

20

アルツハイマー病

—どこまで解明されたか—



山口 晴保



長谷川和夫

冬になると雪が積るように、年をとると脳内にアミロイドが沈着してくる。アルツハイマー病はアミロイドが著明に増加，神経細胞変性と平行して痴呆をきたす。アミロイドの前段階の β -蛋白，さらにアミロイド蛋白前駆体の出現には，家族性アルツハイマー病では遺伝子異常が関与していることが明らかになり，形質変換マウスの開発が試みられつつある。また，本症の薬物療法の試みとして鉄，VB₆およびコエンザイムQの併用についてのべる。

▶長谷川 長寿社会という時代になりました，非常に長生きのできる人が多くなりました。1991年の統計によると，平均寿命が男性は76.1歳，女性は82.1歳という時代になりましたが，一方虚弱なお年寄りも増えてきました。ことに痴呆のお年寄り，なかでもアルツハイマー病，あるいはアルツハイマー型痴呆が，多くの社会的な関心を集めています。

このタイプの痴呆について，ことにアルツハイマー病を治療していく場合に，私たち医師はとにかく対応する薬物療法がないということで，困っている家族を前にして，あるい

は痴呆のお年寄りを前にして，非常に忸怩たる思いをするわけです。このアルツハイマー病の原因療法を開発していくためには，どうしてもアルツハイマー病の病態を解明していかなければなりません。そういう点で，きょうはアルツハイマー病の解明がどこまで進んできたかということをお話したいと思っています。

アルツハイマーの原因は

▶長谷川 アルツハイマー病は，ご存じのよ

Key
words

アミロイド β -蛋白， β -アミロイド蛋白前駆体 (APP)，家族性アルツハイマー病，アポE

うに今世紀の初め頃、1906年にアルツハイマー(Alois Alzheimer)というオーストリアの精神科医、神経病理学者が症例を報告しました。この症例は51歳の女性で、嫉妬妄想をもって始まり、痴呆がだんだん進行していき、剖検すると脳の著明な萎縮と、老人斑、アルツハイマー原線維変化という特徴的な変性病変が見つかりました。これが後年アルツハイマー病といわれるものの最初の報告です。さらに老年痴呆と病理学的には同一の疾患であるということになって、にわかにはアルツハイマー病としてクローズアップされてきたわけでは

ず。さて、老人斑を構成している中心になるものはアミロイドで、さらにそのアミロイドの主成分がβ-蛋白であること、さらにβ-蛋白が産生される前はβ-アミロイド蛋白前駆体(β-amyloid protein precursor : APP)で、これに遺伝子が関与しているということが、この数十年ぐらいの間に解明されてきました。その辺のところを、少し詳しくお話しただけませんか。

▶山口 老人斑アミロイドの話から始めます。

老人斑のアミロイドというのは、その主成分がβ-蛋白といわれるもので、アミノ酸が40個ぐらい並んだペプチドです。この蛋白は非常に疎水性で、水に溶けにくい性質を持っています。そのために、β-蛋白が集まると重合

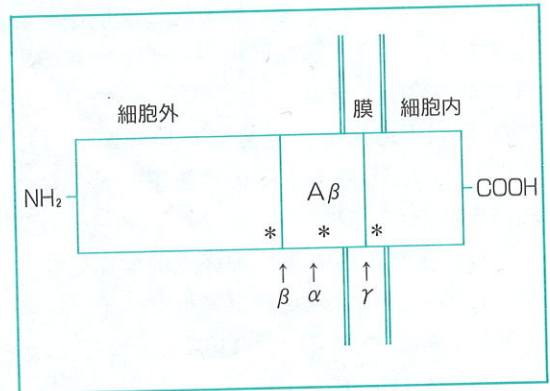


図1 β-蛋白前駆体(APP)の構造と切断部位
α分泌酵素が働くβ-蛋白(Aβ)は壊され、βおよびγ分泌酵素が働くβ-蛋白が産生される。家族性アルツハイマー型痴呆でAPP遺伝子の点変異が見つかった部位を*で示す。

して、β-シート構造をとり、それがたくさん集ってアミロイド線維を形成します。β-蛋白はAPPから作られるのですが(図1)、このAPPには二通りの代謝経路が考えられています。ひとつは細胞表面でAPPがβ-蛋白部分の中で切断される代謝経路で(図1α)、この場合はβ-蛋白は産生されません。一方、APPがβ-蛋白の直前(図1β)・直後(図1γ)で切断されると、β-蛋白が産生され、細胞外へ放出されます。このβ-蛋白が、どうして脳に溜まってしまうのかというところが、アルツハイマー病の病因の中で非常に注目されています。

なぜかという、アルツハイマー病の中に、

PROFILE

山口 晴保 (やまぐち はるやす)

群馬大学医療技術短期大学部教授
昭和51年群馬大学医学部卒業。昭和55年同大学院医学研究科修了。昭和55年同神経内科入局。昭和61年群馬大学医療技術短期大学部助教授。平成5年現職。主研究テーマ：マルツハイマー型痴呆の臨床と病理。主著書：「症例より学ぶ神経内科学(共著)」「アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆(共著)」「神経病理学：基礎と臨床(共著)」。趣味：写真、オーディオ。

長谷川 和夫 (はせがわ かずお)

聖マリアンナ医科大学学長・神経精神科教授
昭和28年東京慈恵会医科大学卒業。昭和44年同精神神経科助教授。昭和47年東京都老人総合研究所心理精神医学部部長。昭和48年現職。平成5年聖マリアンナ医科大学学長。主研究テーマ：老年精神医学。主著書：「老年精神医学マニュアル(共著)」「痴呆の対応をどうするか」。趣味：音楽(クラシック)、旅行。

家族性にアルツハイマー病を起こす例が稀にあります。この**家族性アルツハイマー病**の患者さんの遺伝子をよく調べると、 β -蛋白の元になるAPP遺伝子に点変異が見つかりました(図1*)。しかも、この遺伝子変異をもつ例の剖検脳が、通常アルツハイマー病の脳と同様に多数の老人斑や神経原線維変化を示すことから、APPの変異がアルツハイマー病の発症に結びついているということが、わかってきたわけです。

アルツハイマー病の解明

▶長谷川 その β -蛋白というものが出てくるといえることは、前駆体からくるわけですね。そして、お話のように遺伝子が関与しているといえますと、すべての老年痴呆といふかアルツハイマー病は、遺伝子が関与しているのでしょうか。

▶山口 いえ、大部分の例は非家族性で、遺伝子の異常は見つかっておりません。家族性のアルツハイマー病自体が稀ですが、早発性の家族性アルツハイマー病は、大部分が14番染色体上の遺伝子異常と関連していることが判明しています。よってAPP遺伝子に異常が見つかっているのは世界中で十数例程度と、ごく一部の症例のみです。しかし、APPの中

に β -蛋白になる部分があるわけですが、遺伝子異常が見つかった部位は、 β -蛋白部分の直前ないしは少し後ろの部分、または β -蛋白そのものの中です(図1*)。変異を生じている部位から推測しますと、これらの変異が、APPが代謝されて、そこから β -蛋白ができてくる過程に何らかの影響を及ぼし、その結果 β -蛋白がたくさん作られ、細胞外で溜まってアミロイド線維を形成するのだろうと考えられております。

▶長谷川 なるほど。そういたしますと、動物実験で β -蛋白をつくるということはできるのでしょうか。

▶山口 だいぶ前から外来遺伝子を導入して形質転換した形質転換動物(transgenic animal)を使うという方法で試みられています。 β -蛋白部分の遺伝子、または β -蛋白からAPP C末端部分の遺伝子、あるいはAPP全体をコードする遺伝子などを導入した形質転換マウスが、いくつかの研究室でつくられました。導入した遺伝子が発現されていることは確認されておりますが、残念ながらいまだにアミロイド線維は、形成されていません。

▶長谷川 そうしますと、いわゆる形質転換動物といわれているものは、まだ成功する段階には至っていないということでしょうか。

▶山口 はい。きちんと電子顕微鏡のレベル

重要用語



アミロイド β -蛋白

アルツハイマー型痴呆や加齢で脳に沈着するアミロイドの主成分は β -蛋白で、神経系に特異的に沈着する。膜蛋白であるAPPから産生され、細胞外に放出されて、他の成分とともに不溶性のアミロイド線維を形成する。

家族性アルツハイマー病

アルツハイマー型痴呆の一部は家族性である。早発性の家系は、14番染色体上の遺伝子の変異と関連があるが、21番染色体上のAPP遺伝子に変異が発見された家系も少数ある。遅発性の家系では、アポEの遺伝子型でE4型が注目されている。

でアミロイド線維が確認された例はありません。

▶長谷川 そうですか。しかし、もしそういうことに成功したら、アミロイドがだんだん形成されてくる過程がいろいろな段階で手にとるようにわかりますから、病態の解明、あるいはそれに基づいて抗痴呆薬を開発していくという希望が持てるわけですね。

▶山口 はい。この形質転換マウスをつくる目的は、やはり病態の解明にあるわけで、アミロイド沈着をきたすだけではなく、そのアミロイド沈着をきたした動物が痴呆症状を呈することをねらっています。残念ながらいまの段階ではその前段階のアミロイド沈着ですら成功しておりません。

アミロイド沈着のメカニズム

▶長谷川 私もいくつかの文献を読んだり、専門の先生方からお話を伺ってみますと、 β -蛋白は健康な、正常な老人にも出てくるということです。ただ、アルツハイマーになるとそれがこり固まってきて、老人斑、アミロイドに形成される。そこが正常とは違うのだというお話を伺っていますが、どういうメカニズムがそこにあるのでしょうか。

▶山口 最近の話題ですが、細胞を培養しておきますと、その培養細胞の培地の中に、 β -蛋白そのものが出てくるのが発見されました。それではというので、ヒトの髄液または血漿を調べてみると、量はわずかなのですが、髄液や血漿の中にも β -蛋白が見つかっています。

▶長谷川 そうですか。それはかなり新しい事実ですね。

▶山口 はい。非常に新しい事実です。

▶長谷川 そうしますと、 β -蛋白がどううときに溜まり、どういう機序で蓄積していつアミロイドをつくるのかということが問題

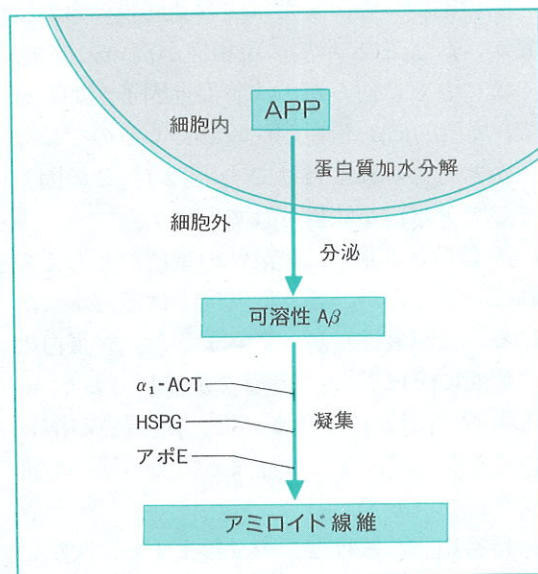


図2 β -蛋白前駆体(APP)から可溶性の β -蛋白が形成され、さらに不溶性の β -アミロイドとして沈着する過程

になりますね。

▶山口 そうです。そこがいちばん重要な点です。まずAPPは、主に神経細胞がつくっておりますが、脳のあらゆる部位の神経細胞がつくっていますし、脳以外の組織でも、APPはいろいろな所に見つかっています。そういう意味で、APPはどこにでもある蛋白質です。その一部分である β -蛋白も、どこにでもできてくるのではないかということが最近わかってきました。

では、その β -蛋白がどうして脳にのみ沈着するのかということが次の問題なのですが、脳の中では、 β -蛋白は老人斑として溜まったり、血管の壁の中にamyloid angiopathyという形で沈着しています。

そこで、 β -アミロイドの沈着部位を電子顕微鏡で観察すると、血管壁の中では、細胞内ではなく細胞外の血管基底膜にアミロイドが溜まっています。脳の中の老人斑でも、細胞の中にアミロイドが溜まるのではなく、突起と突起の間に溜まってくるわけです。

脳の細胞外腔、または血管基底膜にある物質が、 β -蛋白と非常に親和性が高いのです。そこにさらに何らかの沈着促進因子が加わって、局所的に β -蛋白が沈着してくるのではないかと考えられるわけです(図2)。この因子としてアポEが注目されています。

β -蛋白は、非常に難溶性の蛋白だと考えられていましたが、ごく低濃度では蒸留水に溶けることが最近わかってきました。 β -蛋白の溶解度にpHが大きな影響を及ぼしており、ある場所でpHが少し下がると、 β -蛋白が溶けにくくなって、そこに溜まってくる機序も推測されています。

▶長谷川 なるほど。そうしますと、次第に β -蛋白が溜まって、アミロイドになっていく過程も解明されつつあるということでしょうか。

▶山口 はい、そうです。

▶長谷川 アルツハイマー病のいろいろなリスクファクターをみると、やはり年を取ると多いですね。加齢というのはどういうところで影響してくるのでしょうか。

▶山口 私はアミロイドが脳に溜まる現象を、雪が積ることにとえています。雪は冬になって気温が下らないと降らないように、脳のアミロイドもある程度の年齢にならないと溜まり始めないわけです。だいたい50歳代になると、正常の方でも2割ぐらいの方で、脳にアミロイドが少し溜まっております。この頻度は加齢とともにだんだん増えてゆきます。アルツハイマー型痴呆の方では、それほど年にならないのにアミロイドが非常にたくさん脳に沈着してくるわけです。

アミロイド沈着と生体の変化、治療の可能性

▶長谷川 なるほど。そうすると人生の冬ということですね。最近、アミロイドの問題が

非常に話題になっていますが、アルツハイマー病はプライマリーには、やはり神経細胞の脱落でしょうか。

▶山口 痴呆の発症には神経細胞の脱落が重要だと思います。

▶長谷川 アミロイドが増えていくことと神経細胞の脱落していくことを先生はどうお考えですか。

▶山口 痴呆の程度と各種脳病変の程度との相関を調べると、いちばん相関が強いのはシナプス(synaps)数の減少度であるといわれています。それから、神経細胞の消失も比較的相関が強いわけです。しかし、アミロイド沈着の程度とはあまり相関しません。ところが、脳のアミロイド沈着は、アルツハイマー型痴呆に特有な変化です。神経細胞が消失したり、シナプスが消失するという現象は、ほかのいろいろな病気でも起こりますが、 β -アミロイドが脳に多量に沈着するという病態はいくつかの疾患に限られております。

▶長谷川 そうですね。そしてまた研究のきっかけとしても非常にとりやすいですね。現在アルツハイマー病の薬物療法も、いろいろな製薬企業が熱心に研究を始めています。たとえばアセチルコリンを強化するとか、要するに神経伝達物質を補給するような治療や、神経細胞のミトコンドリアの酵素系を賦活することを狙った薬物の開発が行われています。先生は最近2、3の共同研究者の方々と、コエンザイム(補酵素)Qと鉄とビタミンB₆を混合して、アルツハイマー病の遺伝子的な診断の確実な症例に試みられて効果を上げたというご発表を、国際的なジャーナルの“Lancet”にご発表になっておられますが、そのことについてお話しただけませんか。

▶山口 アルツハイマー型痴呆の確定診断は、死後の脳病理診断に基づくのでアルツハイマー型痴呆の治療をして軽快したということ、それは診断を間違えていて、アルツハイマー

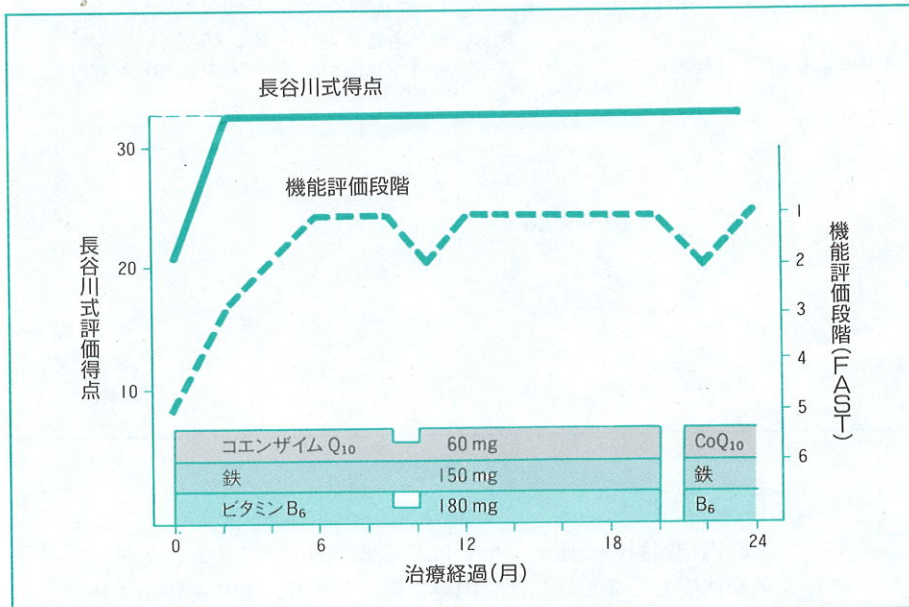


図3 APP遺伝子変異を有する家族性アルツハイマー病患者の治療経過

型痴呆ではなかったのだらうといわれました。今回は診断が確実にアルツハイマー病であるという症例で、治療がある程度うまくいっている例がありましたので報告しました (Imagawa M. et al: *Lancet*. 640: 671, 1992)。

その例は、APP遺伝子の点変異が遺伝子診断ではっきりとしたケースですので、アルツハイマー型痴呆であるということはほぼ間違いありません。その方にこの3剤を投与したところ、痴呆症状が軽快し、その後2年にわたって経過を見ていたのですが、悪くならない状態を保っています。

▶長谷川 投与を一時中断したらまた悪くなって、再開されるとよくなるという非常に興味のある所見で、私も非常に感銘を受けました。

基礎的な研究をされる一方で、研究者の方々は治療の試みとして、確実な診断をされた症例に新しい治療を行っていらっしゃるということは、非常に希望が持てますね。ぜひ

そういう研究を今後も続けていただきたいと思いますし、私どもも追試をさせていただきたいと思います。

この場合、安全性という面で3剤投与で副作用というものはいかがでしょうか。

▶山口 3剤とも市販されている薬剤ですし、副作用もあまり強くありません。ただ、鉄剤は大量を使うものですから、比較的マイルドな胃に優しい鉄剤を使っています。

▶長谷川 本日はどうもありがとうございました。

(平成4年10月16日放送)

▶ 推薦図書

- ①「ボケの原因を探る」。黒田洋一郎, 岩波書店, 1992。
アルツハイマー病の病態, 原因の追究, 危険因子, 治療と予防について分かりやすくまとめている。
- ②「アルツハイマー病」。石井 毅, 星和書店, 1983。
アルツハイマー病についての総説。やや内容は古くはなったが、臨床および基礎的所見が分かりやすく書かれている。

- ①「老人斑アミロイドの神経病理」, 山口晴保, 老年精医誌, 3: 720-727, 1992.
脳に沈着するβ-アミロイドの病理を詳しく解説している。

- ②「アミロイドβ-蛋白前駆体に関する新しい知見」, 山口晴保, 老年期痴呆, 7: 35-43, 1993.
β-アミロイドに関する最新の研究の知見を解説している。

Coffee Break

セラチア

腸内細菌科の一属セラチアは、元来非病原菌ですが、最近では菌交代症としてしばしば院内感染例がみられ、肺や尿路から多く検出されています。この *serratia* という名前は、19世紀にフローレンスで蒸気船を発明したことで有名なイタリアの科学者 Serafino Serrati にちなんで付けられたものです。

セラチア属は10菌種くらいありますが、臨床的に重要なのは *Serratia marcescens* で、この *marcescens* は、^{マーセッセン} “弱った、色あせた” というような意味です。

一方、セラチアの日本語名は霊菌ですが、これはキリストが処刑された時、遺骸の前に供えられたパンを鮮血色に染めたのがこの菌だということから名付けられたのです。この菌は培養するとコロニーが真っ赤になりますが、これは菌が産生した *prodigiosin* と *pyriminine* と呼ばれる赤い色素によるものです。*prodigiosin* はラテン語で“不吉な色素” という意味で、その元の *prodigium* は“prod(前に) + agiom(いわれたこと)” すなわち“前兆” ですが、とくに“ローマの神々の警告としての畏怖すべき前兆” を表します。現代英語でも *prodigy* は(日蝕, 月蝕, 流星などの)不吉な兆候をいいます。

昔の人は、この血のように赤いコロニーを見て、不吉な思いを感じたに違いありません。正式化学名は、2, 2'-[3-methoxy-4'-amyl-5'-methyl-5-(2"-pyrryl)]dipyrryl-methene. $C_{20}H_{25}N_3O$ という難しいものです。真っ赤なセラチアはまさに不吉な、不思議な“霊菌” ですね。 (星 和夫)



このような医学用語の語源に興味をお持ちの先生方に以下の文献をご紹介します。

星 和夫著：楽しい医学用語ものがたり。医歯薬出版, 1993.

これだけは知っておきたい
1ページの知識

β-アミロイドの研究が目指すもの

アルツハイマー型痴呆の研究は、1984年に脳アミロイドの主要な構成成分であるβ-蛋白が発見されて以来急速に進歩している。家族性アルツハイマー病の一部では、β-蛋白前駆体(APP)遺伝子に点変異がみつかった。その脳の病理像は、多量のβ-アミロイド沈着に加えて神経原線維変化も出現し、孤発性のアルツハイマー病と区別がつかないものであることから、APPの異常のみでアルツハイマー型痴呆を発症することが示された。また、アミロイドとして沈着するβ-蛋白自体が神経細胞に対する毒性をもつことも示され、β-蛋白沈着が痴呆を引き起こす脳病変を誘発し得ることが示されている。これらの事実から、β-蛋白沈着機序を解明することが、アルツハイマー型痴呆の原因に根ざした治療法を開発する上で最も重要な課題であるといえる。

最近、β-蛋白が髄液中や培養細胞の培地中に検出され、β-蛋白が細胞の正常な代謝過程により産生・放出されることが示された。ところが、β-蛋白がアミロイドとして沈着するのは脳内の老人斑など限局された部位に限られている。このように、β-アミロイド沈着には「細胞のβ-蛋白産生・放出機構」に加えて、「β-蛋白が細胞外で局所的にアミロイド線維を形成することを促進する機構」が存在している。最近、遅発性の家族性アルツハイマー型痴呆で、アポEの遺伝子型を調べると、E4型が多いことが報告された。E4はβ-蛋白との親和性が強く、β-アミロイド沈着の促進因子と考えられている。

ダウン症と正常老化での、加齢に伴うβ-アミロイド沈着と痴呆の出現頻度を図に示した。β-アミロイド沈着はダウン症脳で形態学的に捕えられる最初期病変であり、脳にβ-アミロイドが沈着し始めてから痴呆出現までは20～30年の歳月が必要である。この間にβ-アミロイド沈着を阻止できれば、痴呆の発症を予防できよう。このために、β-アミロイドの沈着機序の解明が急がれている。(山口晴保)

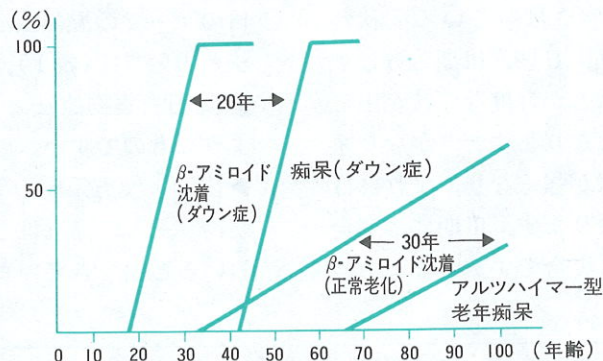


図 ダウン症と正常老化で、加齢に伴うβ-アミロイド沈着と痴呆の出現頻度