
Alzheimer 病： 今、何をすべきなのか

Alzheimer Disease: What do we really have to do?

日本学術会議／会員
新潟大学脳研究所・統合脳機能研究センター／センター長・教授

中田 力*

1. すべては、的確な現状認識から始まる

1) 国家対策としての緊急性

少子高齢化問題が叫ばれてから久しい。これまで特に効果的な対策も取れないまま、団塊の世代は還暦を迎えた。高い平均寿命を誇る日本という国家にとって、これは、間もなく認知症患者の爆発的な増加が始まることを意味している。いわば、日本は「高齢化社会」から「認知症社会」への移行を始めたのである。どのような少子化対策も、20年後にピークを迎える「認知症社会」の到来には無力である。

認知症が、経済のみならず社会構造全体に強いストレスを与えることは明白である。しかし、その影響を最大に受ける国家が日本であることを理解している人は少ない。先進国の中で、Alzheimer 病が国の存続を脅かすほどの打撃を与える可能性がある国家は、日本だけなのである。

改めて移民の効果を考えることもなく、米国が高齢化社会を迎える可能性はない。従って、将来的にも、米国において認知症対策が優先順位の上部に上がることはない。60歳以下の人口が圧倒的多数を占める米国にとって、Alzheimer 病は一疾患に過ぎず、現在でも、乳癌、動脈硬化、感染症などが優先順位の高い疾患として記載されているのである。従って、もし日本がこれまで同様に米国の医学研究に追随する形での対策を講じているだけであれば、Alzheimer 病により日本の社会構造が脅かされることを回避することができないのである。恐らくは、その時点で、

日本が先進国グループから外れることは必至であろう。

社会崩壊を防ぐための対策が可能な time limit は、もう、目の前に迫っている。認知症の臨床に拘わる医師の総てが強い危機感を持つ必要がある。そして、専門家集団としての我々臨床医には、緊急対策の速やかな開始を政府に強く働きかける義務があるのである。

2) 再生医療は無力

脳疾患、特に、記憶障害への治療対策は他の臓器とは全く違う方法でなされなければならない。この特殊性は改めて指摘されないと気付かないことが多い。そこで、再生医療が完成し、どのような臓器でも自分の臓器で入れ替えられる「夢の時代」が到来したと仮定して話を進めてみる。心臓、腎臓、肝臓、皮膚、骨髄、血液、四肢、など、脳以外の臓器、組織は、すべて、入れ替えることで完璧な治療となる。それでは脳の場合はどうだろうか？脳を入れ替えることで治療になるのだろうか？答えは否である。脳には記憶（運動記憶など、意識に上がらない記憶もある）というコンテンツがある。それまで脳に蓄えられていた記憶を、すべて、正確に、古い脳から新しい脳に移すことが可能でない限り、新しい脳との入れ替えは意味を持たない。

障害のある脳を部分的に修復し、かつ、その部分に関連した記憶を再導入することは、脳全体を入れ替えるよりもずっと難しい作業である。実際には、

* Tsutomu Nakada, M.D., Ph.D., FAAN: Council Member, Science Council of Japan

Director, Center for Integrated Human Brain Science, Brain Research Institute, University of Niigata

障害脳には、すでに記憶障害が存在する。従って、問題は更に複雑である。例え、脳科学が奇跡的に進歩して、人間の記憶を正確に脳から脳へ移すことができるようになったとしても、一度、失われた記憶を取り戻すことはできない。記憶障害のある脳は、記憶障害のある脳にしか入れ替えられないのである。器質性記憶障害を主とする認知症の治療において、再生医療は無力なのである。

2. Alzheimer 病対策は、予防に尽きる！

1) ターゲットは正常人での老人斑の検出

記憶に関連する脳機能を対象とする限り再生医療は無力であるとの認識なしで、効果的な Alzheimer 病対策を語ることは出来ない。言い換えれば、脳疾患の治療は、脳がそのコンテンツを失くしてしまわない前に行わなければならないのである。発病前からの予防である。そして、Alzheimer 病にはこの基本的な対策法に非常に都合の良い特徴もある。病態の進行に比べて、発症時期がかなり遅れることである。例えば、65 歳で記憶障害を発症した症例においては、40 歳代にはすでに、脳に初期の病態変化、つまりは、老人斑が表れている可能性が極めて高い。従って、「正常人」で老人斑を内在する Alzheimer 病予備軍が、予防対策のターゲットに最適な存在となる。勿論、Alzheimer 病における皮質ニューロンの脱落を起こす直接的な因子は決定されていない。それでもなお、病態変化として最初に現れるものが老人斑であることには殆どの研究者に異論はなく、従って、予防対策を講じるためのターゲットとしては最適なものである。

2) 治癒でなく鈍化でよい

発病前診断を対照にした予防対策のもう一つの利点は、病態の完全治癒、言い換えれば、病態組織の復元を図らないでも良いということにある。Alzheimer の治療対策は、病態の進行を鈍化することだけで十分なのである（図 1）。自己免疫疾患を例に取れば明らかなように、医学は、いまだに、慢性病の完全な治癒法の開発に成功していない。しかし、その一方で、慢性病の進行の鈍化法の開発に関しては、ある程度の成果を齎しているのである。同様に、Alzheimer 病に関しても、たとえすぐに「治癒法」の開発が無理であっても、「進行の鈍化法」の開発は比較的容易に見つかる可能性が非常に高いのである。

3. 何が必要なのか？

1) 非侵襲性画像診断法の開発

Alzheimer 病の最も効果的な対策は、「発症前診断 + 病態進行の鈍化」にあり、発病前診断で対象とするものは、「老人斑」である。細胞生物学の劇的な進歩は、アルツハイマー病の「病態進行の鈍化法」の発見を極めて現実的なものとしている可能性の高いことを考慮すると、「発症前診断」を可能とする検査法の開発が急務であることが理解される。

老人斑は組織病理所見である。従って、現在の技術で老人斑の検出を行うには脳の生検が必須となる。しかし、脳生検を、正常人で、それも、繰り返し行うことは不可能である。ここから、Alzheimer 病対策の最優先事項は、生検標本を用いて行われる病理組織検査と同等の検査を、全く非侵襲的に試行可能とする画像技術の確立であるということが判る。

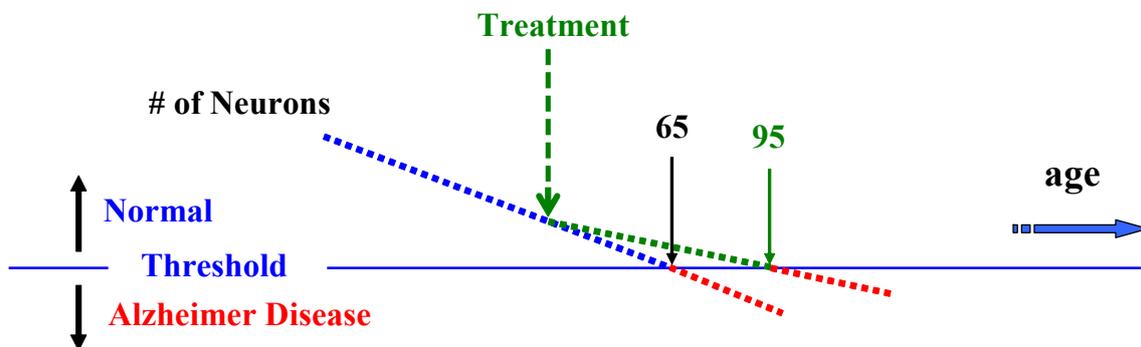


図 1 アルツハイマー病撲滅のための達成可能な対策

65 歳で発症した症例でもニューロンの低下はずっと以前から始まっていたと考えられる。もし、発症前に診断が可能であれば、早期から病態の進行を軽度遅らせるだけで、発症を 95 歳まで遅らせることも可能となる。場合によっては実質的な「治癒」にも値する。国民全体に施行できれば、アルツハイマー病の「撲滅」も夢ではない。

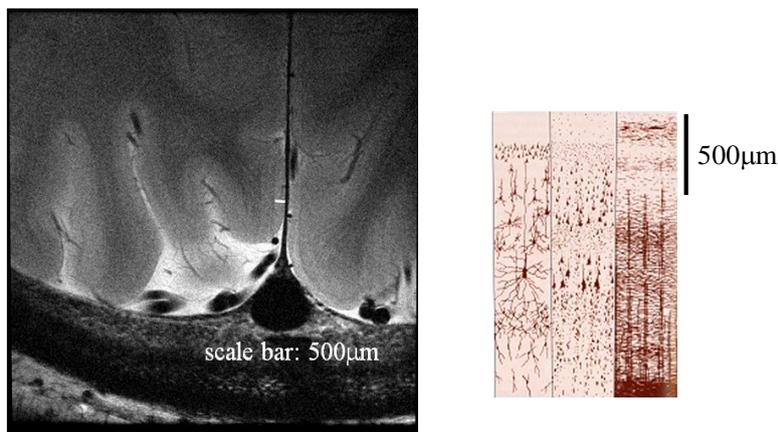


図2 Highest Resolution MRI

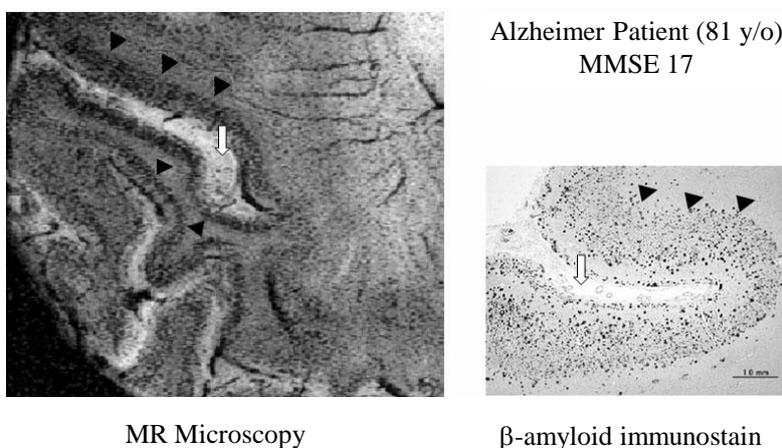


図3 生体顕微鏡による老人斑画像

現在、老人斑検索の画像診断として一般に知られているものは、Pittsburgh B Compound (PIB) と呼ばれるリガンドを用いた陽電子断層 (PET) である。しかし、PIB PET は、正常人における老人斑検索には役立たない。問題は PET そのものの解像度にある。PET における理論上の最高空間分解能は 0.7 mm (700µ) であり、顕微鏡画像には程遠い。言い換えれば、PIB-PET は、ある程度進行した病態の確認には利用できるが、発病前に老人斑を内在する「予備軍」の検出ができないのである。そこで、登場するのが MRI である。

MRI の最高空間分解能は 4µ であり、顕微鏡に匹敵する解像度を誇る画像法の開発が可能である。MRI マイクロイメージングである。事実、筆者の主催する新潟大学脳研究所のチームは、動物実験においては 4µ まで、ヒトを対象とした場合でも 49µ までの空間分解能に到達している (図 2) ¹⁻⁵⁾。

2) 老人斑画像

2006 年、筆者のチームは、超高磁場 (7T) 装置を用いて、生きた患者を対照としてアルツハイマー病の老人斑の描写に成功した (図 3) ⁶⁾。この成果は、これまで死後解剖、もしくは、生検により獲得された脳組織を用いてのみ可能であった光学顕微鏡による組織病理診断と同等の組織検査を、健常者、患者の別を問わず、すべての年齢層で、非侵襲的に実践する生体顕微鏡法の臨床化の道を切り開くことになった。しかし、ここで用いられた特殊な撮像法、susceptibility weighted imaging (SWI) では、総ての老人斑を検出することが可能ではない。一般的な病理組織学と同等に、どのような環境でも老人斑を検出可能な生体顕微鏡の方法論を確立するためには、組織病理学で試行される免疫染色のような、対象とする病理変化を特異的に「染める」方法論と、MRI の理論限界に近い空間分解能の達成が必要である。MRI 分子マイクロイメージングと呼ばれる画像法である。

3) MRI 分子マイクロイメージング

MRI 分子イメージングは、筆者のグループが 1980 年代にはじめて成功させた技術である⁷⁻⁹⁾、しかし、MRI を PET 同様の分子イメージングに用いるためには、対象分子に特異的に結び付きリガンドを用いた、リガンド型 MRI 分子イメージングへの移行が必須となる。

リガンド型の方法論には、PET における陽電子発生放射性元素のように、MRI のコントラスト因子に作用するラベル物質が必要になる。その対象としてまず頭に浮かぶものは、ガドリウム、マンガン、鉄など、強い電荷をもつ金属分子であるが、これら強い電荷をもつ物質は細胞膜を通過せず、分子イメージング用のリガンドには用いることはできない。そこで登場するのが、筆者の開発した、酸素の非放射性同位元素である O-17 を用いる、JJ Vicinal Coupling Proton Exchange (JJVCPE) 分子イメージング法である。

核磁気共鳴 (Nuclear Magnetic Resonance: NMR) 感受性のある原子核は、共有結合を介してお互いに干渉し合い、JJ coupling と呼ばれる現象をおこす。特に共有結合で直接結ばれている原子核同士は強い coupling を示し、vicinal coupling と呼ばれる。自然界で優位に存在する O-16 は NMR 感受性がなく、この現象を示さないが、非放射性同位元素である O-17 は NMR 感受性があり、隣接したプロトンと JJ vicinal coupling を呈する。

水分子はその一部が解離してプロトンと塩基とに分かれる。従って、水溶液では、水分子のプロトンは常に変換がなされている。O-17 と coupling したプロトンが水溶液中で解離する分子構造を持つ分子では、水分子の一部に O-17 と coupling したプロトンが入り込むことになる。これが JJVCPE である。この現象は、MRI 信号における「見かけの T2」の変化として捉える事が可能である。

JJVCPE 現象が起こっている水溶液の T2 強調画像における MRI 信号強度変化、 δS は、

$$\delta S = S_0 \left(1 - \exp \left\{ -TE \left[\frac{1}{T_2} + \frac{35}{12} \rho \tau \right]^2 \right\} \right)$$

で与えられる。ここで、 S_0 はラベル物質なしの信号強度、TE は echo time、 ρ は O-17 ラベル物質の相対量、 τ はプロトンの変換率である。ここから、O-17 でラベルされた物質の分布を、間接的に画像化することが可能になる。

4. 今、何をすべきなのか？

1) リガンド型老人斑画像の完成

前述したように、基本要素技術は、筆者とその国際開発チームより、その 80% を完了している。完成に必要な残りの要素技術は、小型同位体濃縮装置と最強傾斜磁場コイルの開発である。

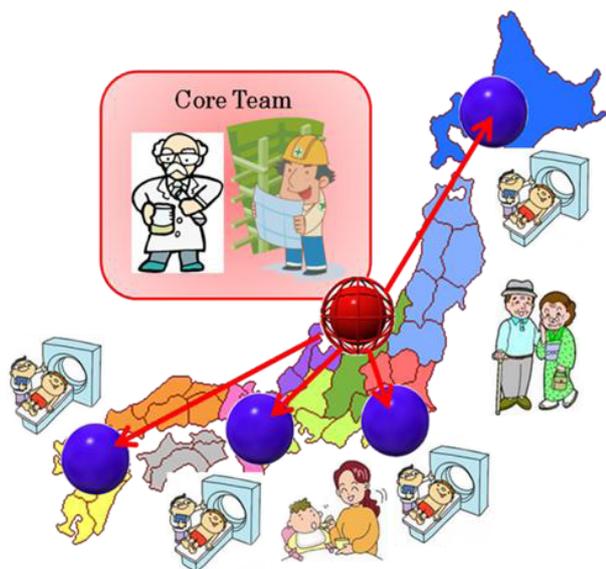
O-17 は非放射性同位元素であり、放射性同位元素を用いた合成化学の手法とは根本的に異なり、O-17 でラベルされた基本素材さえ確保できれば、通常の合成化学技術をもって、O-17 ラベル物資を合成できる。問題は、酸素の非放射性同位体である O-17 でラベルされた前駆物質の確保であるが、現在、同位体濃縮技術をもった特殊企業に特注しなければならず、膨大な委託料と時間を必要とする。これは、PET 技術開発の初期段階と全く同じ状況である。PET の場合、サイクロトロンを所有する大企業に独占されたりリガンド作りを打破する方法として、研究者自身によるリガンド開発を可能とする、ミニ・サイクロトロンの導入がなされた。MRI 分子イメージングにおいては、同様なことを、小型の同位体濃縮装置の導入によって成し遂げることができる。また、O-17 は非放射性同位体であるため、小型の同位体濃縮装置を中心施設に一つ設置するだけで、地理的条件を考慮せず、すべてのサテライト施設にラベル物質を供給することが可能である。PET のミニ・サイクロトロンのように、各地に配備する必要がない。

MRI 装置では、三つのコイルが使われる。静磁場コイル、傾斜磁場コイル、高周波コイル、である。静磁場コイルの強さは、内因性の S/N を、高周波コイルは外因性の S/N を左右する最大要素であるが、空間分解能を直接左右する要素とはならない。必要な S/N が確保できる条件下で空間分解能を直接左右するのは、傾斜磁場コイルの制度、特に、その最大強度である。臨床超高磁場装置のための最強傾斜磁場コイル (25 gauss/cm) の開発が必要となる。

2) インフラ整備

Alzheimer 対策は、ひとりの研究者、ひとつの研究施設の成果を競う従来の研究課題とは全くその性質を異にするものである。不必要な競争を廃し、全日本体制で取り組むべき問題なのである。

MRI 分子マイクロイメージングによる老人斑画像装置は、自動車の世界で言えば、F-1 のような存在である。持っていたからと言って、誰でもが使いこなせる装置ではない。装置メーカーは装置を販売した後、装置に関する技術サポートを行う必要があるが、その実践には専属の研究者チームを必要とし、



メーカーとしてそのような人員を揃えることは不可能である。これが、MRI メーカーが 2000 年以降、積極的な MRI 技術開発を行ってこなかった最大の原因である。

装置開発を、不本意にも、収支決算を第一とするメーカーに任せてしまったことから停滞した近代 MRI 装置開発を本来あるべき姿へ帰還させ、医療現場に必須の装置を開発するためには、研究者自ら装置開発を行う必要がある。それと同時に、実践を行う研究者側も、「装置はメーカーから買い取れば良く、それで最先端研究の施行が可能である」といった誤った風潮から脱却する必要もある。

Alzheimer 対策は国民全体の協力がなければ成功しない。そのためには、現場の研究者が、開発された装置で最先端研究が行えるためのインフラ整備が必須となる。サテライト施設の構築である。同時に、装置開発チームが、すべてのサテライト施設における装置管理の責任を持つ、いわば、非営利の MRI 装置メーカーのような管理組織として活動する必要がある。このインフラ整備が完成して、初めて、Alzheimer 病撲滅に向けた本格的な実践が可能となるのである。

5. 待ったなしの現状に、臨床医の声を！

Alzheimer 病対策は、大きなパラダイムシフトを求められている。統一された国家戦略が必須となっている現状を認識し、基礎研究者、臨床実践者の区別を問わず、すべての関連研究者を巻き込んだ、全日本体制での適切なプロジェクトの確立が急務である。必須となる最先端画像診断装置を速やかに完成させ、サテライト装置を設置する主要臨床施設を選択し、

本当の意味での全国共同利用施設ネットワークを作り上げ、全日本規模での活動を開始するために、「国家チーム」の形成を急がなければならない。

すべての医学研究は現場に役立ってこそ初めてその意味を持つ。今、待ったなし危機に置かれた日本の現状を打開するために、我々臨床医には、皆が声を揃えて政府に働きかける、大きな義務があるのである。

Selected References

- 1) Nakada T.: Clinical Experience on 3.0T Systems in Niigata: 1996-2002. *Inv Radiol* **38**: 377-384, 2003.
- 2) Nakada T., Nabetani A., Kabasawa H., Nozaki A., Matsuzawa H.: The passage to human MR microscopy: A progress report from Niigata on April 2005. *Magn Resonance Med Sci* **4**: 83-87, 2005.
- 3) Nakada T., Matsuzawa H., Fujii Y., Takahashi H., Nishizawa M., Kwee I. L.: Three dimensional anisotropy contrast periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (3DAC PROPELLER) on a 3.0T system: A new modality for routine clinical neuroimaging. *J Neuroimag* **16**: 206-211, 2006.
- 4) Nakada T.: Clinical application of high and ultra high field MRI. *Brain Dev* **29**: 325-335, 2007.
- 5) Nakada T., Matsuzawa H., Kwee I. L.: High Resolution Imaging with High and Ultra-High-Field MRI Systems. *NeuroReport* **19**: 7-13, 2008.
- 6) Nakada T., Matsuzawa H., Igarashi H., Fujii Y., Kwee I. L.: *In vivo* visualization of senile plaque like pathology in Alzheimer's Disease patients by MR microscopy on a 7T system. *J Neuroimag* **18**: 125-129, 2008.
- 7) Nakada T. and Kwee I. L.: Heterogeneity of regional cerebral glucose metabolism demonstrated in situ by ¹⁹F FDG NMR rotating frame zeugmatography: One dimensional chemical shift imaging of normal and gliosarcoma implanted brain. *Magn Reson Imaging* **5**: 259-266, 1987.
- 8) Nakada T., Kwee I. L., Griffey B. V., and Griffey R. H.: ¹⁹F NMR glucose metabolic imaging in rabbit. *Radiology* **168**: 823-825, 1988.
- 9) Nakada T., Kwee I. L., Card P. J., Matwiyoff N. A., Griffey B. V., and Griffey R. H.: 19-Fluorine NMR imaging of glucose metabolism. *Magn Reson Med* **6**: 307-313, 1988.

Acknowledgement

The study was supported by grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology (Japan), University of Niigata, Suzuken Memorial Foundation, and the Uehara Memorial Foundation.

この論文は、平成 21 年 10 月 17 日（土）第 18 回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。