

2. 特集：痴呆研究の動向

～アルツハイマー病を中心に～

ライフサイエンス・医療ユニット 蛸原 弘子、茂木 伸一

2.1 はじめに

わが国が少子高齢社会を迎えていると言われている昨今、単に長生きするだけでなく健やかな老後を過ごしたいと考える方も多だろう。将来、自分が介護される側になるかもしれないだけでなく、介護する側になるかもしれない。厚生労働省発表の1998年度「国民生活基礎調査」によれば、在宅の要介護者約124万人のうち65歳以上の高齢者が約100万人(約81%)を占めている。さらに、これらの65歳以上の要介護者を主に介護している人のうち約53%が60歳以上の高齢者である。

そのような中、人々が高い関心を寄せ、かつ不安要因でもある問題の一つに痴呆を巡る問題がある。東京都発表の1996年度「高齢者の生活実態及び健康に関する調査専門調査結果報告書」によれば、都内の65歳以上の在宅高齢者の約4%が痴呆であるという結果が示されている。さらに厚生労働省国立社会保障・人口問題研究所発表の1997年度「日本の将来推計人口」では、痴呆老人の数は2000年の約156万人から2010年に約226万人、2020年に約292万人と急増すると推計されている。

このような状況の中、第2期科学技術基本計画(2001年3月閣議決定)においても、国家的・社会的課題に対応するため重点的・戦略的に取り組む研究課題の一つとして脳の老化の解明と神経関連疾患の克服が取り上げられている。

ところで、科学技術政策研究所が2001年に発表した第7回技術予測調査では、痴呆の一つであるアルツハイマー病に関する課題についても調査を行った。それぞれ課題と実現予測時期は、次のとおりである。

- 「発症機構が解明される」……2014年
- 「進行が阻止できるようになる」……2017年
- 「完治させる治療法が開発される」……2020年

高齢社会に対応するため、介護サービスや施設の整備といった数々の行政支援が行われている中、痴呆を克服するための研究はどれくらい進んでいるのだろうか。

そこで、当研究所では、2001年12月11日に東京大学大学院薬学系研究科の岩坪威教授を迎えて、痴呆研究の最近の動向、特にアルツハイマー病に関する研究について所内講演会を行い、また、その内容に我々の調査を加えて、本特集をまとめた。

本稿では、痴呆の概念(2.2)、アルツハイマー病の特徴(2.3)、アルツハイマー病の発症機構の研究状況(2.4)、治療法の開発状況(2.5)、痴呆研究に関するわが国の施策(2.6)をそれぞれ述べ、最後にアルツハイマー病研究に関する課題についてまとめる(2.7)。

2.2 痴呆の概念

痴呆(dementia)は、成人に起こる記憶及び知能(判断、認知等)の障害である。高齢になると忘れっぽくなるが、判断能力等は正常であるために社会生活には支障をきたさない。痴呆は、記憶障害にとどまらず知能障害を含むために通常の社会生活ができなくなる。多くの場合、脳神経細胞がなんらかの障害を受け、その領域の細胞が失われた時に発現する。

痴呆にはいくつかの種類がある。老年性痴呆やアルツハイマー病等タンパク質等の異常を原因とするもの、血管障害を原因とするもの、脳腫瘍等で脳内の一部が圧迫されることを原因とするもの、プリオン病等感染症を原因とするもの等である。

特に痴呆の原因となる2大疾患は、アルツハイマー病と脳血管性の痴呆である。

2.3 アルツハイマー病の特徴

アルツハイマー病の診断は、その患者の病歴や身体的診察、画像診断等によって、その他の痴呆には当てはまらない、というある意味消去法的なものである。しかし、ここ十数年のうちに、アルツハイマー病に関する研究が目覚ましく進み、色々なことが分かってきた。

アルツハイマー病(Alzheimer's Disease:AD)に関する最初の報告は、1906年にアルツハイマー(Alois

Alzheimer)によって初めて行われた。その患者は51歳で亡くなったのだが、その脳の状態を見ると、強い萎縮(衰えしなびて縮むこと)があり、特に大脳皮質に多数の顆粒状構造物と、太い線維の塊をもつ神経細胞変化があることが認められた。

アルツハイマー病の主な臨床症状は、進行性かつ不可逆性の痴呆、具体的には記憶障害、時間と場所、及びこれに関連して周囲を正しく認識する機能(見当識)の障害、判断力の低下である。またアルツハイマー病患者脳での特徴として、大脳に強い萎縮が現れ、また、脳内には正常では見られないタンパク質の蓄積の結果、しみ状の老人斑(図表1)、太い線維の束からなる神経原線維変化(図表1)というものが現れてくる。さらに、記憶や学習といった高次機能を司る大脳新皮質や海馬領域で神経細胞が死に失われていく現象(脱落)も現れる。

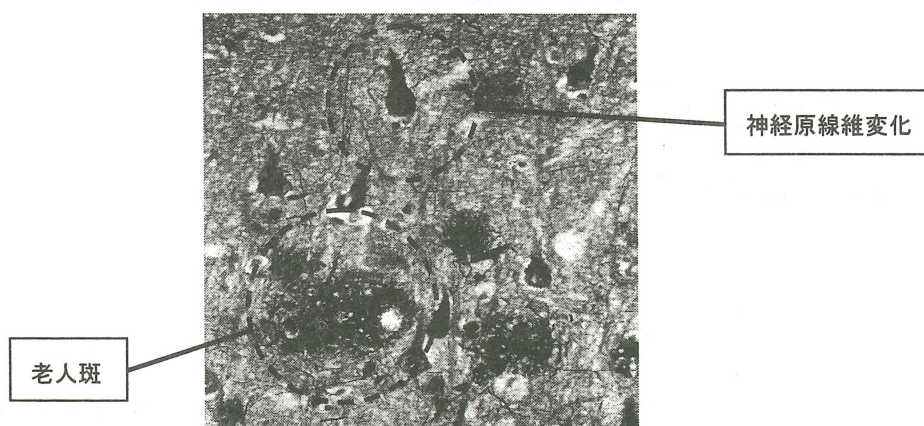
老人斑は、アルツハイマー病患者、ダウン症患者、高齢者に限って現れる病態である。一方、神経原線維変化は、多くの疾患で現れる。また、老人斑は、アルツハイマー病の最も早期に現れるものであり、神経原線維変化は、病状の進行期に現れる。

その後、患者脳内に特徴的に現れるこれら構造物を研究する動きが始まった。電子顕微鏡を用いた研究に

続いて、免疫生化学的研究が原因解明の手がかりを与え、現在は、分子生物学的手法も合わせて用いられ、アルツハイマー病の核心に迫りつつある。

家族特異的にアルツハイマー病が現れる家系(家族性アルツハイマー病という)があり、そのいくつかの家系での分子遺伝学的研究から多くのことが分かってきた。1990年代前半頃から、老人斑の主要な物質であるアミロイドβというタンパク質(2.4.1参照)の生成に必要ないくつかの遺伝子に変異があることが分かった。並行して、神経原線維変化の原因物質(2.4.3参照)に関する研究も進められた。しばらくの間、アルツハイマー病発症の原因物質を明らかにしようとする研究者の間で、老人斑の主要物質と神経原線維変化の主要物質、この2つに関する研究がしのぎを削ってきた。その後、様々な研究結果から、アミロイドβの蓄積がアルツハイマー病の発症に深く関係しているという説が、現在では強く支持されている。一方、神経原線維変化の主要物質の方は神経細胞の死に重要な役割を果たしているらしいことが報告されてきている。

図表1 老人斑と神経原線維変化



アルツハイマー病患者の脳組織標本を特殊な染色法で染色した。

出典: 岩坪教授提供資料

2.4 アルツハイマー病の発症機構の研究状況

2.4.1 老人斑に関わる主な分子

アルツハイマー病の特徴の一つである老人斑というしみ状のものは、正常状態ではあまり見られないタンパク質であるβアミロイドタンパク質(amyloid β protein:Aβ)が細胞外に蓄積したものである。一般にアミロイドというのは、細い線維状のタンパク質が固まった束のことを指す。アミロイドは非常に溶けにくく、互いに集まり(凝集)、蓄積しやすい。アルツハイマー病で現れるAβの「β」とは、このタンパク質が構造上の特徴としてβシート構造というものを持っていることから名づけられたものである。このβシート構造が、凝集のしやすさの原因となっている。

Aβは、アミロイド前駆体タンパク質(amyloid β precursor protein:APP)から切り出される(図表 2)。APPは全身で発現しているのだが、その働きはよく分かっていない。

Aβの切り出しにはβ、γという2つのセクレターゼと呼ばれる酵素が働いており、まずβセクレターゼが、次

にγセクレターゼ、という順番で働く。

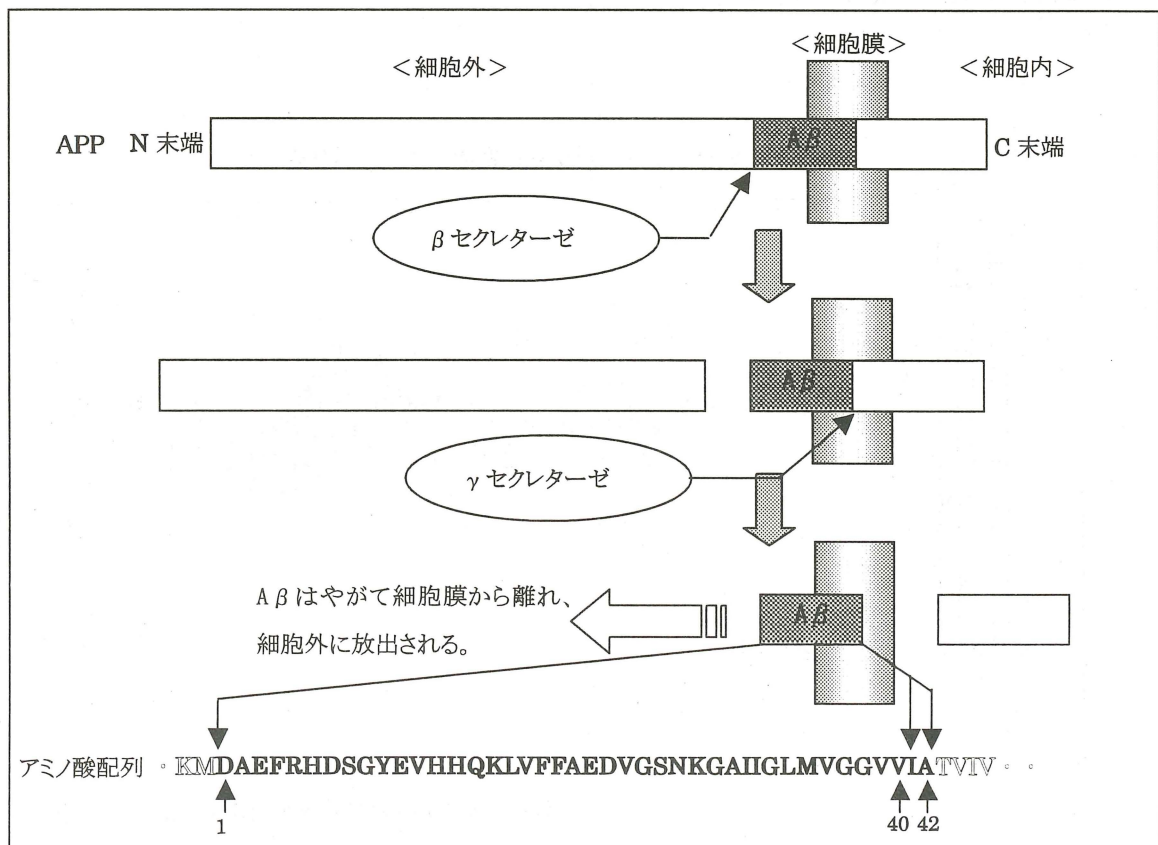
Aβはそのアミノ酸の数によって、Aβ40とAβ42とがある。Aβ42の方がAβ40よりも凝集性が高い。また、老人斑の生成の始まりや成長にはAβ42が深く関係している。

2.4.2 Aβの分解機構に関わる分子

Aβの生成過程は自然現象であり定常的である。しかしながら、代謝が正常な状態では、Aβは生成後、凝集・蓄積する前に速やかに分解除去されると考えられている。家族性ではない、孤発性のアルツハイマー病の研究では、Aβの分解機構の低下が蓄積の原因である可能性がある」と報告されている。

Aβの分解機構はこれまでほとんど不明であったが、最近、日本から新たな知見が報告されている。理化学研究所脳科学総合研究センター(BSI)の西道らは、2000年のNature Medicine誌に「脳組織における主要なAβ42を減少させる代謝経路の同定」を発表し、初めてネプリライシン(neprilysin)という酵素がAβの分解機構に関与することを示した。続いて2001年の

図表 2 APP から Aβ の生成



Science 誌に「ネプリライシンによる脳内 Aβ の代謝制御」を発表した。この中で、ネプリライシンノックアウト (人為的にネプリライシン遺伝子を欠損させた) マウスの脳内で Aβ の量が上昇したことを実証し、ネプリライシンが Aβ の分解機構に作用していることを示した。

2.4.3 神経原線維変化の発症機構

老人斑と並んで、アルツハイマー病に特徴的なものとして神経原線維変化がある。これも老人斑における Aβ と同様、正常では見られないタンパク質の蓄積からなる。

神経原線維変化という異常な繊維性構造物の主成分は 2 本のらせん状タンパク質からなる paired helical filament (PHF) といわれるものである。Aβ が細胞外で老人斑を形成するのに対して、PHF は神経細胞内に蓄積される。その形成過程を図表3に示す。神経細胞内には形態維持や細胞内物質輸送を主な働きとする微小管という細胞内構造物がある。この微小管を一定方向、一定間隔に並べ、安定化する働きをしている物質の一つに τ タンパク質というものがある。この τ タンパク質が何かのきっかけで過剰にリン酸化されると微小管から離れてしまう。この過剰リン酸化 τ タンパク質は凝集し、PHF を構築すると考えられている。PHF 同士もまた凝集し、細胞内に蓄積され、神経原線維変化として現れると考えられている。

2.4.4 今後の研究課題

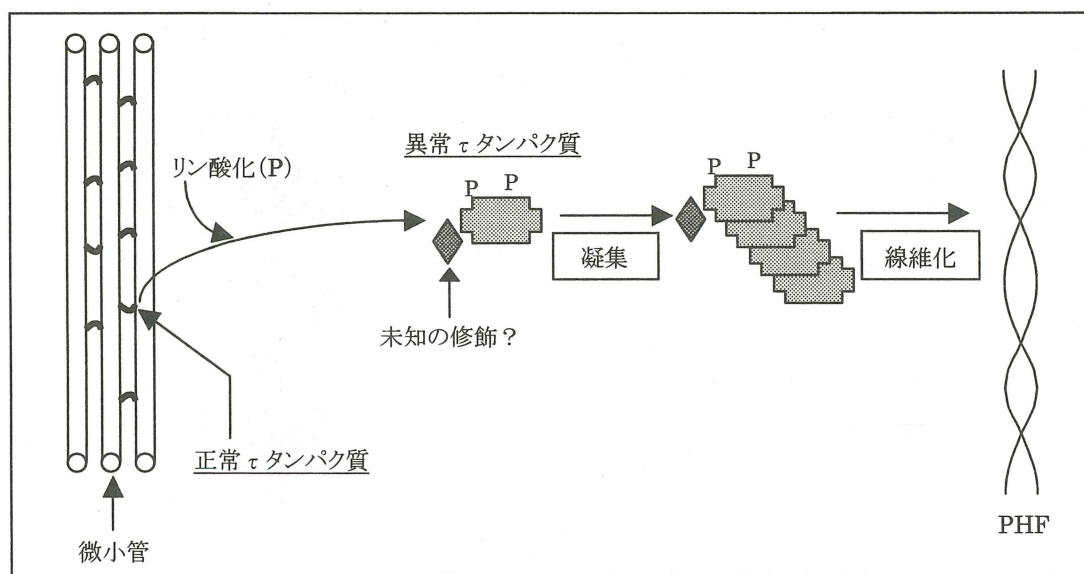
アルツハイマー病の発症機構は、観察の結果、まず Aβ が蓄積することがきっかけとなり、次に過剰リン酸化 τ タンパク質が蓄積され、神経細胞死が誘導されるという説が有力である。現在、この 2 つの現象をつなぐ機構の研究が活発に行われているところである。最近、遺伝子改変技術で作成されたマウスを用いた研究により、この 2 つのタンパク質が実際に何らかの関係を持っているという報告があった。

また、 τ タンパク質のリン酸化機構を解明する研究も行われている。この研究は、アルツハイマー病の発症を抑える機構の研究へと発展するだろう。

最終的にどのような機構で神経細胞死が引き起こされるのかという研究も多くなされているところである。例えば、病気の原因が過剰リン酸化 τ タンパク質の蓄積という現象であるものは他にもあるため、この機構が解明されると複数の病気の研究が進展するだろう。

その他、家族性アルツハイマー病には、まだ発見されていない遺伝子の存在が分かっており、その探索も激しい競争となっている。

図表3 正常な τ タンパク質と異常な τ タンパク質



岩坪教授の資料から科学技術動向研究センターにて作成

2.5 治療法の開発状況

アルツハイマー病の完全な治療薬はいまだ存在しない。より良い治療薬が製品化できれば経済的効果も大きいと、企業を巻き込んだ研究開発が非常に活発に行われている。また、発症したところには、脳内の病理的状態はすでに不可逆的状态であることから、発症前での予防法の開発も重要である。

アルツハイマー病の治療のために現在使用されている薬や、開発、研究が進められているもの、治療法周辺の研究等について、主なものを簡単に下記で紹介する。

2.5.1 アルツハイマー病の薬

アルツハイマー病患者に使用されている薬は多くなく、そのほとんどはうつ状態等周辺症状に対処することを目的とした抗精神病剤、抗うつ剤、抗不安剤、睡眠導入剤等である。

アルツハイマー病特有の症状の改善を目的とした薬として、現在日本で販売が許可されている薬は、塩酸ドネペジル(商品名:アリセプト)のみである(1999年11月認可)。アセチルコリンという神経伝達物質は記憶等に関わる神経系に関与しているのだが、アルツハイマー病患者の脳内ではその量が少なくなっていることが分かっている。塩酸ドネペジルの作用は、このアセチルコリンの存在量を増やすために、アセチルコリンの分解反応を阻害することである。この薬は、初期のアルツハイマー病の進行をある程度遅らせることが可能である。

2.5.2 A β の蓄積に着目した治療法の研究

アルツハイマー病の発症にはA β が深く関係していると考えられている。A β の蓄積の抑制を狙った治療法として、次の5つの研究が進められている。

APPを過剰発現するアルツハイマー病モデルマウスでの実験系で、予めA β を免疫し、マウス脳内のA β 沈着を大幅に減少させる「ワクチン療法」、抗A β 抗体を投与する「抗体療法」が報告されている。これらの治療法に関する研究は非常に進捗が早く、欧米で臨床試験が行われているところであるが、ワクチン療法の方では、最近、中枢神経系の副作用を引き起こすといった新たな課題も生じている。

また、非ステロイド系抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)のうち数種類(インド

メタシン、イブプロフェン等)がアルツハイマー病に対して効果的であるとの報告や、NSAIDsを経口投与したアルツハイマー病モデルマウスや培養細胞で、A β の産生や蓄積が減少した等の報告があった。NSAIDsのA β に対する作用機構は明らかになりつつあり、更なる研究の進展が待たれる。

特に γ セクレターゼを狙った方法として、 γ セクレターゼの阻害剤が検討されている。これについては、アルツハイマー病モデルマウスの実験系でA β の蓄積等に対して効果的であるという報告があった。本剤は次世代治療薬として発症予防、症状の進行抑制に期待されており、一部の薬に関しては米国で臨床試験も始められている。しかし、APP以外にも γ セクレターゼの基質(酵素の作用を受けて化学反応を起こす物質)が見つかり、阻害剤がAPP以外の基質に関与し、正常な反応を乱す可能性があることから、 γ セクレターゼ阻害剤を実際に治療薬とするには解決すべき問題が残っている。

最近では、 β セクレターゼに注目した研究も盛んに行われている。 β セクレターゼノックアウトマウスは、総じて正常に見え、脳内のA β の蓄積も見られないことが報告されている。各製薬企業が β セクレターゼ特異的阻害剤の開発にしのぎを削っているようであるが、結果の多くは発表されていない。研究の進展が待たれる。

2.5.3 生化学的指標に関する研究

また、アルツハイマー病特異的な生化学的指標に関する研究も行われている。例えば定期的な血液検査で血糖値やコレステロール値を調べ、病気の程度や発症の危険度を知ることができるように、アルツハイマー病に関しても同様な検査を行うことによって、事前に自己の状態が分かり、適切な処置を受けることで発症を予防または遅らせることができるかもしれない。アルツハイマー病患者の脳脊髄液からA β や過剰リン酸化 τ タンパク質を採取し、病状の進行度合いとの相関性をみる研究も行われている。しかしながら、発症前診断として利用するためには、採取法の侵襲性が大きいことや、指標作成のためには疾患のない人からも広くデータをとる必要があること等、数々の困難がある。また、現在のところ、アルツハイマー病特異的な分子は脳脊髄液中のA β 42や過剰リン酸化 τ タンパク質以外に見つかっていない。生化学的指標として利用可能な新たな分子の探索、標準値の作成、侵襲性の低い手法の開発等課題が多い。

2.5.4 PET を用いた画像診断のための新しい材料の開発

また、生きている患者の脳内の様子を調べる手段として、PET(陽電子放出断層像)を用いて脳内の老人斑の A β や神経原線維変化の分布及び量を検出する技術の開発も進められている。すでに第一号のアイソトーププローブが報告されている。現在は、血液脳関門を通過でき、脳内の A β に特異的かつ適切な時間だけ結合し、結合しなかったものは速やかに脳から洗い流される、より優れたアイソトーププローブの開発にしのぎが削られているところである。この技術は、次節の MCI 診断や将来の発症前診断で大いに活用できるだろう。

2.5.5 痴呆のごく初期状態の診断法

痴呆の診断基準内には入らないが、痴呆のごく初期の状態(認知能力(記憶力)の軽度の低下(mild cognitive impairment: MCI)のみが認められる状態)を診断する手法も現在開発中である。1999年のNIHのアルツハイマー病レポートでは、米国のある地方で、ある MCI 診断法を用いて行われた疫学調査の結果、MCI と診断された人のうち3年以内に40%がアルツハイマー病に進行しているという報告もある。日本人に適した MCI 基準の素案作りに向けた取り組みも動き始めている。

2.6 痴呆研究に関する我が国の施策

1997年3月に学術審議会バイオサイエンス部会において「大学等における脳研究の推進について」を決定し、同年5月に科学技術会議ライフサイエンス部会脳科学委員会において「脳に関する研究開発についての長期的な考え方」を決定した。後者では、脳の研究領域として「脳を知る」「脳を守る」「脳を創る」という3領域が立てられた。また、戦略目標タイムテーブルが示されており、病気の克服例の一つとしてアルツハイマー病の克服の目標時期は15年後となっている(当時)。第2期科学技術基本計画においても脳の老化の解明と神経関連疾患の克服が取り上げられている。

上記の方針に沿って、わが国における脳科学研究全体に対して大幅な強化が図られ、痴呆に関する研究も推進されている。1997年には、脳科学研究を牽引す

る機関として、理化学研究所に「脳科学総合研究センター(BSI)」が設置された。ここでのアルツハイマー病に関する研究は、老化・精神疾患研究グループのアルツハイマー病研究チーム及び神経蛋白制御研究チームが担当しており、神経原線維変化と神経細胞死の分子機構に関する研究や脳内における A β 分解システムの解析等を行っている。

公募型研究費による痴呆研究も多様に実施されてきている。科学研究費補助金制度では、まず基盤研究(病理、薬学、医学、神経科学…)の中に種々の課題が採択されている。また、重点領域研究、特定領域研究において、1989年からこれまでほぼ継続して痴呆研究(アルツハイマー病研究を含む)が行われている。さらに、ミレニアムプロジェクトの一環として2000年度から特定領域研究Cが設定され、このテーマの一つとしてアルツハイマー病研究を含む「脳科学の先端的研究」が開始されている。

科学技術振興調整費制度では1997年度から、科学技術振興事業団の戦略的基礎研究推進制度(CREST)では1995年度から2000年度まで毎年、脳に関する研究課題を採択した。これらの中で、1996年から2001年にかけてアルツハイマー病に関する研究が実施されている。

さらに、厚生労働省の厚生科学研究費補助金制度においても研究が実施されている。

また、ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム(HFSP)において、脳機能研究への国際的枠組みによる研究助成が行われている。この中でアルツハイマー病を含む痴呆に関する基礎的研究も行われている。

2.7 おわりに

～アルツハイマー病研究に関する課題～

現在、アルツハイマー病に関する遺伝子が複数分かってきている。次はポストゲノム研究が重要な位置を占めてこよう。2.4 で述べたように異常現象が生じる機構の解明は今後の大きな研究課題であるが、その機構の各段階で機能を発揮するタンパク質や複数のタンパク質の複合体がなす機能ユニットの構造解析が必要である。また、孤発性(家族性でない)アルツハイマー病の SNPs (遺伝子多型) 研究は、今後重要な研究課題になるだろう。このようなポストゲノム研究を推進するには医、薬、理といった様々な分野の連携が重要である。

また、今後、高齢化が進むにつれアルツハイマー病

の問題がますます大きくなる中、研究がより広く深く進められていく必要がある。さらにアルツハイマー病の研究は純粋な基礎研究ではなく、目的指向型研究である。そのため、臨床専門以外の研究者や産学官の専門家の参画が望まれる。しかし、わが国では理学、薬学、農学等の研究者が本格的に疾患研究に入ってくる体制が十分に整っていない、という指摘もある。

「高度に発達したヒト脳のみを生じる病気」であるアルツハイマー病の研究では、患者由来の試料(生体標本、遺伝情報)を研究に用いることが、産官学を問わず必須であるため、研究試料の適正かつ使いやすい利用体制作りが重要である。付属病院施設を持つ大学でさえ研究試料の入手が困難であり、ほとんどのアルツハイマー病研究機関は海外のブレインバンクから研究試料を購入しているのが現状である。アルツハイマー病研究の今後の更なる推進のためには、インフォームド・コンセントや個人情報保護、倫理的問題に十分配慮した上での研究試料(患者脳、患者脳脊髄液サンプル、患者血液サンプル等)を大規模に収集し、研究者に提供するブレインバンクの整備が求められている。

謝辞

本稿は、科学技術政策研究所において2001年12月11日に行われた東京大学大学院薬学系研究科岩坪威教授による講演会「アルツハイマー型痴呆研究の最近の動向」をもとに、我々の調査を加えてまとめたものである。

本稿をまとめるにあたって、岩坪威教授には、ご指導をいただくとともに関連資料を快くご提供いただきました。(株)ビーエフ研究所の工藤幸司部長、東京大学大学院医学系研究科の井原康夫教授、東北大学医学部付属病院老年・呼吸器内科の荒井啓行助教授、国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部の荒木亘室長、東京都老人総合研究所精神医学部門の本間昭部長、同研究所神経病理部門の村山繁雄研究室長、理化学研究所脳科学総合研究センター神経蛋白質制御チームの岩田修永氏には、各種情報をいただきました。また、東京大学大学院医学系研究科金澤一郎教授には、貴重な助言をいただきました。文末にはなりますが、ここに深甚な感謝の意を表します。