

第1章

認知症とは？

認知症と社会

加害者になることも

周囲のことを気にせず自分勝手な行動をする



- コンビニでお菓子を盗む(衝動的)
- 自動車事故を起こして逃げ去る
- 公的な場所で、家族に、性的逸脱行為をする
- 家族に暴力をふるう



被害者になることも

経験記憶、知識の消失

- 踏切事故(道に迷う)
- 詐欺、悪徳商法



認知症と社会生活

加害者 ⇨ 大脳運動系の機能障害

周囲のことを気にせず自分勝手な行動をする

- コンビニでお菓子を盗む(衝動的)
- 自動車事故を起こして走って逃げ去る
- 公的な場所や家族に性的逸脱行為をする
- 家族に暴力をふるう



被害者 ⇨ 大脳辺縁系、知覚系の機能障害

経験記憶、知識の消失

- 踏切事故(道に迷う)
- 詐欺、悪徳商法



認知症と社会生活

いつの間にか徐々に進行している

- 年のせいだと思いつつ

家族、周囲が気づかない!

- 本来の姿を知らない
他は正常に見えるので...

認知症の定義

慢性あるいは進行性の脳疾患によって生じ、記憶、思考、見当識、理解、計算、学習、言語、判断等**多数の高次機能の障害**からなる症候群。

ICD10

G1. 以下の各項目を示す証拠が存在する。

1) 記憶力の低下

新しい事象に関する著しい記憶力の減退。重症の例では過去に学習した情報の想起も障害され、記憶力の低下は客観的に確認されるべきである。

2) 認知能力の低下

判断と思考に関する能力の低下や情報処理全般の悪化であり、従来の遂行能力水準からの低下を確認する。

1), 2) により、日常生活動作や遂行能力に支障をきたす。

G2. 周囲に対する認識(すなわち、意識混濁がないこと)が、基準 G1 の症状をはっきりと証明するのに十分な期間、保たれていること、せん妄のエピソードが重なっている場合には認知症の診断は保留。

G3. 次の1項目以上を認める。

- 1) 情緒易変性
- 2) 易刺激性
- 3) 無感情
- 4) 社会的行動の粗雑化

G4. 基準 G1 の症状が明らかに6か月以上存在して確定診断される。

認知症 = 高次脳機能障害

認知症かどうかの判断

症候群の診断: 定義上は**認知機能検査の成績で決まる**

裁判等、責任能力を問う場合には**詳細な認知機能検査**をする必要がある(簡易検査だけで判断してはいけない)

認知症のタイプ(原因)によって成績の内容は異なる(合計点だけで判断するのは危険)

➡ 認知症=記憶の障害だけではない。

- アルツハイマー病=記憶障害が中心
- 前頭側頭型認知症=人格障害が中心(記憶力は比較的保たれる)

画像検査、採血検査などは認知症の原因(タイプ)を探るために必要

改訂 長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)

(検査日: 年 月 日) (検査者:)

氏名: _____ 生年月日: 年 月 日 年齢: _____ 歳

性別: 男 / 女 教育年数(年数で記入): _____ 年 検査場所: _____

DSHS: _____ (備考)

| | | | |
|------|--|----------------|------|
| 1 | おぼえはいつですか? (2年までの経過は正解) | 0 | 1 |
| 2 | 今日何月何年の何月何日ですか? 両問は正解ですか? (何月何日、曜日指定でなければ正解と見做す) | 年 月 日 0 1 1 | 0 1 |
| 3 | 私たちがいるところはどこですか? (自覚的にいえる地名、移動先を家ですか? 施設ですか? のなかから正しい選択をすれば正解) | 地名 0 1 | 見当識 |
| 4 | これから行う3つの作業を行ってみてください。あとでまた聞きますのでよく覚えておいてください。 (以下の系列の①だけ1つずつ、採用した系列に○印をつけておく) ① ぬい ② ぬい ③ ぬい ④ ぬい ⑤ ぬい ⑥ ぬい ⑦ ぬい ⑧ ぬい ⑨ ぬい ⑩ ぬい | 0 1 | 配銘力 |
| 5 | 100から5を連続して引いてください。(100)は5、そのあとの数字(95)は5を引くことと等しい。最初の答えが不正解の場合、打つち思ってください) | 0 1 | 作業記憶 |
| 6 | 私たちがこれから言う数字を聞きながら読んでください。停まるまで全部を音読して読んでください。正確に読んでください。行も思ってください) | 0 1 | 遅延再生 |
| 7 | 先ほど覚えてもらった言葉をもう一度読んでください。 (自覚的に訂正があれば正解と見做す。もし訂正がない場合は下のヒントをみながら読んでください) ① ぬい ② ぬい ③ ぬい ④ ぬい ⑤ ぬい ⑥ ぬい ⑦ ぬい ⑧ ぬい ⑨ ぬい ⑩ ぬい | 0 1 2 | 遅延再生 |
| 8 | これから3つの単語を見ます。それぞれを覚えるためのヒントがあったら教えてください。 物、線、タコ、ペン、練習など必ず指し示す無関係なもの) | 0 1 2 | 配銘力 |
| 9 | 知っている単語の数をできるだけ多く書いてください。 さい、宿えた野果の名前を右欄に記入する。途中で、 詰まり、約10分間待ってもない場合はここで打ち止めてください。0=0分0点、1=1分、2=2分、3=3分、4=4分、5=5分、6=6分、7=7分、8=8分、9=9分、10=10分 | 0 1 2 | 語想起 |
| 合計得点 | | | |

Mini-Mental State Examination (MMSE)

検査日: 200 年 月 日 曜日 検査者: _____

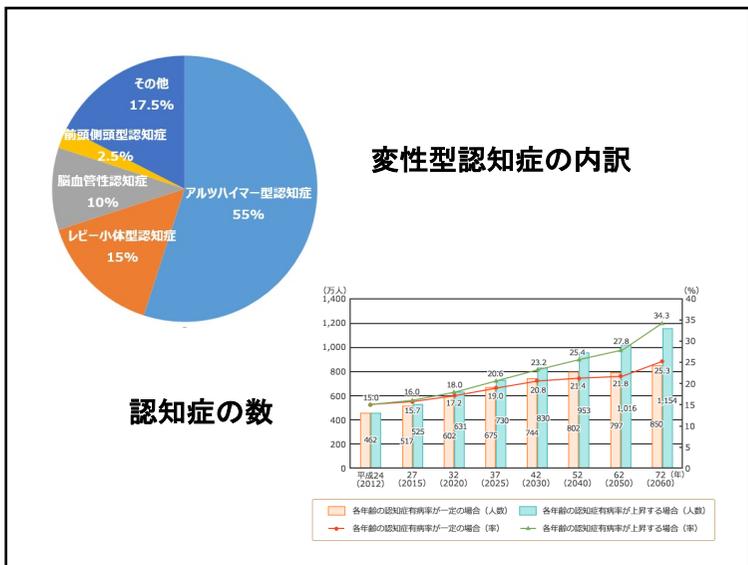
性別: _____ 男 / 女 生年月日: 年 月 日 歳

プロフィールは事前に記入します。 検査者: _____

| 質問と注意 | 得点 | 備考 |
|--|-------|------|
| 1) (5点) 今日は何月何日ですか? (2年までの経過は正解) | 0 1 | |
| 2) (5点) 今日は何時ですか? (何月何日、曜日指定でなければ正解と見做す) | 0 1 | |
| 3) (5点) 私たちがいるところはどこですか? (自覚的にいえる地名、移動先を家ですか? 施設ですか? のなかから正しい選択をすれば正解) | 0 1 | 見当識 |
| 4) (5点) これから行う3つの作業を行ってみてください。あとでまた聞きますのでよく覚えておいてください。 (以下の系列の①だけ1つずつ、採用した系列に○印をつけておく) ① ぬい ② ぬい ③ ぬい ④ ぬい ⑤ ぬい ⑥ ぬい ⑦ ぬい ⑧ ぬい ⑨ ぬい ⑩ ぬい | 0 1 | 配銘力 |
| 5) (5点) 100から5を連続して引いてください。(100)は5、そのあとの数字(95)は5を引くことと等しい。最初の答えが不正解の場合、打つち思ってください) | 0 1 | 作業記憶 |
| 6) (5点) 私たちがこれから言う数字を聞きながら読んでください。停まるまで全部を音読して読んでください。正確に読んでください。行も思ってください) | 0 1 | 遅延再生 |
| 7) (5点) 先ほど覚えてもらった言葉をもう一度読んでください。 (自覚的に訂正があれば正解と見做す。もし訂正がない場合は下のヒントをみながら読んでください) ① ぬい ② ぬい ③ ぬい ④ ぬい ⑤ ぬい ⑥ ぬい ⑦ ぬい ⑧ ぬい ⑨ ぬい ⑩ ぬい | 0 1 | 遅延再生 |
| 8) (5点) これから3つの単語を見ます。それぞれを覚えるためのヒントがあったら教えてください。 物、線、タコ、ペン、練習など必ず指し示す無関係なもの) | 0 1 2 | 配銘力 |
| 9) (5点) 知っている単語の数をできるだけ多く書いてください。 さい、宿えた野果の名前を右欄に記入する。途中で、 詰まり、約10分間待ってもない場合はここで打ち止めてください。0=0分0点、1=1分、2=2分、3=3分、4=4分、5=5分、6=6分、7=7分、8=8分、9=9分、10=10分 | 0 1 2 | 語想起 |
| 合計得点 | | |

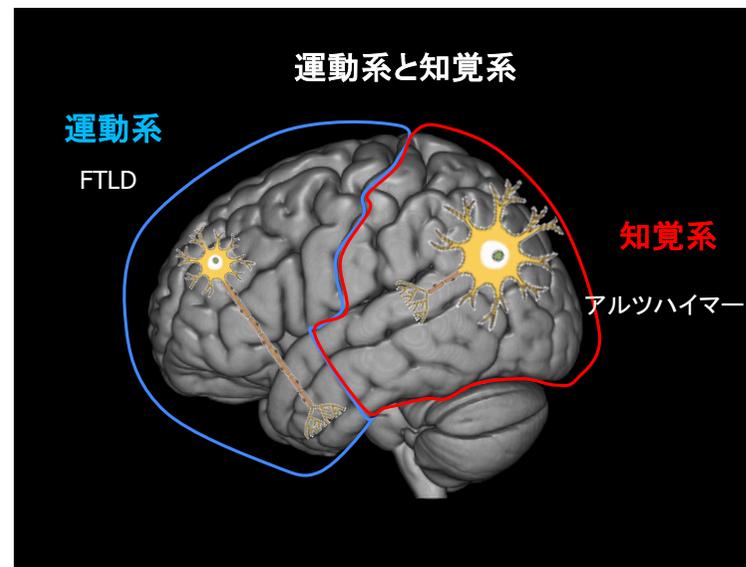
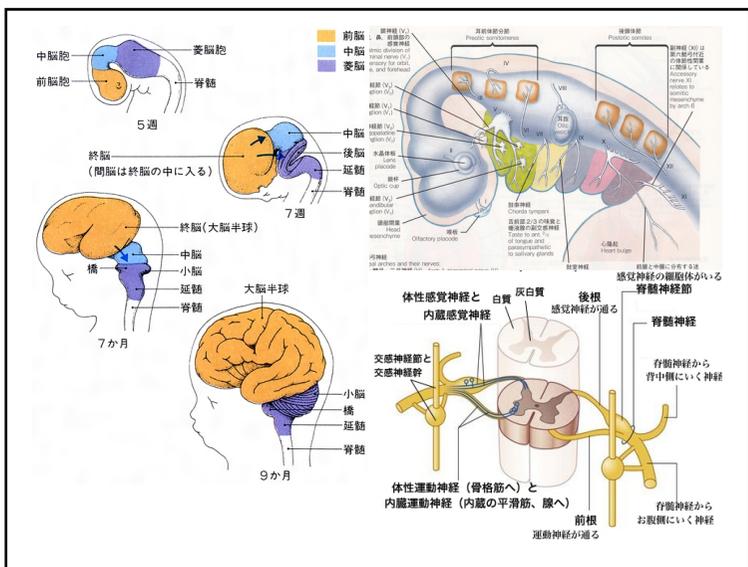
認知機能障害をきたす主な原因疾患

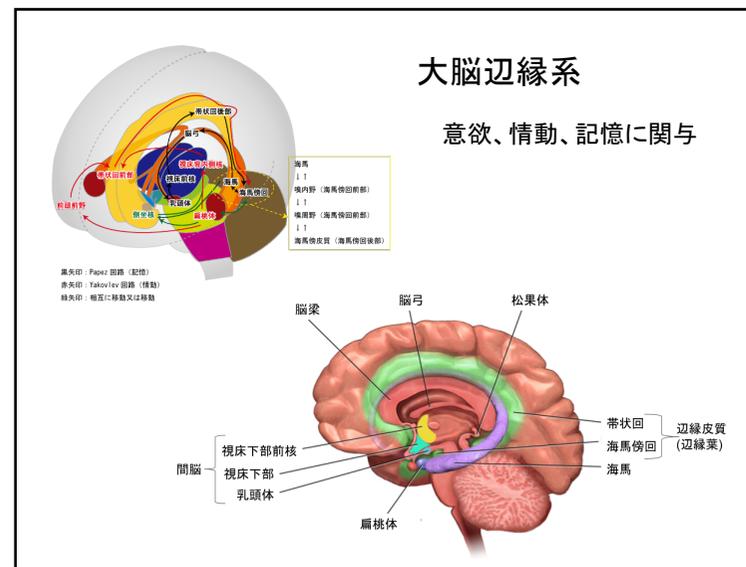
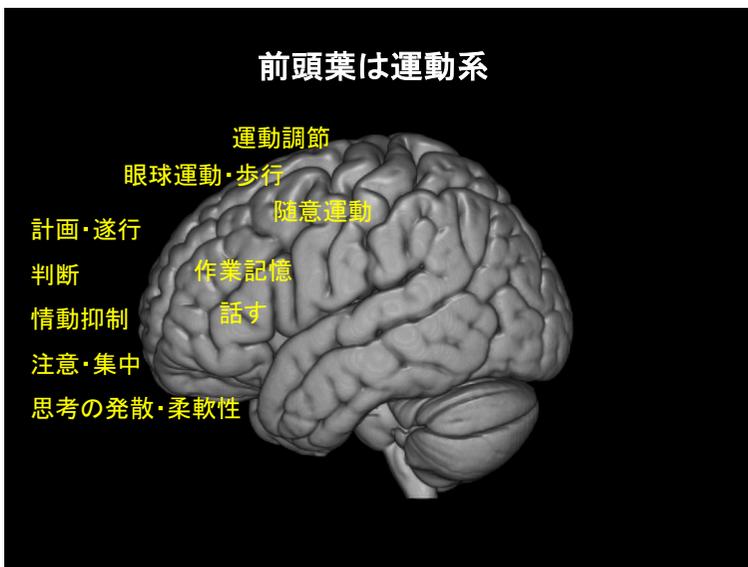
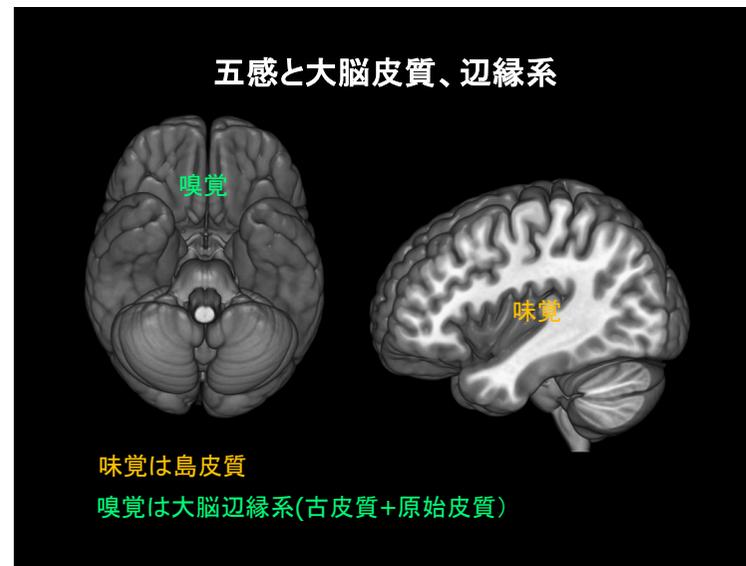
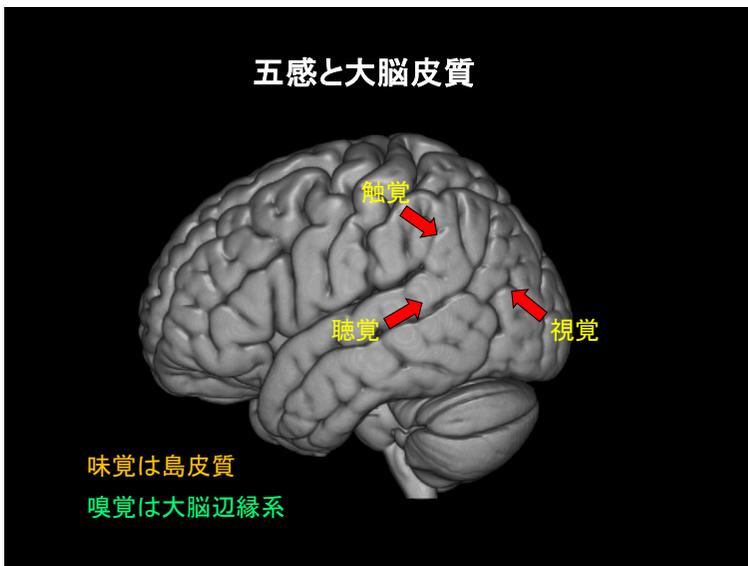
| | |
|----------------|--|
| 脳血管障害 (脳血管性痴呆) | 脳出血、脳梗塞など |
| 退行変性疾患 | アルツハイマー型痴呆、進行性核上性麻痺、パーキンソン病、びまん性レビー小体病、ピック病、ハンチントン舞踏病、ALS様症状を伴う痴呆、大脳皮質基底核変性症など |
| 内分泌・代謝性中毒性疾患 | 甲状腺機能低下症、下垂体機能低下症、ビタミンB12欠乏、ビタミンB1欠乏、ペラグラ、脳リポドーシス、ミトコンドリア脳筋症、肝性脳症、肺性脳症、透析脳症、低酸素症、低血糖症、アルコール脳症、薬物中毒など |
| 感染性疾患 | クロイツフェルト・ヤコブ病、亜急性硬化性全脳炎、進行性多巣性白質脳症、各種脳炎・髄膜炎、脳腫瘍、脳寄生虫、進行麻痺など |
| 腫瘍性疾患 | 脳腫瘍(原発性、続発性)、髄膜癌腫など |
| 外傷性疾患 | 慢性硬膜下血腫、頭部外傷後症、punchdrunk症候群など |
| その他 | 正常圧水頭症、てんかん、鬱病、多発性硬化症、神経ペーチェット、サルコイドーシス、シェーングレン症候群など |

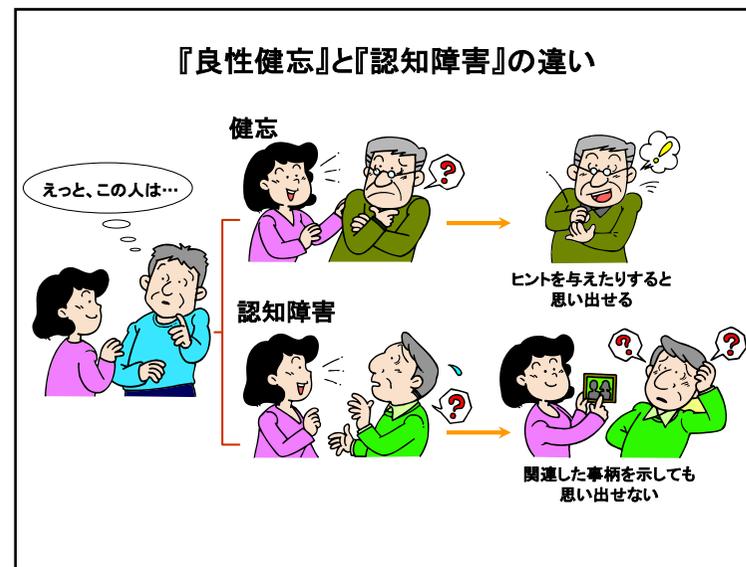
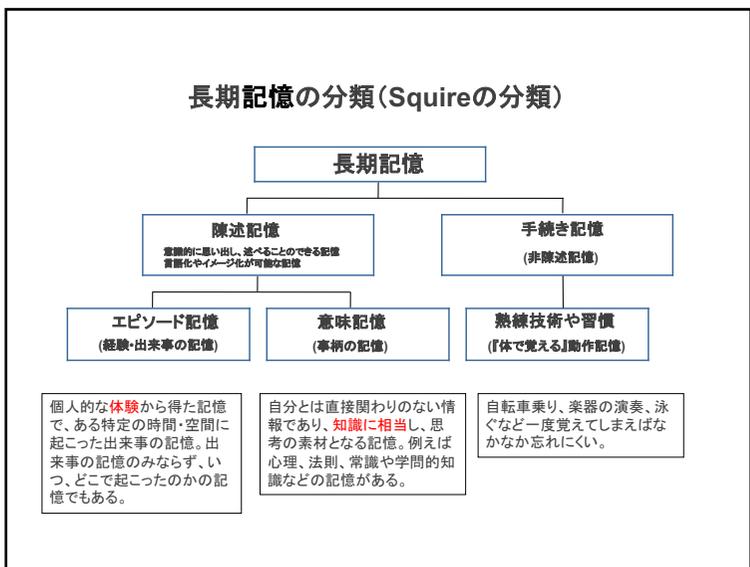
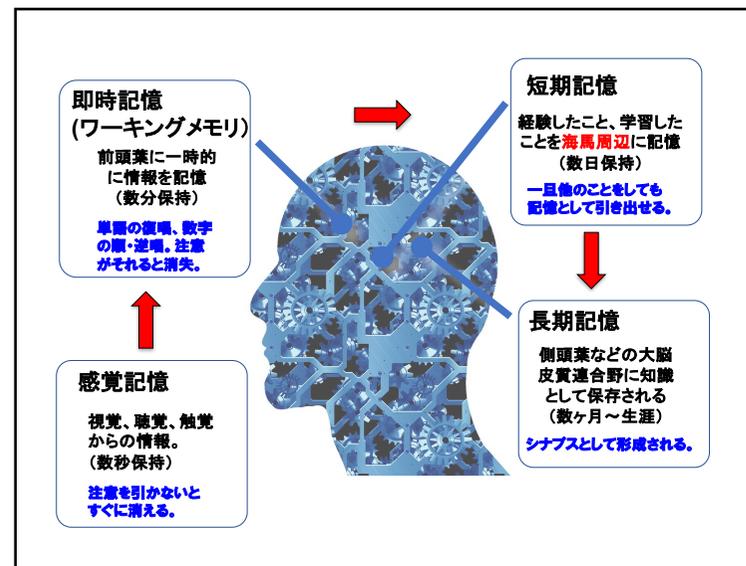
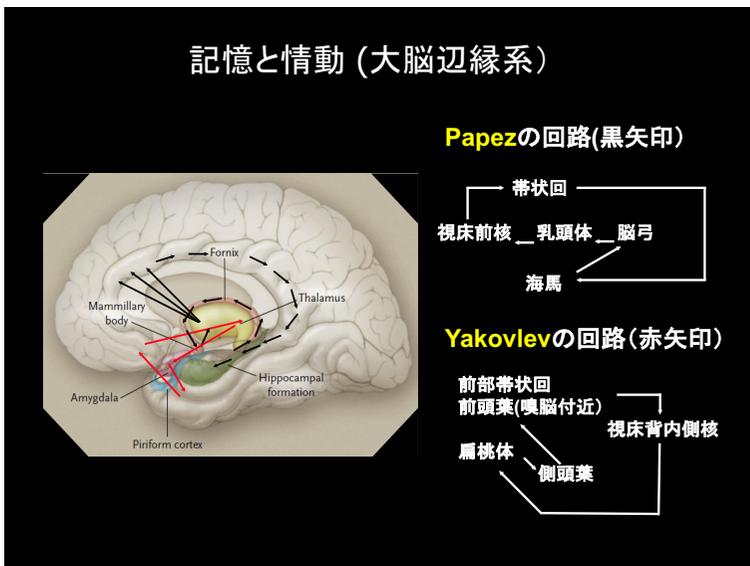


第2章

大脳皮質の機能







認知機能と脳の機能局在

記憶、情動 = 大脳辺縁系 (Papez, Yakovlev)

知識 = 大脳新皮質の**後半**(側頭葉、後頭葉、頭頂葉)

判断、計画・遂行 = 大脳新皮質の**前半**(前頭葉)

大脳辺縁系

知覚系

運動系

第3章

認知症の臨床像

変性型認知症の分類

| 病名 | 原因 | 症状 | FTLD分類 |
|----------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|
| アルツハイマー病 | アミロイドβ 3,4リピートタウ | | - |
| SD-NFT | 3,4リピートタウ | 高齢発症タウオパチー | - |
| ピック病 | 3リピートタウ | bvFTD | |
| 嗜銀顆粒性認知症 | 4リピートタウ | 高齢発症タウオパチー | FTLD-tau |
| 進行性核上性麻痺 | | パーキンソン病+認知症 | |
| 皮質基底核変性症 | | | |
| レビー小体型認知症 | α-シヌクレイン | | - |
| FTLD-nonMND | TDP-43 | FTLD (bvFTD, PNFA, SD) | FTLD-TDP (4 types) |
| FTLD-MND (ALS) | | ALS+bvFTD | |
| aFTLD-U, BIBD, NIFID | FUS | bvFTD, ALS+bvFTD | FTLD-FUS |

SD-NFT: senile dementia of the NFT type (神経原線維変化型老年期認知症), MND: motor neuron disease (運動ニューロン疾患), aFTLD-U: atypical FTLD with ubiquitin-positive inclusions, BIBD: basophilic body disease (好塩基性封入体病), NIFID: neuronal intermediate filament inclusion disease (神経細胞性中間径フィラメント封入体病)

アルツハイマー病の2要素

老人斑 (アミロイドβ)

Bielschowsky's stain Bodian's stain 大脳皮質の老人斑

アミロイドβは神経のネットワークを傷害する
アミロイドβ (Bielschowsky)と神経突起の集簇 (Bodian)

萎縮よりも代謝の低下として捉えやすい

神経原線維変化 (タウ病変)

Gallyas-Braak's stain

アミロイドβは必ずしもタウの変性を起こすとは限らない
多くの非痴呆老人でAβがたたくさん沈着していましたが、神経原線維を構成するタウは蓄積していませんでした。
神経原線維変化は観察されるが老人斑がない場合、または逆に老人斑が観察されるのに神経原線維変化が観察されない場合が存在している。
APP、プレセニン両方の遺伝子異常を持つTgマウスではAβ沈着、すなわち老人斑を作ることには成功しましたが、神経原線維変化はできませんでした。
タウTgマウスと、APP-Tgマウスを掛け合わせて、タウ、APP両方の遺伝子異常を持つTgマウスを作ると、今度はAPPの異常によりAβ沈着が起こる大脳にも神経原線維変化がでるようになります。

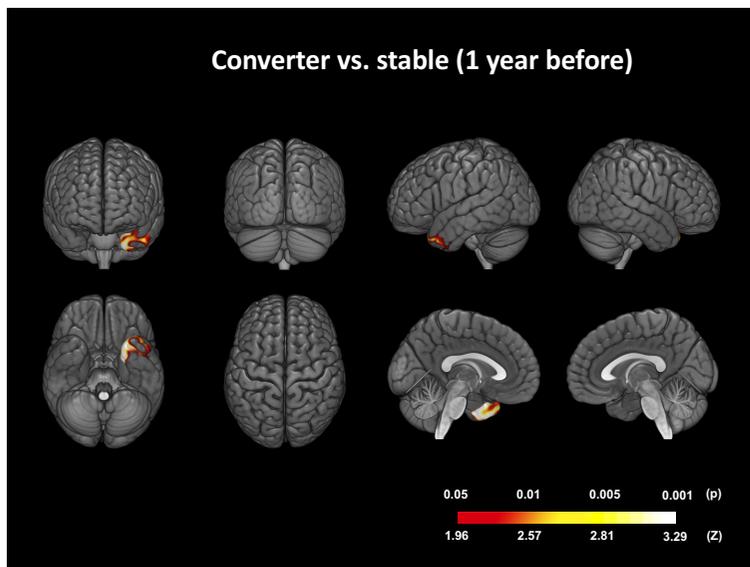
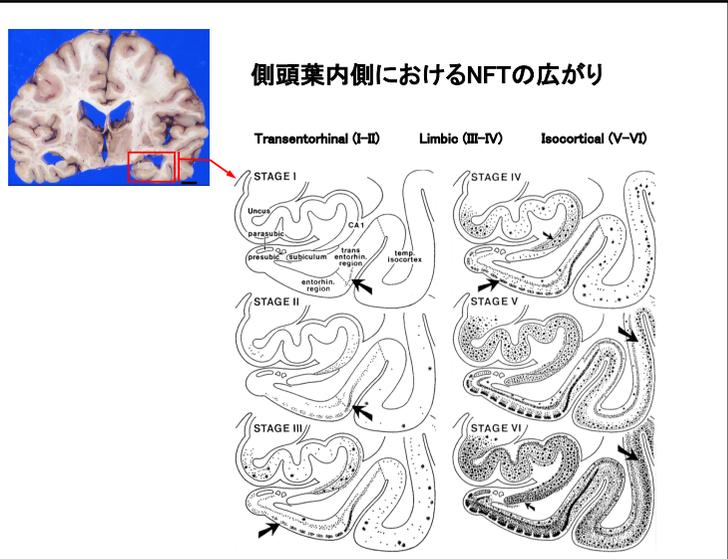
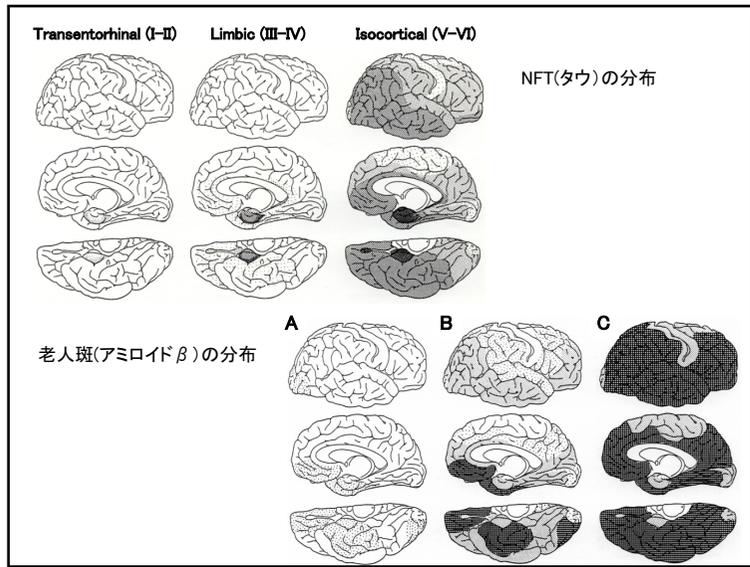
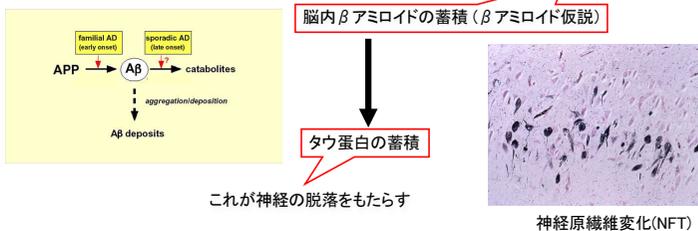
NFTは脳萎縮として捉えやすい

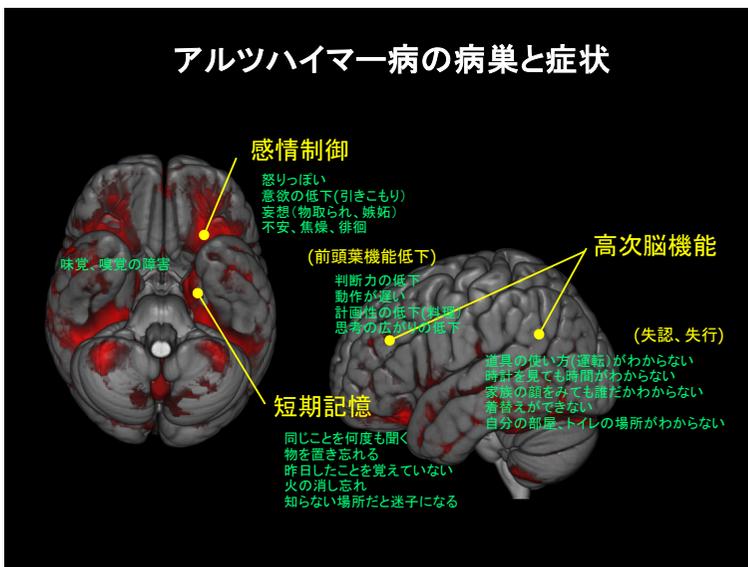
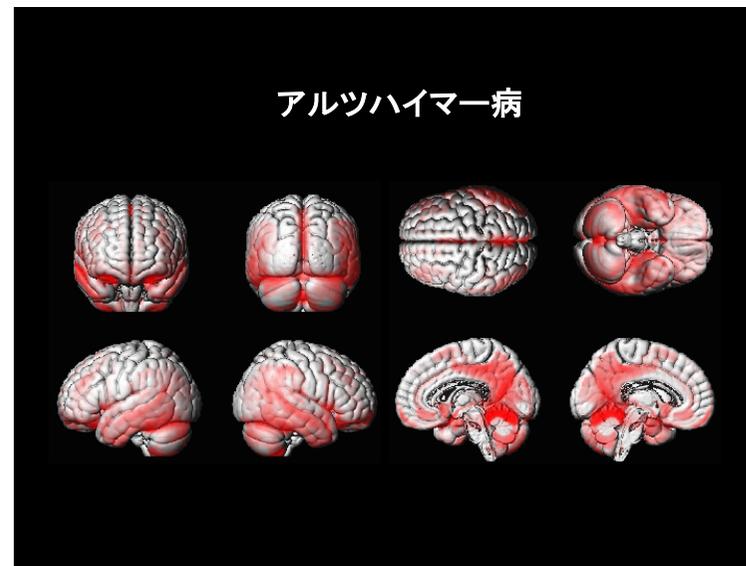
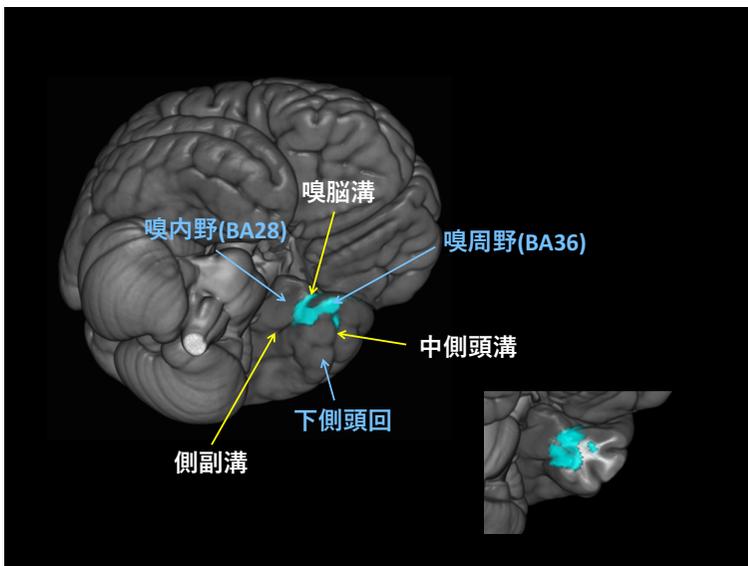
アルツハイマー病の原因

β アミロイド蛋白の蓄積(老人斑)

タウ蛋白の蓄積(神経原纖維変化)

必ずしも認知症にならない





ADと紛らわしいタウオパチー

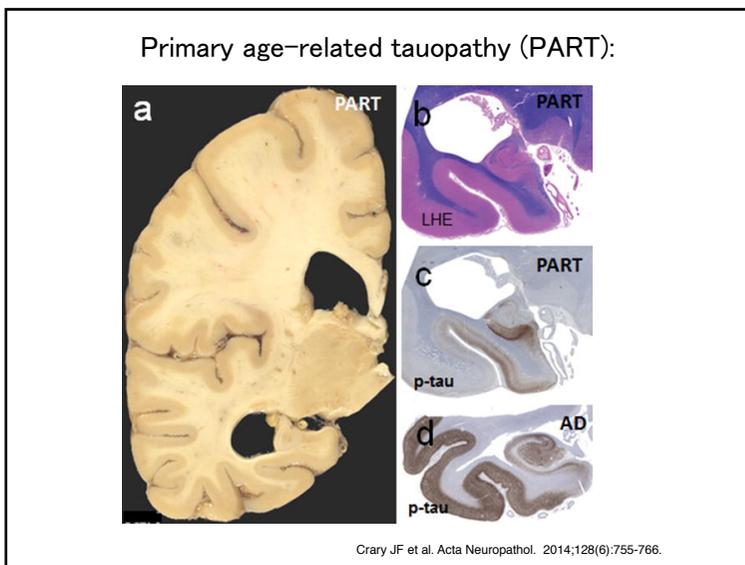
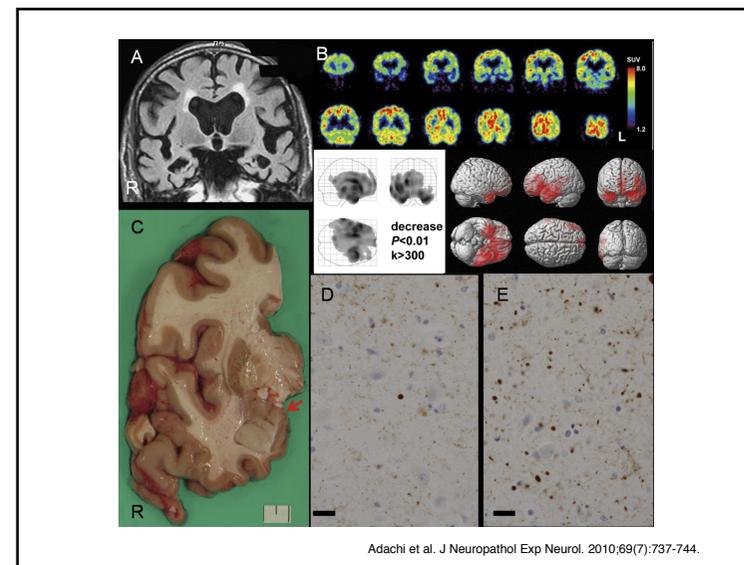
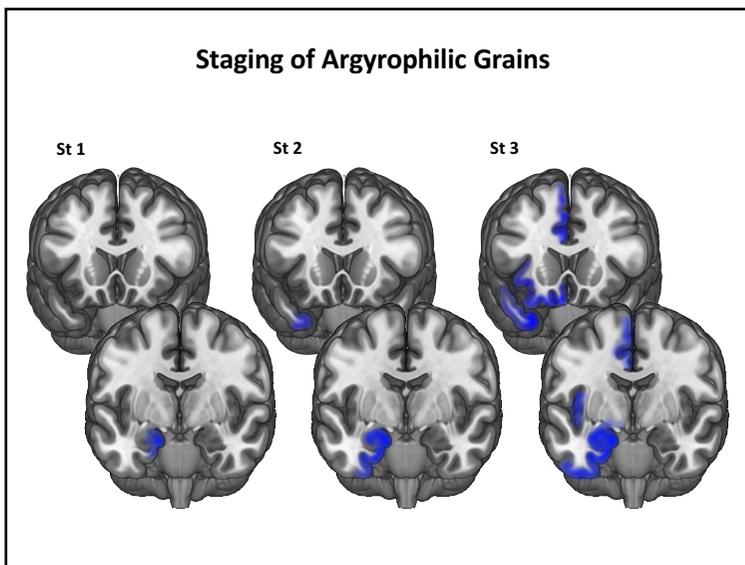
嗜銀顆粒性認知症(AGD)

画像検査ではAD、症状はFTD 4Rタウ

神経原線維変化型老年期認知症(SD-NFT)、(PART)

画像検査ではAD、超高齢者で進行もゆるやか

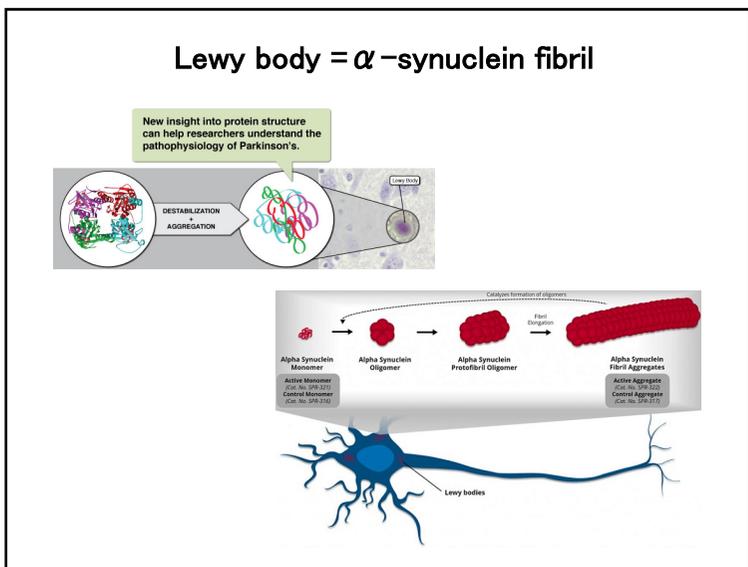
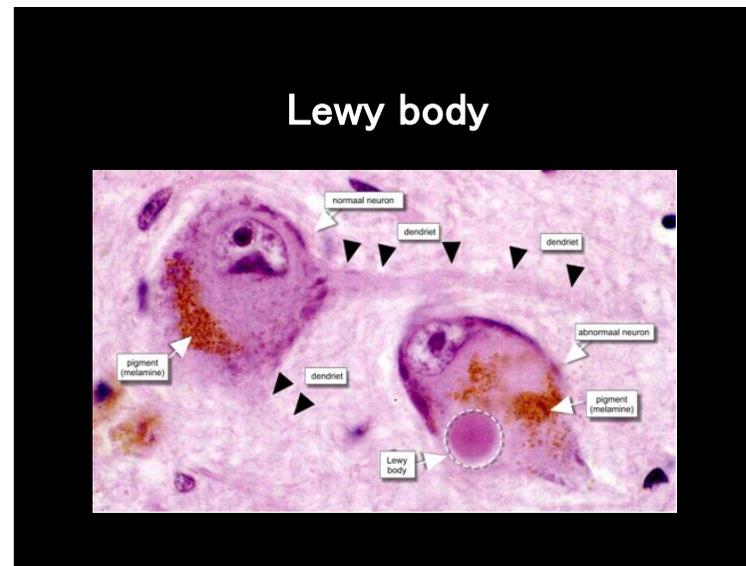
3R、4Rタウ



変性型認知症の分類

| 病名 | 原因 | 症状 | FTLD分類 |
|----------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| アルツハイマー病 | アミロイドβ 3,4リピートタウ | | - |
| SD-NFT | 3,4リピートタウ | 高齢発症タウオパチー | - |
| ピック病 | 3リピートタウ | bvFTD | FTLD-tau |
| 嗜銀顆粒性認知症 | 4リピートタウ | 高齢発症タウオパチー | |
| 進行性核上性麻痺 | | パーキンソン病+認知症 | - |
| 皮質基底核変性症 | | | |
| レビー小体型認知症 | α-シヌクレイン | | - |
| FTLD-nonMND | TDP-43 | FTLD (bvFTD、PNFA、SD) | FTLD-TDP (4 types) |
| FTLD-MND (ALS) | | ALS+bvFTD | |
| aFTLD-U, BIBD, NIFID | FUS | bvFTD、ALS+bvFTD | FTLD-FUS |

SD-NFT: senile dementia of the NFT type (神経原線維変化型老年期認知症)、MND: motor neuron disease (運動ニューロン疾患)、
aFTLD-U: atypical FTLD with ubiquitin-positive inclusion、BIBD: basophilic body disease (好塩基性封入体病)、NIFID: neuronal
intermediate filament inclusion disease (神経細胞性中間径フィラメント封入体病)



パーキンソン病

- 振戦：安静時振戦(手のふるえ)
丸薬丸め様
- 固縮：筋緊張の亢進
歯車-鉛管様
- 無動：暴動，運動，すくみ足
- 仮面様顔貌：無表情
- 姿勢反射障害：小刻み歩行
前屈姿勢
突進現象
- 自律神経障害：便秘
起立性低血圧
発汗異常

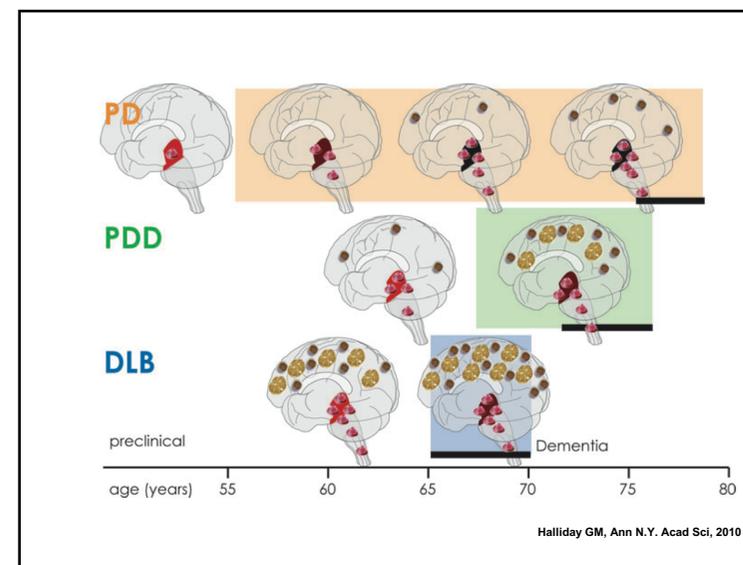
黒質

DLB & PDD

- DLB: dementia with Lewy bodies
- DLBD: diffuse Lewy body disease
- PDD: Parkinson disease with dementia

Lewy body disease
(LBD)

PDの30~50%が認知症になる。
PDDはパーキンソン病の発症が少なくとも1年以上前から先行 “1年ルール”
本質はDLB=PDD (表現型のバリエーション)



Lewy body disease

- Brainstem-predominant (PD)
- Limbic(transitional)
- Diffuse neocortical

| Category of Lewy body type pathology | Alzheimer type pathology | | |
|---|--------------------------|--------------------|------------------|
| | Braak stage 0-II | Braak stage III-IV | Braak stage V-VI |
| Brainstem predominant | Low | Low | Low |
| Limbic transitional | High | Intermediate | Low |
| Diffuse neocortical | High | High | Intermediate |

レビー小体型認知症の特徴

- パーキンソン病を伴う認知症
- 平均発症年齢は60歳、約10年で死亡
- 大脳皮質や海馬の萎縮は軽度
- 注意や明晰性の変動が中核
MMSEは比較的高い値
視覚性の幻視(具体的)
レム睡眠行動障害(大声、配偶者を殴る)
- 向精神病薬でパーキンソニズム悪化、意識障害をきたしやすい

レビー小体病の認知機能低下の特徴

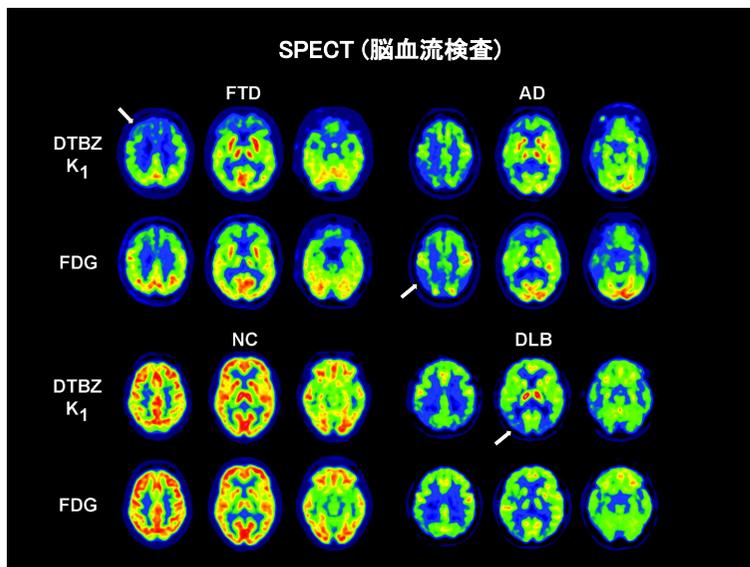
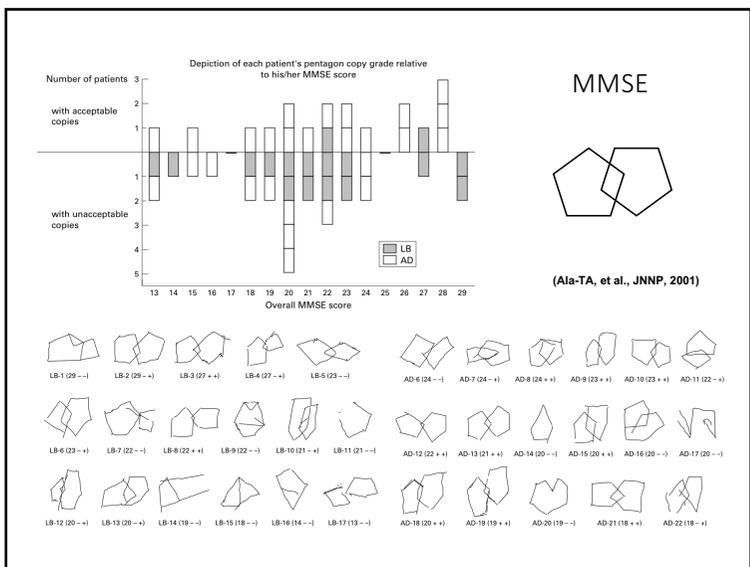
- 記銘力低下より記憶の再生障害が目立つ(海馬ではなくて**前頭葉由来の記憶障害**)
- 認知機能の低下は、**注意障害、構成障害、視空間障害などの前頭葉、頭頂-後頭葉の機能障害**。問題解決能力の低下も目立つ
- 認知機能に顕著な変動がある
- 初期にはうつ病と誤診されることが多い

WMSR

| 訂版>> | 言語性記憶 | 指標 | 71* |
|------|-------------------|----|------|
| | 28 | 指標 | 71* |
| | 視覚性記憶 | 指標 | 54* |
| | 30 | 指標 | 54* |
| | 一般的記憶 | 指標 | 60* |
| | 58 | 指標 | 60* |
| | 注意・集中度 | 指標 | 92 |
| | 56 | 指標 | 92 |
| | 遅延再生 | 指標 | >50* |
| | 15 | 指標 | >50* |
| | (平均=100, LSD=±15) | | |

| 訂版>> | 言語性記憶 | 指標 | 62* |
|------|-------------------|----|-----|
| | 11 | 指標 | 62* |
| | 視覚性記憶 | 指標 | 59* |
| | 26 | 指標 | 59* |
| | 一般的記憶 | 指標 | 59* |
| | 37 | 指標 | 59* |
| | 注意・集中度 | 指標 | 89 |
| | 50 | 指標 | 89 |
| | 遅延再生 | 指標 | 53* |
| | 6 | 指標 | 53* |
| | (平均=100, LSD=±15) | | |

| 訂版>> | 言語性記憶 | 指標 | 71* |
|------|-------------------|----|------|
| | 20 | 指標 | 71* |
| | 視覚性記憶 | 指標 | <50* |
| | 20 | 指標 | <50* |
| | 一般的記憶 | 指標 | 61* |
| | 40 | 指標 | 61* |
| | 注意・集中度 | 指標 | 55* |
| | 24 | 指標 | 55* |
| | 遅延再生 | 指標 | 64* |
| | 19 | 指標 | 64* |
| | (平均=100, LSD=±15) | | |



DLBの幻視、錯視、妄想

- 典型的な幻視は、人物、小動物、虫が多い
「ベッドの脇に孫が座っていた」
「虫(蛇)が壁を這っていた」
- 錯視
カーテンが洋服や人に見える
- 妄想
「(既に死亡している)親戚が部屋にいた」

- ❖ 幻視であることをある程度自覚していることが多い
- ❖ 夕方や夜間など覚醒レベルが低下しているときが多い

パーキンソニズムをきたす変性疾患

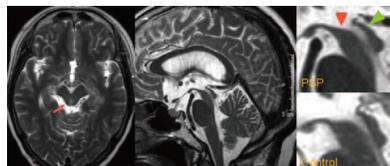
| | | 病理 | パーキンソン 症状 | MIBG (H/M) | DAT scan | MRI |
|-----|---------------------|----------------|--------------|---------------|-------------|---|
| PD | パーキンソン病 | Lewy | ++ | ↓↓ | ↓↓ | 異常なし |
| DLB | レビー小体型認知症 | Lewy | ++ | ↓↓ | ↓↓ | 側頭葉内側の萎縮 |
| MSA | C:オリブ橋小脳萎縮症 | 小脳型 | + | ⇔ ↓ | ↓↓ | 小脳萎縮 hot cross bun sign 被殻外側辺縁のT2 high |
| | P:線状体黒質変性症 | PD型 | ++ | | | |
| | Shy-Drager syndrome | 自律神経 | + | | | |
| PSP | 進行性核上性麻痺 | 4R-tau | + | ⇔ | ↓↓ | humming bird sign |
| CBD | 大脳皮質基底核変性症 | 4R-tau | + | ⇔ | ↓↓ | 前頭-頭頂萎縮(非 対称) |
| AD | アルツハイマー病 | Aβ 3,4R-tau | - | ⇔ | ⇔ | 側頭葉内側の萎縮 |

パーキンソニズムをきたす変性疾患

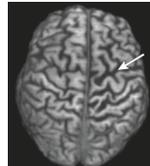
MSA



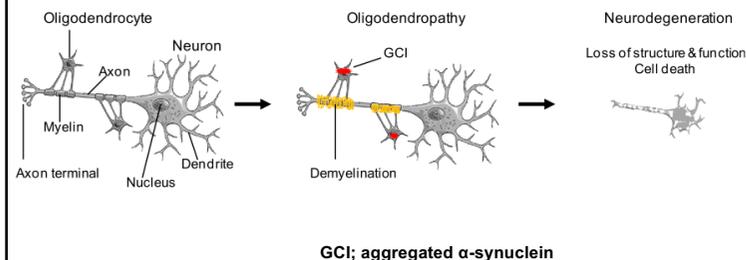
PSP



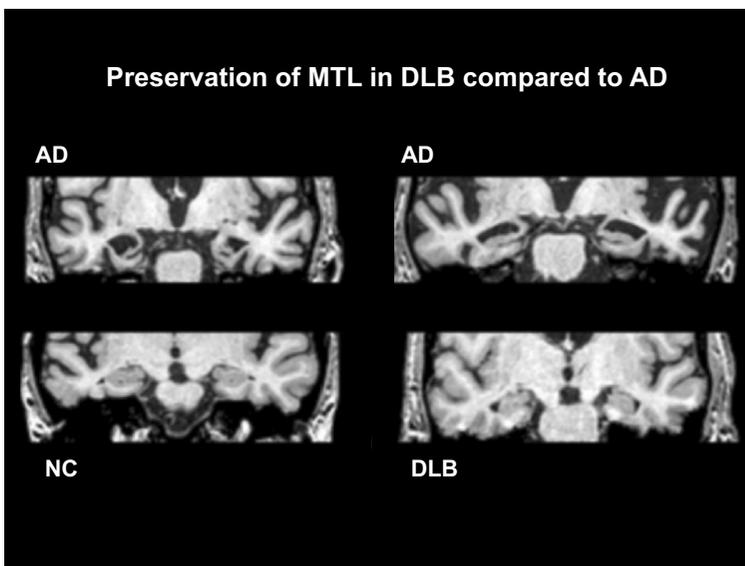
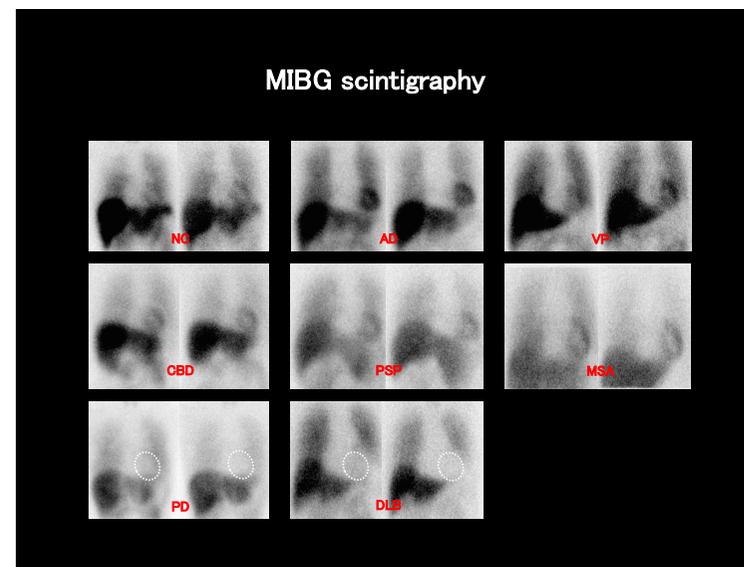
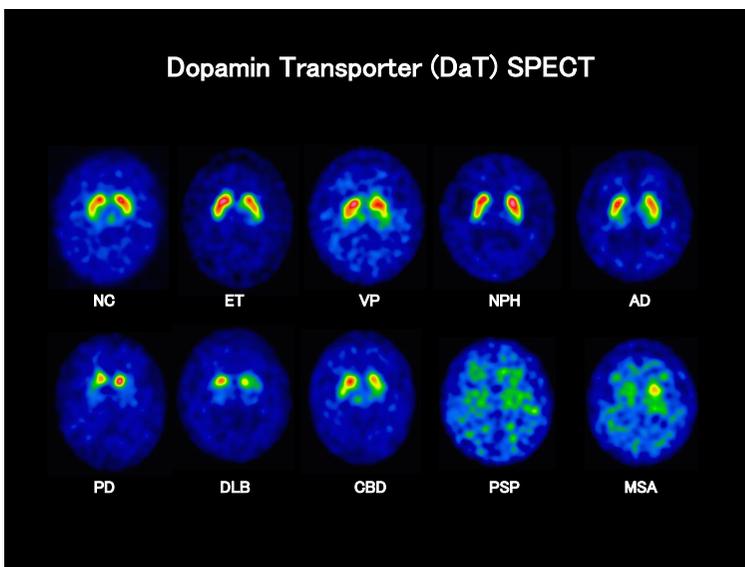
CBD



Oligodendrocyte dysfunction in MSA



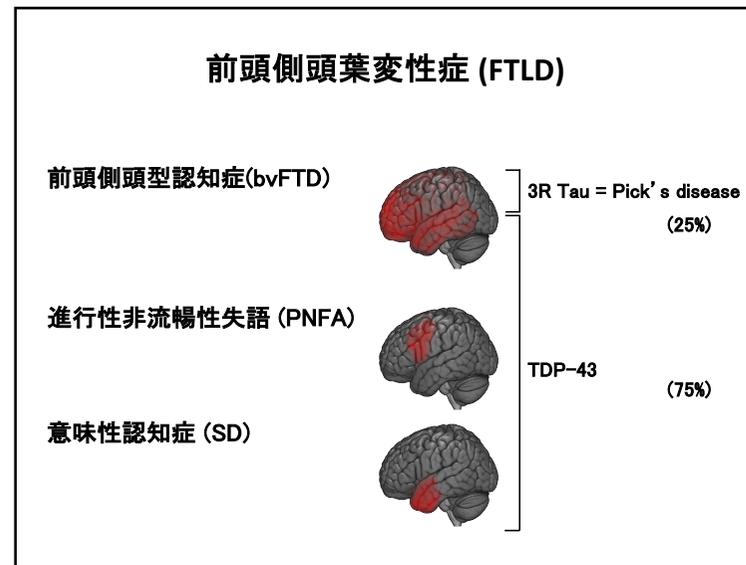
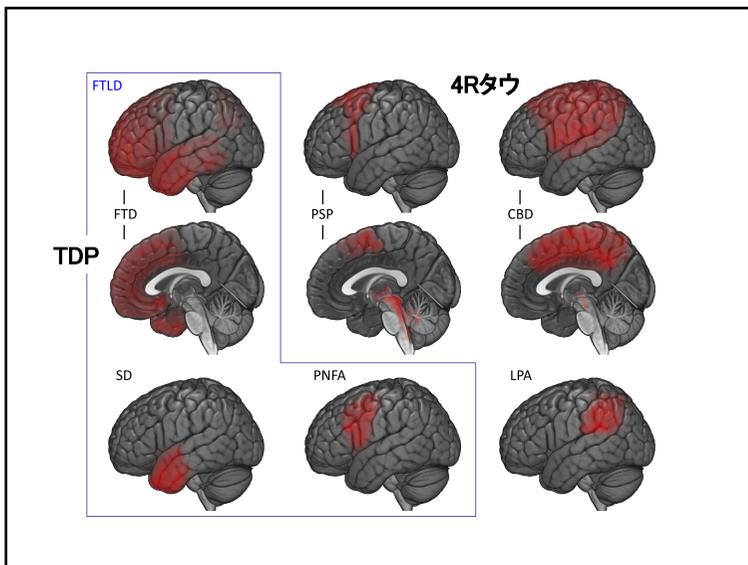
(Bleasel et al. Acta Neuropathol Comm, 2014)



変性型認知症の分類

| 病名 | 原因 | 症状 | FTLD分類 |
|----------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|
| アルツハイマー病 | アミロイドβ 3,4リピータウ | | - |
| SD-NFT | 3,4リピータウ | 高齢発症タウオパチー | - |
| ピック病 | 3リピータウ | bvFTD | FTLD-tau |
| 嗜銀顆粒性認知症 | 4リピータウ | 高齢発症タウオパチー | |
| 進行性核上性麻痺 皮質基底核変性症 | | パーキンソン病+認知症 | |
| レビー小体型認知症 | α-シヌクレイン | | - |
| FTLD-nonMND | TDP-43 | FTLD (bvFTD、PNFA、SD) | FTLD-TDP (4 types) |
| FTLD-MND (ALS) | | ALS+bvFTD | |
| aFTLD-U、BIBD、NIFID | FUS | bvFTD、ALS+bvFTD | FTLD-FUS |

SD-NFT: senile dementia of the NFT type (神経原線維変化型老年期認知症)、MND: motor neuron disease (運動ニューロン疾患)、
aFTLD-U: atypical FTLD with ubiquitin-positive inclusion、BIBD: basophilic body disease (好塩基性封入体病)、NIFID: neuronal intermediate filament inclusion disease (神経細胞性中間径フィラメント封入体病)



前頭側頭型認知症(bvFTD)の症状

無欲・無為型
apathetic

無気力
情意鈍麻(無関心)
自発性の低下
不潔(無頓着)
病識欠如
維持困難 易伝導性

常同型
stereotypic

常同行動
強迫的な行動、固執
強迫的音読
反復言語
思考の柔軟性の欠如
同じものを際限なく食べる
模倣行為

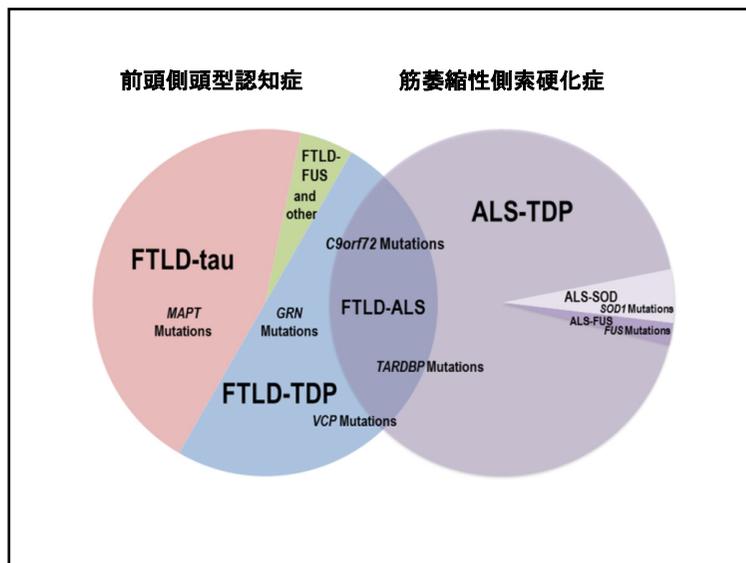
脱抑制型
disinhibited

無目的な過剰行動
反社会的な行動
自己行動の統制障害
衝動・逸脱行動
易刺激性(怒りっぽい)
共感欠如
立ち去り行動

| 国際分類 | Sempathu分類 | Meakenzie分類 | 主な臨床病型 | 皮質病理 主なTDP-43陽性構造 | 遺伝子異常 |
|------|------------|-------------|---------------------|-----------------------|-------------------|
| A | Type 3 | Type 1 | PNFA, bvFTD | NCI, short DN, 2層優位 | GRN |
| B | Type 2 | Type 3 | MND with FTD, bvFTD | NCI, 全層 | TARDBP C9orf72 |
| C | Type 1 | Type 2 | SD, PNFA, bvFTD | long DN, 2層優位 | |
| D | Type 4 | Type 4 | Familial IBMPFD | short DN, レンズ型NII, 全層 | VCP |

DN: dystrophic neurites, NCI: neuronal cytoplasmic inclusions

Rachel H Tan et al. Acta Neuropathol Commun. 2013



前頭側頭型認知症の特徴

本人が悪いのではない！

こういう病気



共感、同情の欠如（他者への無関心、攻撃的）
 礼節、行儀、マナーの欠如（万引き、迷惑行為）
 常同行動（時間に執着、一本調子、スケジュール通りの行動）

第4章

認知症の分子生物学

アミロイドβ

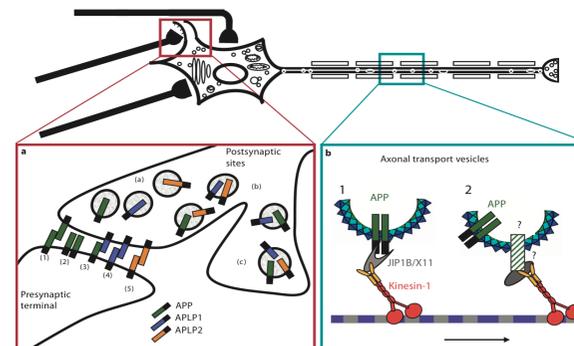
家族性アルツハイマー病の遺伝子

全アルツハイマー病患者の1%以下

- ◆アミロイド前駆体蛋白 (APP)
 - ◆プレセニン1 (PS1)
 - ◆プレセニン2 (PS2)
 - ◆アポリipoprotein (ApoE)
- } アミロイドβ 促進

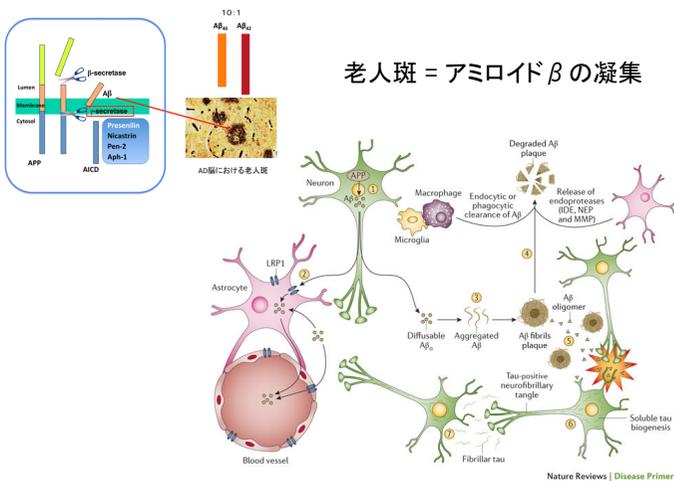
APP, PS1, PS2 は常染色体優性遺伝形式をとる家族性アルツハイマー病を引き起す。
ApoE ε 4 多型はアルツハイマー病の発症を促進し発症年齢を若年化する危険因子として働く。

Subcellular Trafficking of APP/APLPs



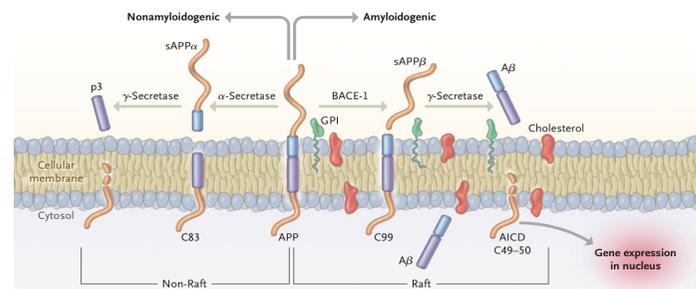
(Kins S. et al. Neurodegener Dis 2006)

老人斑 = アミロイドβ の凝集



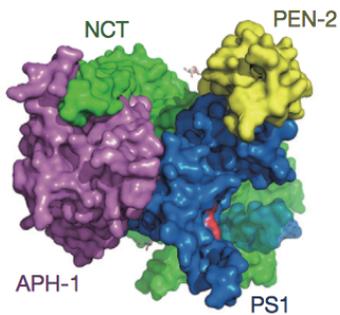
Nature Reviews | Disease Primers

アミロイド前駆体の生成機序



(Querfurth HW. et al. NEJM 2010)

γ-セクレターゼを構成する4つのサブユニット



(Xiao-chen Bai et al. Nature 2015)

Distribution of the missense, small insertion and deletion mutations in PS1

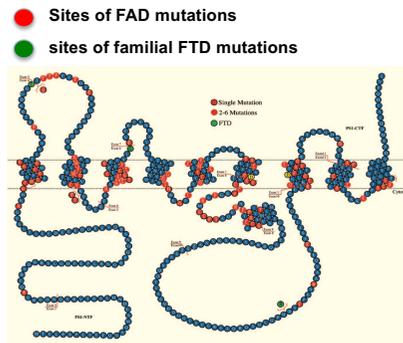
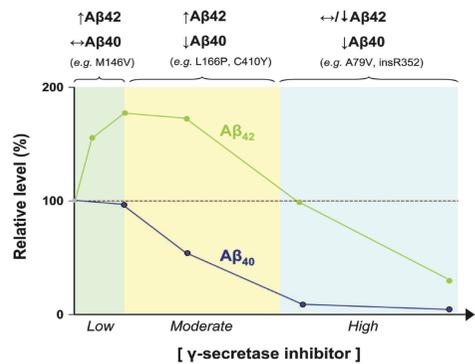


Table 1. Pathogenic PS mutations impair γ -secretase-dependent activities

| Presenilin | A β 40 | A β 42 | NICD | AICD | sef/2 |
|------------|--------------|--------------|------|------|-------|
| PS1 | | | | | |
| A79V | ↓ | ↓ | | | |
| M83L/M84 | | ↓ | | | ↓ |
| C25S | | | | | |
| Y115H | | | | | |
| N150D | | | | | |
| I143T | ↓ | | | | |
| M146L | ↓ | | | | |
| M146V | ↓ | | | | |
| H163R | ↓ | | | | |
| L166P | ↓ | | | | |
| L166R | ↓ | | | | |
| G206A | ↓ | | | | |
| G209V | ↓ | | | | |
| I229F | ↓ | | | | |
| A231V | ↓ | | | | |
| M233L | ↓ | | | | |
| M233T | ↓ | | | | |
| M233V | ↓ | | | | |
| F231I | ↓ | | | | |
| A246E | ↓ | | | | |
| P264L | ↓ | | | | |
| L286V | ↓ | | | | |
| K48F | ↓ | | | | |
| insR352* | ↓ | ↓ | | | |
| G384A | ↓ | | | | |
| L390V | ↓ | | | | |
| C410Y | ↓ | | | | |
| PS2 | | | | | |
| T122P | ↓ | | | | |
| N141I | ↓ | | | | |
| M219V | ↓ | | | | |
| M239R | ↓ | | | | |

(Shen J. et al. PNAS 2006)

γ-Secretase inhibitors mimic the effects of pathogenic PS mutations



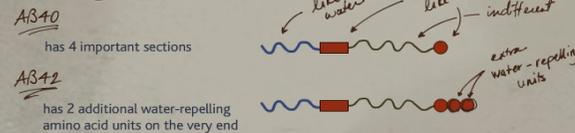
(Shen J. et al. PNAS 2010)

Celebrity Boxing: A β 42 vs. A β 40

Discover why A β 42 is more toxic than A β 40

* How are A β 42 and A β 40 different?

- Proteins are chains of molecular units called "amino acids."
- Because A β resides in the water-based fluid surrounding the brain's cells, it is important that each of these amino acid units may be:
 - Attracted to water ("hydrophilic")
 - Repelled by water ("hydrophobic")
 - Indifferent to water

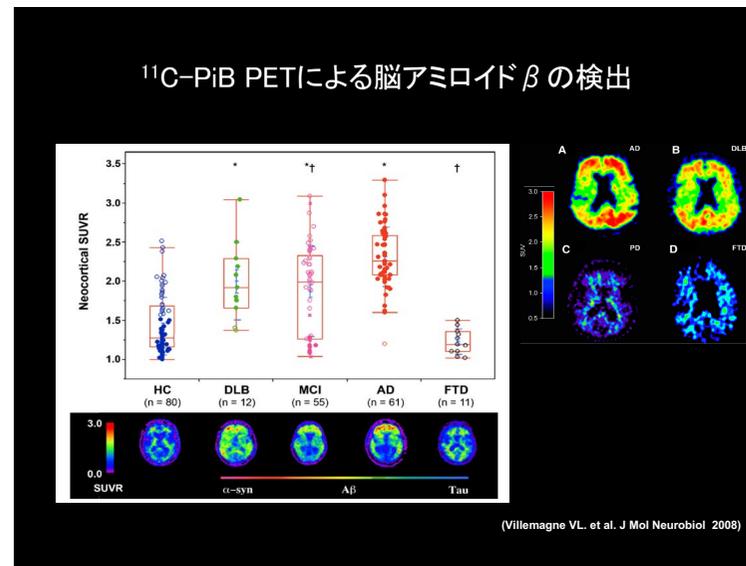
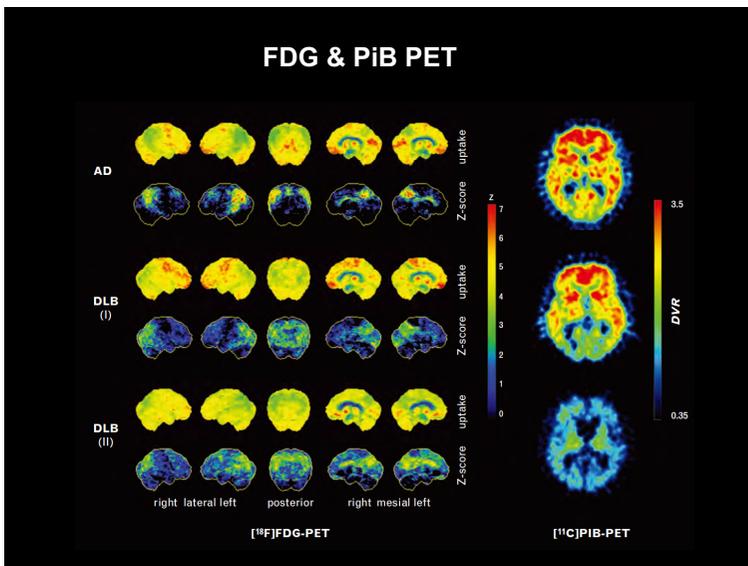


* How does this make A β 42 more toxic?

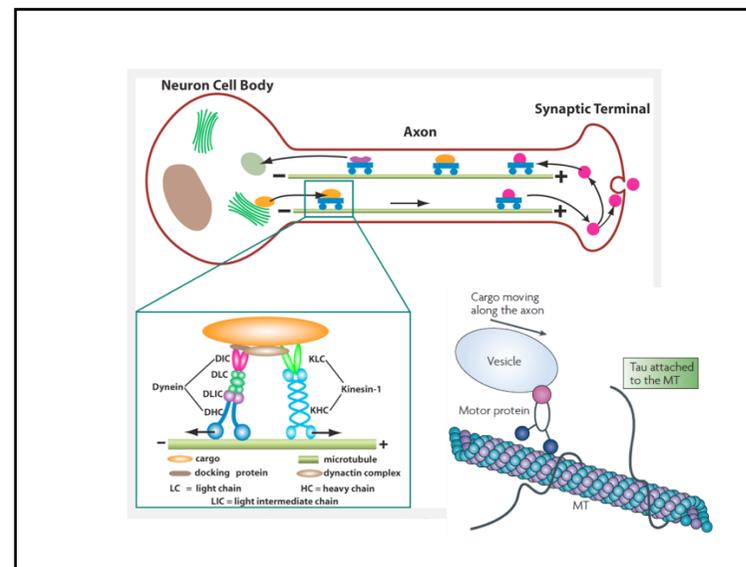
Try to create clusters from different types of A β to find out.

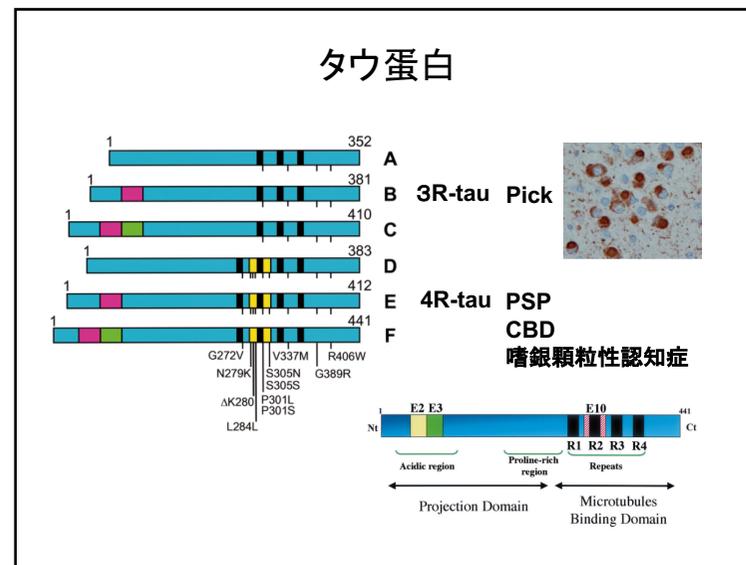
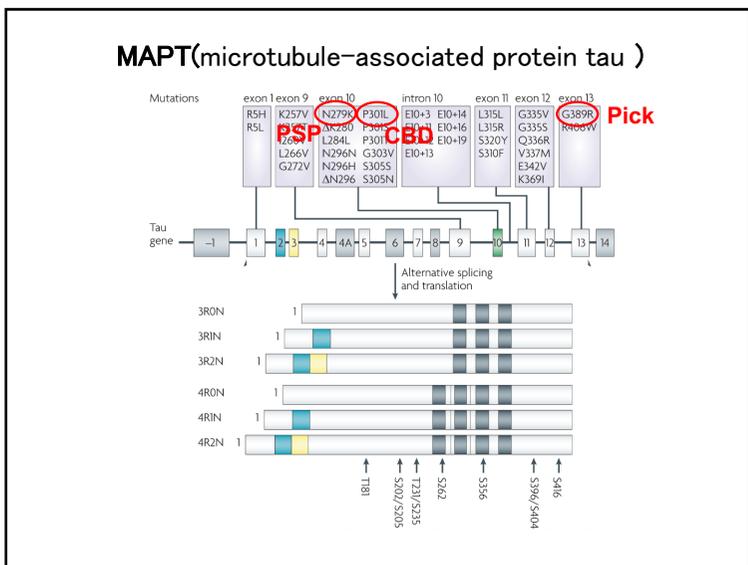
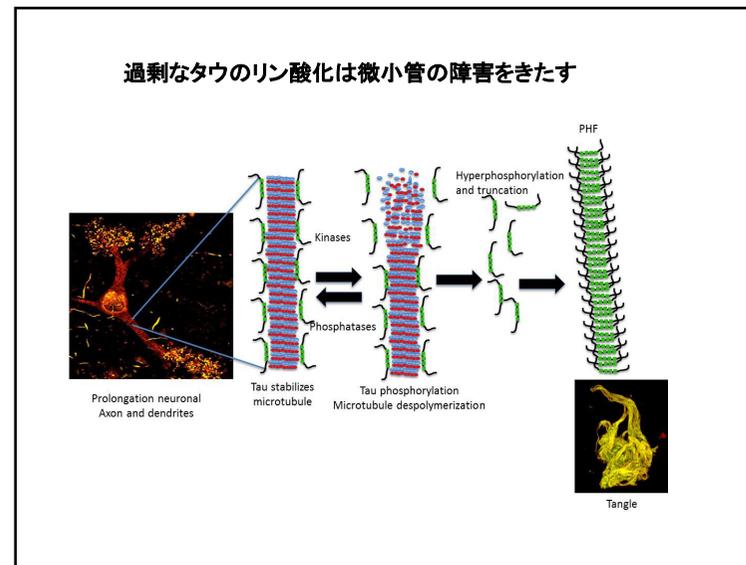
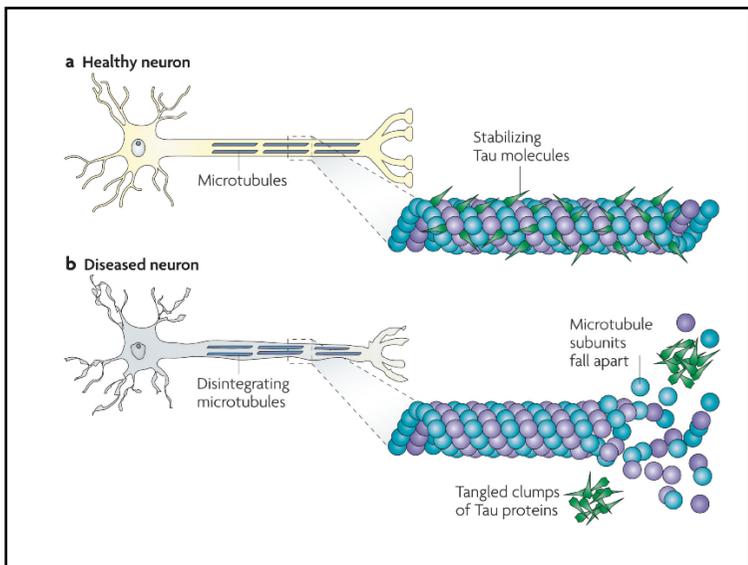
START

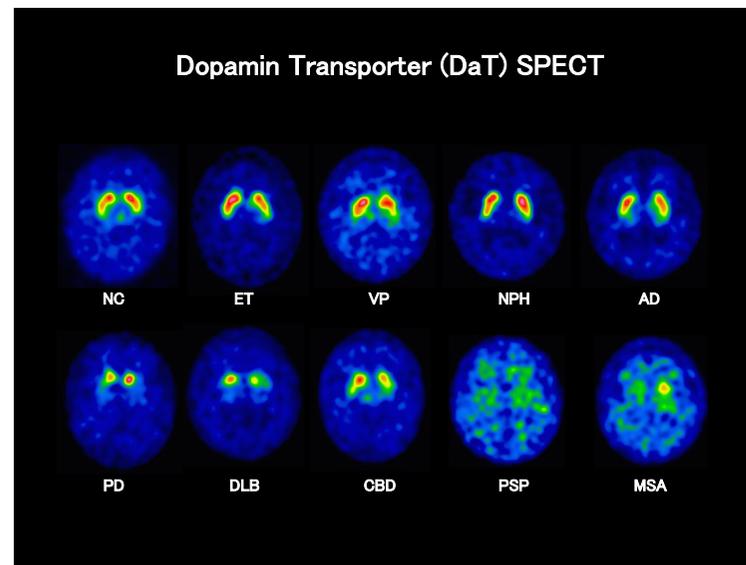
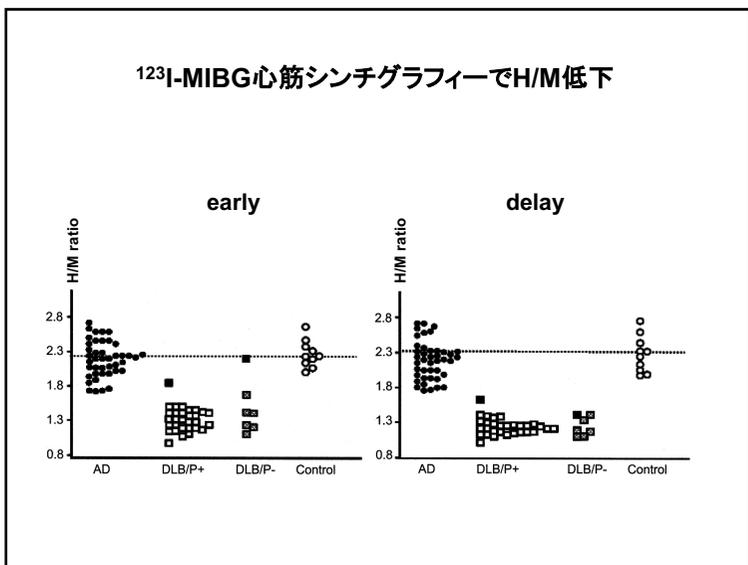
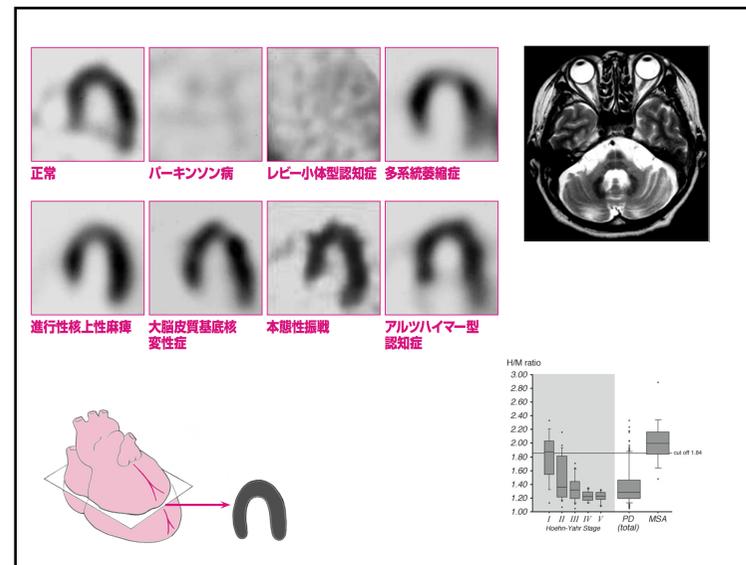
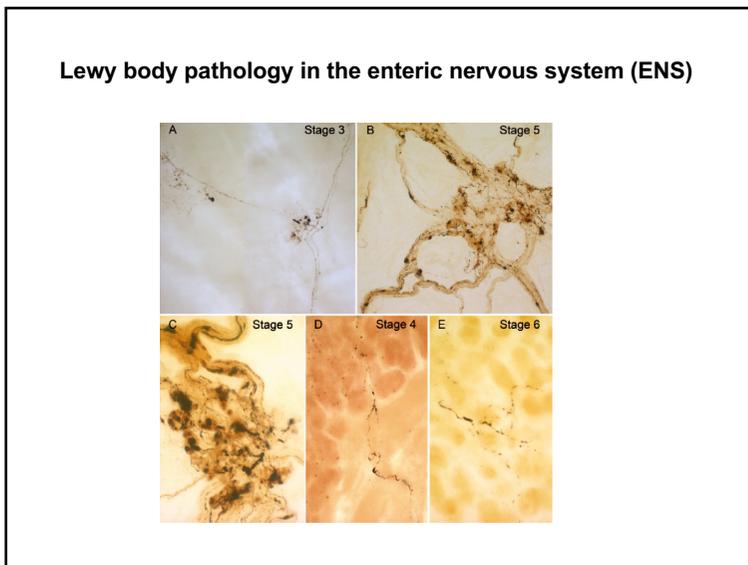
(<http://www.emergentuniverse.org/#42vs40>)

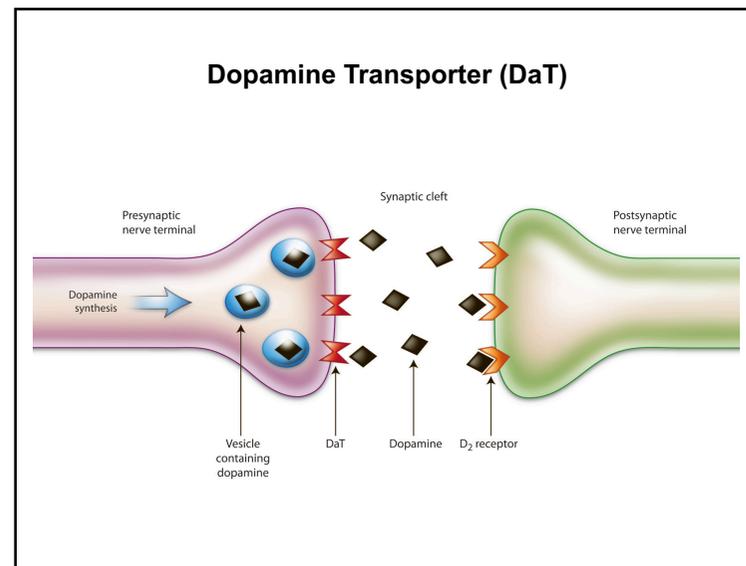
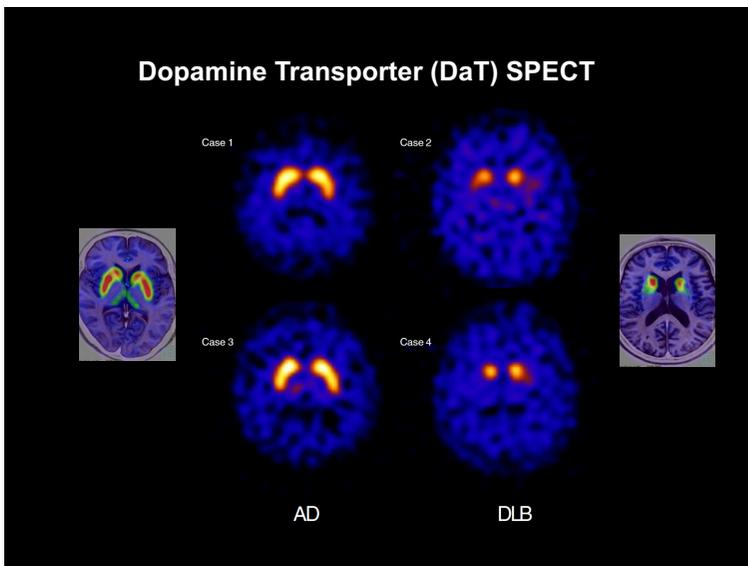


タウ蛋白

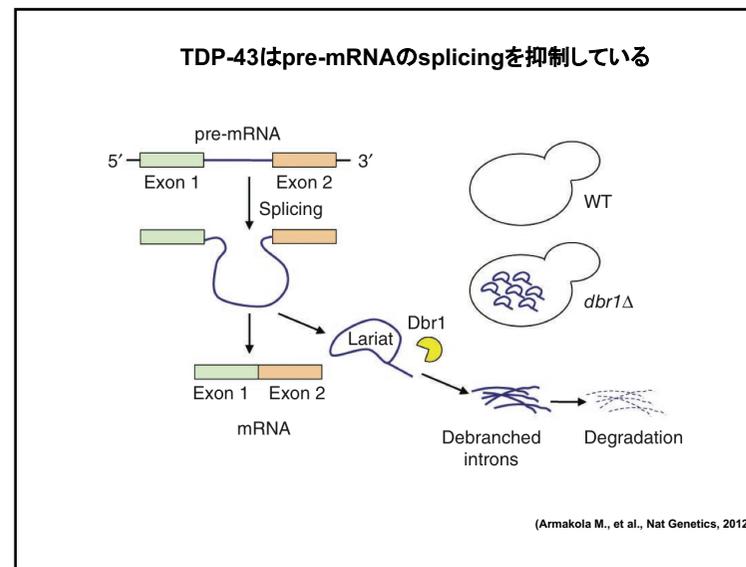


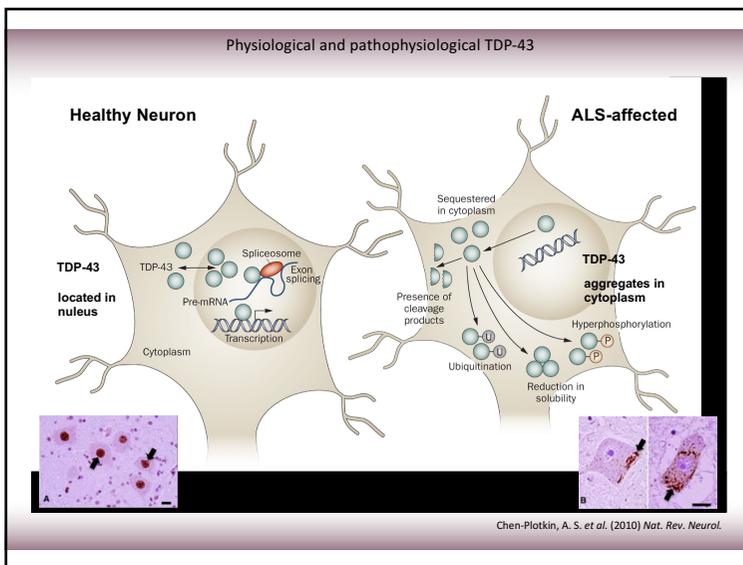






TDP-43





脳血管性認知症

| 脳血管性認知症 | アルツハイマー病 |
|--------------------------|------------------|
| 男性に多い | 女性に多い |
| 初老期50歳代より | 70歳前後 |
| 悲しげ(病識あり) | 多幸的(病識に乏しい) |
| 病識は末期まで保たれている | 病識は早期に阻害される |
| 身体的症状: 片麻痺・言語障害・運動障害など多い | 身体的症状: 少ない |
| 発症と経過: 急性の発症で階段状に増悪 | 発症と経過: 緩徐に発症し進行性 |
| 症状は動揺性 | 症状は固定傾向 |