

第1部：講演②

「アルツハイマー病」
について

講演者 **井原康夫氏**
同志社大学 生命医科学部 教授

1971年東京大学医学部卒業。東京大学医学部附属病院、都老人総合研究所などを経て、1991年東京大学 大学院医学系研究科 脳神経医学専攻・基礎神経医学講座・神経病理学分野 教授、2001年同大学脳神経医学専攻長、2008年より現職。日本認知症学会 理事長。ベルツ賞1等賞、1995 Potamkin Prize(米国神経学アカデミー)、MetLife Award for Medical Research、紫綬褒章などを受賞。



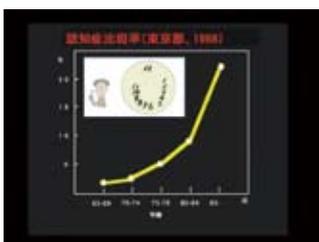
同志社大学の井原です。私の担当はアルツハイマー病です。他の二方の先生方が担当される病気と違ってまだ根本的な治療法が確立していませんので、基礎的なことを主に話したいと思います。そして最後にハウツーものを少し出したいと思います。

〔図-1〕は認知症の出現率です。ちょっと古いデータで1988年の東京都のデータですが、1981年も1996年も全く同じですので、この傾向は今も全く変わってないと思います。ここで注目したい傾向は、認知症の出現率(有病率)は80歳から指数関数的に増えることです。これが非常に大きな特徴です。特に最近の80歳代というのはそれほど年を取った感じがしません。ちなみに私のところに来る年賀状欠札のあいさつはほとんど90代で、去年、一昨年と103歳、104歳、107歳の

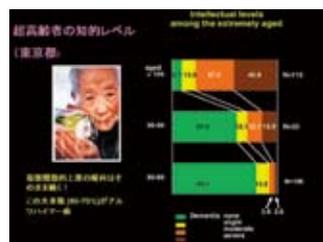
方が亡くなったと来ています。幸いに平均寿命が延びてきていますが、その先はどうか非常に気になります。

〔図-2〕は、黄色から茶色のところが認知症ですが、80代では100人に20人が、90代では100人に40人が、100歳代は100人に90人以上が認知症になるわけで、100歳代にいたるまで有病率は指数関数的にずっと増えていきます。この認知症全体の約6~7割をアルツハイマー病が占めていると考えられています。ここでお話しするのはそのアルツハイマー病のことです。

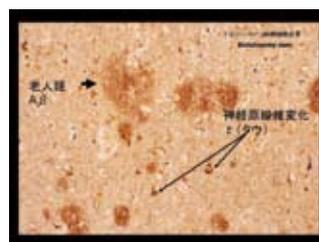
一言でいうと、アルツハイマー病は個体の寿命が神経細胞の寿命に近づいたために起こるようになった、非常に増加するようになったと考えて差し支えないと思います。ですから終戦直後、それから昭和30年代の我々の平均寿命がまだ60~



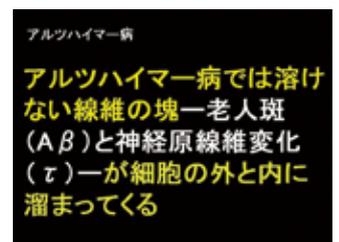
〔図-1〕



〔図-2〕



〔図-3〕



〔図-4〕

70歳にいかないころは、アルツハイマー病はほとんど注目されなかったし、実際に少なかったと思います。しかし今これだけ増えてきたのは、我々の平均寿命が延長し、長生きするようになったからです。それと引き換えにアルツハイマー病という十字架を背負うようになったと考えるのが一番考えやすいと思います。他の例として、眼科の疾患で加齢黄斑変性症も30年ほど前には全く見られなかった疾患ですが、近年非常に増加しています。恐らく高齢者の失明原因の上位になっています。これも我々の平均寿命が延びることにより、網膜の神経細胞の寿命に近づいたから起こってきた疾患だと考えられます。

アルツハイマー病の病理です。[図-3]はアルツハイマー病の患者さんの側頭葉の銀染色像ですが、2つ病変があります。「しみ」のように見えるものが老人斑と言われるものです。斑というのは、医学用語で「しみ」という意味です。老人斑はAβという小さいタンパク質からできていて、分子量は約4,000です。もう一つの病変は、神経細胞の中にできる神経原線維変化と言われるものです。これはやはり繊維状の構造物になっていますが、タウ(τ)というタンパクからできています。ですからアルツハイマー病の病変は、老人斑と神経原線維変化の2つ、生化学的な用語に直せばAβとτ、この両方が存在することがアルツハイマー病の診断の要件です。

アルツハイマー病では溶けない繊維の塊、老人斑(Aβ)と神経原線維変化(τ)が、老人斑は細胞の外に、それから細胞の内側、細胞の中にたまっていくことが大きな特徴です[図-4]。どちらか1つですとアルツハイマー病とは診断しません。2つあることが重要です。

病変が2つあった場合、どちらが重要かということが常に言われます[図-5]。医学的なこれまでの経験から最初に起こったものの方が重要だと思われませんが、これは皆さんの

感覚でもそうではないでしょうか。アルツハイマー病でも、1985年から1988~89年までどちらが先か、どちらが重要かという論争が起こりました。

これを確かめるのに、ダウン症の患者さんの脳が使われました。ダウン症の患者さんは21番目の染色体が3つあることで知られていますが、1960年代からダウン症の患者さんは40歳以降になると、100%の確率でアルツハイマー病の病理になることが知られてきました。そうすると、各年齢で亡くなったダウン症の患者さんにAβ、τが現れているか調べれば、τとAβのどちらが先か分かるはずだとイギリスのマンチェスター大学のデービッド・マンという研究者が考えました。

[図-6]の赤い線の棒を見てください。Aβがたまっていくのは30歳位からです。一般の人口では60歳位ですから、約30年若くしてAβがたまってきます。τがたまっていくのは、42歳からコンスタントになっています。ということは、ダウン症の患者さんではAβの方が10年程早くたまっていくことが言えるわけで、恐らく一般の人口でもそうではないかと考えられました。

私事ですが、私はこの頃ちょうど都老人総合研究所において、非認知症患者さんの脳を調べていました[図-7]。その数は200~300例だったと思いますが、側頭葉の染色像で非常にびっくりしたことに、Aβはたくさんたまっているけれどτはたまっていない人が非常に多かったのです。この人達は認知症ではありませんから、アルツハイマー病とはもちろん診断されていません。この意味が私は全く分からなかったのですが、今のデービッド・マンのデータを基にすれば、この人は75歳で亡くなった女性の患者さんですが、あと10年生きたとしたらτがいっぱい出てきて、認知症患者さんとして診察を受けた可能性があると考えればよく合うわけです。またτだけがたまっている人がいなかったことも、それを支持する

データになります。

そういうことでアルツハイマー病の発症は、病理学的に言えばAβの蓄積から始まってきます[図-8]。これが1期ですが、この時期は認知症の症状はありません。2期になりτが蓄積すると認知症の症状が出てきます。非常に長い潜伏期間が必要だということが1つの大きな特徴です。1988年にこのような時系列が分かりました。

その後、イギリスのジョン・ハーディーがアミロイド(カスケード)仮説を提出しました。現在はすべてがこの仮説を基に動いていると思って結構です。それはAβが蓄積し、何らかの作用を通じて10~20年すると、τが蓄積してくる。そうすると神経細胞がなくなり、認知症になります。

[図-9]にまとめてありますが、Aβの蓄積はその後のすべての事象を引き起こします。これは今の創薬の原理になっていまして、今製薬会社はAβの蓄積を阻止できれば、その後の事象は起こらず、認知症の発症を阻止できるという非常に強い仮定で、アミロイド(カスケード)仮説に基づき創薬を必死になってやっているわけです。

アミロイドは非常に長い期間をかけてできます。[図-10]はドイツのハイコ・ブラークデータですが、アミロイド、Aβは黒いところで、脳の中でだんだん広がってたまってきます。脳の下面から始まっています。どの位の頻度かは、A+B+Cの曲線を見てください。90歳位までに大体8割の人はAβがたまってきます。つまりAβがたまるということは誰にでも起こるので、逆に言うと、その先のアルツハイマー病は我々の誰にでも起こって不思議ではない疾患です。

典型的な場合は[図-11]のような形になります。80歳で認知症が非常に増えます。アルツハイマー病が非常に増えます。認知症になる10年ほど前、この場合だと70歳位から物忘れだけの時期があります。グレーゾーンです。認知症ではないけれど、物忘れだけの時期がグレーゾーンです。アルツハ

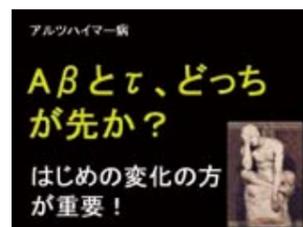
イマー病の前の段階です。そして病理を見てみると、恐らくこのような患者さんの場合、Aβは50歳位からたまりだしています。τは恐らく70歳位からたまってきています。ですから、逆に言うとアルツハイマーの症状が出たときには、頭の中の病理は手が付けられないほどひどいということです。

先ほどアルツハイマー病は平均寿命が延びて起こってくるようになったと言いました。その意味は別な見方をすればこのようなことです。正常なときに患者さんが死ねば、全く正常の人が死ぬわけですから非常に惜まれるわけです。グレーゾーンで死ねば、最近ちょっと物忘れし出したからいい頃に逝ったと言われる。症状がでてから死ぬと、一番嫌なことによく逝ってくれたかという形になります。

ここで私が言いたいのは、臨床症状が出た時点では病理は既に手遅れです[図-12]。これがアルツハイマー病のかなり本質的なところだと思います。ということはどういうことかということ、その前の段階で治療を施していかなければいけないということでしょうか。それに関して少し紹介します。

1999年にアメリカのデール・シェンクがワクチン療法を初めて創始しました。Aβの小さい沈着に12カ月で生食塩水を打つと、18カ月目にはAβの沈着が進行しています。また12カ月でワクチンを接種しますと、Aβの沈着は除去されています。これは非常にセンセーショナルなニュースでした。マウスの場合これで認知機能が改善することが知られています。この結果に鼓舞されて、2000年以降ヒトの臨床試験が行われました。今そのワクチンが発展した受動ワクチンがフェーズ3、最終段階に来ていまして、日本ではいつ頃になるか分かりませんが、アメリカやヨーロッパでは恐らく一两年中には市場に出回ってくるのではないかと考えています。

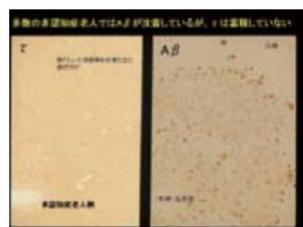
ところが、去年大きな問題が起こりました。Aβがいっぱい沈着しているアルツハイマー病患者さんたちにワクチンを打ったらどうなったか、長期フォローアップしたデータが出



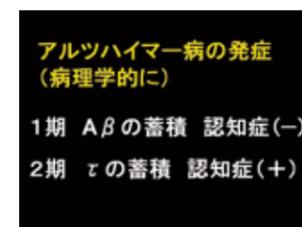
[図-5]



[図-6]



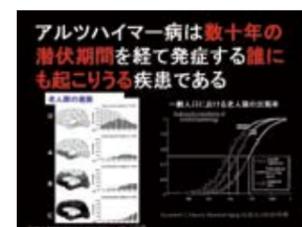
[図-7]



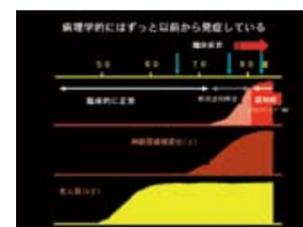
[図-8]



[図-9]



[図-10]



[図-11]

ました。第1相のときに患者さんに打ったデータ、その患者さんを10年近くフォローアップしていき、最後はどうなったかというデータです。Aβの沈着がなくなっていない人もいますが、多くはかなりなくなっています。しかし、MMSEが0点です。この人達がワクチン療法を始めたときのスタート時のMMSEは15点程度ありました。Aβを除去しても、その後認知機能の障害が進んでMMSEが0点になるということで、本当にアミロイド（カスケード）仮説が正しいのかどうか、一昨年非常に大きな問題になり今もその余波が残っています。

研究者が考えていることは大体一致していて、τのカスケードが始まった後では、Aβのワクチンの効果はほとんどないのではないか、あったとしてもわずかではないか [図-13]。ということは、先程言いましたが、有効な治療時期はAβが出現してτがたまっていない時期、従って最も有効な治療時期は認知機能が正常で、Aβがたまっているだけの時期ではないかと多くの研究者は考えています。

[図-14]を見ると、τがたまってくると認知機能が少しずつ衰えてきます。Aβは50才位からたまっています。認知機能は全く正常で、τはあまりたまわなくて、Aβだけがたまっている時期をつかまえて治療することが、根本的な対策ではないかと考えられるわけです。

認知機能は正常だけれどAβが蓄積している人（AD予備群）をどうやって見つけたらいいか、アルツハイマー病の基礎研究者は考えていまして、これが一番大きな課題となりつ

つあります [図-15]。現在、原理的には見つけることができますが、費用を掛けずにどうやって見つけるかが問題になっていまして、血液検査で頭の中のAβの沈着の度合いをある程度スクリーニングできないかということで、多くの研究者がしのぎを削っています。

後半の3分の1はハウツーものですので、気楽に聞いてください。

非常に重要なことなのですが、メディアではあまり取り上げられませんが、90年代初め位から疫学的研究が非常に盛んになりました [図-16]。日本では盛んではありませんが、多くの重要なデータが出て、多くの抗危険因子、危険因子が見つかってきています。それを若干紹介します。

1つは、日常生活の食事と日常生活として我々を取り巻いている環境が、脳の中の病理に実は大きく影響することが事実だと分かってきました [図-17]。それはトランスジェニックマウスを用いた検討でも明らかになってきました。

例えば皆さんはカレーを食べられることがたまにはあると思いますが、カレーが老人斑の除去になかなか良いことは、あまり知られていません。カレーの中の黄色い色素はクルクミンという成分ですが、これが良いらしいと6~7年前から分かってきました。 [図-18] のコントロールマウスではAβがこれだけ沈着していますが、クルクミンをちょっと入れると、沈着の度合いが非常に少なくなります。クルクミンは摂取するとすぐに頭の中に移行して、先程のAβの沈着の部分、老人斑にくっつくことが知られています。そういう

ことが除去に恐らく関係しているのではないかと考えられています。これはカリフォルニアの研究者が凝ってやっています。その研究室ではいつもカレーの臭いがしているそうです。

それからもう一つ、快・不快の感じは脳内の遺伝子発現に影響し、どうも病理にも影響しそうだということが分かってきました [図-19]。これも大きな進歩です。

2005年、ある実験でマウスのケージ（かご）に、一つは「普通」に水と餌を入れてマウスを飼育し、もう一つは、運動ができるように「回し車」を入れるなど「豊かな環境」にしてマウスを飼育したところ、研究者が予想もなかったことが起こり、皆びっくりしました。「回し車」を入れた「豊かな環境」で飼育したマウスには老人斑があまり出ません。これを見て私もびっくりしました。昔いろいろな疫学のデータが出ていて、まゆつばだったと思いますが、奥様がガミガミタイプだと、旦那様はアルツハイマー病になりやすいというデータがあり、不評を買っていましたが、実はそんなに捨てたものではなかったのかもしれない。以上の研究をきっかけに環境が脳の遺伝子発現を変えて、その結果として病理に影響しているらしいということが分かってきました。

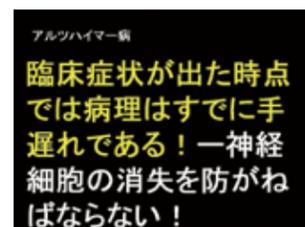
最後ですが、60歳を過ぎたらどうすればいいのかという声が始まってきたのですが、私は2つだけお勧めします [図-20]。これはエビデンスがしっかりしたものですから、まず大丈夫だと思います。

1つは、高血圧のコントロールです。高血圧の薬を飲む人と飲まない人がある年限フォローアップすると、 [図-21] のような形になります。飲んでいないと認知症の有病率は増えます。これはほとんどがアルツハイマー病です。しかし、飲んでいるとそれほど増えません。倍ほど違います。これは非常に大きなことで、最近疫学の中でよくやられているインターベンション（介入）の手法を使って行った前向きコホー

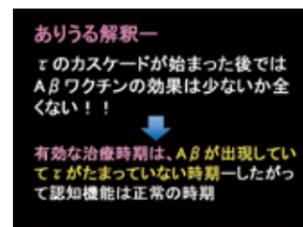
トのデータなので、まず信用できます。ですから、高血圧のコントロールをぜひともされるようにしてください。なぜ高血圧をコントロールするとアルツハイマー病の発症率が少なくなるのか、充分には解明されていませんが、恐らく高血圧によって脳梗塞が合併しやすくなって、そうすると脳梗塞がアルツハイマー病の臨床像を促進すると考えられています。

もう一つは、運動です [図-22]。これはエビデンスも随分ありますが、誰も運動に関しては悪く言いません。運動することを推奨します。どの位の運動かを問われることがよくありますが、これも色々なデータがありまして、色々なことを言っている人もいます。ホノルルの日系二世のデータは参考になるでしょう。1日2マイル歩くと歩かない人に比べて発症率が全然違うというしっかりしたデータが出ています。2マイルというのは3.4キロメートルです。なかなか歩ける距離ではありませんが、恐らく犬を飼ってれば、朝晩の散歩でその位すぐ歩くのではないかと思っています。

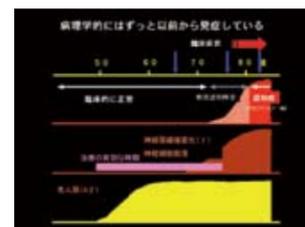
ご清聴ありがとうございました。



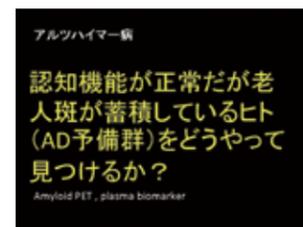
[図-12]



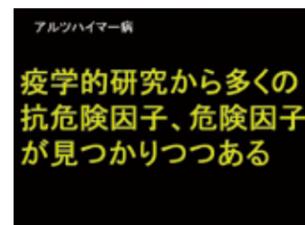
[図-13]



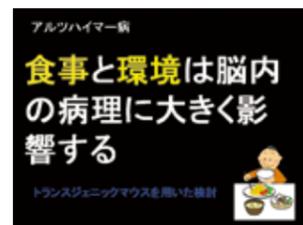
[図-14]



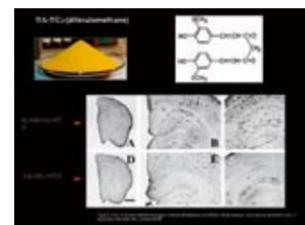
[図-15]



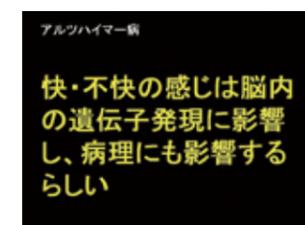
[図-16]



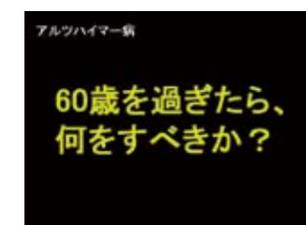
[図-17]



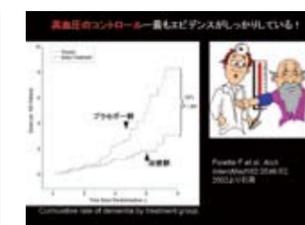
[図-18]



[図-19]



[図-20]



[図-21]



[図-22]