

アルツハイマー病に治療法はあるのか？

Novel therapeutic strategies to Alzheimer's disease

枝川 義邦

Yoshikuni EDAGAWA

(日本大学 薬学部)

1. はじめに

自分が自分であることは誰が証明してくれるのであろうか。自分のことなのだから自分自身がいちばん分かっていると、誰もが考えているであろう。自分が経験したことは自分自身の記憶の中に刻まれているので、いつでもそれを引き出してくれば、それが「私」であることの証拠になるはずである。しかし、もしその記憶が曖昧であったり、他の記憶とすり替わっていたとしたらどうなるのだろうか？誰が自分を「私」と証明してくれるのか。

映画や物語のワンシーンのようではあるが、現実社会においてもこのようなことは既に起こっている。アルツハイマー病のように痴呆症状を伴う病気にかかると、「私」の居場所がなくなってしまうことがある。アルツハイマー病は病態が進行性に悪化していくので、痴呆が進むと罹患者の人格まで蝕まれていく事態もしばしば見られる。つまり、「私」は自分の中から消えていってしまうのである。現代社会においてアルツハイマー病が問題とされるのは、治療法が確立していないということだけではなく、患者の介護にかかわる社会的な諸問題が取り上げられているからであろう。本稿では、このような難病として知られるアルツハイマー病について概説し、現時点で可能性のある治療法について考え、最近話題となったワクチン療法についても紹介する。なお、アルツハイマー病とアルツハ

イマー型老年痴呆とは、発症年齢をはじめ細かな点で異なることが指摘されているが、その病理所見は基本的に同じであり、病態生理学的には同一であると見なされる¹⁾ので、本稿ではこれらを区別しないで述べることにする。

2. アルツハイマー病の疫学的側面

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease) は痴呆を伴う代表的な神経変性疾患で、その頻度は一般に人口10万人に対して約100人とされている。この概算は年齢層を基に分類すると大きく変化し、人口10万人に対して60歳代では約300人、70歳代では3000人以上、80歳以上では1万人以上がアルツハイマー病を罹患していると考えられている²⁾。

日本での最初の広域疫学調査が行われたのは、1973年の東京都の「老人の生活実態及び健康に関する調査」であり、その後、各地の自治体で疫学的調査が行われるようになった³⁾。老年期痴呆は脳血管性痴呆とアルツハイマー型老年痴呆に大別されるが、我が国では脳血管性痴呆がアルツハイマー型老年痴呆より高い有病率であるというのが定説である。各国の報告をまとめた文献⁴⁾では、日本では脳血管性痴呆の方が多いが、西欧ではアルツハイマー病が多く、アメリカやフィンランドでは両者に差がないとある。これらの違いは、単に地域や文化の差から来て

いるのだろうか？それとも人種による差なのだろうか？日本と欧米とでは脳血管性痴呆の有病率には大きな差がないので、日本のアルツハイマー型老年痴呆の患者数が欧米に比べて少ないということになる⁵⁾。しかし、欧米ではアルツハイマー病への過剰診断がなされている可能性も指摘されている⁶⁾ので、両者の正確な比は、より正確な確定診断法の開発や、より正確な調査の結果を待った方がよいようである。

3. 「アルツハイマー病」命名の背景

アルツハイマー病の歴史は、1906年にミュンヘン大学の精神科医である Alois Alzheimer が、記憶障害を起こした Auguste D. と呼ばれる 51 歳女性患者の剖検脳について報告したこと^{7)~9)}に始まる。この報告には、広範な脳萎縮と大脳皮質領域に大量の老人斑や神経原線維変化が認められたと記載されている。Alzheimer の師匠である Kraepelin はこの病気をアルツハイマー病と名付け、それまでに知られていた老年痴呆とは別の病気であるとした。この命名にいたるエピソードは、「Kraepelin の尚早な命名問題」として指摘されている¹⁰⁾。その背景には、自らが率いるミュンヘン派と競争相手であった Pick の率いるプラハ派との先陣争いがあったといわれている。当時、Pick の弟子である Fischer は老年痴呆の研究で業績をあげていた。Alzheimer 自身は自らの発見した症例を老年痴呆の亜型であると認識し Fischer の業績を高く評価していたようだが、Kraepelin はあえてアルツハイマー病と名付けることで Pick に対抗したのだという。このエピソードの真偽の程は不明だが、結局はこの命名が新しい病態の概念を作り上げ、後の神経病理学的研究に大きな影響を与えることになったのである。

4. アルツハイマー病の臨床経過

アルツハイマー型痴呆の臨床経過は、初期・中期・末期と 3 つに分類されている¹¹⁾。

初期は健忘期とも呼ばれており、記憶障害(記銘障害や想起障害)が起こるので、人の名前が思い出せない、物をどこに置いたのかを忘れてしまう、または「あれ」とか「これ」といった代名詞でものごとを呼ぶことが多くなるなどの症状がでる¹²⁾。また、思考も内容が単純になり、抽象思考が困難になる。新しいことの理解が悪い、日常生活が単調、自発性が低下するなどのうつ症状を呈することもある。この時期では、まだ神経病理学的には正常の範囲内である。

中期は混乱期にあたる。記憶障害がさらに進み、日常生活の中で水道栓やガスの火の消し忘れなどを繰り返すようになるので、周囲もただの物忘れではないと気づいてくる。過去の人生の中での重要な記憶の欠落や認知の低下が起き、理解力も低下する。自分が着る服の上下・左右を間違える着衣失行や洗顔・入浴・喫煙などが困難になる観念失行が起こり、日常生活もきちんと行えなくなってくる。また、言語障害が露呈してくるので、会話が成立しなくなる。視空間失認が現れて、外出すると自宅へ帰れなくなったり、徘徊・道迷いが起こる。痴呆がさらに進行すると問題行動が多くなるので、患者本人は混乱し、介護者や家族は疲弊してしまう。この時期には、鏡に映っている自分を他人と思って話しかける、所謂「鏡現象」も現れる¹³⁾。

末期は痴呆期とも呼ばれる。痴呆は高度であり、会話はもはや成立しない。理解・判断力がなくなり、人物判断も障害されるので家族の認知すらできなくなる。記憶は新しい記憶だけではなく古い記憶も障害され、配偶者や家族の名前を想起できなくなることも多いのであるが、自分の名前や誕生地は正答したりすることもある。運動能力が減衰し無動となり、四肢は固縮して寝たきりになってしまう。

5. アルツハイマー病の病理学的側面

アルツハイマー病患者の脳では、神経原線維変化 (neurofibrillary tangle) や老人斑 (senile plaque), 神経細胞の脱落 (死んだ細胞が消滅すること) と呼ばれる神経病理学的な変化が起こる¹⁴⁾。アルツハイマー病で見られる痴呆症状は脳の萎縮によって引き起こされるのであるが、特に記憶の形成に必要な海馬領域と大脳皮質での萎縮が顕著である。脳の萎縮は神経細胞が死んで脱落することによって引き起こされるが、神経細胞の脱落は、神経原線維変化や老人斑の沈着によって起こる¹⁵⁾。すなわち、アルツハイマー病脳で見られる病理学的変化は、それぞれが関連していることが分かる。

神経原線維変化は神経細胞の核周辺から神経突起 (先端樹状突起) にかけて見られ、微小管結合タンパクであるタウ (tau) が異常にリン酸化されることにより神経細胞に異常線維 (タウ線維) として蓄積した構造物である¹⁶⁾。微小管は神経細胞の骨組みをつくり、細胞内の物質輸送を担う重要な役割を果たしている。アルツハイマー病脳では、タウ線維の主要な蓄積部位は神経細胞であり、グリア細胞のアストロサイトやオリゴデンドロサイトに蓄積するのはごく僅かであることが報告されている^{9) 17) 18)}。

老人斑は種々の成分からなる複合体であるが、神経原線維変化と比較してアルツハイマー病に特異的に現れると考えられている。老人斑の主成分はアミロイド線維であり、アミロイドβペプチド (amyloid β peptide; Aβ) と呼ばれる凝集性の高いタンパク断片からなる¹⁹⁾。Aβの配列からその前駆体であるアミロイド前駆体タンパク (amyloid precursor protein; APP) がクローニングされ²⁰⁾、内在性タンパクがアルツハイマー病の原因となるメカニズムが想定されることになった。

6. 孤発性アルツハイマー病と家族性アルツハイマー病

アルツハイマー病は、遺伝性の認められない孤発性 (sporadic) アルツハイマー病と世代間で遺伝性が認められる家族性 (familial) アルツハイマー病とに分類できる²¹⁾。孤発性アルツハイマー病は基本的に老年期 (65歳以上) に発病するが、家族性では30代後半から60代前半に発病するので社会的影響が大きい。家族性アルツハイマー病が単一遺伝子変異に起因することに対して、孤発性アルツハイマー病は多因子の関与が示されている。全アルツハイマー病の中でそれぞれが占める割合は、孤発性のものが約90%に対して家族性のものは約10%といわれている。家族性アルツハイマー病は一般に常染色体優性遺伝であり、これまでも以下に挙げるいくつかの染色体上に、原因となる変異が見つかった⁹⁾。

第21番染色体：ダウン症候群 (Down's syndrome) と関連する染色体として、一部の早期発症型アルツハイマー病との連鎖 (二つ以上の遺伝子が同じ染色体上にあり、それらの遺伝子あるいは遺伝形質が組になって遺伝する現象) が調べられ、APP遺伝子座との連鎖が報告された³⁴⁾。その後、APP遺伝子にいくつかの点突然変異が生じてAβの産生量が増加していることが明らかとなった^{22) 23)}が、孤発性アルツハイマー病ではAPP遺伝子の変異はひとつも報告されていない。この染色体異常で説明できる家族性アルツハイマー病は、全体の2~3%であるとされる²²⁾。

第14番染色体：70~80%の家族性アルツハイマー病の原因がここにある。14番染色体上に家族性アルツハイマー病との強い連鎖が認められ²⁴⁾、原因遺伝子の異常が同定された²⁵⁾。この遺伝子産物はプレセニリン1 (presenilin 1) と呼ばれる。

第1番染色体：ロシアのボルガ川西岸から米

国へ移住してきた人々を祖先とする Volga German と呼ばれる一族に見られる家族性アルツハイマー病は、発症年齢が高く孤発性アルツハイマー病に臨床によく似ている。この家系では、第 14 番および第 21 番染色体に有意な連鎖は認められなかったが、第 1 番染色体に連鎖していることが報告された²⁶⁾。この遺伝子産物はプレセニリン 2 (presenilin 2) と呼ばれ、第 14 番染色体に見つかった遺伝子産物プレセニリン 1 と約 67%もの高い相同性を持つ。

第 19 番染色体：アルツハイマー病の大部分を占める孤発性アルツハイマー病の発症因子については不明な部分が多いのであるが、発症を低年齢化する遺伝子が第 19 番染色体上に見いだされた。この遺伝子はアポリポプロテイン E (Apo E) というタンパクをコードしている⁹⁾。Apo E は主に肝細胞で産生され、全身の他の臓器へコレステロールや脂肪酸を運搬する過程に関与し²⁷⁾、末梢神経を切断した際に切断部分に多量に出現するタンパクとして知られていたが、脳内においても神経組織の修復に関与していることが明らかにされている²⁸⁾。Apo E がアルツハイマー病発症の危険因子と考えられるようになった理由には以下のようなことが挙げられる。すなわち、抗 Apo E 抗体がアルツハイマー病脳で見られる老人斑および神経原線維変化を認識すること²⁹⁾や、ヒト Apo E の遺伝子多型 (ApoE $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) のうち ApoE $\epsilon 4$ 遺伝子の保有率が、家族性および孤発性アルツハイマー病患者で有意に多いこと、また、孤発性アルツハイマー病では遺伝子 $\epsilon 4$ をもつ者の発症年齢が低年齢化していること^{30) 31)}、さらには、遺伝子 $\epsilon 4$ を持つアルツハイマー病患者の脳内では、これを持たない患者の脳よりも A β の沈着量が多く³²⁾、そのことに関連して、Apo E4 タンパクが A β の凝集を促進するという報告³³⁾である。

7. アルツハイマー病発症のメカニズム： アミロイド仮説

アルツハイマー病脳で特徴的な老人斑の主成分は、APP から分泌される A β である。老人斑がアルツハイマー病患者脳に見られる最初期の病変であることや A β が凝集してできたアミロイド線維が細胞毒性を示すこと、家族性アルツハイマー病の原因となる遺伝子の変異は APP 上に存在し A β の産生に影響を及ぼすことなどから、アルツハイマー病発症のメカニズムとして A β を原因とする「アミロイド仮説」⁹⁾ が広く受け入れられている。アミロイド仮説を基にして考えると、脳内の A β 量がアルツハイマー病発症のカギとなるが、脳内での A β 量は、その産生と分解とのバランスが決定していると考えられている。

A β は図 1 に示したように最長 43 残基のポリペプチドであり、殆どの場合には 40 残基 (V で終わる) もしくは 42 残基 (A で終わる) のものが分泌される。分泌型 A β の約 9 割が A $\beta 40$ であるにもかかわらず、蓄積型 A β では A $\beta 42$ の比率が圧倒的に多い。特に、初期老人斑の形態とされるびまん性老人斑には A $\beta 42$ のみがみられ、老人斑の成熟にともなって A $\beta 40$ の蓄積が観察されてくる。

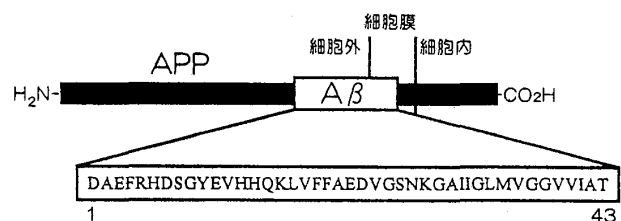


図 1 A β の位置とアミノ酸配列

A β のアミノ酸配列は下のカラム内に一文字表記で表してある。カラム下の数字は、APP 内の A β ドメインが 43 個のアミノ酸からなることを示す。

A β は生体内の生理学的条件下で産生されているペプチドである。A β はその前駆体の APP からタンパク分解酵素である β -セクレターゼ (β -secretase) と γ -セクレターゼ (γ -secretase) によって切り出されて産生される。A β ペプチドに関連するセクレターゼには外に α -セクレターゼ (α -secretase) と ε -セクレターゼ (ε -secretase) があるが、 α -セクレターゼは前駆体タンパク内の A β の中間配列で切除を行うので、分泌したペプチドは A β ではなくなっている。

すなわち、セクレターゼによる前駆体タンパクからのペプチド産生には、A β 産生系と非産生系の経路が存在することになる。 α -セクレターゼによって切り出されたペプチドは分泌型 APP と呼ばれ、様々な組織で検出され、神経保護作用、栄養因子作用、神経突起伸長促進作用、カルシウムチャネル刺激作用等をもつことが知られている^{34)~36)}。A β は通常脳でも産生しているので、このペプチド全てがアルツハイマー病の原因となるわけではない。A β の生理的機能は未だ不明であるが、ひとたび凝集すると神経細胞に対して毒性を示すことが知られている⁹⁾。

セクレターゼは実体が不明のままであったが、最近 β -セクレターゼとして β -site APP-cleaving enzyme 1 (BACE1) と名付けられたタンパク分解酵素が単離された³⁷⁾。 γ -セクレターゼは、その実体がプレセニリン 1 である^{38) 39)} とされたが、プレセニリン 1 のみでは γ -セクレターゼ活性を持たないことや、細胞抽出液から精製されたものの分子量が大きく異なっていることなどから、プレセニリン 1 が γ -セクレターゼの実体であるのかは議論の対象⁴⁰⁾ となってきた。現時点では、少なくともプレセニリン 1 が γ -セクレターゼ活性に深く関与している⁴¹⁾ という慎重な見方をする方が良さそうである。

家族性アルツハイマー病では A β 産生促進により産生・分解のバランスが崩れて、その結果として A β の蓄積が誘発される。しかし、アル

ツハイマー病の 90% 以上を占める孤発性アルツハイマー病では、A β 産生が特に亢進しているという事実はなく、家族性アルツハイマー病での A β 42 産生増加に起因する蓄積のメカニズムとの整合性がない⁴²⁾。では、なぜ孤発性アルツハイマー病は発症するのであろうか？孤発性アルツハイマー病にもアミロイド仮説が適用できるのであろうか？この問いに対する答えのひとつは A β の分解系にあるということが、最近示された。

A β を脳内から排除するためには、細胞内外にあるタンパク分解酵素による分解や脳内から血流へのくみ出しが考えられる。実際にいくつかの酵素が A β タンパクを基質とすることや、血管内へのくみ出しを行うタンパクが存在することが知られている⁴²⁾。最近、ネプリライシン (neprilysin) と呼ばれる酵素が主要な A β 分解酵素であることが示された^{43)~45)}。実際に、孤発性アルツハイマー病脳ではネプリライシンの mRNA 量が低下していることも報告されている⁴⁶⁾ ので、ネプリライシンの量が低下することにより A β 分解量が低下して孤発性アルツハイマー病が発症していると考えられる。分解酵素を考えに入れることで、家族性アルツハイマー病発症には A β 産生系の亢進が、孤発性アルツハイマー病発症には分解系の弱体化が原因であるという図式が描けそうである。

8. アルツハイマー病の薬物治療

アルツハイマー型痴呆脳では、情報伝達をおこなう様々な神経系が障害を受けている。その中でも、とくに Meynert 基底核を基点とする神経投射の著しい傷害が報告されている^{47) 48)}。この神経は興奮性の神経伝達物質であるアセチルコリンを含む主要な細胞 (コリン作動性神経細胞) である。アセチルコリンによる情報伝達を阻害すると健常な動物でも記憶障害を引き起こ

す⁴⁹⁾ので、アルツハイマー型痴呆脳でもこの経路の障害が痴呆症状の原因であるという図式が描かれた。コリン作動性神経系を賦活化するための戦略としては、アセチルコリンの放出量もしくは前駆体量を増やすこと、アセチルコリンに対する受容体を活性化すること、または、アセチルコリンの分解量を減らすことが考えられる。中でも最後に挙げたものは、実際にアセチルコリンの分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼの阻害薬を用いる方法が採られている。確かにアルツハイマー病ではアセチルコリンが不足しているので、分解酵素を阻害することで脳内アセチルコリン量を増加させ認知機能の改善を期待しているのである。現在は、この図式に乗っ取った薬がアルツハイマー病の治療薬として唯一認可されている。

また、 $A\beta$ 沈着部位では様々な免疫活性物質が活性化され炎症様の反応も認められることや、リウマチなどの患者ではアルツハイマー病の発症率が低いことなどから抗炎症薬もアルツハイマー病治療薬の候補となっている^{50) 51)}。

その他にも、神経ペプチド、女性ホルモン(エストロゲン)、ビタミンE、银杏葉エキス、サイトカイン、長期間のリチウム投与などが試みられている^{52) ~55)}が、どれも決定的な治療法とはいえない。特に神経細胞の生存維持を制御する神経栄養因子は、神経細胞死から脳を守るには理にかなっているため、以前からアルツハイマー病治療薬として期待されてきた⁵³⁾。これまでにいくつかの物質が臨床現場で試みられてきたが、疼痛などの副作用が発生し、十分な成果を上げてきたとはいえない。

脳代謝改善薬や脳循環改善薬は、慢性期の脳血管障害を対象として承認された薬物であるが、痴呆には効果がなく、アルツハイマー病の治療薬とはいえない。これは過去に臨床で用いられていた脳代謝改善薬が痴呆改善効果を持たないとして、認可を取り消されたことから分かる。

しかし、一部のものは多量投与でアルツハイマー型痴呆にも効果的となる可能性が報告されている⁵⁶⁾。効果の確からしさや安全性を含めて今後の展開に期待したい。

これまでに挙げた治療薬は、認知障害や記憶障害などの臨床症状には有効であるが、あくまでも対症療法であり、アルツハイマー病の病態の進行を阻止することは期待できない。しかし、昨今の躍進的な分子生物学的研究から、アルツハイマー病の発症機序に従った治療薬も考えられてきている。

アミロイド仮説に基づけば、 $A\beta$ の産生を抑える薬物がアルツハイマー病に効果的であることになるので、セクレターゼ阻害薬がアルツハイマー病治療薬の候補に挙がっている^{57) ~59)}。 β -セクレターゼはその実体がBASEと呼ばれるタンパクである³⁷⁾が、BASE遺伝子を阻害しても特に障害が見られない^{60) 61)}ので、 β -セクレターゼ阻害薬を用いても予期せぬ副作用が起こる可能性は低いであろう。一方、 γ -セクレターゼ阻害薬は、神経発生に関わる因子も抑制する⁶²⁾ため、重篤な副作用を引き起こす可能性が捨てきれない。

また、近ごろ戦略的なスクリーニング法を用いて細胞死に拮抗する分子が見いだされた⁶³⁾。この分子は24残基からなるポリペプチドでありHumaninと名付けられた。 $A\beta$ をはじめとするアルツハイマー病関連因子が誘導する細胞死に特異的に拮抗するという。現在、このような有望な物質については実験室で行われた結果の報告のみであるが、いち早く臨床応用されることを期待したい。

9. アルツハイマー病に効くワクチン

これまでに見てきた治療方法は、どれも決定打とは成り得ないものや、すぐに薬として利用できるものではなかった。世界中でアルツハイ

マー病に苦しんでいる人々がいる現在の状況では、すぐにでも臨床試験に入れる有効な薬物が必要である。最近、この要望に応えうる研究成果が発表された⁶⁴⁾⁶⁵⁾。アルツハイマー病に効くワクチンを作ることができるというものである。ワクチンは免疫分野の考え方であり、感染症など大量の死者を出すような病原菌を弱体化させたもので、これを体内に埋め込むことにより免疫系を活性化して病原菌に対する抵抗力を高めることを目的とする。

アイルランドに本社をもつ製薬会社のエラン社は、これらの知見を利用して合成 A β をワクチンとして開発した。AN-1792 と名付けられたこのワクチンをヒト同様のアルツハイマー病を起こすように遺伝子操作を行ったマウスに投与すると、マウスの体内で抗体ができ、A β が脳に沈着するのを防ぐだけでなく、既にできてしまったアミロイド斑を取り除く作用もあるというのである⁶⁶⁾。まさに「毒をもって毒を制す」戦術である。この戦法が成功といえるのは、病理的な回復のみを示したのではなく実際に行動学習機能を元に戻したところにある⁶⁷⁾。すなわち、いちど発症したアルツハイマー病を治癒させるのである。

現象は示された。しかし、メカニズムは解明されていない。A β を投与する実験を行った研究者は、脳に入った抗体が脳内の A β と結びつき、その結果として中枢で免疫を担当するミクログリアが活性化してアミロイド斑を破壊するという図式を考えている⁶⁸⁾。しかし、末梢組織と脳とは「血液脳関門 (blood-brain barrier)」と呼ばれる関門で仕切られているので、通常は抗体タンパクのような高分子化合物は通過できない。実際、血液脳関門を通過して脳脊髄液中に移行した抗体は、末梢血中の約 0.05% にすぎないという報告もある⁶⁸⁾。この量では脳内のミクログリアを活性化させることはできない。これに代わるメカニズムとして、抗体は脳に入らず

血中の A β と結合し脳内のアミロイド斑を取り除く可能性があるとする「シンク仮説 (“sink” hypothesis)」が提唱された⁶⁸⁾。血流が台所の流し台 (シンク) のごとく A β を流しだすように働くというのである。抗体が血中で A β と結合すると、脳内と血中での A β の平衡がずれて脳から血中に A β がくみ出されてくる。この結果、いちどアミロイド斑を形成した A β も、不溶性から可溶性へと平衡が傾くという仕組みである。つまり、ワクチンを血中に投与すれば、たとえ抗体が脳内に入らなくても、脳にできたアミロイド斑を取り除くことができるのだという。

かかった病気が治癒する、しかもそれはアルツハイマー病である。なんとも夢のような話ではないか。エラン社はこのワクチンの臨床試験を行った。360 人のボランティアを募って Phase II a (実際に軽症または症状の安定している患者を対象にして行う臨床試験) まで治験を進めた。しかし、何人かの治験者で脳炎が起きたことにより、この臨床試験は中断されてしまった。しかし先の研究者は、実験室のマウスにも脳炎は起きた⁶⁹⁾ ので、治験者の脳炎もいずれおさまるであろうと見ているのであるが、ヒトを対象とした治験であるが故に状況は単純ではない。

結果の公表が中止されたので治験者のその後の経過は不明であるが、ワクチン療法の研究結果は学術的にも大変興味深い。すなわち、アルツハイマー病発症に A β の沈着が重要なステップであるという「アミロイド仮説」を強く支持する結果であるからである。

10. 早期診断はできるか？

現時点では、ワクチン開発は釘をさされた状態となり頓挫しているのであるが、もし仮にアルツハイマー病に対して有効で安全なワクチンが開発されたとしても、いったい誰に投与すれ

ばよいのだろうか？今のところアルツハイマー病の確定診断は困難で、誰に投与すべきなのかの見極めが難しい。厳密な判断は剖検に頼るしかないのである。先のワクチンは、いちど沈着したアミロイド斑も消失させることが期待されているが、脱落した神経細胞は再生することはない。やはり早期に確定できる診断方法が必要であろう。

そのひとつとして、点眼テストが提案されている。このテストはアセチルコリン受容体拮抗薬トロピカミドの低濃度を点眼した際の散瞳率を用いるという侵襲性が低い方法である⁷⁰⁾。確かにアルツハイマー病患者では本剤に対して過敏に反応するので、健常者との区別ができ病気の早期発見に有効であると思われる。しかし、角膜疾患や結膜炎があると点眼液の眼内への移行が促進され透過率が異なってくることや、数値に異常が見られても単なる加齢変化である場合もあるなどの指摘がなされているので、他の検査と組合せることも考慮すべきである。また、最近新しく開発されたトレーサーを用いることで、画像診断を利用できる可能性^{71) 72)}も示されている。このような診断法は、アルツハイマー病の早期発見や治療中の経過観察に役立つことが考えられる。

11. おわりに

人類は医学の進歩により、より長く生きることが得た。しかし、長く生きることと健康に生きることとは意味が違う。アルツハイマー病などは「人生五十年」と歌われていた時代には問題にならなかった病気ではあるが、平均寿命がのびた現在では大きな問題である。人類はアルツハイマー病のような痴呆を伴う疾病を抱えたまま寿命を延ばして行かないといけないのだろうか？人格までが破壊されてしまうような恐怖感が拭えないのであれば、何のための長寿なの

であろうか？

現在アルツハイマー病患者は、アメリカでは約400万人、日本では約100万人と推計されており、このうちの多くは高齢発症のアルツハイマー病である。平均寿命を考えると、発症年齢をもし20年遅らせることができれば、多くの人は精神の健康を保ったまま寿命をまっとうできることになる。人間としての生活の質を保っていくことを最優先課題とするならば、疾病の完治を目指すのではなく発症を遅らせるという、このようなアプローチも可能ではないだろうか。実際の臨床現場からの症例をもとにした研究と研究室で行われている基礎的な発症メカニズムをもとにした研究との両方向からのアプローチで、いち早く新しい治療法や新薬の開発が望まれる。

<参考文献>

- 1) 武田雅俊, 金山巖, 西村健, アルツハイマー病とアルツハイマー型老年痴呆 -臨床症状と神経病理学的知見から見た異同-, 神経精神薬理 16: 665-684 (1994)
- 2) Victor M, Ropper AH eds., "Principles of Neurology 7th Edition", McGraw-Hill, New York (2001)
- 3) 大塚俊男, 我が国における老年期痴呆の実態, 臨床科学 31: 935-941 (1995)
- 4) Jorm AF, Korten AE, Henderson AS, The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature, Acta Psychiatr Scand 76: 465-479 (1987)
- 5) 柄澤昭秀, 脳血管性痴呆の疫学 -我が国には本当に脳血管性痴呆が多いか-, 老年期痴呆 3: 37-44 (1989); 本間昭, 脳血管性痴呆の記述疫学, 医学のあゆみ 154: 559-568 (1990)
- 6) 柄澤昭秀, 老年期痴呆の疫学 -最近の知見-, 治療 75: 1735-1740 (1993)
- 7) Alzheimer A, Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde, Allg Z Psychiat 64: 146-148 (1907)
- 8) Amaducci L, Alzheimer's original patient, Science 274: 328 (1996)
- 9) Selkoe DJ, Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy, Physiol Rev 81: 741-766 (2001)
- 10) Berrios GE, Alzheimer's disease: A conceptual history, Int J Geriatr Psychiat 5: 355-365 (1990)
- 11) 三好功峰, Alzheimer病における記憶障害, 老年精神医学 1: 668-675 (1984)
- 12) Fuhrmann A, Das Alzheimer-Schicksal meiner Frau: Lebend gebraten im Bett?, Trias, Stuttgart (1990)
- 13) 熊倉徹雄, 痴呆疾患における鏡像認知障害: アルツハイマー型痴呆の鏡現象を中心に, 老年精神医学雑誌 3: 288-294 (1992)
- 14) Maccioni RB, Munoz JP, Barbeito L, The molecular bases of Alzheimer's disease and other neuro- degenerative disorders,

- Arch Med Res 32: 367-381 (2001)
- 15) Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ, Neuro- degenerative tauopathies, *Annu Rev Neurosci* 24: 1121-1159 (2001)
 - 16) Ihara Y, Nukina N, Miura R, Ogawara M, Phosphorylated tau protein is integrated into paired helical filaments in Alzheimer's disease, *J Biochem (Tokyo)* 99: 1807-1810 (1986)
 - 17) Arima K, Izumiyama Y, Nakamura M, Nakayama H, Kimura M, Ando S, Ikeda K, Takahashi K., Argyrophilic tau-positive twisted and non-twisted tubules in astrocytic processes in brains of Alzheimer-type dementia: an electron microscopical study, *Acta Neuropathol (Berl)* 95: 28-39 (1998)
 - 18) Nishimura M, Tomimoto H, Suenaga T, Namba Y, Ikeda K, Akiguchi I, Kimura J, Immunocytochemical characterization of glial fibrillary tangles in Alzheimer's disease brain, *Am J Pathol* 146: 1052-1058 (1995)
 - 19) Carter J, Lippa CF, B -amyloid, Neuronal death and Alzheimer's disease, *Curr Mol Med* 1: 733-737 (2001)
 - 20) Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Muller-Hill B, The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor, *Nature* 325: 733-736 (1987)
 - 21) Steele CD, The genetics of Alzheimer's disease, *Nurs Clin North Am* 35: 687-694 (2000)
 - 22) Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L, et al., Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease, *Nature* 349: 704-706 (1991)
 - 23) Lippa CF, Familial Alzheimer's disease: genetic influences on the disease process, *Int J Mol Med* 4: 529-536 (1999)
 - 24) Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K, et al, Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease, *Nature* 375: 754-760 (1995)
 - 25) Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, Orr HT, Anderson L, Nemens E, White JA, Bonycastle L, Weber JL, Alonso ME, et al, Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14 *Science* 258: 668-671 (1992)
 - 26) Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, Yu CE, Jondro PD, Schmidt SD, Wang K, et al., Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus, *Science* 269: 973-977 (1995)
 - 27) Mahley RW, Apolipoprotein E: Cholesterol transport protein with expanding role in cell biology, *Science* 240: 622-630 (1988)
 - 28) Poirier J, Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease, *Trends Neurosci* 17: 525-530 (1994)
 - 29) Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, Otomo E, Ikeda K, Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease, *Brain Res* 541: 163-166 (1991)
 - 30) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA, Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families, *Science* 261: 921-923 (1993)
 - 31) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD, Apolipoprotein E: high-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease, *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 1977-1981 (1993)
 - 32) Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, Crain BJ, Hulette CM, Joo SH, Pericak-Vance MA, Goldgaber D, Roses AD, Increased amyloid β -peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease, *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 9649-9653 (1993)
 - 33) Ma J, Yee A, Brewer HB Jr, Das S, Potter H, Amyloid-associated proteins alpha 1-antichymotrypsin and apolipoprotein E promote assembly of Alzheimer β -protein into filaments, *Nature* 372: 92-94 (1994)
 - 34) Isacson O, Seo H, Lin L, Albeck D, Granhøle AC, Alzheimer's disease and Down's syndrome: roles of APP, trophic factors and Ach, *Trends Neurosci* 25: 79-84 (2002)
 - 35) Mattson MP, Cellular actions of β -amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives, *Physiol Rev* 77: 1081-1132 (1997)
 - 36) Schmitz A, Tikkanen R, Kirfel G, Herzog V, The biological role of the Alzheimer amyloid precursor protein in epithelial cells, *Histochem Cell Biol* 117: 171-180 (2002)
 - 37) Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA, Denis P, Teplow DB, Ross S, Amarante P, Loeloff R, Luo Y, Fisher S, Fuller J, Edenson S, Lile J, Jarosinski MA, Biere AL, Curran E, Burgess T, Louis JC, Collins F, Treanor J, Rogers G, Citron M, β -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, *Science* 286: 735-741 (1999)
 - 38) Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL, Diehl TS, Kimberly WT, Selkoe DJ, Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity, *Nature* 398: 513-517 (1999)
 - 39) Xia W, Amyloid metabolism and secretases in Alzheimer's disease, *Curr Neurol Neurosci Rep* 1: 422-427 (2001)
 - 40) Li YM, Xu M, Lai MT, Huang Q, Castro JL, DiMuzio-Mower J, Harrison T, Lellis C, Nadin A, Neduvilil JG, Register RB, Sardana MK, Shearman MS, Smith AL, Shi XP, Yin KC, Shafer JA, Gardell SJ, Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1, *Nature* 405: 533-537 (1999)
 - 41) Selkoe DJ, The cell biology of β -amyloid precursor protein and presenilin in Alzheimer's disease, *Trends Cell Biol* 8: 447-453 (1998)
 - 42) Selkoe DJ, Clearing the brain's amyloid cobwebs, *Neuron* 32: 177-18 (2001)
 - 43) Takaki Y, Iwata N, Tsubuki S, Taniguchi S, Toyoshima S, Lu B, Gerard NP, Gerard C, Lee HJ, Shirohani K, Saido TC, Biochemical identification of the neutral endopeptidase family member responsible for the catabolism of amyloid β peptide in the brain, *J Biochem (Tokyo)* 128: 897-902 (2000)
 - 44) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Shirohani K, Lu B, Gerard NP, Gerard C, Hama E, Lee HJ, Saido TC, Metabolic regulation of brain A β by neprilysin, *Science* 292: 1550-1552 (2001)
 - 45) Shirohani K, Tsubuki S, Iwata N, Takaki Y, Harigaya W, Maruyama K, Kiryu-Seo S, Kiyama H, Iwata H, Tomita T, Iwatsubo T, Saido TC, Neprilysin degrades both amyloid β peptides 1-40 and 1-42 most rapidly and efficiently among thiorphan- and phosphoramidon-sensitive endopeptidases, *J Biol Chem* 276: 21895-21901 (2001)
 - 46) Yasojima K, Akiyama H, McGeer EG, McGeer PL, Reduced neprilysin in high plaque areas of Alzheimer brain: a possible relationship to deficient degradation of β -amyloid peptide, *Neurosci Lett* 297: 97-100 (2001)
 - 47) Davies P, Maloney AJ, Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease, *Lancet* 2: 1043 (1976)
 - 48) Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR, Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain, *Science* 215: 1237-1239 (1982)
 - 49) McNamara RK, Skelton RW, The neuro- pharmacological and neurochemical basis of place learning in the Morris water maze, *Brain Res Brain Res Rev* 18: 33-49 (1993)
 - 50) McGeer PL, Rogers J, Anti-inflammatory agents as a therapeutic approach to Alzheimer's disease, *Neurology* 42:

- 447-449 (1992)
- 51) Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW, Zalsinski J, Cofield M, Mansukhani L, Willson P, et al., Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease, *Neurology* 43: 1609-1611 (1993)
 - 52) Alvarez G, Munoz-Montano JR, Satrustegui J, Avila J, Bogonez E, Diaz-Nido J, Regulation of tau phosphorylation and protection against β -amyloid-induced neurodegeneration by lithium. Problem implications for Alzheimer's disease, *Bipolar Disord*, 4: 153-165 (2002)
 - 53) Doraiswamy PM, Non-cholinergic strategies for treating and preventing Alzheimer's disease, *CNS Drugs*, 16: 811-824 (2002)
 - 54) Jaffe AB, Toran-Allerand CD, Greengard P, Gandy SE, Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid β precursor protein, *J Biol Chem*, 269: 13065-13068 (1994)
 - 55) Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF, A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia, *JAMA*, 278: 1327-1332 (1997)
 - 56) Weyer G, Erzigkeit H, Hadler D, et al., Efficacy and safety of idebenone in the long-term treatment of Alzheimer's disease: A double-blind, placebo controlled multicentre study, *Human Psychopharmacol* 11: 53-65 (1996)
 - 57) Maiorini AF, Gaunt MJ, Jacobsen TM, McKay AE, Waldman LD, Raffa RB, Potential novel targets for Alzheimer pharmacotherapy: I. Secretases, *J Clin Pharm Ther* 27: 169-183 (2002)
 - 58) Potter H, Dressler D, The potential of BACE inhibitors for Alzheimer's therapy, *Nat Biotechnol* 18: 125-126 (2000)
 - 59) Vassar R, The β -secretase, BACE: a prime drug target for Alzheimer's disease, *J Mol Neurosci* 17: 157-170 (2001)
 - 60) Luo Y, Bolon B, Kahn S, Bennett BD, Babu-Khan S, Denis P, Fan W, Kha H, Zhang J, Gong Y, Martin L, Louis JC, Yan Q, Richards WG, Citron M, Vassar R, Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's β -secretase, have normal phenotype and abolished β -amyloid generation, *Nat Neurosci* 4:231-232 (2001)
 - 61) Roberds SL, Anderson J, Basi G, Bienkowski MJ, Branstetter DG, Chen KS, Freedman SB, Frigon NL, Games D, Hu K, Johnson-Wood K, Kappenman KE, Kawabe TT, Kola I, Kuehn R, Lee M, Liu W, Motter R, Nichols NF, Power M, Robertson DW, Schenk D, Schoor M, Shopp GM, Shuck ME, Sinha S, Svensson KA, Tatsuno G, Tintrup H, Wijsman J, Wright S, McConlogue L, BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary β -secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, *Hum Mol Genet* 10: 1317-1324 (2001)
 - 62) De Strooper B, Annaert W, Cupers P, Saftig P, Craessaerts K, Mumm JS, Schroeter EH, Schrijvers V, Wolfe MS, Ray WJ, Goate A, Kopan R, A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain, *Nature* 398: 518-522 (1999)
 - 63) Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, Yasukawa T, Sudo H, Ito Y, Kita Y, Kawasumi M, Kouyama K, Doyu M, Sobue G, Koide T, Tsuji S, Lang J, Kurokawa K, Nishimoto I, A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and A β , *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 6336-6341 (2001)
 - 64) Janus C, Pearson J, McLaurin J, Mathews PM, Jiang Y, Schmidt SD, Chishti MA, Horne P, Heslin D, French J, Mount HT, Nixon RA, Mercken M, Bergeron C, Fraser PE, St George-Hyslop P, Westaway D, A β peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease, *Nature* 408: 979-982 (2000)
 - 65) Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, Ugen KE, Dickey C, Hardy J, Duff K, Jantzen P, DiCarlo G, Wilcock D, Connor K, Hatcher J, Hope C, Gordon M, Arendash GW, A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease, *Nature* 408: 982-985 (2000)
 - 66) Schenk D, Amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning, *Nature Rev Neurosci*, 3: 824-828 (2002)
 - 67) Hillery A, Novel vaccine strategy demonstrates potential for Alzheimer's disease, *Pharmaceut Sci Technol Today* 2: 347-348 (1999)
 - 68) Martindale D, Peeling plaque, *Sci Am* 286: 12-13 (2002)
 - 69) Wilcock DM, Gordon MN, Ugen KE, Gottschall PE, DiCarlo G, Dickey C, Boyett KW, Jantzen PT, Connor KE, Melachroinou J, Hardy J, Morgan D, Number of A β inoculations in APP+PS1 transgenic mice influences antibody titers, microglial activation, and congophilic plaque levels, *DNA Cell Biol* 20: 731-736 (2001)
 - 70) Sinto LF, Daffner KR, Dreaaler D, et al, A potential non invasive neulobiological test for Alzheimer's disease, *Science* 266: 1051-1054 (1994)
 - 71) Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, Flores-Torres S, Satyamurthy N, Petric A, Cole GM, Small GW, Huang SC, Barrio JR, Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for β -amyloid plaques in Alzheimer's disease, *J Neurosci* 21: RC189 (2001)
 - 72) Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Read S, Satyamurthy N, Petric A, Huang SC, Barrio JR, Localization of neuro-fibrillary tangles and β -amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease, *Am J Geriatr Psychiatry* 10:24-35 (2002)