

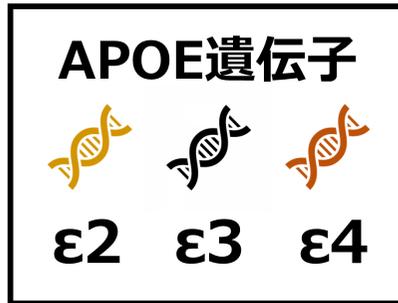


# 認知症疾患の脳内に病的蛋白質が蓄積する要因を解明

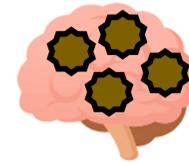
三重大学大学院地域イノベーション学研究所  
招聘教授 小久保康昌

2022.11.24. 定例記者懇談会

# APOE遺伝子多型と神経疾患



アミロイド蛋白 ↑

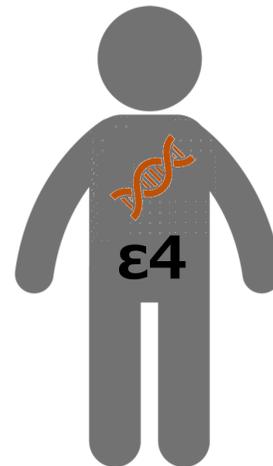


タウ蛋白 ↑



APOE ε 4

アルツハイマー病 アミロイド蛋白 ↑

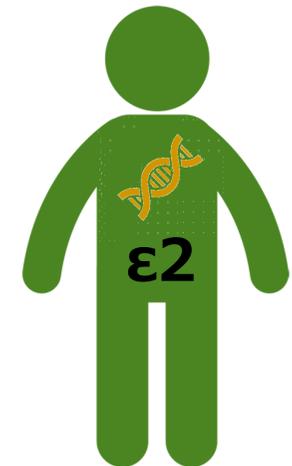


アルツハイマー病

ε 4

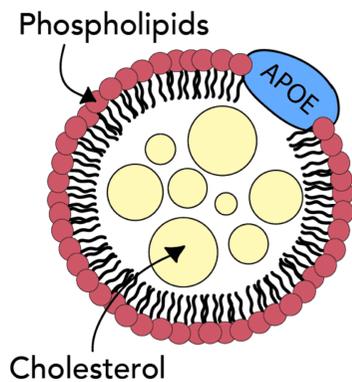
APOE ε 2

紀伊ALS/PDC タウ蛋白 ↑

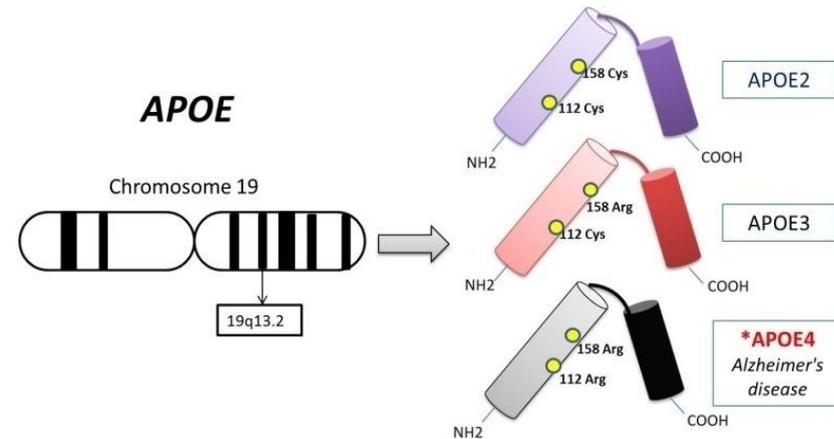


Kii ALS/PDC

ε 2



## APOE



APOE遺伝子:  $\epsilon$  (イプシロン)2、 $\epsilon$ 3、 $\epsilon$ 4の3種類のタイプ  
 両親からそれぞれ1つずつ受け継いで構成される  
 各個人は2/2, 2/3, 2/4, 3/3, 3/4, 4/4 の6種類のいずれかの遺伝子多型を持つ

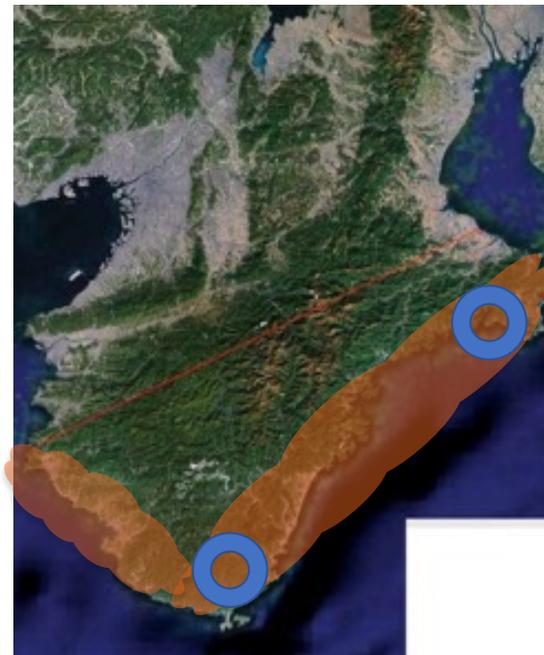
アルツハイマー病との関係  $\epsilon$ 4がリスク遺伝子  
 3/3を持つ個人と比べて  
 $\epsilon$ 4を1つ持つ場合(2/4と3/4)は3倍、  
 2つ持つ場合(4/4)は12倍 アルツハイマー病に罹患

# ALS/PDCについて



ALS: 筋萎縮性側索硬化症  
PDC: パーキンソニズム認知症複合

- ・世界中で紀伊半島、グアム島、パプア州にのみ存在
- ・脳、脊髄に特異な**タウ蛋白**が蓄積する**独特の稀少難病**
- ・**ALS、パーキンソン症状、認知症が合併**



紀伊半島南岸に多発

1960年代  
世界の**100倍の有病率**

○ 二大多発地

Kokubo et al. Neurol. 2021

Google map

・臨床像の解明；三大症状の複合



この三つの円の  
いずれもが  
ALS/PDC

筋萎縮性側索硬化症

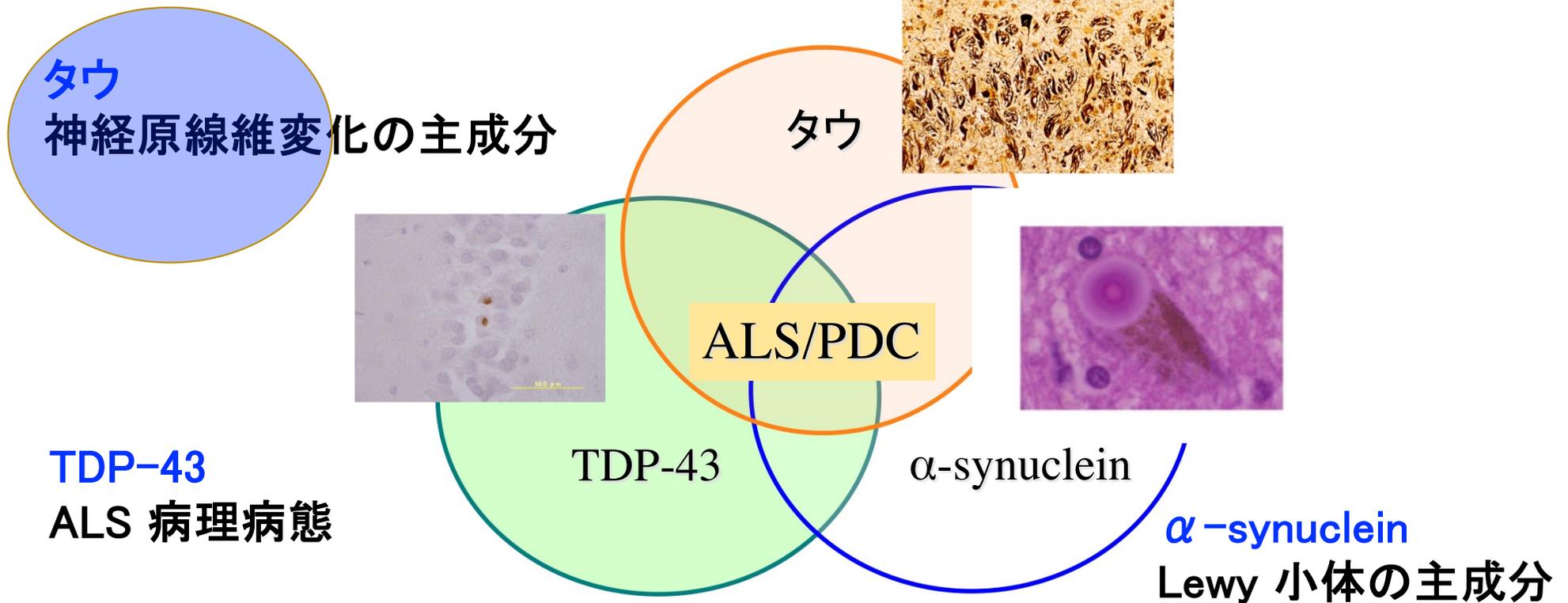
共通するのは  
タウ蛋白の凝集

パーキンソニズム

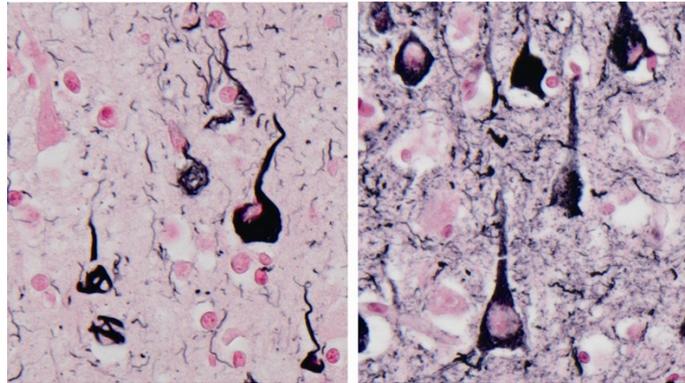
認知症

Kokubo, Clin. Neurol. 2001

・分子基盤の解明; 3大蛋白質が複合蓄積する独特な疾患



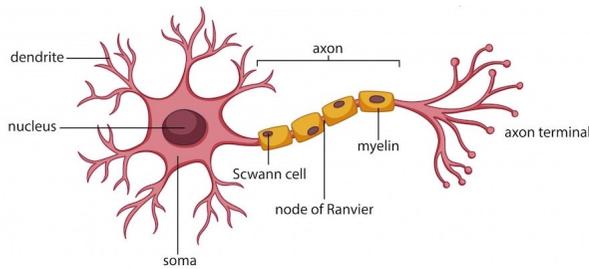
# タウ蛋白



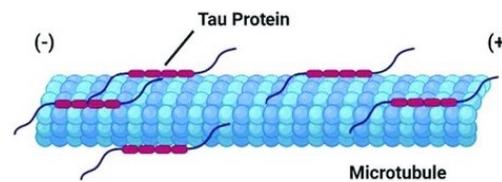
神経細胞に蓄積した  
タウ蛋白



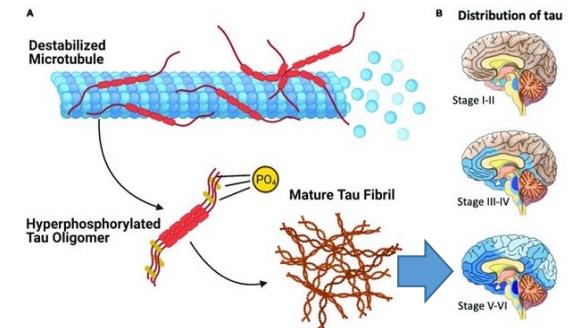
## タウオパチー: タウ蛋白が凝集する疾患群



タウ蛋白: 軸索 微小管結合安定蛋白



## 過剰リン酸化タウ蛋白凝集



神経細胞死

[https://jp.freepik.com/premium-vector/diagram-of-neuron-anatomy\\_2480497.htm](https://jp.freepik.com/premium-vector/diagram-of-neuron-anatomy_2480497.htm)

<https://plaza.rakuten.co.jp/xylosoxidation/diary/201406240000/>

[https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/articles/a\\_00092.html](https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/articles/a_00092.html)

[https://www.researchgate.net/publication/351717649\\_The\\_Sulfation\\_Code\\_of\\_Tauopathies\\_Heparan\\_Sulfate\\_Proteoglycans\\_in\\_the\\_Prion-Like\\_Spread\\_of\\_Tau\\_Pathology/figures?lo=1](https://www.researchgate.net/publication/351717649_The_Sulfation_Code_of_Tauopathies_Heparan_Sulfate_Proteoglycans_in_the_Prion-Like_Spread_of_Tau_Pathology/figures?lo=1)

# さまざまなタウパチー

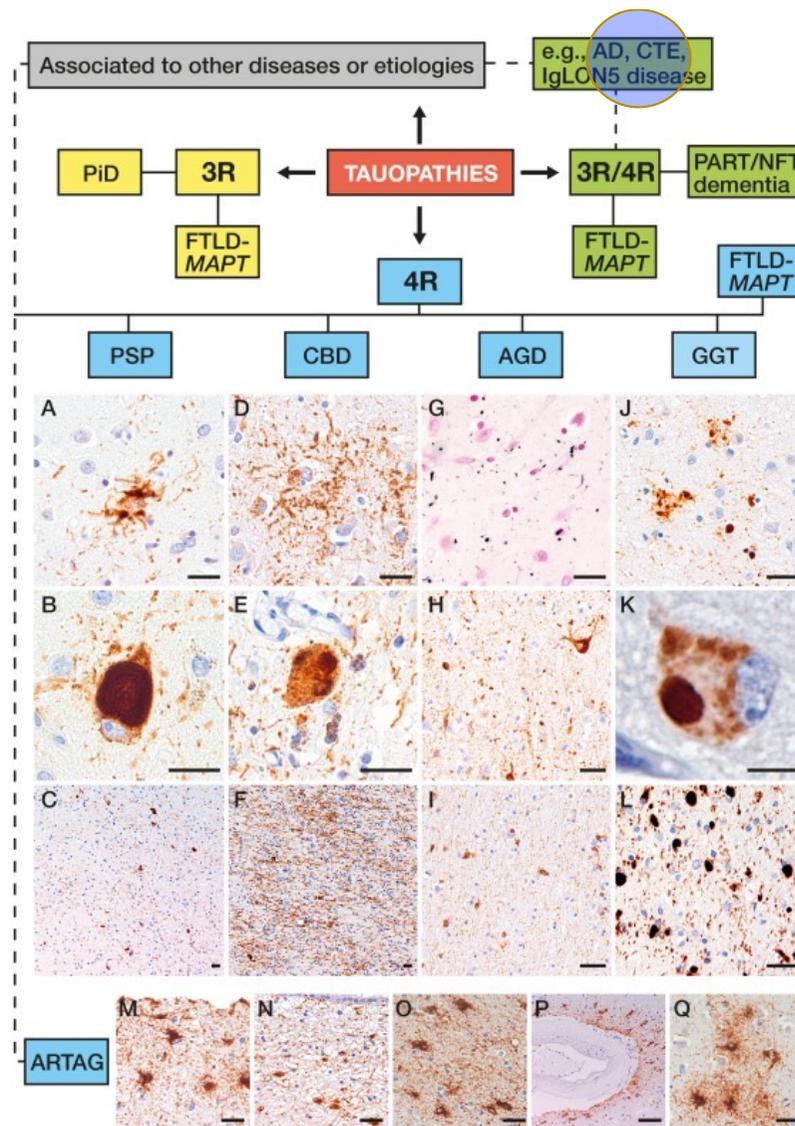
代表疾患

4R タウパチー: 進行性核上性麻痺 (PSP)

3R タウパチー: ピック病 (PiD)

ALS/PDCは、  
アルツハイマー病と同じ  
3R + 4R タウパチー

CC by 4.0



## APOE と タウパチー

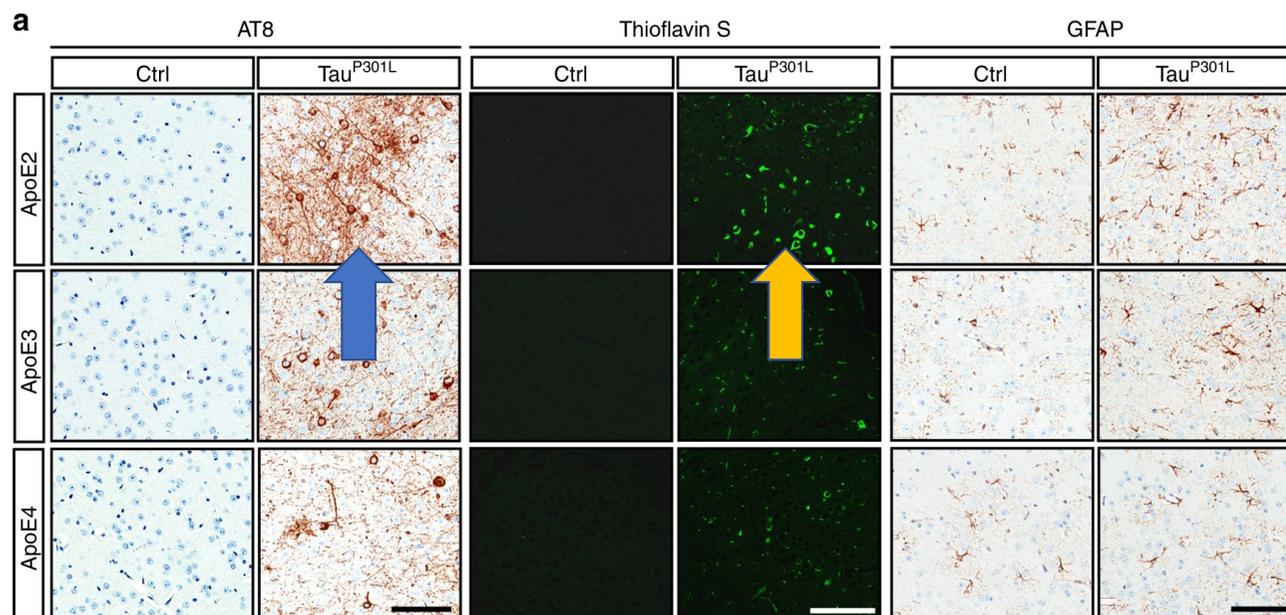
いくつかのタウオパチーで  $\epsilon 2$  を持つとタウ蛋白質の蓄積が促進

進行性核上性麻痺(PSP)、皮質基底核変性症(CBD)

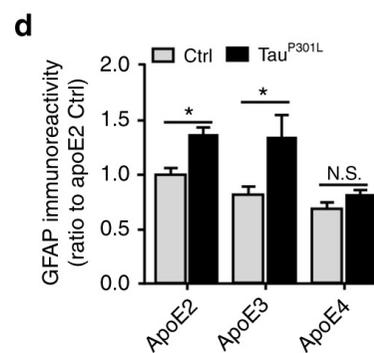
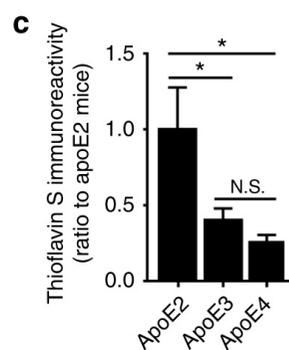
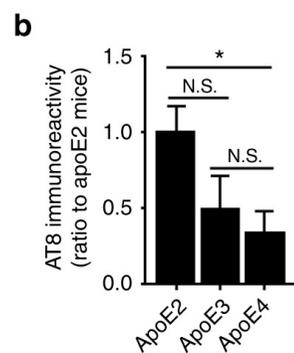
$\epsilon 3/3$  を持つ個人に比べて

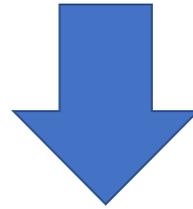
$\epsilon 2/2$  を持つ個人:PSPになるリスクが**4.38倍**増加

CBDになるリスクが**5.24倍**増加



タウ遺伝子改変マウス  
では  
ApoE2との掛け合わせ  
でタウ凝集が亢進





今回、研究グループでは、ALS/PDC におけるアポE遺伝子多型の影響について検討した。

September 21, 2022 RESEARCH ARTICLE

## APOE Alleles With Tau and A $\beta$ Pathology In Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinsonism-Dementia Complex in the Kii Peninsula

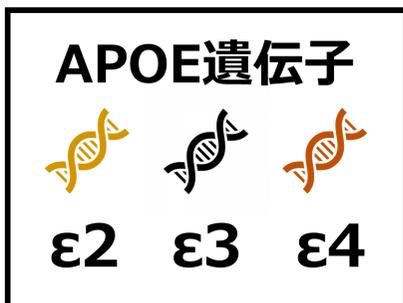
Ryogen Sasaki, Satoru Morimoto, Fumiko Ozawa, Hideyuki Okano, Mari Yoshida, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Shigeki Kuzuhara, Yasumasa Kokubo

First published September 21, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000201156>

ALS/PDC患者18剖検例の  
アポE遺伝子多型と病理所見について検討した。

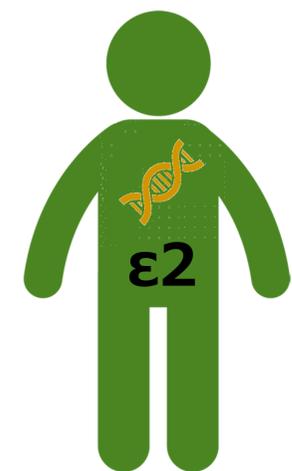
アポE遺伝子多型		e2	e3 or e4
タウ病理 (18例)	-	0	0
	+	0	4
	++	0	9
	+++	3	2

- なし + 軽度 ++ 中等度 +++ 高度



アルツハイマー病

ε 4



Kii ALS/PDC

ε 2

今回の紀伊ALS/PDCの結果と併せると、ε 2がタウ蛋白質の蓄積と凝集に密接に関与

## Summary



- ・脳内にタウ蛋白質が蓄積する疾患であるタウオパチーは認知症やパーキンソン症状を呈するが、**タウ蛋白質蓄積の詳細なメカニズムは不明**である。
- ・研究グループが長年調査研究しているタウオパチーである **ALS/PDC** (筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合)脳内のタウ蛋白質の蓄積が、アポE遺伝子の**特定のサブタイプ (APOE2)**によって**促進**されることを明らかにした。
- ・将来的には、**APOE遺伝子のサブタイプの変換**によってタウ蛋白質の凝集を抑制できる可能性がある。



## 【用語解説】

**ALS/PDC** :筋萎縮性側索硬化症/パーキンソニズム認知症複合の略。紀伊半島、グアム島、ニューギニアに見られる神経難病で、筋萎縮症状、パーキンソン症状、認知症を様々な程度に示す。

**タウ蛋白質** :神経細胞の軸索に存在し細胞骨格を安定化させる。

**タウオパチー** :正常状態では水に可溶性のタウ蛋白質が立体構造の変化を起こし不溶性となり脳内に蓄積する疾患群。

**アポE遺伝子** :アポリポ蛋白質Eをコードする遺伝子。アポリポ蛋白質Eはコレステロールなどの脂質と結合し血液中の輸送に関わる。



## 「紀伊、ALS」で検索

メール: [kii-project@medic.mie-u.ac.jp](mailto:kii-project@medic.mie-u.ac.jp)

## 【論文情報】

題目: [APOE alleles with tau and A pathology in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex in Kii peninsula](#)

著者: Ryogen Sasaki, Satoru Morimoto, Fumiko Ozawa, Hideyuki Okano, Mari Yoshida, Hiroyuki Ishiura, Shoji Tsuji, Shigeki Kuzuhara, and Yasumasa Kokubo

雑誌: Neurology, in press

<本件に関するお問合せ>

三重大学大学院地域イノベーション学研究所 小久保研究室  
小久保康昌