

A $\beta$ とタウの関係からひも解く

# アルツハイマー病の 病態機序

 対象：一般の方向け  2026年3月21日



脳内で静かに進行する  
「蓄積」の病気



## 最も頻度の高い認知症

認知症全体の60～70%を占めます。記憶障害（物忘れ）から始まり、徐々に時間や場所の認識、理解力などが低下していきます。



## 2つのタンパク質の蓄積が原因

脳内にゴミのような「アミロイドβ (Aβ)」と、神経細胞を壊す「タウ」というタンパク質がたまることが病気の中心です。



## 発症の20年前から変化が始まる

症状が出るずっと前（40～50代頃）から、脳内ではアミロイドβの蓄積が静かに始まっています（無症状期）。



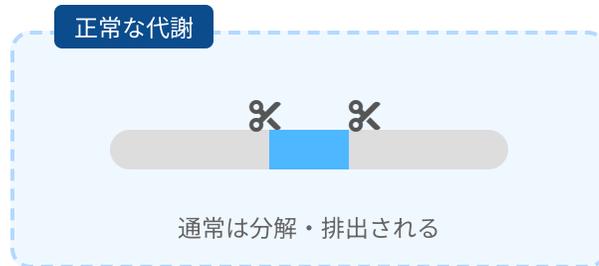
## 早期発見・早期介入が鍵

脳の変化を早く見つけ、生活習慣の改善や新しい治療薬で進行を遅らせ

## 🗑️ Aβの正体

### タンパク質の断片

「アミロイド前駆体タンパク質 (APP)」という大きなタンパク質からハサミ (酵素) で切り出された断片です。



### 蓄積すると「老人斑」に

本来は脳内でも作られ分解されますが、加齢などで処理バランスが崩れるとゴミとして溜まり、「老人斑 (プラーク)」を形成します。



## ⚠️ なぜ問題なのか？

### 神経毒性を持つ「塊」

大きな老人斑になる前の、小さな塊 (オリゴマー/プロトフィブリル) が特に強い毒性を持ちます。



### 負の連鎖の引き金

シナプス機能を阻害し、神経の過興奮、酸化ストレス、炎症を引き起こします。これがタウ蓄積や神経死への第一歩となります。

## タウの役割

### 神経細胞の骨組みを安定化

神経細胞の中で物質を運ぶレールとなる「微小管」に結合し、その構造を支える重要な役割を持っています。



正常なタウが微小管を束ねて安定化

### 複数の型 (アイソフォーム)

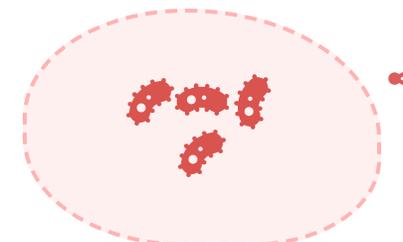
遺伝子の読み取られ方の違いにより、3リピート (3R) や4リピート (4R) など、いくつかの種類が存在します。



## 異常化すると...

### 過剰リン酸化とNFT形成

タウにリン酸基が過剰につくと微小管から外れ、繊維状に集まって「神経原線維変化 (NFT)」という塊を作ります。

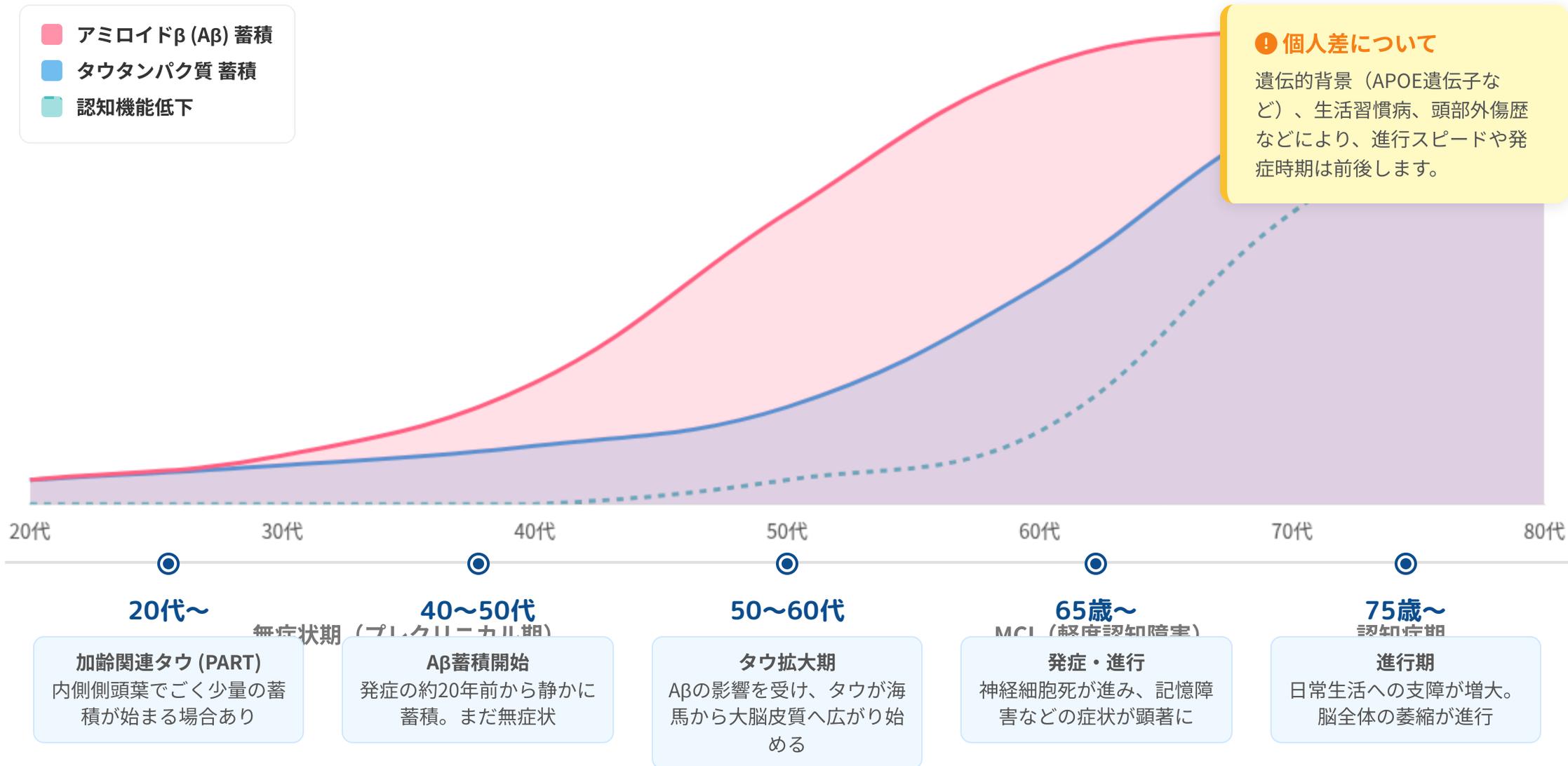


神経細胞内で凝集し機能不全に

### シードのように広がる

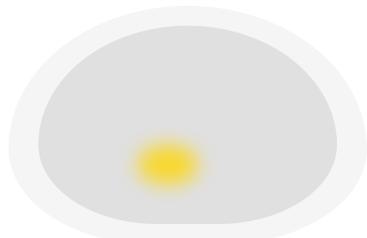
異常なタウは「種 (シード)」のように隣の細胞へ広がり、脳の記憶回路を順々に破壊していく性質があります。

# 🔄 病態進行のタイムライン



# タウの進展：Braak分類（I～VI）

初期 I-II



嗅内皮質・海馬周辺

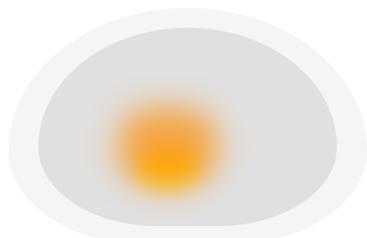
I-II  
Stage

## 嗅内皮質ステージ

記憶の入り口である「海馬」周辺に限局しています。

🔍 物忘れの初期段階（自覚症状は薄いことも）

中期 III-IV



連合皮質へ拡大

III-IV  
Stage

## 辺縁系ステージ

側頭葉内側から連合皮質へ病変が広がります。

!MCI（軽度認知障害）～軽度認知症

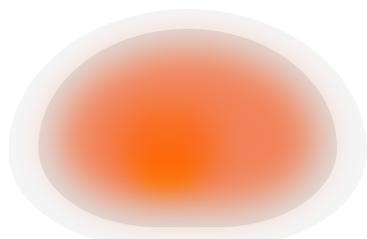
V-VI  
Stage

## 新皮質ステージ

脳の広い範囲（新皮質全体）にタウが蓄積します。

🏠 中等度～重度認知症（生活に支障）

後期 V-VI



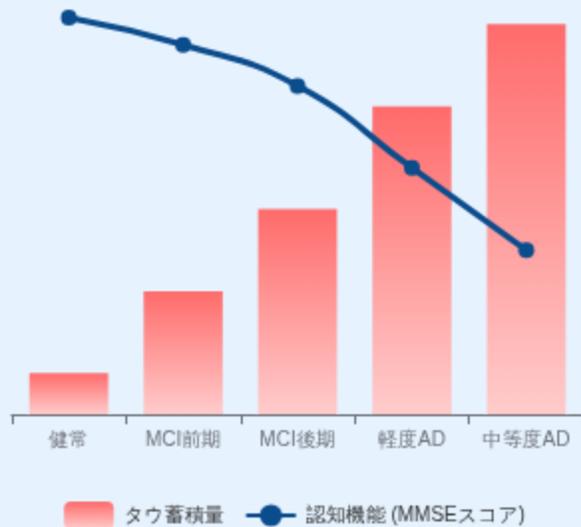
## ⚡ Aβによる「加速」

アミロイドβ（Aβ）がたまっている脳では、タウの広がるスピードが劇的に速くなります。Aβが「火種」、タウが「燃え広がる炎」のような関係です。

# Aβはどう神経を傷つける？（メカニズム）



# タウの「シード活性」とMCI（軽度認知障害）



タウ蓄積量と認知機能低下の相関イメージ



## タウは「種まき」のように広がる

異常化したタウタンパク質は、細胞から細胞へと「シード（種）」のように移動し、正常なタウを次々と巻き込んで異常化させ、脳内ネットワークに沿って広がっていきます。



## MCI段階ですでに進行中

軽度認知障害（MCI）の時点で、すでに海馬や側頭葉内側部でのタウ蓄積が進行しており、記憶回路の障害が始まっています。



## 蓄積量と症状は強く相関

アミロイドβよりもタウの蓄積量や広がり具合の方が、記憶力低下や認知機能の悪化と強く相関することが分かっています。



## 新たな治療標的「前駆体クラスター」

線維化する前の可逆的な「前駆体クラスター」段階が存在し、ここを標的とすることで進行を食い止められる可能性が注目されています。

## 🧠 画像バイオマーカー

### 🕒 アミロイドPET検査

脳内のアミロイドβの蓄積（アミロイド斑）を可視化します。認知症発症の前から陽性反応が出ることもあり、早期発見に有効です。



蓄積部位が赤く光る

### 🧠 タウPET検査

タウタンパク質の広がりを可視化します。タウの蓄積場所と認知機能障害の症状は強い相関関係にあります。



## 🩸 体液・血液バイオマーカー

### 🧪 脳脊髄液検査（髄液検査）

腰椎穿刺で髄液を採取し、 $A\beta_{42/40}$ 比の低下やリン酸化タウ（p-tau）の上昇を確認します。精度は高いですが、身体的負担があります。



### 🩸 血液バイオマーカー（注目）

血液中の「p-tau217」などが高精度な指標として確立されつつあります。採血のみで簡便に検査でき、検診への普及が期待されます。

## レカネマブ (レケンビ)

### ◎ 標的：プロトフィブリル

神経毒性が特に高いとされる、Aβが凝集してできる中くらいの大きさの「プロトフィブリル」に結合し、除去を促進します。

#### 抗体結合イメージ



#### 進行抑制効果

**27%**

(18ヶ月時点/CDR-SB)

#### 投与方法

2週間に1回の点滴静注

※Aβ陽性確認とMRIでのARIA (脳浮腫・出血) 管理が必須

VS

## ドナネマブ (ケサンラ)

### ◎ 標的：アミロイド斑

脳内に沈着して固まった「ピログルタミル化Aβ」を含むアミロイド斑 (プラーク) に選択的に結合し、強力に除去します。

#### プラーク除去イメージ



#### アミロイド斑

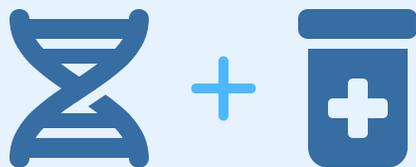
**大幅減少**

早期ほど効果大

#### 投与方法

4週間に1回の点滴静注

※一定期間で除去完了後は投与終了も検討される。ARIAに注意



## 次世代の治療戦略

✓ 多面的アプローチ

✓ 患者負担の軽減

### 🎯 抗タウ抗体（E2814など）

タウタンパク質を直接標的とし、脳内での異常な広がり（シード活性）を抑えることを目指して開発が進んでいます。

### 📦 併用療法への期待

「Aβ除去」＋「タウ抑制」に加え、炎症抑制やシナプス保護薬などを組み合わせる多面的な治療アプローチが模索されています。

### 🪡 投与の簡便化（皮下注製剤）

通院負担を減らすため、点滴ではなく自宅でも可能な皮下注射製剤の開発や、投与間隔の延長が検討されています。

### 👤 個別化医療（プレジジョン・メディシン）

血液検査（p-tau217等）で患者ごとの病態を詳しく分類し、「その人に最も効く薬を、最適な時期に」投与する未来へ。

### 📈 目指す効果：発症遅延と進行抑制

単なる症状緩和ではなく、発症そのものを遅らせ、病気の進行スピードをさらに緩

認知症リスクの約40%は、生活習慣の改善で減らせると言われています。

## 📌 生活習慣病の管理

- ✓ 高血圧・糖尿病・脂質異常症を放置しない
- ✓ 中年期からの血圧管理が特に重要
- ✓ かかりつけ医と相談し、数値をコントロール

## 📌 運動習慣

- ✓ 週150分目安の有酸素運動（早歩きなど）
- ✓ 筋力トレーニングも組み合わせると効果的
- ✓ 「座りっぱなし」を減らす

## 📌 睡眠・聴覚ケア

- ✓ 7～8時間の質の良い睡眠を確保
- ✓ 睡眠時無呼吸症候群があれば治療する
- ✓ 難聴は放置せず、補聴器を活用する

## 📌 食事（MIND食）

- ✓ 緑黄色野菜、豆類、全粒穀物を積極的に
- ✓ 魚（青魚）、ナッツ、オリーブオイルを摂取
- ✓ 赤身肉、バター、加工食品は控えめに

## 📌 嗜好品・安全

- ✓ 禁煙する（喫煙は大きなリスク因子）
- ✓ 過度な飲酒を控える（適量を守る）
- ✓ 頭部外傷を防ぐ（転倒防止、ヘルメット）

## 📌 社会・知的活動

- ✓ 人との交流、会話を楽しむ
- ✓ 読書、趣味、新しいことを学ぶ
- ✓ 孤独・孤立を避ける

★ すべて完璧でなくてOK。「できることから継続」が脳を守る力になります。