



アルツハイマー病の進行期の断片型 $A\beta$ やタウの脳内の分布は、カテプシンやジペプチジルペプチダーゼとよく類似する

～ アルツハイマー病の神経細胞死のメカニズムについての考察 ～

2026年2月19日

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター（理事長：荒井 秀典。以下 国立長寿医療研究センター）分子基盤研究部（部長：里 直行）の研究グループは東京都健康長寿医療センター、大阪大学、中国香港科技大学との共同研究により、アルツハイマー病の進行期に脳内に蓄積する断片型 $A\beta$ やタウの脳内の分布が、蛋白分解酵素であるカテプシンやジペプチジルペプチダーゼの脳内の分布とよく類似することを発見し、その成果を *Acta Neuropathologica Communications* に発表しました。

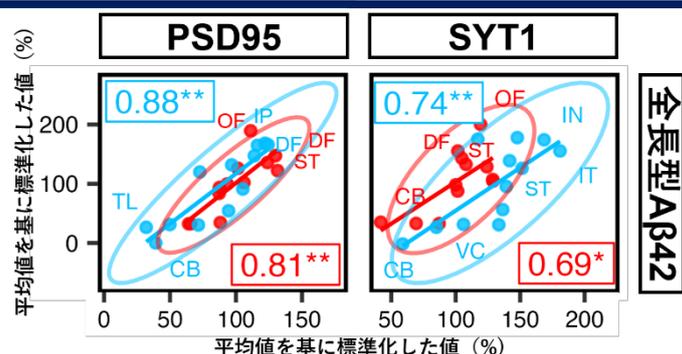
（背景）

アルツハイマー病患者の脳内では、老人斑として蓄積する $A\beta$ （注1）や神経原線維変化として蓄積するタウ（注2）といったタンパク質の蓄積が病気の発症に関与していると考えられていますが、なぜそれらのタンパク質が蓄積するのか、またそれらの蓄積がどのように神経細胞死に結び付くのか十分には分かっておりません。

これまでの我々などの研究により、病初期から蓄積する $A\beta$ 1-42（以下、全長型 $A\beta$ 42）の分布は前頭葉や線条体といった脳部位を中心に蓄積し神経シナプス（注3）に関連する分子の脳内の分布とよく類似することから、 $A\beta$ の蓄積開始には何らかの神経機能が関与するとみられています。その一方で、疾患の進行とともに増加する N 末端（注4）が断片化された $A\beta$ t-42（以下、断片型 $A\beta$ 42）は、脳の辺縁系を中心に蓄積し、タウの脳内の分布と類似することが分かっています。すなわち断片型 $A\beta$ 42 の分布は病態進行を理解する手がかりと考えられます。また進行期では C 末端（注4）が短い $A\beta$ 40 などの分子も蓄積しますが、その分布は十分に検討されていませんでした。

（研究成果の概要）

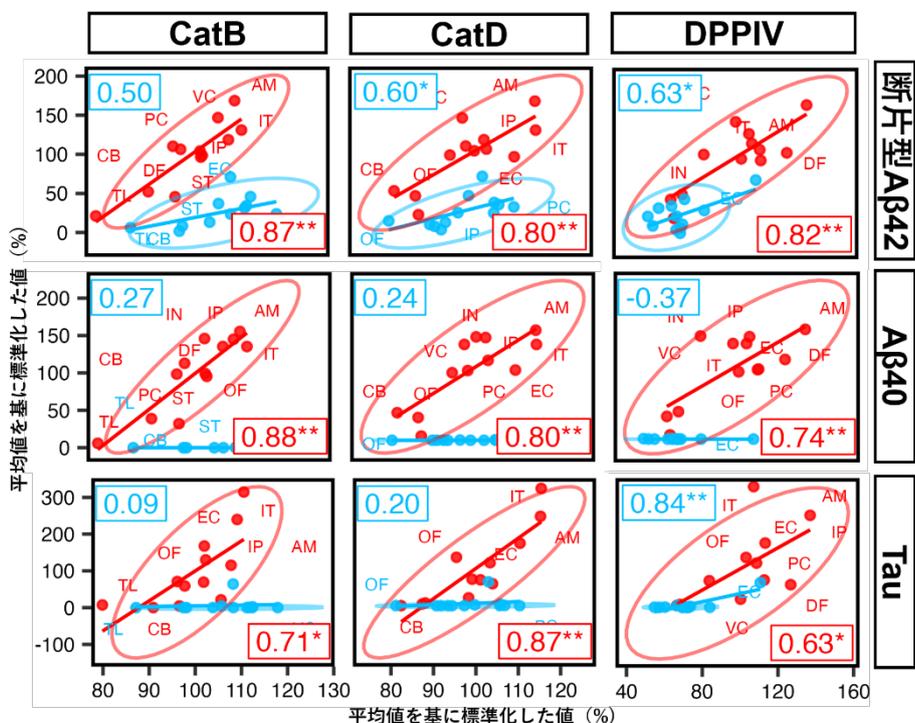
本研究では、東京都健康長寿医療センターで保管している剖検脳をあらたに用いて、全長型 $A\beta$ 42 と神経シナプスに関連する分子である PSD95 とシナプトフィジン (SYT1) の脳内の分布を ELISA 法（注5）で測定すると、病初期から高い相関係数（注6）を示す、つまりそれらの分布が類似していることをまず再確認しました（図1）。



水色：病初期 赤：進行期
 グラフ内数字：各相関係数、英字2文字は各脳領域を表す
 例：OFおよびDF=前頭葉の一部の領域、ST=線条体

図1. 全長型Aβ42とシナプス関連分子 PSD95 および SYT1 の脳内分布の類似性

一方で病態進行の手掛かりである断片型 Aβ42 の分布と類似する可能性のある分子として、蛋白分解酵素（注7）であるカテプシン（注8）やジペプチジルペプチダーゼ（注9）に着目して、それら関連分子の発現を測定しました。すると、カテプシンやジペプチジルペプチダーゼの多くがアルツハイマー病患者脳内で類似した分布を示すようになること、中でもカテプシン B (CatB) やカテプシン D (CatD)、ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPPiV) の分布がともに、進行期において断片型 Aβ42 や C 末端の短い Aβ40、タウの分布と強い相関係数を示し、よく類似することが分かりました（図2）。



水色：病初期 赤色：進行期 グラフ内数字：各相関係数、英字2文字：各脳領域を表す。例：AMとEC=辺縁系の一部の領域、IT=辺縁系に近接する側頭葉の一部



図2. 断片型 A β とタウおよび蛋白分解酵素の分布の類似性 (CatB: カテプシン B、CatD: カテプシン D、DPP-IV: ジペプチジルペプチダーゼ IV、Tau: タウ)

また病理組織染色 (注9) の検討からも、これらカテプシンやジペプチジルペプチダーゼは A β やタウの蓄積周囲に異常発現がみられることが確認できました (図3)。

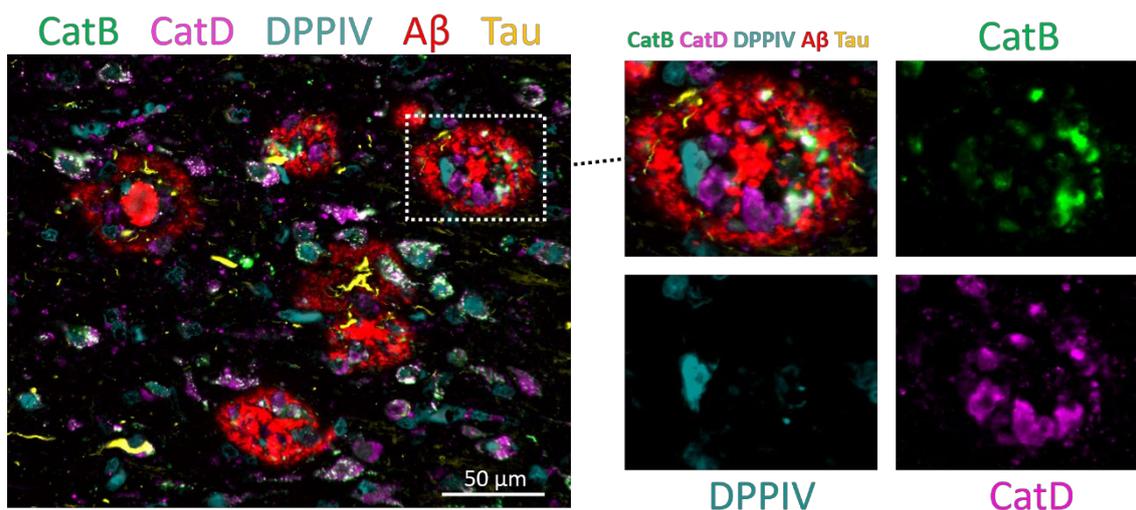


図3. アルツハイマー病患者脳内でのカテプシンやジペプチジルペプチダーゼの異常発現 (右側の拡大図で示しているのは、赤色の A β コア (中心核) の周囲に、CatB (緑色) や DPP-IV (シアンブルー色)、CatD (紫色) が通常とは異なる形で存在する様子である。タウ蓄積 (黄色) もその近傍に存在することが分かる)

(研究成果から考えられること)

本研究から推測されることとして、まず病初期には全長型 A β 42 が蓄積しますが、そのことは神経機能はその蓄積開始に関与すること。一方で病気の進行とともに断片型 A β 42 が辺縁系を中心に蓄積していきませんが、カテプシンやジペプチジルペプチダーゼが最初に蓄積した全長型 A β 42 の断端 (N 末端ならびに C 末端) に対する修飾分解を行うとともに神経細胞死にも寄与する可能性があると考えられます。

(今後の研究方針)

本研究結果は、あくまで患者脳内で認められた相関性であり、直接因果関係を示すようなデータではないため、今後はさらにそれらの因果関係 (カテプシンやジペプチジルペプチダーゼが脳内でどのように全長型 A β 42 の修飾分解や神経細胞死に寄与するか等) を証明するための実験などを行い、研究をすすめていく予定です。カテプシンやジペプチジルペプチダーゼが神経細胞死に寄与するのであれば、これら分解酵素を阻害する薬剤が、アルツハイマー病の新しい治療薬になり得ます。また今回の分解酵素に加えて断



5. ELISA：特定のタンパク含有量を発色の度合いで評価する生化学的手法の一つ。酵素反応により発色する酵素をあらかじめ付与した特異抗体を用いる。特異抗体と特定のたんぱく質との反応を発色によって検知する。
6. 相関係数：2種類のデータ間にある関係の強弱を測る指標。1に近いほど関係が強い。
7. 蛋白分解酵素：蛋白質を切り分けて、小さくしたり、片付けるための酵素であり、体内には様々な蛋白分解酵素が存在する。
8. カテプシン：蛋白分解酵素の一種。多くはリソソームという細胞内器官に存在する。
9. ジペプチジルペプチダーゼ：蛋白分解酵素の一種。蛋白質末端2アミノ酸を分解する。本研究で着目しているジペプチジルペプチダーゼ IV（DPP-4）は糖代謝に関連し、その阻害剤は糖尿病治療薬として使用されている。
10. 病理組織染色：疾病を解剖学的・組織形態学的に研究する手法。

（発表論文）

Mitsuru Shinohara, Ghupurjan Gheni, Kaori Kawai, Maho Morishima, Shigeo Murayama, Yuko Saito, Guojun Bu, Naoyuki Sato. Coordinated Regional Association of Cathepsins and Dipeptidyl Peptidases with N-truncated Abeta42, Abeta40, and Tau in Alzheimer's Brain. *Acta Neuropathologica Communications*, Volume 14, article number 31, (2026), doi: 10.1186/s40478-025-02146-1.

【リリースの内容に関するお問い合わせ】

<この研究に関すること>

国立長寿医療研究センター研究所 認知症先進医療開発センター

分子基盤研究部 副部長 篠原 充

電話 0562-46-2311（代表） E-mail shinohara (at-mark) ncgg.go.jp

※（at-markを「@」に置き換えてください）

<報道に関すること>

国立長寿医療研究センター総務部総務課 総務係長（広報担当）

〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地

電話 0562(46)2311（代表） E-mail webadmin@ncgg.go.jp