

P21 活性化キナーゼ (PAK) の異常はアルツハイマー病における認知機能障害と密接に関わっているのではないかと考えられている。PAK の機能不全はコフィリンの活性化を引き起こし、ドレブリンをアクチン細胞骨格から乖離させてアクチンの脱重合が促進され、最終的には、マウスではスパインのダイナミクスの異常や認知障害を引き起こす。アルツハイマー病における PAK の役割を調べるために、著者らはまず対照群と軽度認知障害患者とアルツハイマー病患者の新皮質の PAK の量を immunoblotting で定量化して測定し、それぞれ比較した。その結果、アルツハイマー病患者では対照群と比べて PAK 量が減少していた。また、PAK の量は、認知機能障害レベルと不溶性タウ量、リン酸化タウ量のそれぞれと相関があったが、アミロイドβ量とは相関がなかった。また、動物実験において、著者らは 12 ヶ月齢と 20 ヶ月齢の 3xTg-AD マウスの皮質では PAK の量が減少していることを見つけた。そして、PAK の機能不全がアルツハイマー病の表現型を悪化させるかどうかを調べるために、3xTg-AD マウスを PAK ドミナントネガティブのマウスと掛け合わせた。PAK の不活性化は 3xTg-AD マウスにおいて social recognition の低下が見られた。また、それに付随して皮質ではドレブリンが減少していたが、この動物では、アミロイドβ・タウの病理的な症状は増強されず、加えて、明らかな電気生理的な兆候も見られなかった。これらの実験で得られた結果は、PAK の減少はアルツハイマー病の病理的な結果としてもたらされたものであり、PAK を活性化させる治療は、高次脳機能において低下した認知機能を回復する手段になる可能性があることを示唆している。