

アルツハイマー病の先制医療についての最近の話題
滋賀医科大学・分子神経科学研究センター教授 遠山 育夫 先生

滋賀医科大学より遠山育夫先生をお迎えし、アルツハイマー病の最新の知見に関する素晴らしいお話を頂けたので報告させて頂く。

1. アルツハイマー病の発症機構について

筑波大学の研究報告による2012年における認知症の有病者数462万人を元に将来推計をすると、2025年の認知症の有病者数は700万人に達すると思われる。そのうち約70%はアルツハイマー型認知症(AD)であり、ADの解決は高齢化社会を迎えている日本にとって緊急の課題である。ADではアミロイドβ(Aβ)というペプチドが細胞外にたまってできる「老人斑」と、タウというタンパク質が過剰にリン酸化され細胞内にたまってできる「神経原線維変化」という2つの病理変化が現れる。Aβ塊が線維化すると、組織の反応としてミクログリアやアストロサイトや腫大した軸索で周囲を取り巻かれ、その過程で軸索は断裂・腫大するので組織が障害され、神経細胞が死に始め、最後に認知症が発症するとされてきた(アミロイド仮説)。しかし最近では、家族性前頭側頭型認知症で、神経原線維変化は出現するが老人斑がなかったり、老人斑があっても認知症のない人がいる。又、神経原線維変化は全ての認知症にみられることにより、タウ蛋白の異常による神経原線維変化が認知症の発症に重要な役割を果たしているのではないかと考えられてきているとのことである。

2. アルツハイマー病の診断法(バイオマーカー)について

ADは脳を取り出さないと診断がつかないが、できるだけ早期に診断し治療するため 1).ミロイドイメージング 2).FDG-PET 3).MRI 4).髄液中Aβ42の低下 5).髄液中のタウ蛋白・リン酸化タウ蛋白の上昇などがバイオマーカーとして考案されている。遠山教授はより安価で低リスクなADバイオマーカーとして「Shiga-Y5」を発見し、ADモデルマウスで老人斑のMR画像化に成功されたとのことである。放射性同位元素を用いることなくMR装置のみで診断できれば、ADの早期発見早期治療に大きく道を開くものと期待される。

3. アルツハイマー病の先制医療について

アミロイド仮説によれば、遺伝的要因・加齢・環境要因により脳神経細胞がベータアミロイドペプチド凝集体を産生し、老人斑が形成されると、神経細胞内のタウ蛋白の凝集による神経原線維変化が生じ、神経細胞死が起こるとされ、これまでは主にAβを標的とする薬やワクチンが開発されてきたが、ADを発症した症例に投与しても臨床試験で有効性が確認されたものはまだない。アミ

ロイドイメージングの発達により、最近では老人斑はAD発症の20年以上前から脳に現われ始めることが判明した。そのため、現在ではA β 産生阻害薬を正常者、家族性AD家系の人々に発症前から投与し、A β の産生を阻害させることで、その発症予防が可能かを確認する臨床試験が米国を中心に行われているとのことである。又、神経原線維変化をもたらす過剰にリン酸化されたタウに結合してこれを除去する抗体の開発も進んでいるとのことである。遠山教授は、診断のみならず、治療薬の開発にも取り組み、発見されたILEIは γ -secretaseに作用して、その活性を阻害せずにA β のみの産生を抑制するとのことである。

4. アルツハイマー病の予防と治療について

ADのリスクファクターには、予防的介入が困難な因子として、加齢・ApoE遺伝子多型・教育歴・頭部外傷・性別（女性が多い）、予防が可能な因子としては、高血圧・糖尿病・脂質異常症・肥満・食事・運動・知的活動・社会的交流などがあるとのことである。以下に先生のレジユメにあった身近な予防法を示させていただきます。

身近な予防法（1）—成人病の治療—

- 1) 高血圧、糖尿病は、認知症にも悪影響
きちんと治療することが大切
- 2) 禁煙
たばこは認知症のリスクを増やす

身近な予防法（2）—運動と短時間の昼寝—

2) 運動「散歩のすすめ」

適度な運動がアルツハイマー型認知症の予防に効果があるといくつかの疫学的研究報告があります。アルツハイマー病の遺伝子改変モデルマウスでも、運動をしているマウスの方が、老人斑の脳内蓄積が少ないと報告されています。

3) 短時間の昼寝

これは日本の研究データですが、60分以下の昼寝はアルツハイマー病のリスクを減らし、60分以上の昼寝はアルツハイマー病のリスクを高めるといふ報告があります。短時間の昼寝は良いようです。昼寝が長くなると、夜に眠られなくなったりして逆効果になりますので、注意が必要です。

身近な予防法（3）—食事—

- 1) 朝・昼・夜ときちんとバランスよく食べる。

2) 食事の内容

副作用が少なくアルツハイマー病予防になると期待されている成分が、ポリフェノールです。ポリフェノールは植物が光合成を行うときに作られるので、ほとんどの野菜や果実に含まれますが、肉や魚には含まれていません。個別の食事では、カレーやうこんの成分の「クルクミン」、赤ワインの「ミリセチン」、緑茶や紅茶の「カテキン類」などが認知症の予防に良いとされる代表的なポリフェノールです。

これらのことから、一般の生活の場では、「緑茶を飲んで、野菜中心の食生活」が良いと思います。

次いで、現在使われている以下の治療薬についての具体的使用方法について解説して下さった。

現在使われているアルツハイマー病治療薬

1. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬

ドネペジル塩酸塩 (アリセプト)

ガランタミン臭化水素酸塩 (レミニール)

リバスチグミン (イクセロンパッチ、リバスタッチパッチ)

2. NMDA受容体拮抗薬

メマンチン塩酸塩 (メマリー)

3. その他、周辺症状に使われる薬

ツムラ抑肝酸、向精神薬 (リスパダール、セロクエル) など

講演後、会場より質問があったので2、3紹介させて頂く。1)抗コリンエステラーゼ系の薬に「体重減少に注意」との文章があるが、その原因は何か？。おそらく消化器系への影響で、悪心、嘔吐があり、その結果生ずる食欲不振からくるものであろう。徐々に増量することで、ある程度予防できる。又、パッチ剤は消化器症状が他剤より出にくいので、内服薬から貼布剤への変更も一法であらう。2)脳組織はグリア細胞と脳神経細胞からなるが、ADの発症にグリア細胞の関与はないのか？。ADにおける神経細胞障害の一因として、グリア細胞、特にミクログリアによる慢性神経炎症の関与が考えられている。Aβおよびタウ蛋白は、ミクログリアを活性化することにより、ミクログリアの炎症性サイトカイン・グルタミン酸・活性酵素の産生を誘導し、特に炎症性サイトカインのIL-1βは、Aβ蛋白によるNLRP3インフラマゾームの活性化を通してミクログリアから誘導され、障害を引き起こすとのことである。

以上、1時間以上にわたり、熱のこもった講演を頂いたが、解剖学・神経生

化学・画像診断・臨床医学と、医学全領域に精通された経験から醸し出される知的な好奇心を喚起する名講義は、出席者一同に深い感銘を与え、ADへの真剣な取り組みを我々に促して下さるものであった。この場を借り、改めて遠山教授に感謝申し上げる次第である。

(文責 学術研修部会長 吉村信)