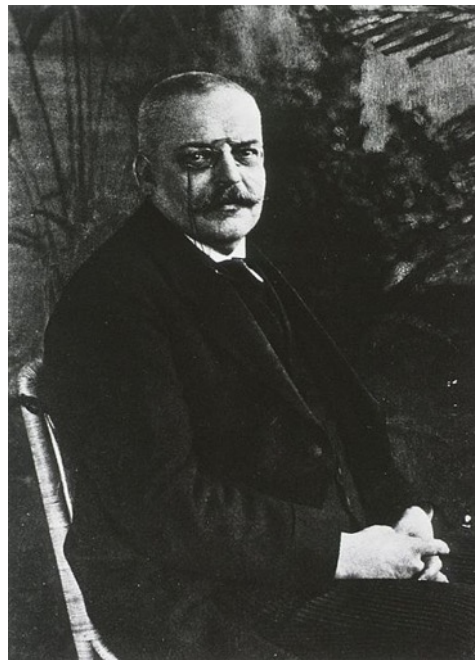
「認知症及び軽度認知障害の有病率調査並びに将来推計に関する研究」(令和5年度老人保健事業推進費等補助金九州大学二宮利治教授)

アルツハイマー病について

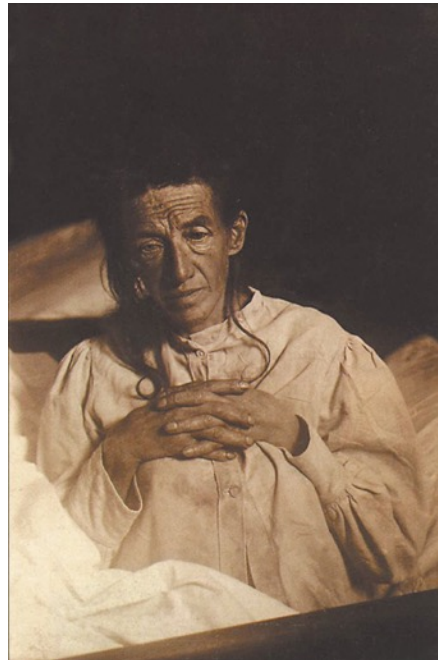
最初のアルツハイマー病患者（1901年）

120年前の平均寿命は**49歳**だったためアルツハイマー病は非常に**稀な**病気

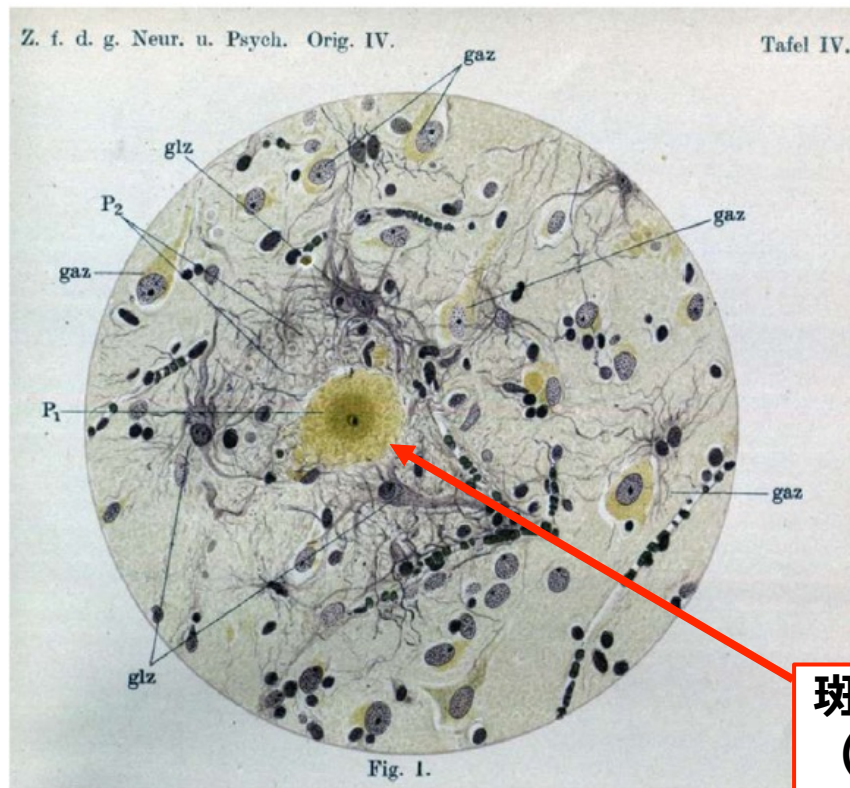
アルツハイマー博士
(1864-1915)



データー夫人
(1850-1906)
当時**51歳**



アルツハイマー博士による脳の病理像



微細な糸状（原線維）の変化
（タウ病理）



斑状の沈着物
（アミロイド病理）

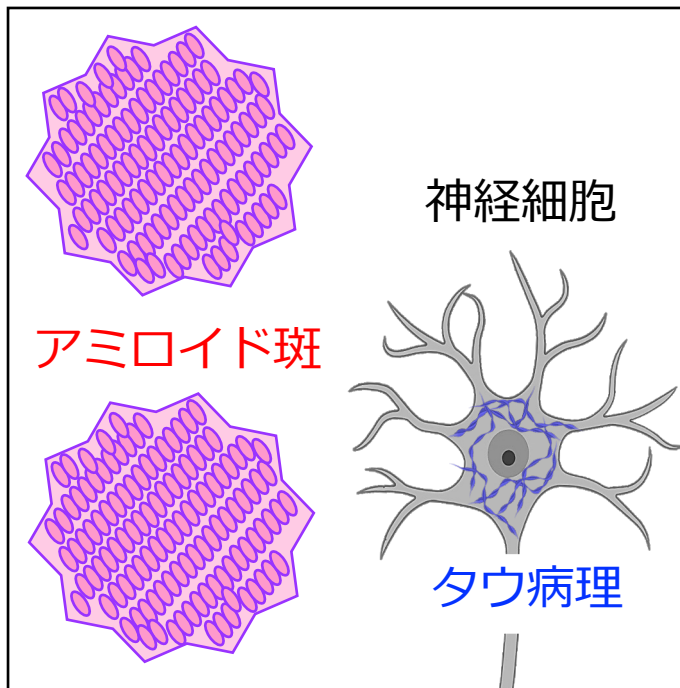
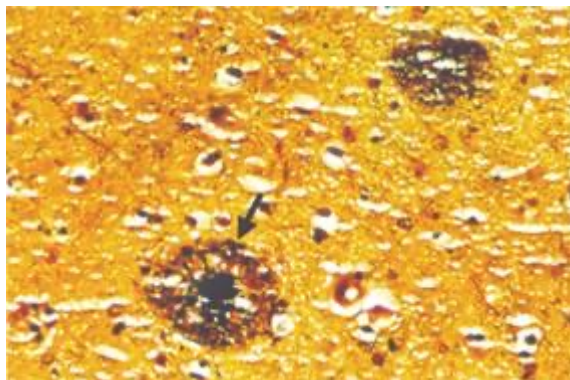
Alois Alzheimer, 1911

アルツハイマー病を定義する脳の病理

アミロイド斑

(老人斑)

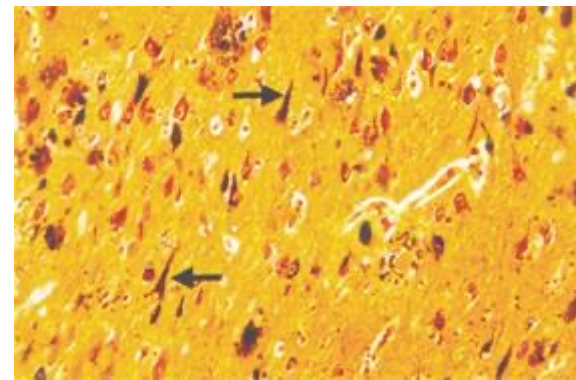
神経細胞の外に蓄積した
A β ペプチドの凝集体



タウ病理

(神経原線維変化)

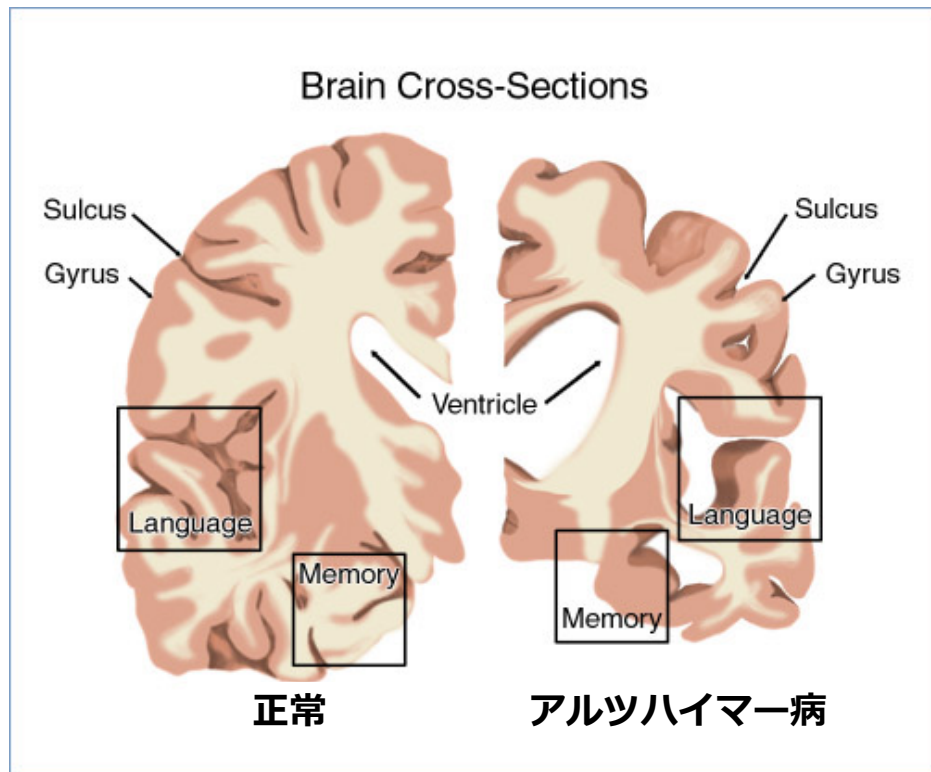
神経細胞の中に蓄積した
過剰リン酸化タウの凝集体



Cummings 2001

脳の広範囲で神経細胞死が起こる

しかし神経細胞死がどのようにして起こるのかは未だに不明

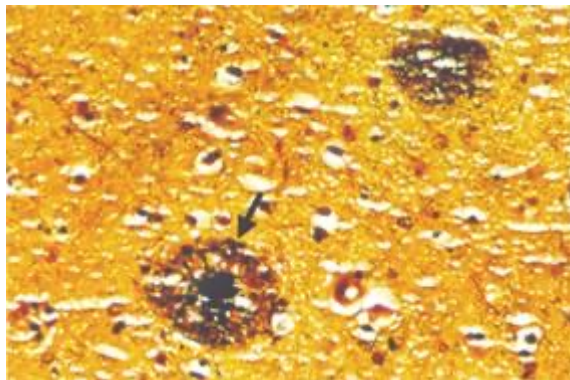


アミロイド斑はアルツハイマー病に 特異的な病理像

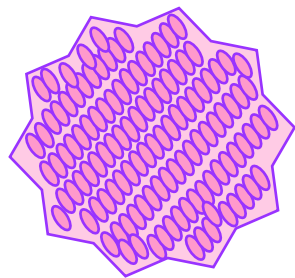
アミロイド斑

(老人斑)

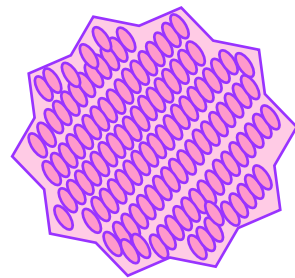
神経細胞の外に蓄積した
A β ペプチドの凝集体



Cummings 2001



アミロイド斑



アミロイド斑 (老人斑) は
アルツハイマー病に特異的な病理です



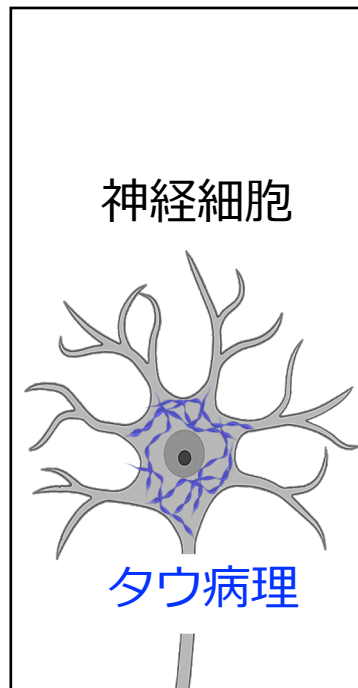
タウ病理は多くの脳疾患で見られる

- 家族性前頭側頭型認知症
- ダウン症
- クロイツフェルト・ヤコブ病
- 筋萎縮性側索硬化症

など、いろいろな脳の病気で
見られます



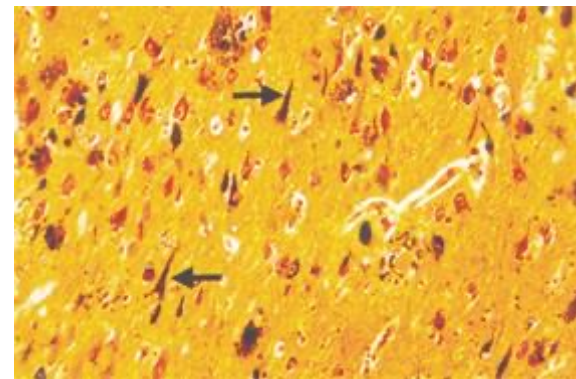
Annu Rev Neurosci 24 (2001)より抜粋・改変



タウ病理

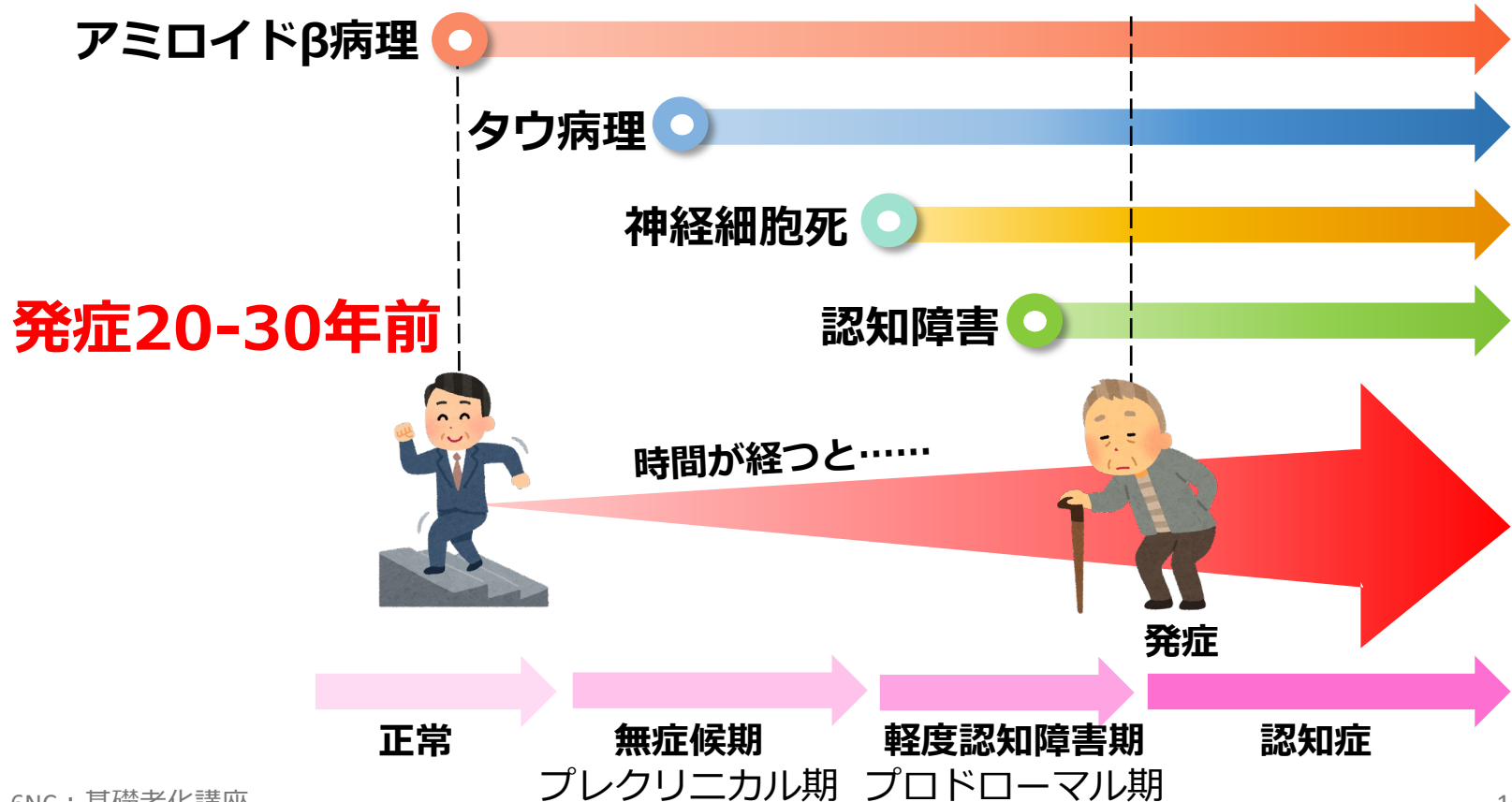
(神経原線維変化)

神経細胞の中に蓄積した
過剰リン酸化タウの凝集体



Cummings 2001

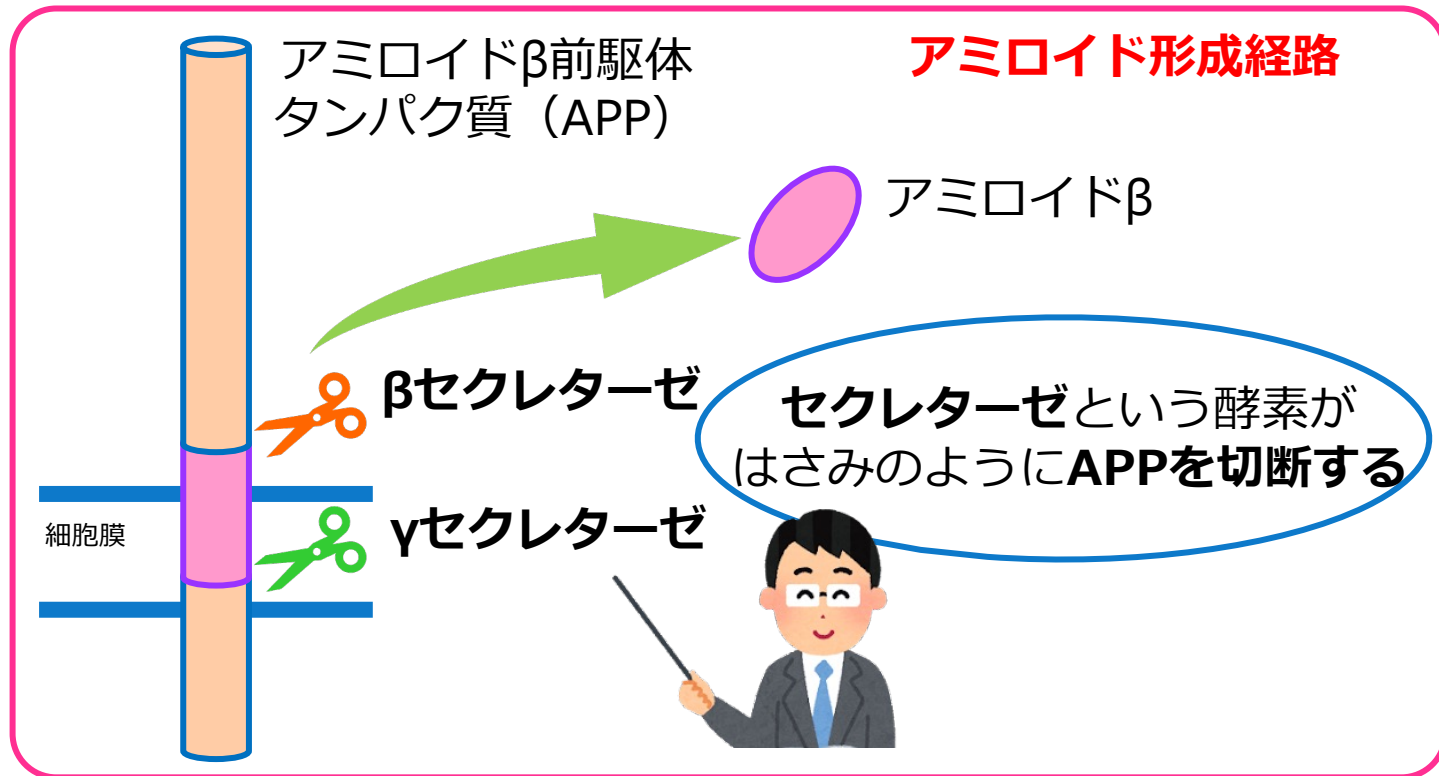
アルツハイマー病発症までの時間



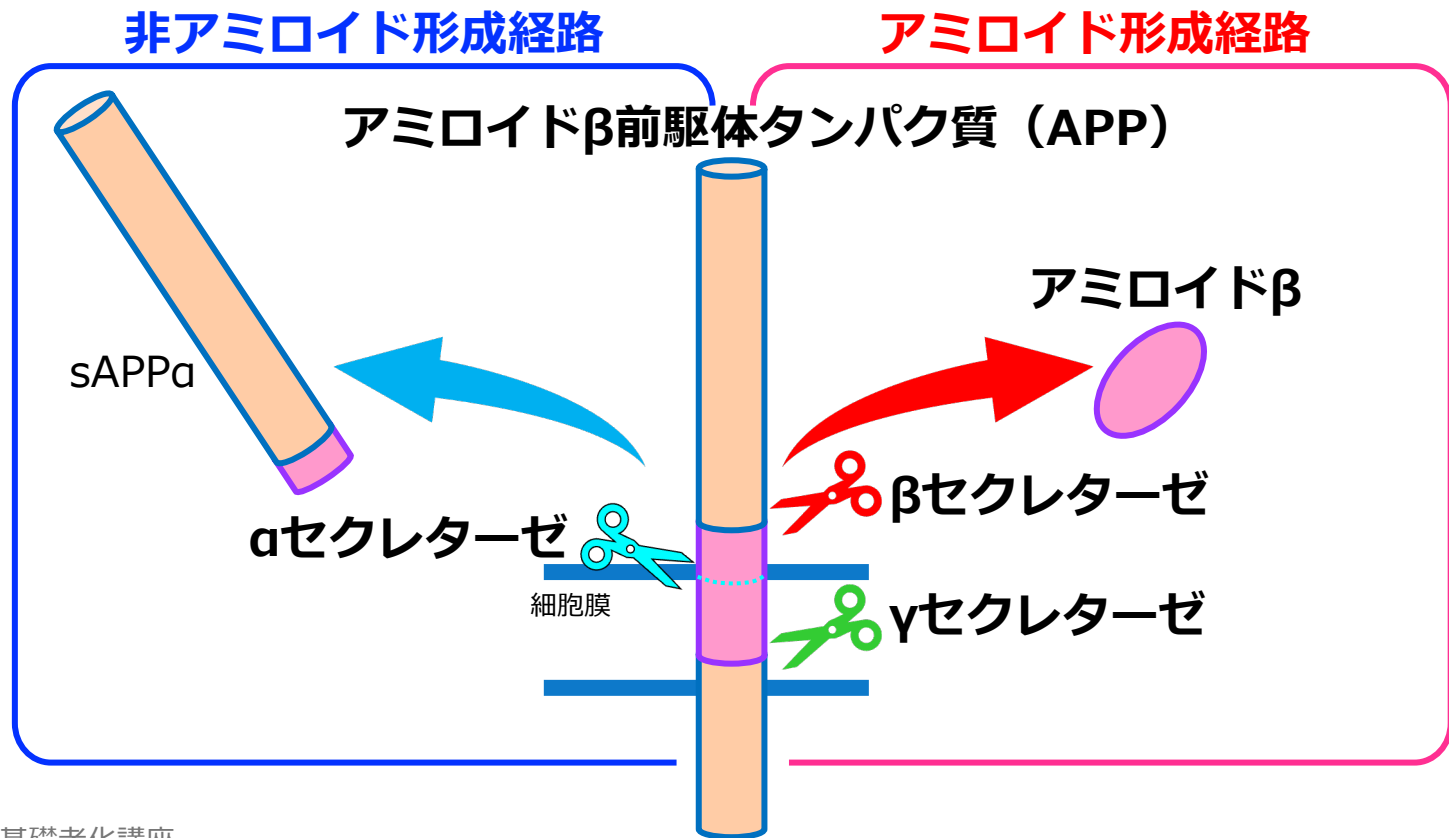
アミロイド β の代謝と老化

アミロイドβは 健康な脳の中でいつも作られている

アミロイドβは
どうやって
作られるの？



アミロイド前駆体タンパク質からアミロイド β ができる経路



アミロイド β がくっついてアミロイド斑になる

アミロイド β 前駆体
タンパク質 (APP)

アミロイド β



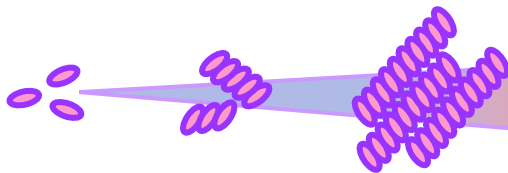
β セクレターゼ



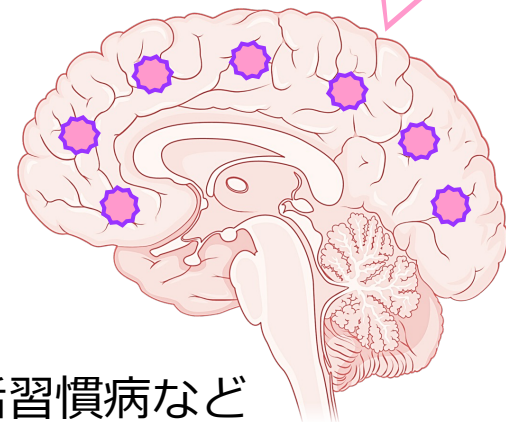
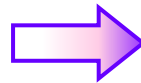
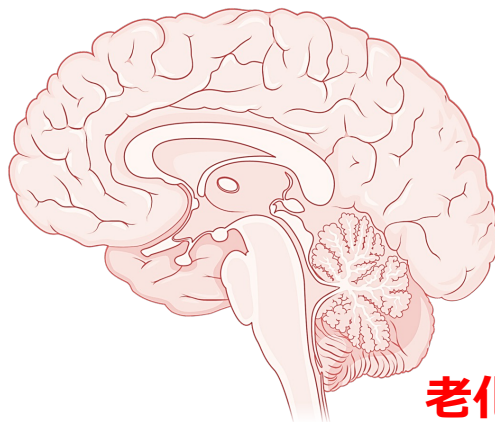
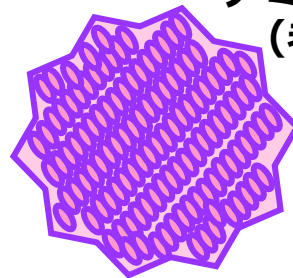
γ セクレターゼ

細胞膜

互いにくっついていくと...



アミロイド斑
(老人斑)

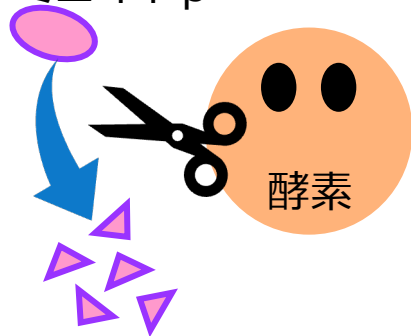


老化や生活習慣病など

アミロイドβが脳から取り除かれる仕組みは？

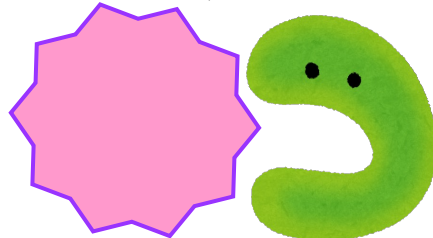
アミロイドβ
を酵素が壊す

アミロイドβ



グリア細胞が
食べてしまう

アミロイド斑



グリア細胞は
脳の免疫担当

血管などから脳
の外へ出される



これらの仕組みは、老化に伴って
免疫力が下がったり血管が硬くなると
その働きが低下すると考えられています

糖尿病などの生活習慣病は
アルツハイマー病のリスク
になる！

アルツハイマー病の予防と 治療法開発に向けて

アルツハイマー病の危険因子

加齢（老化）

遺伝子

遺伝子配列のわずかな違い（遺伝子多型）により発症する可能性が変わる。

病歴

例えば、糖尿病罹患者は発症リスクが1.3-1.8倍に増加する。

アルツハイマー病を含む 認知症の危険因子

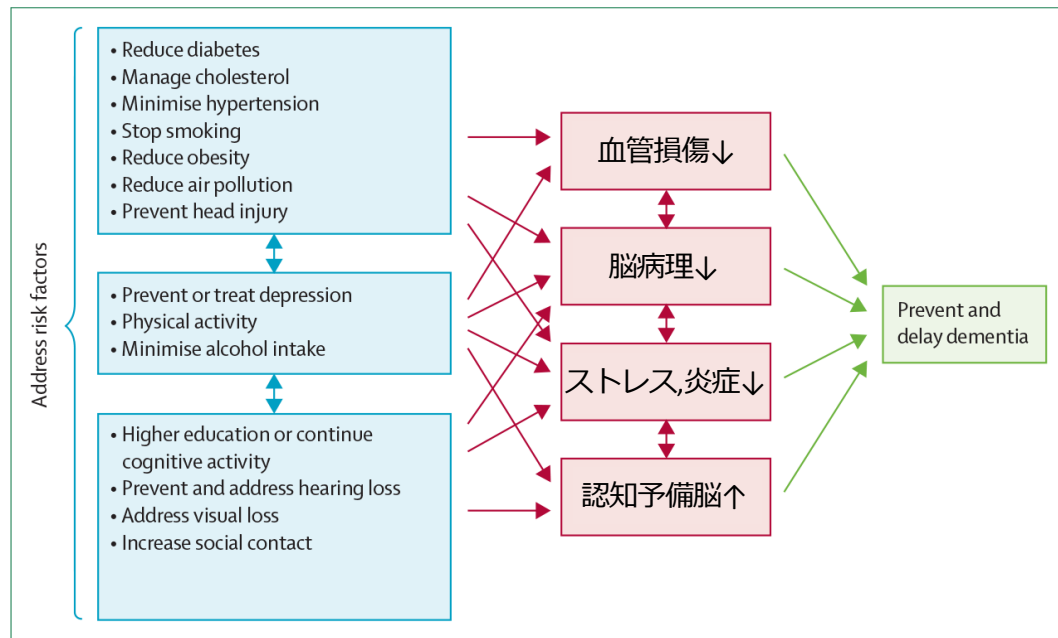
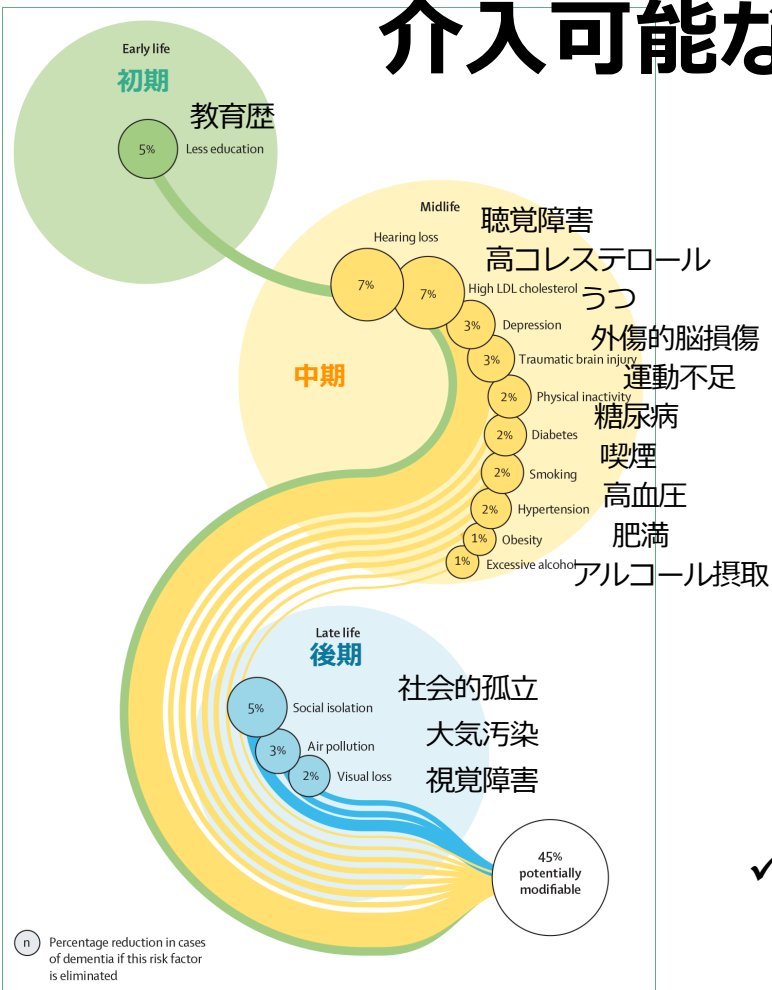
家族歴

親族にアルツハイマー型認知症の患者がいる場合、リスクが上昇する。特に50代に本症を発症した身内がいる場合、発症リスクは約20倍に上る。

介入可能な因子

食習慣，運動習慣，知的生活習慣（テレビ・ラジオの視聴，トランプ・チェスなどのゲーム，読書，楽器演奏，ダンス）など。

介入可能な認知症の危険因子



✓ 45%のリスクは介入可能

Livingston G. et al., *Lancet*, 2024, 404(10452):572-628.

老化と認知症に関する研究

Received: 6 November 2024 | Revised: 21 January 2025 | Accepted: 21 January 2025

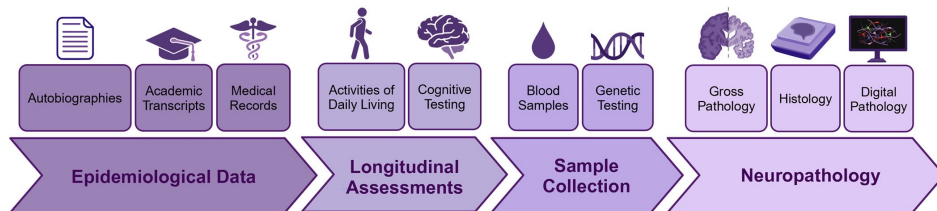
DOI: 10.1002/alz.14626

Alzheimer's & Dementia[®]
THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

REVIEW ARTICLE

The Nun Study: Insights from 30 years of aging and dementia research

Kyra M. Clarke¹ | Shahroo Etemadmoghadam¹ | Benjamin Danner¹ | Cole Corbett¹ | Ali Ghaseminejad-Bandpey¹ | Matthew Dopler¹ | Julie Parker-Garza¹ | Mohammad Alhneif¹ | Sahana Babu¹ | Oluwaseun B. Ogunbona^{1,2} | Angelique D. Gonzalez¹ | Arash Salardini^{1,3} | Margaret E. Flanagan^{1,2}



- 疫学データ
- 縦断的な身体活動記録, 認知機能テスト
- 血液サンプル, ゲノムサンプルの採取
- 剖検脳の病理解析

Nun study

ノートルダム修道女会のカトリック修道女 678人のコホートを対象とした, 老化と認知症に関する代表的な縦断的研究。

- 全ての認知機能テストで認知機能に異常を示さなかった参加者の多くには, アルツハイマー病に関連した病理が見られなかった。
- アルツハイマー病の病理を持つ参加者の中には認知症を示さない者もいた。

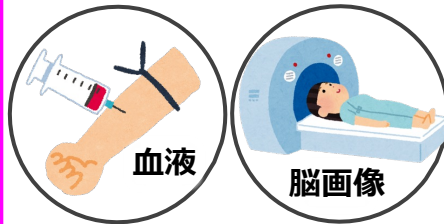
アルツハイマー病の予防・治療法の開発に向けて

アミロイド抗体医薬の 有効性と安全性の向上

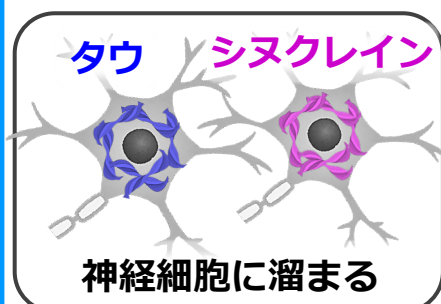


効果が高く
副作用が
出にくい!

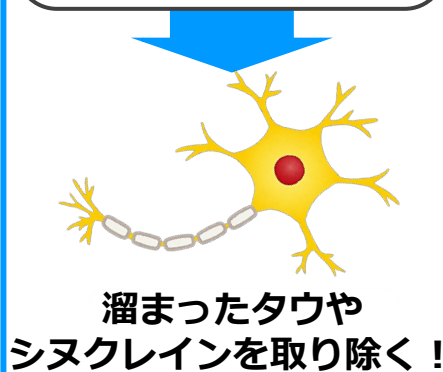
抗体医薬の効果を評価する
バイオマーカーの開発



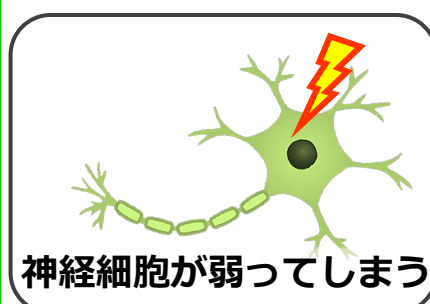
凝集タンパク質の除去



神経細胞に溜まる



神経細胞の保護や再生



認知機能の維持や回復



運動

食事
(栄養)

