

老年期痴呆研究会誌

Proceedings of the Annual Meeting of
the Japanese Research Group on Senile Dementia

Vol.13 2003

監修・発行 老年期痴呆研究会

目 次

1. PETとノックアウトマウスを用いた受容体機能の解析	1
東北大学大学院医学系研究科病態薬理学研究分野 教授	谷内 一彦
2. α 波の伝播からみた加齢の左右半球差	6
大阪大学大学院医学系研究科	
神経機能医学精神医学 助教授	篠崎 和弘・ほか
3. Alzheimer病とRAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts)	9
札幌医科大学医学部神経精神医学講座	佐々木 信幸・ほか
4. アルツハイマー病におけるAGE (Advanced Glycation Endproduct)とその受容体	13
名古屋大学医学部神経内科	若井 正一・ほか
5. ハンチントン病の疫学調査と遺伝子多型の検討	17
鳥取大学医学部脳神経内科 講師	足立 芳樹
6. ビンスワンガー型白質脳症の成因—実験的白質病変—	20
日本医科大学第二内科	上田 雅之・ほか
7. 地域在住健常高齢者の深部白質病変の成因と知的機能に及ぼす影響	26
国立肥前療養所臨床研究部・内科 医長	八尾 博史
8. 神経原線維変化型老年痴呆	33
東京医科歯科大学医学部神経内科 助教授	山田 正仁
9. 神経細胞死に対する新しい治療—神経保護・修復療法—	37
岡山大学大学院医歯学総合研究科神経情報学 教授	小川 紀雄
10. アルツハイマー病脳における酸化的傷害とアミロイド β 沈着	43
旭川医科大学医学部精神医学教室 講師	布村 明彦・ほか
11. アルツハイマー病とフリーラジカル	46
岩手医科大学医学部神経内科 助教授	阿部 隆志・ほか
12. アルツハイマー病とCOX-2	50
慶應義塾大学医学部神経内科	野川 茂
13. タウオパチーの細胞病理	59
東京大学大学院医学系研究科	
脳神経医学専攻基礎神経医学講座神経病理分野	山崎 恆夫

14. ストレスと老化	62
国立療養所中部病院・長寿医療研究センター 老化機構研究部 部長	磯部 健一・ほか
15. リガンド依存型転写因子による神経細胞死抑制	66
京都大学医学部附属病院神経内科	澤田 秀幸・ほか
16. 老年期痴呆の遺伝子変異と臨床例	73
岡山大学医学部神経内科 教授	阿部 康二・ほか
17. Advanced Glycation End Products (AGE) 構造体の脳内分布	76
熊本大学医学部神経精神医学講座	木村 武実・ほか
18. 非アルツハイマー型変性痴呆をめぐって	80
横浜市立大学医学部精神医学教室 教授	小阪 憲司
19. アルツハイマー病と酸化ストレス	83
旭川医科大学医学部精神医学教室 講師	布村 明彦・ほか
20. 老人斑と反応するAM34の対応抗原の解析	86
札幌医科大学医学部第一内科 講師	伊東 文生
21. 痴呆患者に対する地域ケア	89
北海道大学医学部附属病院総合診療部 教授	前沢 政次
22. 内科疾患と痴呆	91
札幌医科大学医学部神経内科 教授	松本 博之
23. アルツハイマー型痴呆の治療における抗痴呆薬の臨床的意義	94
東京都老人総合研究所精神医学部門 研究部長	本間 昭
24. びまん性レビー小体病の最近の話題	99
横浜市立大学医学部精神医学教室 教授	小阪 憲司
25. 意識障害と痴呆との相関に関する考察	101
富永脳神経外科病院 院長(大阪医科大学名誉教授)	太田 富雄
26. アルツハイマー病のActivation Study	105
東北大学医学部老年・呼吸器内科学講座	岡村 信行・ほか
27. ポジトロンCTによるアセチルコリン受容体のイメージングと定量的測定	109
秋田県立脳血管研究センター 放射線医学研究部 主任研究員	高橋 和弘・ほか

28. 主観的輪郭消失による視覚型アルツハイマー病の検出	114
東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻内部・ 高次機能障害学講座高次機能学分野	平山和美
29. 秋田県の脳卒中発症登録	118
秋田県立脳血管研究センター疫学研究部 部長	鈴木一夫
30. アルツハイマー型痴呆の予防と治療に関する エストロゲン補充療法について	123
獨協医科大学越谷病院産科婦人科 教授	大藏健義
31. 少子高齢化社会と介護保険	129
東北大学医学部老年・呼吸器内科学講座 教授	佐々木英忠
32. 老年期痴呆治療のストラテジー	131
国立療養所中部病院・長寿医療研究センター 院長	柳澤信夫
33. 記憶の障害とその治療に関する基礎研究	139
富山医科薬科大学医学部第二生理学 助教授	田村了以
34. 神経免疫疾患と痴呆	143
岐阜大学医学部高齢医学講座 教授	犬塚 貴・ほか
35. アルツハイマー病の分子病態—遺伝子からのアプローチ—	145
東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室 教授	岩坪 威
36. 一般住民における痴呆—久山町研究から—	148
九州大学 名誉教授	藤島正敏
37. レビー小体型痴呆をめぐって	151
横浜市立大学医学部精神医学教室 教授	小阪憲司
38. 多系統萎縮症の最近の知見	154
大阪市立十三市民病院内科 副部長	中村 慎一
39. Alzheimer病と動脈硬化および脳虚血	157
住友病院神経内科 主任部長	宇高 不可思
40. CADASILの特徴とその診断	160
京都大学大学院医学研究科認知行動脳科学領域	西尾 健資
41. 脳血管障害と痴呆	165
山口大学医学部脳神経病態学 教授	鈴木倫保

42. 中山町高齢者健康調査について 一痴呆症の地域ケアシステムの構築の試み—	168
愛媛大学医学部神経精神医学	牧 徳彦・ほか
43. アミロイド前駆体蛋白遺伝子変異による 家族性アルツハイマー病	171
鳥取大学医学部脳神経内科	涌谷陽介・ほか
44. ポリグルタミン病の病態機序	176
東京大学大学院医学系研究科神経内科 教授 新潟大学脳研究所神経内科 教授	辻 省次
45. 高齢者の神経心理学	181
東京女子医科大学脳神経センター 所長	岩田 誠
46. 頸動脈病変と高次脳機能 一頸動脈内膜剥離術(CEA)が脳血流および 高次脳機能に及ぼす影響—	183
国立病院九州医療センター脳血管内科, 臨床研究部	鴨打正浩・ほか
47. Advanced Glycation End Products (AGE)と老化および痴呆	188
熊本大学医学部神経精神医学講座 講師	木村武実・ほか
48. アルコールと脳障害 一大量飲酒に基づく脳萎縮と無症候性脳梗塞について—	192
国立肥前療養所神経科 医長	杠 岳文
49. 高血圧と痴呆	196
九州大学 名誉教授	藤島正敏
50. 側頭葉と記憶	200
東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻 高次機能障害学分野 教授	山鳥 重

■ Contents ■

1. New Aspects of Neuropharmacological Studies Using Positron Emission Tomography (PET) and Knockout Mice	1
<i>Kazuhiko YANAI, M.D.</i>	
Professor, Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine	
2. Asymmetric Aging Effect on Propagation of Alpha Activity	6
<i>Kazuhiro SHINOSAKI, M.D. et al</i>	
Associate Professor, Department of Clinical Neuroscience, Psychiatry, Osaka University, Graduate School of Medicine	
3. Alzheimer's Disease and RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts)	9
<i>Nobuyuki SASAKI, M.D. et al</i>	
Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University	
4. AGE (Advanced Glycation Endproduct) and RAGE (Receptor for AGE) in Alzheimer's Disease	13
<i>Masakazu WAKAI, M.D. et al</i>	
Department of Neurology, Nagoya University School of Medicine	
5. Epidemiological and Molecular Study on Huntington Disease	17
<i>Yoshiki ADACHI, M.D.</i>	
Lecturer, Division of Neurology, Faculty of Medicine, Tottori University	
6. Pathogenesis for Progressive Subcortical Vascular Encephalopathy of Binswanger Type—Experimental White Matter Lesions—	20
<i>Masayuki UEDA, M.D. et al</i>	
Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School	
7. Deep White Matter Lesions in Community Dwelling Elderly Subjects : Pathogenesis and Effects on Cognitive Function	26
<i>Hiroshi YAO, M.D.</i>	
Center for Emotional and Behavioral Disorders · Chief, Department of Internal Medicine, Hizen National Hospital	
8. Senile Dementia of the Neurofibrillary Tangle Type	33
<i>Masahito YAMADA, M.D., Ph.D.</i>	
Associate Professor, Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University	
9. New Trends in Neuroprotective and Neurorestorative Therapies	37
<i>Norio OGAWA, M.D.</i>	
Professor, Department of Brain Science, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry	
10. Oxidative Damage and Amyloid β Deposition in the Brains of Alzheimer's Disease	43
<i>Akihiko NUNOMURA, M.D., Ph.D. et al</i>	
Assistant Professor, Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical College	
11. Free Radical in Alzheimer's Disease	46
<i>Takashi ABE, M.D. et al</i>	
Associate Professor, Department of Neurology, Iwate Medical University	

12. Role of COX-2 in Pathogenesis of Alzheimer's Disease	50
<i>Shigeru NOGAWA, M.D.</i>	
Department of Neurology, School of Medicine, Keio University	
13. Cell Model for Tauopathy	59
<i>Tsuneo YAMAZAKI, M.D.</i>	
Department of Neuropathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo	
14. Stress and Aging	62
<i>Ken-ichi ISOBE, M.D. et al</i>	
Director, Department of Basic Gerontology, National Institute for Longevity Sciences	
15. Neuroprotective Therapy by Ligand-Dependent Transcription Factor	66
<i>Hideyuki SAWADA, M.D. et al</i>	
Department of Neurology, Kyoto University Hospital	
16. Genetic Mutation and Clinical Features in Senile Dementia	73
<i>Koji ABE, M.D. et al</i>	
Professor, Department of Neurology, Okayama University Medical School	
17. Distribution of Advanced Glycation End Products (AGE) Structures in the Brain	76
<i>Takemi KIMURA, M.D. et al</i>	
Department of Neuropsychiatry, Kumamoto University School of Medicine	
18. On Non-Alzheimer Degenerative Dementias	80
<i>Kenji KOSAKA, M.D.</i>	
Professor, Department of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine	
19. Alzheimer's Disease and Oxidative Stress	83
<i>Akihiko NUNOMURA, M.D., Ph.D. et al</i>	
Assistant Professor, Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical College	
20. Analysis of AM34 Antigen Detected in Senile Plaques	86
<i>Fumio ITOH, M.D.</i>	
Assistant Professor, First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University	
21. Community Care for the Demented Patients	89
<i>Masaji MAEZAKA, M.D.</i>	
Professor, Primary Care Unit, Hokkaido University Hospital	
22. A Review on Dementia due to Diseases of Internal Medicine	91
<i>Hiroyuki MATSUMOTO, M.D.</i>	
Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Sapporo Medical University	
23. Clinical Implication of Antidementia Drugs in the Treatment of Alzheimer Type Dementia	94
<i>Akira HOMMA, M.D.</i>	
Head, Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology	
24. Recent Topics of Diffuse Lewy Body Disease	99
<i>Kenji KOSAKA, M.D.</i>	
Professor, Department of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine	
25. A Study of Correlation between Conscious Disturbance and Dementia	101
<i>Tomio OHTA, M.D.</i>	
Director, Tomioka Neurosurgical Hospital, Osaka. (Emeritus Professor, Osaka Medical School)	
26. Activation Study in Alzheimer's Disease	105
<i>Nobuyuki OKAMURA, M.D. et al</i>	
Department of Geriatric and Respiratory Medicine, Tohoku University School of Medicine	

27. Imaging and Quantification of Cholinergic Receptors Using Positron Emission Tomography	109
<i>Kazuhiro TAKAHASHI, Ph.D. et al</i>	
Senior Scientist, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita	
28. Visual Variant of Alzheimer's Disease cannot See Subjective Contours	114
<i>Kazumi HIRAYAMA, M.D.</i>	
Section of Neuropsychology, Division of Disability Science, Tohoku University Graduate School of Medicine	
29. Stroke Register in Akita—Incidence and Some Topics Include Dementia Symptom—	118
<i>Kazuo SUZUKI, M.D.</i>	
Director, Department of Epidemiology, Research Institute for Brain and Blood Vessels- Akita	
30. Estrogen Replacement Therapy for Prevention and Treatment of Dementia of the Alzheimer's Type	123
<i>Takeyoshi OHKURA, M.D.</i>	
Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of Medicine	
31. Care Insurance in Japan	129
<i>Hidetada SASAKI, M.D.</i>	
Professor, Department of Geriatric and Respiratory Medicine, Tohoku University School of Medicine	
32. Strategy for Treatment of Senile Dementia	131
<i>Nobuo YANAGISAWA, M.D., Ph.D.</i>	
President, Chubu National Hospital and the National Institute for Longevity Sciences	
33. Basic Mechanism and Therapy for Memory Disturbance	139
<i>Ryoi TAMURA, M.D., Ph.D.</i>	
Associate Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University	
34. Dementia in Neuro-Immunological Diseases	143
<i>Takashi INUZUKA, M.D. et al</i>	
Professor, Department of Neurology and Geriatrics, School of Medicine, Gifu University	
35. Molecular Pathology of Alzheimer's Disease — Approach from FAD Genes—	145
<i>Takeshi IWATSUBO, M.D.</i>	
Professor, Department of Neuropathology and Neuroscience, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo	
36. Dementia in a General Population—The Hisayama Study—	148
<i>Masatoshi FUJISHIMA, M.D.</i>	
Emeritus Professor, Kyushu University	
37. On Dementia with Lewy Bodies	151
<i>Kenji KOSAKA, M.D.</i>	
Professor, Department of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine	
38. The Recent Discoveries on the Clinical and Pathological Issues of Multiple System Atrophy	154
<i>Shinichi NAKAMURA, M.D.</i>	
Assistant Chief, Department of Internal Medicine, Osaka City Juso Hospital	

39. Cerebral Ischemia and Atherosclerosis in Alzheimer's Disease 157
Fukashi UDAKA, M.D.
Chief, Department of Neurology, Sumitomo Hospital
40. The Clinical Characteristics and Diagnosis of Cerebral
Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts
and Leukoencephalopathy (CADASIL) 160
Takeshi NISHIO, M.D.
Department of Integrative Brain Science, Kyoto University Graduate School of Medicine
41. Cerebrovascular Diseases and Dementia 165
Michiyasu SUZUKI, M.D.
Chairman and Professor, Department of Neurosurgery, Clinical Neuroscience,
Yamaguchi University School of Medicine
42. Clinical and Epidemiologic Study on Senile Dementia
in the Town of Nakayama—Nakayama Study— 168
Naruhiko MAKI, M.D. et al
Department of Neuropsychiatry, Ehime University School of Medicine
43. Familial Alzheimer's Disease due to the Mutations of
Amyloid Precursor Protein 171
Yosuke WAKUTANI, M.D. et al
Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences,
Faculty of Medicine, Tottori University
44. Molecular Mechanisms of Neurodegeneration in Polyglutamine Diseases 176
Shoji TSUJI, M.D.
Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo and
Professor, Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University
45. Neuropsychology of the Elderly Patients 181
Makoto IWATA, M.D.
Director, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University
46. The Effect of Carotid Endarterectomy on Cerebral Blood Flow
and Neuropsychological Test Performance 183
Masahiro KAMOUCI, M.D. et al
Department of Cerebrovascular Disease and Clinical Research Institute,
National Kyushu Medical Center
47. Advanced Glycation End Products (AGE) and Aging or Dementia 188
Takemi KIMURA, M.D. et al
Assistant Professor, Instructor of Neuropsychiatry, Kumamoto University School of Medicine
48. Alcohol and Brain Damage—Brain Atrophy and
Asymptomatic Cerebral Infarction by Massive Alcohol Intake— 192
Takefumi YUZURIHA, M.D.
Chief, Department of Neuro-psychiatry, Hizen National Hospital
49. Hypertension and Dementia 196
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Emeritus Professor, Kyushyu University
50. Temporal Lobe and Human Memory 200
Atsushi YAMADORI, M.D.
Professor, Division of Neuropsychology, Department of Disability Medicine,
Tohoku University Graduate School of Medicine

□ 掲載研究会 □

- ◆ 第13回老年期痴呆研究会(中央) 1
1999年7月24日開催
- ◆ 第14回老年期痴呆研究会(中央) 43
2000年7月29日開催
- ◆ 第13回北海道老年期痴呆研究会 83
1999年11月20日開催
- ◆ 第13回東北老年期痴呆研究会 105
1999年11月13日開催
- ◆ 第13回中部老年期痴呆研究会 139
2000年10月14日開催
- ◆ 第13回近畿老年期痴呆研究会 151
2000年7月8日開催
- ◆ 第13回中・四国老年期痴呆研究会 165
2001年4月21日開催
- ◆ 第13回九州老年期痴呆研究会 183
2000年6月24日開催

■ Meetings ■

- ◆ The 13th Annual Meeting of the
Japanese Research Group on
Senile Dementia—National— 1
(Held 24 July 1999)
- ◆ The 14th Annual Meeting of the
Japanese Research Group on
Senile Dementia—National— 43
(Held 29 July 2000)
- ◆ The 13th Annual Meeting of the
Hokkaido Research Group on Senile Dementia 83
(Held 20 November 1999)
- ◆ The 13th Annual Meeting of the
Tohoku Research Group on Senile Dementia 105
(Held 13 November 1999)
- ◆ The 13th Annual Meeting of the
Chubu Research Group on Senile Dementia 139
(Held 14 October 2000)
- ◆ The 13th Annual Meeting of the
Kinki Research Group on Senile Dementia 151
(Held 8 July 2000)
- ◆ The 13th Annual Meeting of the
Chugoku/Shikoku Research Group on
Senile Dementia 165
(Held 21 April 2001)
- ◆ The 13th Annual Meeting of the
Kyushu Research Group on Senile Dementia 183
(Held 24 June 2000)

第13回老年期痴呆研究会—中央—

The 13th Annual Meeting of the Japanese
Research Group on Senile Dementia—National—

会 長
President
名誉会員
Emeritus Member

後藤 文男
Fumio GOTOH, M.D.
祖父江逸郎
Itsuro SOBUE, M.D.
長谷川恒雄
Tsuneo HASEGAWA, M.D.
山口 成良
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.
井形 昭弘
Akihiro IGATA, M.D.

世 話 人
Organizers

高畑 直彦
Naohiko TAKAHATA, M.D.
上村 和夫
Kazuo UEMURA, M.D.
大友 英一
Eiichi OTOMO, M.D.
田崎 義昭
Yoshiaki TAZAKI, M.D.
長谷川和夫
Kazuo HASEGAWA, M.D.
福内 靖男
Yasuo FUKUUCHI, M.D.
柳澤 信夫
Nobuo YANAGISAWA, M.D.
太田 龍朗
Tatsuro OHTA, M.D.
吉田 純
Jun YOSHIDA, M.D.
尾前 照雄
Teruo OMAE, M.D.
西村 健
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
池田 久男
Hisao IKEDA, M.D.
内村 英幸
Hideyuki UCHIMURA, M.D.

事 務 局
Secretariat

慶應義塾大学病院神経内科
Department of Neurology
Keio University Hospital, Tokyo
足利赤十字病院
Ashikaga Red Cross Hospital, Ashikaga

沓沢 尚之
Takashi KUTSUZAWA, M.D.
浦澤 喜一
Kiichi URASAWA, M.D.
山下 格
Itaru YAMASHITA, M.D.
高橋 和郎
Kazuro TAKAHASHI, M.D.
田代 邦雄
Kunio TASHIRO, M.D.
佐々木英忠
Hidetada SASAKI, M.D.
小澤 利男
Toshio OZAWA, M.D.
赫 彰郎
Akiro TERASHI, M.D.
平井 俊策
Shunsaku HIRAI, M.D.
保崎 秀夫
Hideo HOSAKI, M.D.
井口 昭久
Akihisa IGUCHI, M.D.
廣瀬源二郎
Genjiro HIROSE, M.D.
阿部 裕
Hiroshi ABE, M.D.
亀山 正邦
Masakuni KAMEYAMA, M.D.
半田 肇
Hajime HANDA, M.D.
中村 重信
Shigenobu NAKAMURA, M.D.
藤島 正敏
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.

福内 靖男
Yasuo FUKUUCHI, M.D.

□プログラム□

- 開会の挨拶 後藤文男 (老年期痴呆研究会 会長)
- 演題 1 座長 佐々木英忠 (東北大学医学部老年・呼吸器内科学教室 教授)
 PETとノックアウトマウスを用いた
 受容体機能の解析 1
 谷内一彦 (東北大学大学院医学系研究科
 病態薬理学研究分野 教授)
- 演題 2 座長 西村健 (大阪大学 名誉教授)
 α 波の伝播からみた加齢の左右半球差 6
 篠崎和弘 (大阪大学大学院医学系研究科
 神経機能医学精神医学 助教授)
- 演題 3 座長 浦澤喜一 (北海道女子大学人間福祉学部 教授)
 Alzheimer病とRAGE (Receptor for Advanced
 Glycation Endproducts) 9
 佐々木信幸 (札幌医科大学医学部神経精神科医学講座)
- 演題 4 座長 祖父江逸郎 (愛知医科大学 学長)
 アルツハイマー病におけるAGE (Advanced
 Glycation Endproduct) とその受容体 13
 若井正一 (名古屋大学医学部神経内科)
- 演題 5 座長 高橋和郎 (鳥取大学 学長)
 ハンチントン病の疫学調査と
 遺伝子多型の検討 17
 足立芳樹 (鳥取大学医学部脳神経内科 講師)

□ Program □

- Opening Remarks Fumio GOTOH, M.D.
Emeritus Professor, Keio University
- Lecture 1 Chairperson Hidetada SASAKI, M.D.
Professor, Department of Geriatric and Respiratory
Medicine, Tohoku University School of Medicine
- New Aspects of Neuropharmacological Studies
Using Positron Emission Tomography (PET)
and Knockout Mice** 1
- Kazuhiko YANAI, M.D.
Professor, Department of Pharmacology
Tohoku University School of Medicine
- Lecture 2 Chairperson Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
Emeritus Professor, Osaka University
- Asymmetric Aging Effect on Propagation
of Alpha Activity** 6
- Kazuhiro SHINOSAKI, M.D., Ph.D.
Associate Professor, Department of Clinical
Neuroscience, Psychiatry, Osaka University
Graduate School of Medicine
- Lecture 3 Chairperson Kiichi URASAWA, M.D.
Adviser, Jikeikai Hospital/Professor, School of
Human Services Hokkaido Women's University
- Alzheimer's Disease and RAGE (Receptor
for Advanced Glycation Endproducts)** 9
- Nobuyuki SASAKI, M.D.
Department of Neuropsychiatry
Sapporo Medical University
- Lecture 4 Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
President, Aichi Medical University
- AGE (Advanced Glycation Endproduct) and RAGE
(Receptor for AGE) in Alzheimer's Disease** 13
- Masakazu WAKAI, M.D.
Department of Neurology
Nagoya University School of Medicine
- Lecture 5 Chairperson Kazuro TAKAHASHI, M.D.
President, Tottori University
- Epidemiological and Molecular Study
on Huntington Disease** 17
- Yoshiki ADACHI, M.D.
Lecturer, Division of Neurology
Faculty of Medicine, Tottori University

PETとノックアウトマウスを用いた受容体機能の解析

New Aspects of Neuropharmacological Studies Using Positron Emission Tomography (PET) and Knockout Mice

東北大学大学院医学系研究科病態薬理学研究分野／教授

谷内 一彦*

1. はじめに

分子から神経を考える時、遺伝子改変動物を用いた研究が重要な手がかりを与える。さまざまな受容体遺伝子のノックアウトマウスが作成され、これを用いた受容体機能解析が最近の研究のトレンドである。また、神経機能をシステムとして理解する試みも、最近の画像医学の進歩により新しい研究動向の一つになっている。画像医学による脳研究の長所はヒトにおいて非侵襲的に研究が行えるところにある。ヒトにおいて脳の生理機能やさまざまな精神疾患の病態を系統的に理解しようというとき画像医学の果たす役割はきわめて大きい。とくに神経機能についてノックアウトマウスで得られた結果をヒトに演繹しようという時、機能画像医学が必要不可欠である。われわれはヒスタミン神経系の機能を解析するために、ヒスタミン受容体ノックアウトマウスを用いた神経薬理学的研究とポジトロン・エミッション・トモグラフィー (PET) を用いた human study を併行して行っている^{1)~3)}。

2. PETを用いた研究の最近の進歩

言語、認知、注意、運動機能、痛み、痒み、

におい、恐怖や喜びの感情などいままでも捕らえられなかったヒトの精神機能がPETやfMRIなどを用いてイメージとして定量的に捕らえることができる。また、最近までヒトの神経伝達物質やその受容体を測定するには、脳脊髄液や死後脳を用いた研究しか行うことができなかったが、ヒト脳の受容体や酵素、あるいは刺激に伴う神経伝達物質遊離量を生きている状態で直接計る時代になってきている⁴⁾。さらに最近三次元にてデータを集めるPETカメラが開発され注目を集めている。これは現在のPETカメラのように対向する二つの検出器でデータを集める(二次元にて)カメラではなく、すべての方向にある核種に由来する消滅 γ 線を検出する(三次元)カメラである。今まで用いられてきた二次元PETでは散乱線を除くため対向する二つの検出器のみで一つの断面のデータを収集している。散乱線を除くかわりに真のカウントも排除するので二次元PETではその分感度が低くなり、人体に余分な放射能を入れなくてはならない。三次元PETでは多くの消滅 γ 線を用いて一断面の像を作製しているが、データ量が多くなり散乱線の除去も難しくなるのが欠点である。しかし、3Dデータ収集PETでは感度が数倍ほど高くなり、

* Kazuhiko YANAI, M.D.: Professor, Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine, Sendai. 1999年7月24日、第13回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

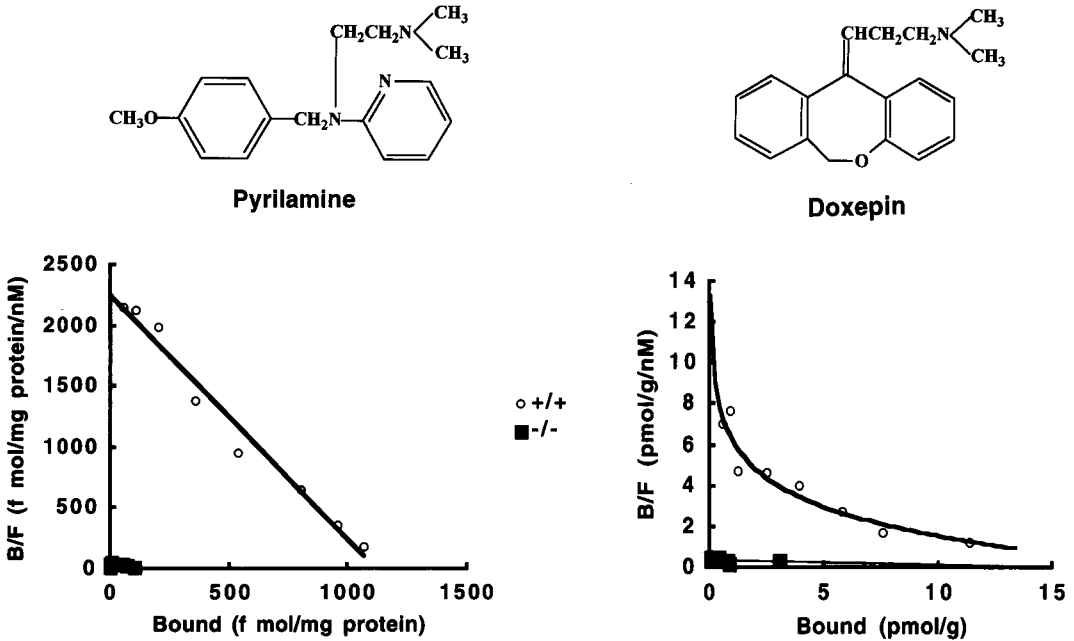


図1 PET研究に用いている標識リガンドの特異性

H₁受容体遺伝子ノックアウトマウスの脳ホモジュネートを用いて、2種類の標識リガンド(ピリラミンとドキシセピンの)結合の特異性を検定した。PETでは¹¹C標識体(半減期20分)を用いるが、結合実験では³H標識体を用いている。図はスキャチャード解析を示している。野生型マウス(+ / +, ○)では、ピリラミンは単一部位に結合するが、ドキシセピンは高親和性結合と低親和性結合が存在する。遺伝子ノックアウトマウス(- / -, ■)では、ピリラミンは結合が消失して、ドキシセピンは高親和性結合が消失する。PET測定時に投与されるリガンドはきわめて微量であり、どちらの薬剤を用いてもその結合はH₁受容体に特異的と考えられる。

より少ない投与量の放射能で研究や診療に用いられるようになりつつある。東北大学では、画像処理にスーパーコンピューターを用いることにより飛躍的に画像処理時間を短縮させて研究や診療に一般的に用いている。このように三次元データ収集法を用いた新しいPET測定法はきわめて感度が高く、少ない被曝量できれいなデータが取れる長所をもっており、放射能による被曝というPETの欠点のある程度除外できる長所がある。

3. PETを用いたH₁受容体研究

われわれは、¹¹Cピリラミン(抗ヒスタミン薬の標識体)と¹¹Cドキシセピン(抗うつ薬で強いH₁拮抗作用がある)を用いてヒト脳のヒスタミンH₁受容体測定を行っている⁵⁾⁶⁾。これらのリガンドの特異性を調べるために、H₁受容体遺伝子ノックアウトマウスと³H標識体を用いてリガンドの

特異性を調べた(図1)。H₁受容体ノックアウトマウスではどちらの薬剤もほとんど結合が消失して特異的に結合していないことがわかった³⁾。ヒト有志の被験者においてイメージングを行い正常でのヒスタミンH₁受容体の分布を明らかにした。¹¹C投与後45~90分の集積像では、大脳皮質、とくに前頭葉、帯状回、側頭葉、海馬に高い集積があり、視床にも高い放射能がある。また、後頭葉、橋、延髄、小脳には放射能の分布が少ない。H₁受容体結合量は年齢とともに有意に減少する(図2)。われわれは、H₁受容体測定法をアルツハイマー病に应用することを試みている。老化促進マウスモデル(senescence accelerated mice : SAM)を用いた基礎実験では、異常老化群(P/8)群は対照群(R/1)より神経ヒスタミンが減少していた⁷⁾。また、剖検脳研究からアルツハイマー病脳においてヒスタミンニューロンの消失が報告されている⁸⁾。このような背景

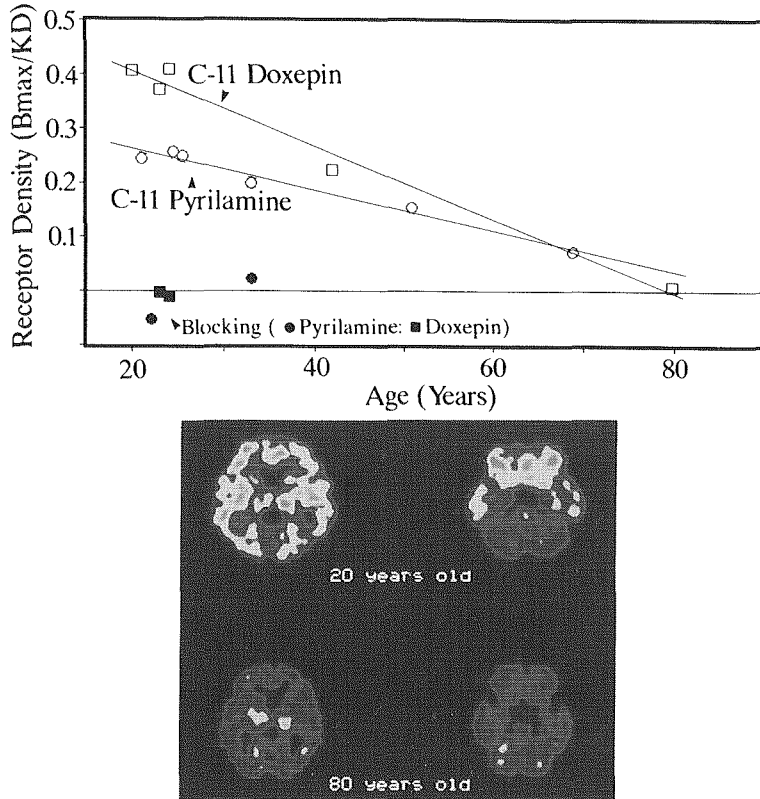


図2 正常な老化現象による脳H₁受容体結合量の減少

上図：受容体結合量は10年で約13%ずつ減少する。どちらの薬剤を用いても結合量は有意に年齢とともに減少してゆく。黒丸(●)は、クロルフェニラミン5mg投与による遮断実験。

下図：20歳と80歳健康な男性のH₁受容体イメージ。年齢によりH₁受容体量は大きく減少する。視床と線条体の結合は、そのほとんどが非特異的結合で老化によりあまり減少しない。

のもと、アルツハイマー病と年齢のほぼ同一の健康な高齢者においてH₁受容体を測定した。図3に示すように、アルツハイマー病症例では有意に大脳皮質におけるH₁受容体結合量が減少していた。また、このH₁受容体量の減少は、アルツハイマー病の重症度(Mini-Mental State Examination)と相関していた⁹⁾。小動物で得られたデータをヒトの精神・神経機能に演繹する場合、PETによる神経伝達測定はヒト脳の神経科学、神経薬理学の手法としてきわめて重要な方法である。

4. リガンド賦活法による神経伝達物質遊離の測定

最近注目を集めているのが、PETを用いたりガンド賦活試験による内因性神経伝達物質遊離測定法である¹⁰⁾¹¹⁾。PETによる神経伝達物質受容体測定では、結合量が内因性神経伝達物質のシナプス間隙への遊離量の変化によって影響を受けるので、実際に薬物や生理的刺激により結合量が変わってくることがある。このことを利用し、さまざまな刺激でヒト脳における神経伝達物質の遊離量を推定しようという試みである。われわれはH₁受容体ノックアウトマウスで得られた結果から痛みに伴い、ヒスタミンが遊離され、末梢側でも中枢側でも痛みの感作にH₁受容体に関係していることを見出している¹²⁾。ヒトにおいてこのことを実証するために、直腸のバ

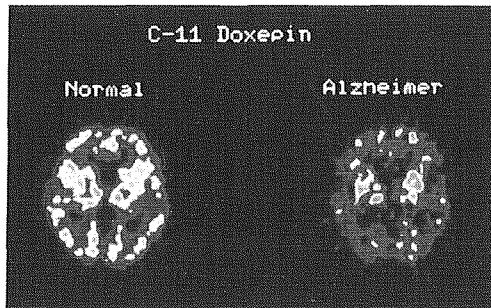
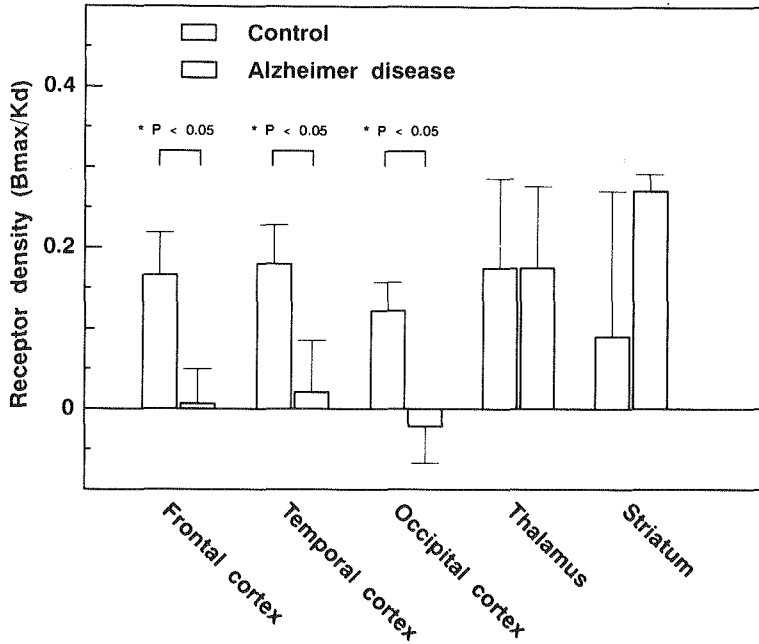


図3 アルツハイマー病におけるヒスタミンH₁受容体の減少
 上図：アルツハイマー病(n=6)と対照(n=6)のヒスタミンH₁受容体量。アルツハイマー病は、大脳皮質において年齢相当対照例よりH₁受容体結合量が顕著に減少していた。しかし、視床と線条体への[¹¹C]doxepinの結合は両者であまり変化なかった。剖検脳研究から視床と線条体への[¹¹C]doxepinの結合は非特異的結合がほとんどであることがわかっている。
 下図：[¹¹C]doxepinのPETイメージ。64歳の対照例と69歳のアルツハイマー病症例のH₁受容体イメージ。アルツハイマー病では、大脳皮質全体でH₁受容体量が減少していることがわかる。

ルーン刺激に伴う内臓痛に伴いヒスタミンが遊離されH₁受容体結合量が減少することを、PETを用いて証明している。

文 献

1) 谷内一彦：PETを用いたヒト脳の神経薬理学的研究。日薬理誌 114：169-178, 1999
 2) 谷内一彦：脳における受容体の観察。特集「ヒ

ト脳・脊髄の働きを見る」 Brain Medical 10：63-70, 1998
 3) 谷内一彦, 井上 勲, 渡辺 武, 渡邊建彦：ヒスタミンH₁受容体欠失マウスの行動薬理学。神経研究の進歩 41：784-793, 1997
 4) Volkow ND, Rosen B, Farde L：Imaging the living human brain：magnetic resonance imaging and positron emission tomography. Proc Natl

- Acad Sci USA 94 : 2787-2788, 1997
- 5) Yanai K, Watanabe T, Hatazawa J, et al : Mapping of histamine H₁ receptors in human brain by positron emission tomography with [¹¹C]pyrilamine. *J Neurochem* 59 : 128-136, 1992
 - 6) Yanai K, Watanabe T, Yokoyama H, et al : Histamine H₁ receptors in human brain visualized in vivo by [¹¹C]doxepin and positron emission tomography. *Neurosci Lett* 137 (2) : 145-148, 1992
 - 7) Meguro K, Yanai K, Yokoyama H, et al : Neurochemical studies on central histaminergic system of senescence-accelerated mice. *Biog Amines* 8 (5) : 299-307, 1992
 - 8) Schneider C, Risser D, Kirchner L, et al : Similar deficits of central histaminergic system in patients with Down syndrome and Alzheimer disease. *Neurosci Lett* 222 (3) : 183-186, 1997
 - 9) Higuchi M, Yanai K, Okamura N, et al : Histamine H₁ receptors in patients with Alzheimer's disease assessed by positron emission tomography (PET). *Neuroscience* 99 : 721-729, 2000
 - 10) Koepp MJ, Gunn RN, Lawrence AD, et al : Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 393 (6682) : 266-268, 1998
 - 11) Breier A, Su TP, Saunders R, et al : Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations : evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 (6) : 2569-2574, 1997
 - 12) Yanai K, Son LZ, Nakagawasai O, et al : Behavioral characterization and amounts of brain monoamines and their metabolites in mice lacking histamine H₁ receptors. *Neuroscience* 87 : 479-487, 1998

α波の伝播からみた 加齢の左右半球差

Asymmetric Aging Effect on Propagation of Alpha Activity

大阪大学大学院医学系研究科神経機能医学精神医学

篠崎和弘* (助教授) 石井良平* 鵜飼 聡*
西川 隆* 武田雅俊* (教授)

1. はじめに

加齢に伴い全般性に認知機能の低下が起こるが、なかでも視空間課題が言語課題に比べて加齢による影響が強いことが知られている。たとえばWAIS-Rでは視空間課題の得点が70歳以上で著しく低下することが報告されている¹⁾。この知見は右半球後方連合野の老化が他の領域に比較して早期に進行する可能性を示唆しているが、現在のところこれを支持する画像所見や生理学的所見は少ない。そのため後方連合野ではなく前頭葉の実行機能の低下を反映すると解釈する説も有力である。

そこでα波の伝播の変化を指標にして正常加齢に伴う大脳皮質の局在性の変化と左右差を検討した。α波の電位分布図を連続して作成すると前方から後方に向かう電位の移動が観察されるが、これを定量化するために動画像解析の方法であるオプティカル・フロー法を用いた²⁾。神経細胞活動の光計測との混乱や誤解を避けるためにここではポテンシャル・フロー法と呼ぶことにする。この方法は従来のスペクトル分析に比較して鋭敏な空間分解能をもつことを、言語

や音楽課題で確認したので正常加齢に応用した³⁾。

2. 方法

a. 被検者

安静時脳波と光刺激時脳波について高齢群と若年群の比較を行った。対象は神経学的に健常な高齢者(50歳代が13名, 60歳代が21名, 70歳代が17名, 80歳代が9名で計60名)、健常若年群(20歳代, 35名)の計85名で、脳波は10秒間を国際10-20法で19チャンネルから記録した。光刺激の周波数は各被検者の安静時α波の周波数とした。また、パワースペクトルで光駆動反応を確認できなかった被検者は上記の人数に含まれていない。

b. 解析方法

動画像解析に使われる勾配法によるオプティカルフロー法を用いて電位分布の移動の方向と速さをベクトル場として推定した²⁾。まずデジタル・フィルタ(通過帯域7~13Hz)でα波を取り出し、次に21×21の格子点上に電位分布図を推定した。サンプリング周波数200Hzの10秒間の

* Kazuhiro SHINOSAKI, M.D., Ph.D. (Associate Professor), Ryouhei ISHII, M.D., Ph.D. (Research Student), Satoshi UKAI, M.D. (Resident), Takashi NISHIKAWA, M.D. (Research Associate) & Masatoshi TAKEDA, M.D., Ph.D. (Professor) : Department of Clinical Neuroscience, Psychiatry, Osaka University, Graduate School of Medicine, Osaka.

1999年7月24日, 第13回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

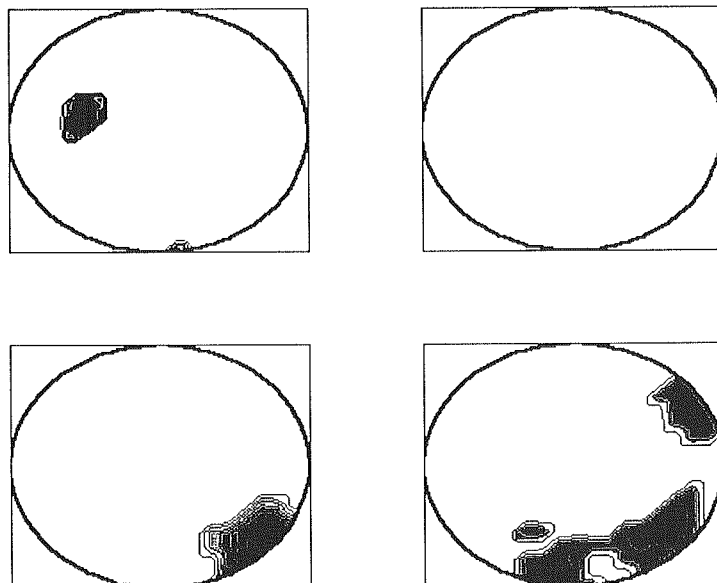


図1 α波の伝播の正常加齢による変化の有意差分布図

右半球の後方連合野でα波の伝播が70歳で変化し、80歳になるとその領域が拡大する。灰色が5%、黒が0.1%の有意差を示す。上段左が50歳代、右が60歳代、下段左が70歳代、右が80歳代。上が前頭部。

脳波を解析するので計2,000枚の電位分布図を求め、これを基にベクトル場を求めた。ベクトル場のおおののベクトルについて条件間、群間で有意差をホテリングのT²検定を用いて求め、有意差分布図(Significant Probability Mapping)を作成した。

3. 結 果

前方から後方に向かうα波の伝播がすべての年齢群で、安静覚醒時、光刺激時を問わずみられた。安静時のα波の伝播を高年齢群と若年群で比較したところ70歳代では右半球の後方領域に有意差がみられ、80歳代ではこの右後方領域が拡大し、同時に右前頭葉下部と左後頭部でも伝播が変化した(図1)。光刺激時のα波の伝播を高年齢群と若年群で比較したところ50歳代で左後頭部に変化がみられ、60,70,80歳代では右半球の後方領域に有意差がみられた。

4. 考 察

安静時α波の伝播の解析結果は右半球の後方連合野に加齢の影響が強く現れることを示して

いる。電極位置から対応する大脳皮質を推定すると、右側頭葉の後方領域、頭頂葉の下部領域、後頭葉の前方など、右半球の後方連合野に相当した。一方、神経心理学的に視空間認知、構成能力が言語能力に比べて加齢の影響を受け易いことが指摘されており¹⁾、これらの機能はいずれも右半球の後方連合野との関連が示唆されており、今回の所見と関連しているのであろう。光刺激時のα波の解析結果では70歳代に出現する変化が50歳代の早期から光刺激によって顕在化することを示している。

これらの結果は大脳皮質の加齢性変化の進行が一様ではなく、領域によって異なること、なかでも右半球の後方連合野で加齢が強く進むことを示している。

高次機能を反映した情報をα波がもっているのか、もっているとすればα波が情報処理活動を直接に担っているのか検討してみたい。われわれは言語、音楽による大脳皮質の領域的な変化をα波の伝播で検討し、スペクトル解析と比較した³⁾。言語課題(ニュース番組)とそれを逆再生した注意課題とクラシック音楽課題を聴かせ

たところ、共通して聴覚野に相当する左側頭部で反応がみられた。さらに言語課題では情報処理に関連して左後方連合野が、逆再生では注意を反映して右前頭部が、音楽では右半球の前頭部、頭頂部が反応することを α 波の伝播で捉え、空間的な分解能においてスペクトル解析より勝っていた。また、上記の結果はPETの報告とおおよそ一致しており、 α 波が高次脳機能を反映する情報をもっていることが示唆された。

α 波は情報処理を直接に担っているのではなく、神経細胞集団の膜電位をそろえて新たな情報処理活動に備えているのであろうと考えられている⁴⁾。認知課題では領域的な脱同期活動が α から β 帯域にわたって起こり、これが α 波の伝播の領域的な変化として捉えられるのであろう。一方、正常加齢に伴う α 波の伝播の局在性の変化は、皮質レベルの軽微な器質的な変化に対応しているのであろう。

α 波の伝播は全般性と局在性の二つのシステムが担っていると考えられる。全般性システムは視床皮質投射系で、この系が前頭部から後頭部に時間遅れをもって投射しているならば α 波の伝播が前方から後方に向かうことが説明される。一方、局在性システムは視床から投射を受けた皮質部位の周囲に同心円状に広がる伝播を担う⁴⁾。これら二つの系によって α 波が伝播さ

れ神経細胞集団の膜電位の調整が効率よく実行され新たな情報処理に備えるのであろう。正常加齢ではこの局在性システムを担う神経回路の障害が右半球の後方連合野で強く起こるため、視空間能力の低下が起こるのであろう。

共同研究者：井上 健(大阪府立看護大教授)、土山雅人(市立堺病院神経内科部長)、吉田 功(日生病院神経科精神科部長)、陳 宇峰。

文 献

- 1) Malec JF, Ivnik RJ, Smith G : Neuropsychology and normal aging : The clinician's perspective. In *Neuropsychology of Alzheimer's Disease and Other Dementias* (edited by Parks RW, Zec RF, Wilson RS), Oxford University Press, Oxford, 1993, pp 112-137
- 2) 三池秀敏, 古賀和利 : パソコンによる動画像処理. 森北出版, 東京, 1993, pp 133-178
- 3) 篠崎和弘 : 言語, 音楽課題による α 波の伝播の局在性変化. 大阪大学医学雑誌 49 : 238-291, 1997
- 4) Lopes da Silva F : Neural mechanisms underlying brain waves : from neural membranes to networks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 79 : 81-93, 1991

Alzheimer病とRAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts)

Alzheimer's Disease and RAGE (Receptor
for Advanced Glycation Endproducts)

札幌医科大学医学部神経精神医学講座

佐々木信幸* 齋藤利和*(教授)

1. はじめに

糖尿病(以下, DM)の合併症の成因の一つとしてadvanced glycation end products(AGE)の組織内での蓄積が知られている。AGEとAlzheimer病(以下, AD)との関連が指摘され¹⁾, われわれもAD脳のAGE分布について調べ, diffuse plaqueのAGE陽性所見, amyloid coreでのAGE強陽性所見, amyloid沈着のごく少ない部分にも, AGE陽性plaqueが存在することをすでに報告した²⁾。

そして, receptor for AGE(以下, RAGE)がamyloid β protein(以下, A β)のニューロンの細胞毒性を媒介することが報告され³⁾てから, ADにおけるRAGEの役割に大きな注目が集まっている。今回, RAGEのADにおける役割を検討するため, ADのニューロンとアストロサイトについて抗AGE抗体, 抗RAGE抗体を用いて免疫組織学的に検討したので報告する。

2. 対象と方法

対象はAD 5例, DM 3例, コントロール 3例

で, ホルマリン固定脳から海馬を含む側頭葉のパラフィン包埋切片を作製した。通常の光顕観察にはHE, Bodian染色を行った。

使用した抗体は, われわれが樹立した抗RAGE抗体(RAGEの167-180アミノ酸残基の合成ペプチドをウサギに免疫し作成), 抗AGE抗体⁴⁾, 抗A β 抗体(A β 9-25を認識)。抗glial fibrillary acidic protein(以下, GFAP)抗体は市販のもの(Dakopatts)を用いた。

以上の抗体を一次抗体としてABC法により免疫染色を行い, 連続切片で検討した。抗AGE, RAGE抗体の前処置として0.05% proteinase K処置を行った。また, 抗GFAP抗体を活性astrocyteの標識抗体として, GFAPとA β , AGE, RAGEそれぞれとの二重染色を行った。

3. 結果

ADの海馬錐体細胞内に, A β , AGE, RAGE陽性の顆粒状構造物を多数認めた(とくにCA3, CA4領域)が, それぞれの抗体間で染色態度に大きな違いを認めなかった(図1)。AGE, RAGE陽性顆

* Nobuyuki SASAKI, M.D. & Toshikazu SAITO, M.D. (Professor) : Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University, Sapporo.

1999年7月24日, 第13回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

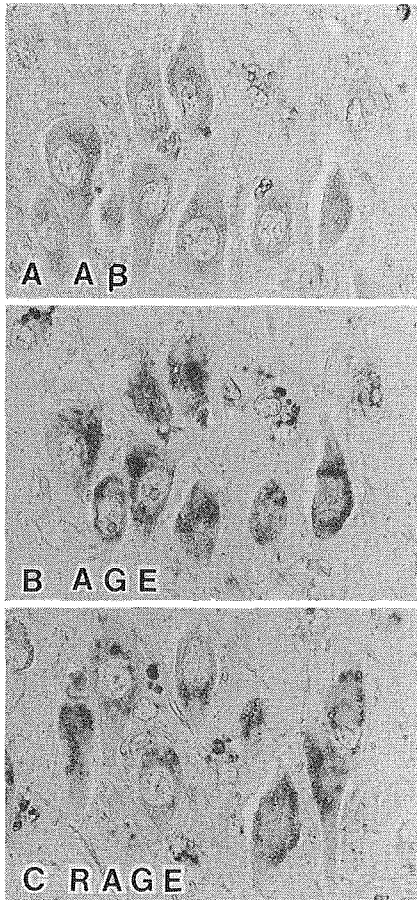


図1 AD脳海馬の錐体細胞
A β (A), AGE(B), RAGE(C)の各抗体間
で、染色態度に大きな違いを認めない。

粒は、ADのみならず、DMやコントロールにおいても同程度観察され、ADとの染色態度の差はほとんどなかった(図2)。

検討したAD脳にはいずれも中度から重度のグリオシスが観察されたが、アストロサイト内にA β , AGE, RAGE陽性の顆粒状構造物が観察された(図3)。連続切片による検討では、一部のアストロサイトは、A β , AGE, RAGEの3種類の陽性顆粒を含んでいた(図4)。アストロサイトには約50~60%の割合でAGE, RAGE陽性顆粒を認めたが、A β 陽性顆粒は約20~30%とやや少なかった。

4. 考 察

老人斑、神経原線維変化の多発部位である海馬CA1, CA2領域にAGE, RAGE陽性顆粒が必ずしも多くないこと、AD, DM, コントロール間での差異がほとんどないことから、錐体細胞のAGE, RAGE陽性顆粒の病的意義は少ないと考えられた。

一方、多くのアストロサイトではRAGEが陽性であり、A β の分布と重複していた。

大血管などでAGE化蛋白がRAGEを介してマクロファージに取り込まれ、処理されるAGEのdegradation過程が判明している⁵⁾が、中枢神経系において、それと同様のdegradation機構が働いているかどうかについての詳細は不明である。今回のアストロサイトにおけるRAGEと

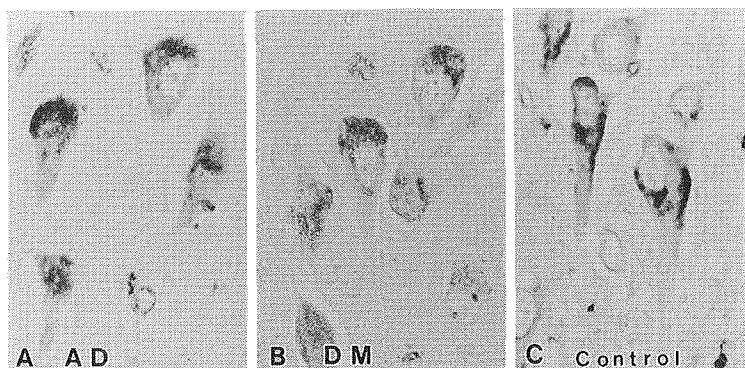


図2 各疾患の海馬錐体細胞におけるAGE陽性顆粒
AD(A), DM(B), コントロール(C)の各疾患間で、AGE陽性顆粒の染色態度
に大きな違いを認めない。

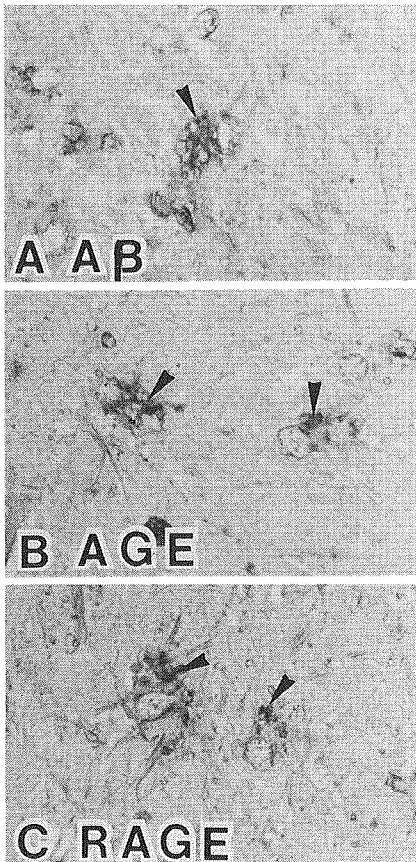


図3 AD脳海馬のアストロサイト(抗GFAP抗体との二重染色)
Aβ(A), AGE(B), RAGE(C)の各抗体で、アストロサイト内に顆粒状構造物を認める。

AGEの分布の一致は、アストロサイトにおけるAGEの脳内でのdegradation過程を観察している可能性があり、RAGEを介したAGEの処理過程において、ADの病因への関与が示唆された。また、AGEのdegradation過程はAβのdegradation過程とも一致する可能性がある。

5. 結 語

糖尿病合併症治療薬として、AGE inhibitorが開発され⁶⁾、欧米ではすでに臨床的に使用されている。ADにおけるAGE研究が注目を集めるのは、AGE inhibitorが抗痴呆薬として効果がある可能性を有しているからである。今後、ADにおけるRAGEの機能が解明され、AGE inhibitorが

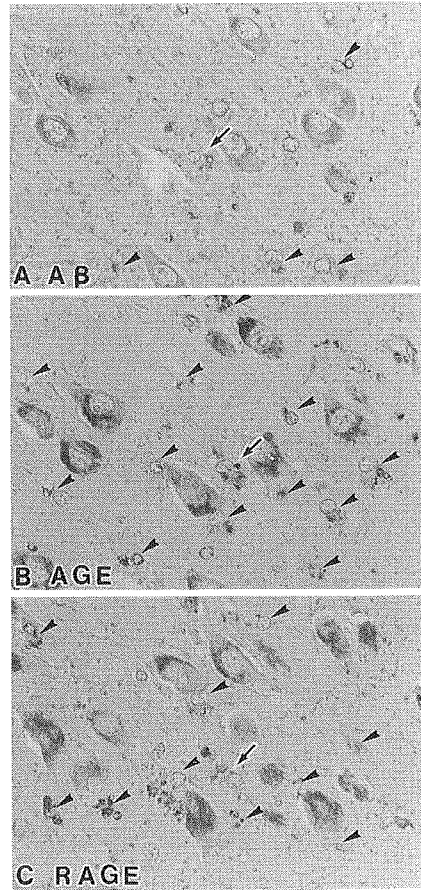


図4 AD脳海馬の連続切片(抗GFAP抗体との二重染色)
Aβ(A), AGE(B), RAGE(C)のそれぞれの陽性顆粒(arrowheads)。3種類、すべてを含むアストロサイトを認める(arrows)。

抗痴呆薬として臨床応用されることが期待される。

文 献

- 1) Smith MA, Taneda S, Richey PL, et al : Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology. Proc Natl Acad Sci USA 91 : 5710-5714, 1994
- 2) Sasaki N, Fukatsu R, Tsuzuki K, et al : Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. Am J Pathol 153 : 1149-1157, 1998
- 3) Yan SD, Chen X, Fu J, et al : RAGE and amy-

- loid- β peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 382 : 685-691, 1996
- 4) Makita Z, Vlassara H, Cerami A, et al : Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo. *J Biol Chem* 267 : 5133-5138, 1992
- 5) Makita Z : 'Toxicity of glucose : is AGE the Answer?' *Nephrol Dial Transplant* 10[Suppl 7] : 33-37, 1995
- 6) Nakamura S, Makita Z, Ishikawa S, et al : Progression of nephropathy in spontaneous diabetic rats prevented by OPB-9195, a novel inhibitor of advanced glycation. *Diabetes* 46 : 895-899, 1997

アルツハイマー病における AGE (Advanced Glycation Endproduct) とその受容体

AGE (Advanced Glycation Endproduct) and RAGE
(Receptor for AGE) in Alzheimer's Disease

名古屋大学医学部神経内科

若井正一* 武田章敬* 祖父江元*(教授)

1. はじめに

Advanced glycation endproducts (AGE)は、糖とタンパクとの非酵素的反応によりSciff基, Amadori産物を経て形成される非可逆の物質である(メイラード反応)。この反応は長期間に及ぶ縮合, 脱水, 断片化を要する点に特徴がある。AGEにはcarboxymethyl-lysine (CML), pentosidine, pyrraline, crosslineなど多種の構造の存在が知られている。AGEは加齢, 糖尿病, 尿毒症, 血管損傷透析に伴うアミロイドーシスなどさまざまな病的状態で組織に沈着する^{1)~4)}。

中枢神経系におけるAGEに関しては、アルツハイマー病 (AD) 剖検脳において老人斑が抗AGEs抗体によって陽性に染色され⁵⁾, さらに*in vitro*でAGEがβ蛋白の凝集を促進し老人斑の形成に関与していることが報告された⁶⁾⁷⁾。さらに, neurofibrillary tangle (NFT)の主要構成成分であるtau蛋白がAGE化されていると報告された⁸⁾。また, AGEのレセプターであるRAGEが特異的にβ蛋白と結合することが近年明らかにされた⁹⁾。

これらの一連の報告はAGE, RAGEが中枢神

経の変性に大きく関与していることを示唆している。しかし, 現在までのところ, ヒト脳において加齢および病的状態におけるAGE, RAGEの役割を系統的に研究した報告はみられない。今回われわれは, ADにおける神経細胞変性にAGE, RAGEがいかなる役割を演じているかについて検討した。

2. 対象と方法

臨床病理学的にADと診断された剖検脳27例(73~97歳), 痴呆を有さない対照脳21例を用いた。対照脳は, 剖検時年齢によって若年群と老齡群とを弁別した。

以下の手順によりpolyclonal抗CML抗体を製した。まずAGEにて修飾したkeyhole limpet hemocyanine (KLH)にてrabbitを免疫し, 得られた血清を精製した。この抗体は, Western blottingにて, Amadori-BSA, pentosidine-BSAともに認識せず, CML-BSAのみを認識した。また, 市販のmonoclonal抗CML抗体も用いた。polyclonal抗RAGE抗体の作成は, ヒトRAGE蛋白の

* Masakazu WAKAI, M.D., Akinori TAKEDA, M.D. & Gen SOBUE, M.D. (Professor): Department of Neurology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya.

1999年7月24日, 第13回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

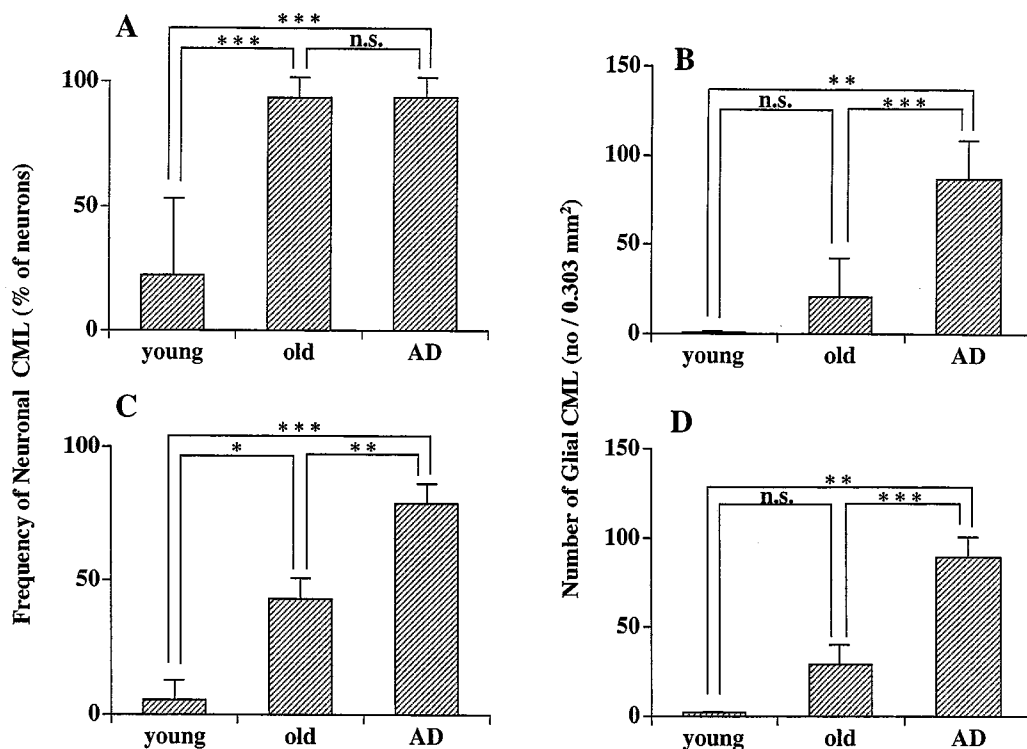


図1 CML沈着の程度の群間比較

アミノ酸配列を基にペプチドを合成してrabbitを免疫し、得られた血清からIgGを精製した。この抗体は、Western blottingにてrecombinant RAGE蛋白を特異的に認識した。

剖検脳はすべて10%ホルマリンにて固定し、パラフィン包埋し μm の厚さにて薄切した。また、Neuro2aおよびastrocyteの培養系を用いて、グリオキサール添加によるCMLの誘導を免疫組織学的およびWestern blottingにて検討した。

3. 結果

①神経細胞質内、神経細胞外の双方にCML, RAGEの沈着を認めた。神経細胞質内沈着は、電顕にてリポフスチンの色素部分に存在していた(以下、neuronal CMLおよびneuronal RAGEと呼称)。神経細胞外沈着は主にastrocyte(一部microglia)に在り(以下、glial CMLおよびglial RAGEと呼称)、電顕にて脂肪滴の周りを取り囲むように存在していた。

②neuronal CML(RAGE)は、海馬CA4領域(図

1-A)および側頭葉皮質領域(図1-C)にて若年群と比較して老齢群において有意に多かった。老齢群とAD群との比較では、海馬CA4では有意な差を認めなかったが、側頭葉ではAD群で有意に多かった。glial CML(RAGE)は、海馬CA4領域(図1-B)側頭葉皮質(図1-D)において若年群と老齢との間に有意差はなかったが、AD群において有意に多かった。

③CMLとRAGEの沈着は共存していた。

④神経細胞およびグリアの培養系にて、グリオキサール添加により用量依存的にCMLの産生が誘導された。前者に比べて後者の培養系の方がより高濃度のグリオキサールを要した。

⑤海馬において、neuronal CML, glial CMLの沈着の程度は神経細胞脱落の程度および神経原線維変化の程度と逆相関していた(図2)。

4. 結語

二つのタイプのAGE, RAGE沈着が免疫組織化学的に確認された¹⁰⁾¹¹⁾。一つは神経細胞質内の

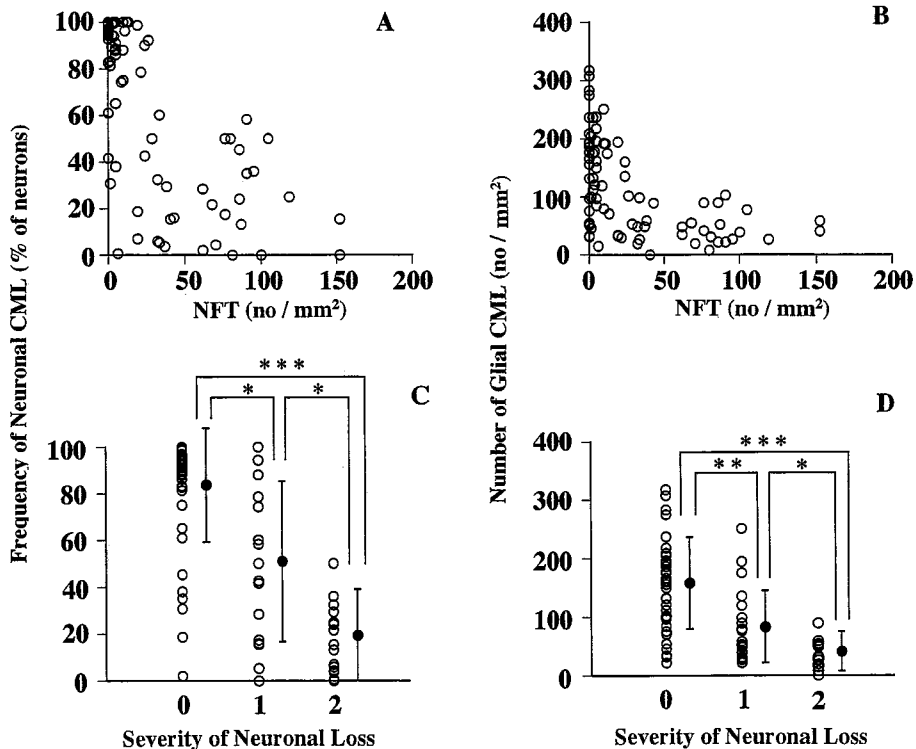


図2 神経細胞脱落およびNFTとCML沈着との関係

沈着であり、もう一つはグリアへの沈着である¹²⁾。いずれの沈着も老化に伴って増加していた。この結果は、AGE, RAGEの生成および沈着が脳の加齢と密接に関連していることを示している。

神経細胞への沈着とは異なり、グリアへの沈着は正常加齢に比しADにおいて有意に増加していた。この事実は、ADにおいてはAGE沈着が増加し、その増加分は主にグリアが担っていることを示している。

AGEの蓄積は、酸化ストレスを始めとするさまざまな環境因子により影響を受けることが知られている。AGEの生成に関わるメイラード反応は一般に長年月の緩徐な反応とされているが、酸化ストレスの影響の下に、グリオキサールなどのカルボニル基を有する中間代謝産物が増加し(カルボニルストレスと呼称する)、より迅速にAGEが産生されるといわれている。

以上の事実をふまえて、われわれは次のような仮説を立てた。すなわち、ADにおいてはカル

ボニルストレスが充進しており、その結果、AGEの生成がグリアを主体にして増加している、という仮説である。

神経細胞およびグリアの培養系においてグリオキサールによりAGEが誘導されたことは、中枢神経系において、カルボニルストレスによるAGE生成が可能であることを示している¹³⁾。さらに、神経細胞に比べグリアの方でAGEが誘導されにくかった結果は、強力なカルボニルストレス下にあるADではグリアにおいてまでAGE生成が高まっていることを示唆している。また、近年、ADにおいてカルボニルストレスが高まっていると報告されたことは、われわれの仮説を補強している。

最後に、ADにおけるAGE増加の意義を考えよう。ADの海馬において神経細胞脱落、NFTの程度とAGE沈着の程度とは逆相関にあった結果は、本当の組織毒性を有するのはカルボニル化合物なのであって、それがAGEへと転換される反応は組織保護的に働いていることを示唆して

いる。

参考文献

- 1) Iida Y, Miyake T, Inagi R, et al : β 2-microglobulin modified with advanced glycation end products induces interleukin-6 from human macrophages : role in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. *Biochem Biophys Res Commun* 201 : 1235-1241, 1994
- 2) Miyata T, Iida Y, Ueda Y, et al : Monocyte/macrophage response to β 2-microglobulin modified with the advanced glycation end products. *Kidney Int* 49 : 538-550, 1996
- 3) Miyata T, Oda O, Inagi R, et al : β 2-microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 92 : 1243-1252, 1993
- 4) Miyata T, Taneda S, Kawai R, et al : Identification of pentosidine as a native structure for advanced glycation end products in β 2-microglobulin-containing amyloid fibrils in patients with dialysis related amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 2353-2358, 1996
- 5) Smith MA, Taneda S, Richey PL, et al : Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 5710-5714, 1994
- 6) Vitek MP, Bhattacharya K, Glendening JM, et al : Advanced glycation end products contribute to amyloidosis in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 4766-4770, 1994
- 7) Ledesma MD, Bonay P, Avila J, et al : β -protein from Alzheimer's disease patient is glycosylated at its tubulin-binding domain. *J Neurochem* 65 : 1658-1664, 1995
- 8) Yan SD, Chen X, Schmidt AM, et al : Glycosylated tau protein in Alzheimer disease : a mechanism for induction of oxidant stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 7787-7791, 1994
- 9) Yan SD, Chen X, Fu J, et al : RAGE and amyloid- β peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 382 : 685-691, 1996
- 10) Takeda A, Yasuda T, Miyata T, et al : Immunohistochemical study of advanced glycation end products in aging and Alzheimer's disease brain. *Neurosci Lett* 221 : 17-20, 1996
- 11) Horie K, Miyata T, Yasuda T, et al : Immunohistochemical localization of advanced glycation end products, pentosidine, and carboxymethyllysine in lipofuscin pigments of Alzheimer's disease and aged neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 236 : 327-332, 1997
- 12) Takeda A, Yasuda T, Miyata T, et al : Advanced glycation end products co-localized with astrocytes and microglial cells in Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol* 95 : 555-558, 1998
- 13) Niwa H, Takeda A, Wakai M, et al : Accelerated formation of N ϵ -(carboxymethyl)lysine, an advanced glycation end product, by glyoxal and 3-deoxyglucosone in cultured rat sensory neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 248 : 93-97, 1998

ハンチントン病の疫学調査と 遺伝子多型の検討

Epidemiological and Molecular Study on Huntington Disease

鳥取大学医学部脳神経内科／講師

足立 芳 樹*

1. はじめに

ハンチントン病(HD)は舞踏病様不随意運動と痴呆などの精神症状を30~50歳代に発症する神経変性疾患である。常染色体性優性遺伝形式をとる遺伝性疾患で浸透率が高いという特徴がある。つまり、異常遺伝子を有する人は発症年齢に達するとほぼ100%発症する。1872年、米国のGeorge Huntingtonにより報告され、1993年Gusellaを中心とする研究グループにより4番染色体短腕上のhuntingtin遺伝子CAGリピートの異常伸長により発症することが明らかにされた¹⁾。日本のHD有病率は欧米の有病率の約1/10である。しかし、山陰地方のHD有病率は日本の他の地域と比べるとやや高い²⁾。われわれは山陰地方におけるHD症例の遺伝学的な特徴について検討した³⁾。

2. 山陰地方におけるHD分布と有病率

われわれは1993年と1997年に山陰地方鳥取県と島根県において病院アンケート調査を行いHDの有病者調査を行った。HDの臨床症状を有している症例のうち、末梢血白血球DNAのハンチンチン遺伝子CAGリピートが35以上に延長しているものをHDとした。PCRはWarnerらの報告⁴⁾に準じたプライマーを蛍光色素Cy-5でラベルして

表1 ハンチントン病有病率(人口10万人あたり)

山陰(1993)	0.65
山陰(1997)	0.72
愛知(1957)	0.38
茨城(1983)	0.11
欧米	2.2~8.4

用いた。リピート数の決定にはオートシーケンサー(ALFexpress, Pharmacia)を用いた。HDの有病率(/人口10万人)は1993年が0.65、1997年が0.72であった。これは日本の他の地域の有病者調査⁵⁾⁶⁾より高い値であったが、欧米⁷⁾⁸⁾の報告よりは低い値であった(表1)。この4年間に4人の新規発症者があり、3人の有病者が死亡された。1993年から1997年のHD有病者13人の分布を図1に示す。同一家系内の有病者は松江近辺の2人のみであり、他は家系調査上は同一家系ではなかった。山陰地方のHD有病者は島根県の鳥取県境付近を中心に分布していることがわかる。

3. CCG多型の検討

山陰地方のHD有病者(13例)に創始者効果があるかどうかをCAGリピートのすぐ下流にあるCCGリピート多型を用いて検討した。岡山を中心とするHD(11例)、山陰地方一般住民(57例)を

* Yoshiki ADACHI, M.D.: Lecturer, Division of Neurology, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago. 1999年7月24日、第13回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

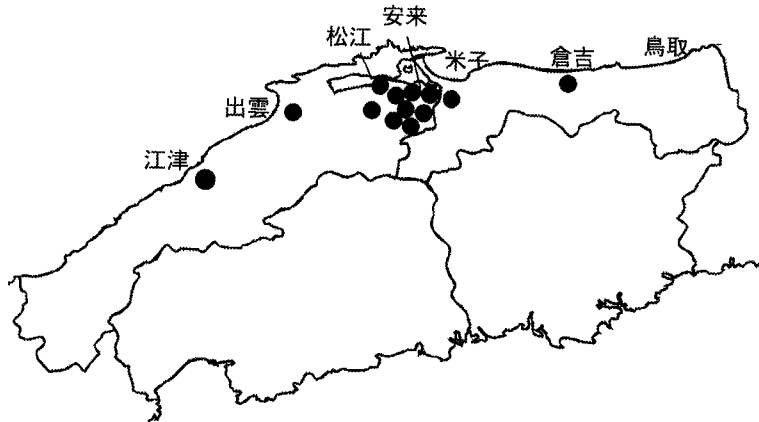


図1 山陰地方のハンチントン病有病者の分布(1993~1997年)

表2 染色体別CCG多型

		n	%					
			(CCG) ₆	(CCG) ₇	(CCG) ₉	(CCG) ₁₀	(CCG) ₁₁	(CCG) ₁₂
山陰	ハンチントン病							
	染色体(CAG伸長あり)	13	0.0	92.3*	0.0	7.7	0.0	0.0
	染色体(CAG伸長なし)	13	0.0	69.2	0.0	30.8	0.0	0.0
山陽	正常コントロール	114	0.0	59.6	0.0	40.4	0.0	0.0
	ハンチントン病							
	染色体(CAG伸長あり)	11	0.0	36.4	0.0	63.6	0.0	0.0
東京(後藤ら, 1995)	染色体(CAG伸長なし)	11	0.0	63.6	0.1	27.3	0.0	0.0
	ハンチントン病染色体	58	0.0	15.5	0.0	84.5	0.0	0.0
カナダ(Andrewら, 1994)	正常コントロール	185	0.5	62.2	0.0	37.3	0.0	0.0
	ハンチントン病染色体	113	0.0	92.9	0.0	7.1	0.0	0.0
	正常コントロール	205	0.0	66.8	2.4	29.8	0.5	0.5

*: vs 正常コントロール $p=0.0304$
 vs 山陽ハンチントン病染色体(CAG伸長有り) $p=0.0078$
 vs 東京ハンチントン病染色体 $p<0.0001$ (χ^2 検定, Fisher直接法)

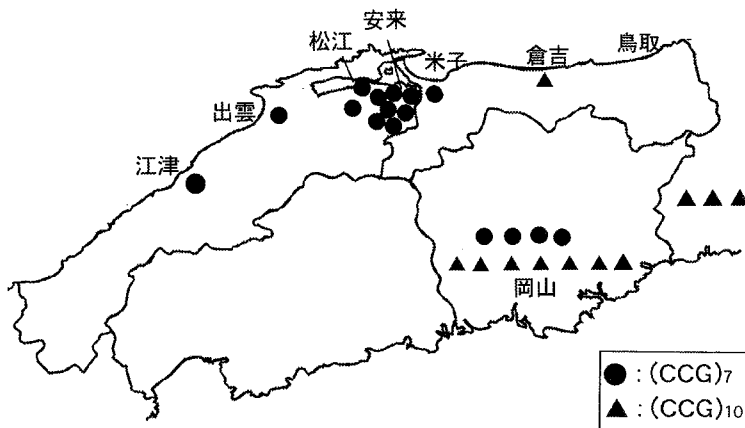


図2 山陰地方を中心とするハンチントン病有病者の分布とCCG多型(1993~1997年)

対照とした。CCGリピート多型を挟むプライマーB1, B2を従来の報告⁹⁾に基づいて作成し, CAG多型用の上流プライマーとCCG多型下流プライマーを用いてPCRフラグメント解析, CAG多型PCRフラグメント解析, CCG多型フラグメント解析を比較することによりCAGリピート延長染色体のCCG多型を決定した。その結果, 山陰地方HDは(CCG)_nが92.3%と岡山を中心とするHD36.6%に比し有意に高かった。また, 東京からの報告¹⁰⁾は15.5%であり, さらに有意差をもって異なるパターンを呈していた(表 2)。CCG多型別のHD有病者の分布を図 2 に示す。(CCG)_nは山陰地方を中心に分布しているのがわかる。この多型は欧米ではHDの大部分を占める多型であるが, 日本では少ない。古来より山陰地方は大陸との交流が盛んであり, この地域のHDの祖先は大陸から渡ってきた可能性も否定はできない。

4. まとめ

山陰地方のHD有病率は日本の他の地域に比べやや高いが, CAG多型近傍のCCG多型の検討ではこの地域のHDは創始者効果があることが示唆された。

文 献

- 1) The Huntington's Disease Collaborative Research Group : A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72 : 971-983, 1993
- 2) Nakashima K, Watanabe Y, Kusumi M, et al : Epidemiological and genetic studies of Huntington's disease in San-in area of Japan. *Neuro-epidemiology* 15 : 126-131, 1996
- 3) 足立芳樹, 中島健二 : 遺伝子検査に基づくハンチントン病の疫学調査—山陰地方における頻度とfounder effect—. *日本臨牀* 57 : 134-138, 1999
- 4) Warner JP, Barron LH, Brock DJH : A new polymerase chain reaction (PCR) assay for the trinucleotide repeat that is unstable and expanded on Huntington's disease chromosome. *Mol Cell Probes* 7 : 235-239, 1993
- 5) 岸本鎌一, 中村三雄, 外川嘉子 : 日本に於けるハンチントン舞踏病の集団遺伝学的研究. *環境医学研究年報* 9 : 185-211, 1957
- 6) 金沢一郎 : 茨城県におけるハンチントン舞踏病の実態調査. 昭和57年度・神経変性疾患調査研究班業績集, 1983, pp 151-156
- 7) Harper PS : The epidemiology of Huntington's disease. *Hum Genet* 89 : 365-376, 1992
- 8) Cockerell OC, Sander JWAS, Shorvon SD : Neuroepidemiology in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56 : 735-738, 1993
- 9) Andrew SE, Goldberg YP, Theilmann J, et al : A CCG repeat polymorphism adjacent to the CAG repeat in the Huntington disease gene : implications for diagnostic accuracy and predicting testing. *Hum Mol Genet* 3 : 65-67, 1994
- 10) 後藤 順, 増田直樹, 渡邊雅彦, ほか : ハンチントン病の分子遺伝学. *臨床神経* 35 : 1529-1955, 1996

ビンスワンガー型 白質脳症の成因

—実験的白質病変—

Pathogenesis for Progressive Subcortical
Vascular Encephalopathy of Binswanger Type
—Experimental White Matter Lesions—

日本医科大学第二内科

上田 雅之* 神谷 達司*(講師) 五十嵐博中*(講師)
勝又 俊弥* 赫 彰 郎*(名誉教授) 片山 泰朗*(教授)

1. はじめに

ビンスワンガー型白質脳症は、大脳皮質下白質の広汎な髄鞘淡明化と脳動脈の高度の血管壁硝子化を病理学的特徴とする特殊な病態である¹⁾。白質病変そのものは必ずしも痴呆を伴わないが、これらを有する患者では認知機能障害が認められることが多いため、大脳白質病変と痴呆との関連が推定されている²⁾。そして、この病変に痴呆を合併している場合がビンスワンガー型痴呆と呼ばれる状態で、血管性痴呆の特殊な病型と考えられている³⁾。大脳白質病変領域には脳低灌流状態が存在することがpositron emission tomographyを用いた検討で明らかとなり、慢性的脳虚血が大脳白質病変の成因であることが示唆されている⁴⁾。また、MRI拡散強調画像を用いた検討で、大脳白質病変部位では慢性期脳梗塞とは異なり拡散異方性が保たれていることも明らかとなり、白質病変では髄鞘障害に比し軸索障害が軽度であることが示唆されている⁵⁾。

近年、この白質病変の病態を解明する手段のひとつとして、小動物を用いた実験的白質病変が作成されるようになった。ウイスターラットの両側総頸動脈を2重結紮することで、脳梁白質に粗鬆化が観察される⁶⁾。本稿では、ビンスワンガー型白質脳症の成因について、このラット白質病変モデルを用いた当施設における基礎的検討を中心に概説する。

2. 両側総頸動脈結紮後の脳血流の変化

両側総頸動脈結紮後のウイスターラットにおける脳血流の変化を明らかにするため、両側総頸動脈結紮後の脳梁および皮質領域における局所脳血流の経時的变化を検討した⁷⁾。総頸動脈結紮後にいずれの領域でも脳血流は前値の30~40%程度まで有意に減少し、その状態が7日まで持続した。その後の脳血流は徐々に回復し、結紮28日後においては、皮質領域では前値と比較して有意差は認められなくなったが、脳梁白質

* Masayuki UEDA, M.D., Tatsushi KAMIYA, M.D. (Assistant Professor), Hironaka IGARASHI, M.D. (Assistant Professor), Toshiya KATSUMATA, M.D., Akiro TERASHI, M.D. (Emeritus Professor) & Yasuo KATAYAMA, M.D. (Professor) : Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo.

1999年7月24日、第13回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

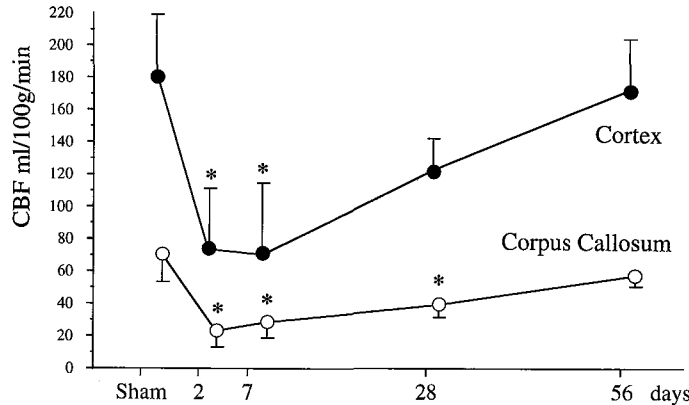


図1 両側総頸動脈結紮後の脳血流の変化

両側総頸動脈結紮後には脳梁白質・皮質のいずれにおいても、脳血流は有意に低下した。その状態が7日間持続した後に、脳血流は徐々に回復し、結紮28日後には皮質では有意の低下は示さなくなったが、脳梁白質の脳血流低下は依然として有意であった。

* $p < 0.05$, vs Sham group.

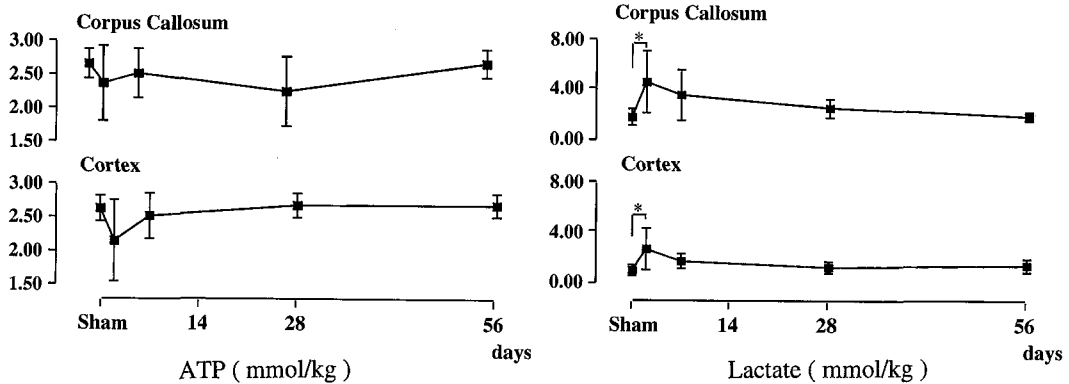


図2 両側総頸動脈結紮後の脳エネルギー代謝

両側総頸動脈結紮後には、一過性の乳酸の上昇を認めたが、ATP産生は低下しなかった。

* $p < 0.05$, vs Sham group.

では前値の60%程度と有意な低下を示していた。すなわち脳梁白質では両側総頸動脈結紮後28日間は少なくとも慢性的な脳低灌流状態にあると考えられる(図1)。

3. 両側総頸動脈結紮後の脳エネルギー代謝の変化

慢性的脳低灌流状態下における脳エネルギー代謝の変化を明らかにするため、高エネルギー磷酸化合物であるATPおよびクレアチン磷酸(PCr)と嫌氣的代謝産物である乳酸、そして、ATP産生を規定する酵素であるピルビン酸脱水

素酵素(PDH)活性の脳梁および皮質領域における経時的変化についても検討した⁸⁾。結紮2日後に両領域で一過性の有意な乳酸の上昇を認めた以外、ATP、PCrおよびPDH活性のいずれも有意な変化は示さなかった。すなわち両側総頸動脈結紮後には一過性に嫌氣的代謝が亢進するが、その代償作用により脳エネルギー産生には変化がみられないと考えられる(図2)。

4. 両側総頸動脈結紮後の病理学的変化

両側総頸動脈結紮後のウィスターラット脳梁白質においては、結紮2日後からミクログリアが

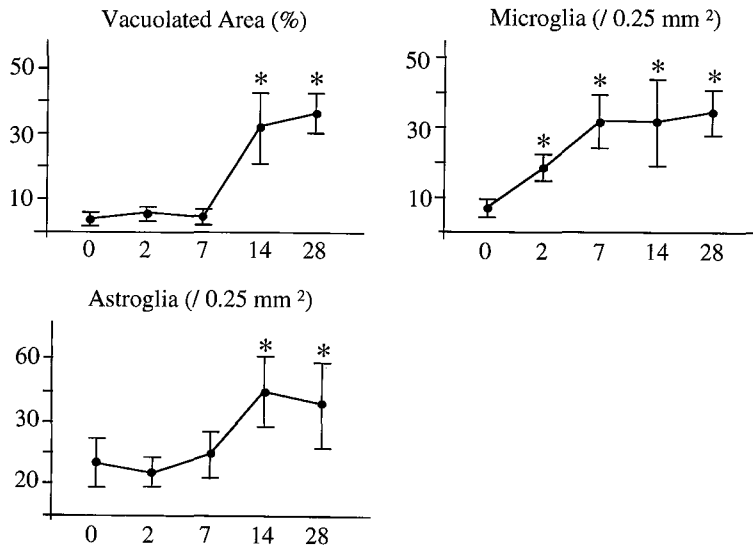


図3 両側総頸動脈結紮後の脳梁白質の病理変化

両側総頸動脈結紮後には、結紮2日後からのミクログリア数の増加に引き続き、結紮14日後から粗鬆化とアストログリア数の増加が観察された。

Vacuolated area; Klüver Barrera染色で粗鬆化を示したパーセンテージ。

Microglia; 単位面積当たりのlysozyme陽性ミクログリア数。

Astroglia; 単位面積当たりのGFAP陽性アストログリア数。

* $p < 0.05$, vs Baseline (Sham group)。

増加し、それに遅れ結紮14日後から白質粗鬆化とアストログリアの増加が認められた(図3)⁹⁾。富本ら¹⁰⁾は白質粗鬆化が始まる結紮14日後からのオリゴデンドログリアの減少を報告し、われわれはさらに両側総頸動脈結紮後のラット脳梁白質をTUNEL法を用いて検討したところ、結紮7日後以降においてオリゴデンドログリアと思われるTUNEL陽性グリア細胞の出現を認めた⁹⁾。このTUNEL陽性細胞は、非結紮群および結紮早期においては観察されず、また、オリゴデンドログリアの減少に先行していたため、白質病変形成におけるグリア細胞のDNA断片化の関与が示唆された。ミクログリアは、インターロイキン-1(IL-1)や腫瘍壊死因子- α (TNF- α)などのサイトカインを産生することが知られている¹¹⁾¹²⁾。IL-1は血液脳関門を障害し、アストログリアの増殖を刺激する¹³⁾。また、TNF- α は髄鞘を障害するのみならず、培養オリゴデンドログリアにアポトーシスを誘導する¹⁴⁾。慢性脳低灌流状態ではミクログリアが最初に活性化されることから、白質病変形成におけるミクログリアの関与が強く示唆される⁶⁾。

5. 両側総頸動脈結紮後の白質拡散異方性の変化

近年、MRI拡散強調画像を用いて脳組織内の微視的な水分子の動きを視覚化することが可能となった。大脳白質においては、神経線維に直交する方向では髄鞘および軸索の細胞膜によってこの水の動きが制限されるため、見掛け上の拡散係数(ADC)は神経線維に平行な方向よりも低く算出され、この現象は拡散異方性と呼ばれる¹⁵⁾。ウイスターラット脳梁白質においては、両側総頸動脈結紮後14日に拡散異方性の一過性の低下が観察され、この時期における軸索流の減少が示唆された¹⁶⁾。一方で白質病変が完成していると考えられる結紮後28日では、3方向全体としてのADCは有意に上昇していたが、拡散異方性は保たれていた¹⁶⁾。このことは、白質病変部位では粗鬆化を反映し3方向全体としてのADCは上昇するものの、髄鞘障害に比し軸索障害が軽度であるため拡散異方性は保たれることを示唆している(図4)。

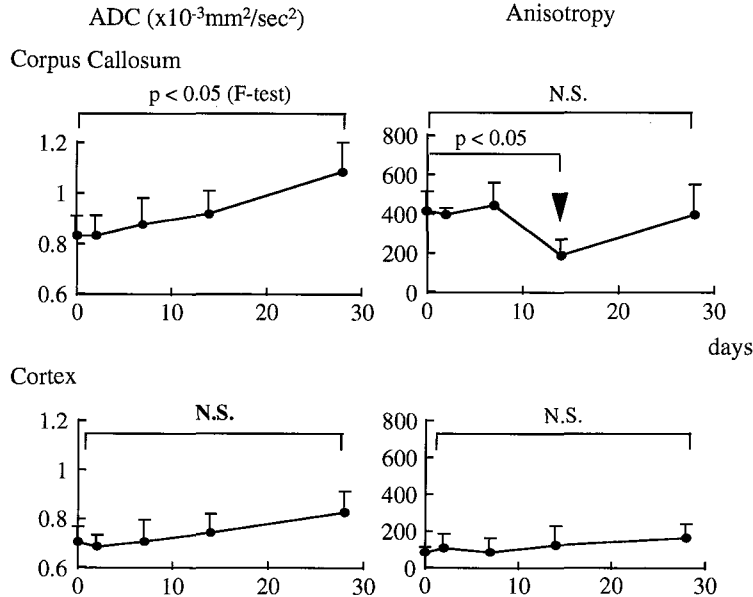


図4 両側総頸動脈結紮後の拡散異方性の変化

皮質においては、両側総頸動脈結紮後にはADCも拡散異方性も有意の変化を示さなかった。一方、脳梁白質においては、結紮14日後に一過性の拡散異方性の低下を示し、結紮28日後には、拡散異方性は保たれているもののADCの有意の上昇が観察された。

ADC；見掛け上の拡散係数，Anisotropy；拡散異方性。

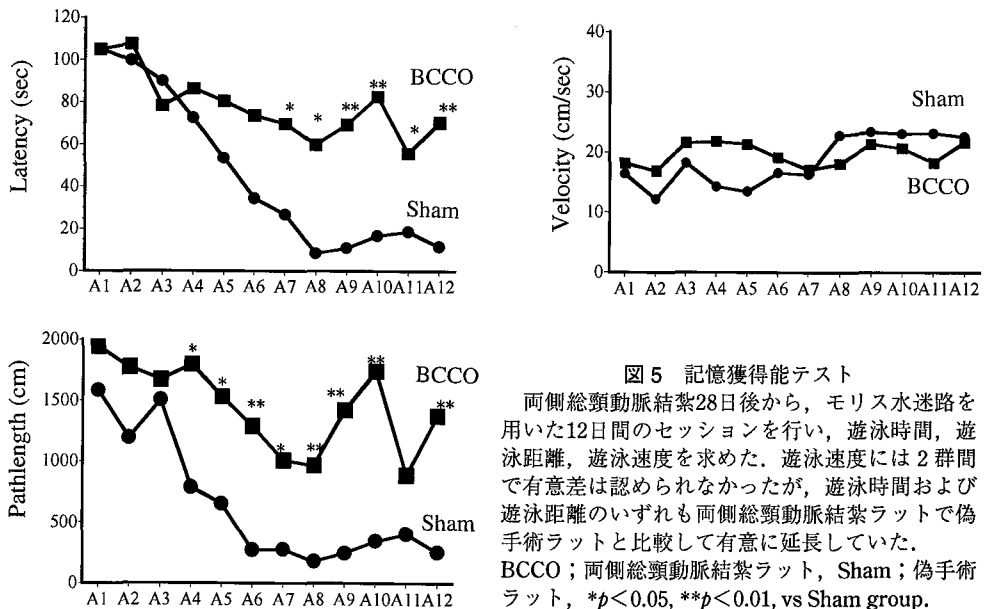


図5 記憶獲得能テスト

両側総頸動脈結紮28日後から、モリス水迷路を用いた12日間のセッションを行い、遊泳時間、遊泳距離、遊泳速度を求めた。遊泳速度には2群間で有意差は認められなかったが、遊泳時間および遊泳距離のいずれも両側総頸動脈結紮ラットで偽手術ラットと比較して有意に延長していた。BCCO；両側総頸動脈結紮ラット，Sham；偽手術ラット，**p*<0.05，***p*<0.01，vs Sham group。

6. 両側総頸動脈結紮の記憶獲得・保持に対する影響

両側総頸動脈結紮後のウイスターラット脳梁

白質においては、結紮後28日間に渡り慢性低灌流状態が持続するがエネルギー産生は保たれ、結紮後14日に一過性の軸索流の減少と白質粗鬆

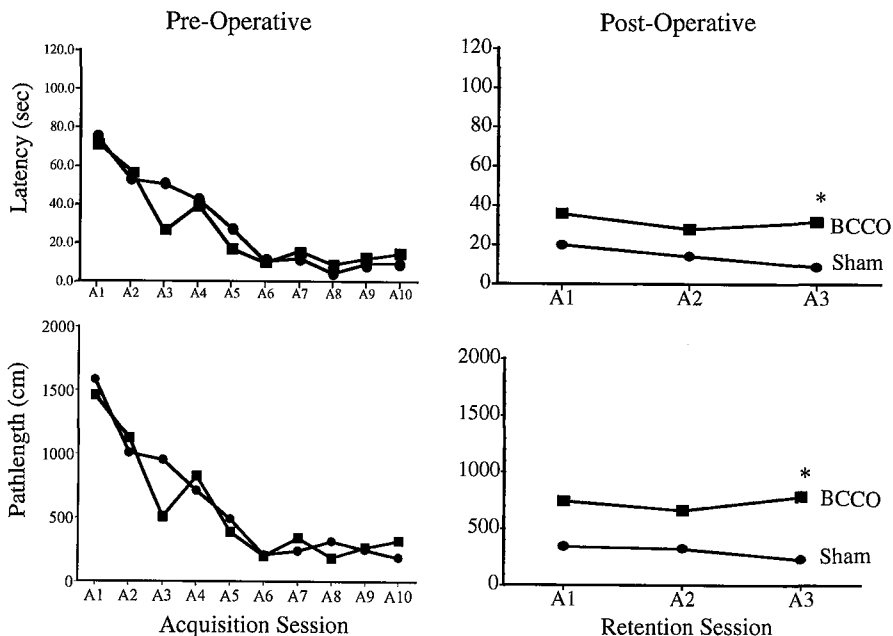


図6 記憶保持能テスト

10日間の記憶獲得セッション後に、両側総頸動脈を結紮した。結紮後35日後より合計3回の記憶保持セッションを行った。術前の記憶獲得セッションにおいては、いずれのパラメーターも2群間に有意差は認められなかった。術後の記憶保持セッションにおいては、偽手術ラットと比較し、両側総頸動脈結紮ラットで遊泳時間と遊泳距離の有意の延長を認めたが、遊泳速度には2群間に有意差は認められなかった。

BCCO；両側総頸動脈結紮ラット， Sham；偽手術ラット， * $p < 0.05$, vs Sham group.

化の出現を認め、結紮後28日では白質粗鬆化は完成しているものも髄鞘障害に比し軸索障害が軽度であった。この結紮後28日付近の状態は、先に述べた臨床例における白質病変にきわめて類似していると考えられる。そこで両側総頸動脈結紮28日以降に、モリス水迷路を用いてラットの記憶獲得・保持能力について検討した⁸⁾。記憶獲得能(図5)および記憶保持能(図6)のいずれのセッションにおいても、両側総頸動脈結紮後のウイスターラットでは遊泳速度は変わらないものの目標への到達時間と遊泳距離が対照と比較して有意に延長していた。この結果は、両側総頸動脈結紮ラットでは運動機能は保たれるが、視空間的記憶獲得能と記憶保持能とが障害されることを意味し、このラット慢性低灌流モデルがピンスワンガー型痴呆のモデルとなり得ることを示唆している。

7. おわりに

実験的ラット白質病変について当施設における基礎的検討を中心に述べた。大脳白質病変の病態の詳細は依然として明らかではないが、高齢化社会を迎え、痴呆患者の増加が懸念されるわが国においては、その病態の解明と治療法の開発が望まれる。このラット慢性低灌流白質病変モデルは、今後のこの分野におけるさらなる発展に寄与することと思われる。

参考文献

- 1) Jellinger K, Neumayer E : Progressive subcortical vasculäre encephalopathie Binswanger. Eine klinisch-neuropathologische studie. Arch Psychiatr Nervenkr 250 : 523-554, 1964
- 2) Pantoni L, Garcia JH : The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. Stroke 26 : 1293-1301, 1995

- 3) Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke* 21 : 637-676, 1990
- 4) Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y, et al : Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* 21 : 1694-1699, 1990
- 5) 津金澤俊和, 五十嵐博中, 北村 伸, ほか : 広汎なleuko-araiosisをみる非痴呆症例の白質における拡散係数と拡散異方性に関する検討. *日医大誌* 65 : 167-172, 1998
- 6) Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, et al : Glial activation and white matter changes in the rat brain induced by chronic cerebral hypoperfusion : an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 87 : 484-492, 1994
- 7) Otori T, Katsumata T, Kashiwagi F, et al : Differences in vulnerability between cortex and white matter during chronic hypoperfusion in rat brain following bilateral carotid artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 17[Suppl. 1] : S588, 1997
- 8) 赫 彰郎 : 虚血性大脳白質病変の成因と治療. *神経治療学* 14 : 405-412, 1997
- 9) Ueda M, Kamiya T, Katayama Y, et al : Oligodendroglial DNA fragmentation following microglial activation contributes to white matter changes in chronic cerebral hypoperfused rats. *J Cereb Blood Flow Metabol* 17[Suppl. 1] : S432, 1997
- 10) 富本秀和, 秋口一郎, 脇田英明, ほか : ラット両側総頸動脈結紮による実験的大脳白質病変—血流, オリゴデンドログリア, ミエリンの経時的変化—. *脳神経* 49 : 639-644, 1997
- 11) Giulian D, Baker TJ, Shih LC, Lachman LB : Interleukin 1 of the central nervous system is produced by ameboid microglia. *J Exp Med* 164 : 594-604, 1986
- 12) Sawada M, Kondo N, Suzumura A, Marunouchi T : Production of tumor necrosis factor-alpha by microglia and astrocytes in culture. *Brain Res* 491 : 394-397, 1989
- 13) Giulian D, Lachman LB : Interleukin-1 stimulation of astroglial proliferation after brain injury. *Science* 228 : 497-499, 1985
- 14) Selmaj KW, Raine CS, Farooq M, et al : Cytokine cytotoxicity against oligodendrocytes : apoptosis induced by lymphotoxin. *J Immunol* 147 : 1522-1529, 1991
- 15) Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, et al : Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 176 : 439-445, 1990
- 16) 五十嵐博中, 村松浩美, 上田雅之, ほか : Diffusion weighted MRIによる慢性脳循環不全ラットの経時的観察—ADCおよびanisotropyの検討—. *脳循環代謝* 9 : 122-123, 1997

地域在住健常高齢者の 深部白質病変の成因と 知的機能に及ぼす影響

Deep White Matter Lesions in Community Dwelling Elderly Subjects : Pathogenesis and Effects on Cognitive Function

国立肥前療養所臨床研究部・内科/医長

八尾 博 史*

1. はじめに

健常高齢者に偶然発見される大脳深部白質病変は近年注目を集めている病態であり、知的機能低下¹⁾⁻⁶⁾、感情障害⁷⁾⁻⁹⁾、歩行・平衡障害¹⁰⁾などに関連があると考えられている。これまでの報告では白質病変と知的機能低下の関連を指摘したものが多く、無症候性脳梗塞を含めて解析した報告は少ない⁵⁾⁶⁾。また、深部白質病変の発症危険因子や成因に関しては不明な点が多い。健常高齢者の深部白質病変の成因として、年齢はすべての報告で一致しているものの、高血圧や脳梗塞など一般的な血管危険因子の関与については一定した結果を得ていない(表1)。今回、健常高齢者の知的機能に及ぼす影響について深部白質病変が重要であることをわれわれも確認した。このような白質病変の原因となる危険因子を同定できれば、これを修正することにより高齢者の知的機能低下を軽減することが可能と考えられる。そこで本研究では、地域在住の健常高齢者を対象として、深部白質病変の

成因に関しても検討した。

2. 方 法

1997年6月から8月の間に、高齢者ボランティア178名〔平均年齢 76.7 ± 5.7 (S.D.)歳〕の脳MRI検査を行った¹¹⁾。神経学的所見、血管危険因子を評価し、簡易知的機能検査としては、改訂版長谷川スケール¹²⁾、ミニメンタルテスト¹³⁾、modified Stroop test¹⁴⁾¹⁵⁾を行った。健常高齢者の定義は、明らかな痴呆がなく、日常生活が自立していることとした。この対象集団の教育歴は平均8.2年であった。これらのうち簡易知的機能検査が施行できなかった2例と教育歴について確認ができなかった3例を除く173例を知的機能の解析対象とした。改訂版長谷川スケールとミニメンタルテストは良好な相関を示し(図1-A)、共通と考えられる項目も多い。そこでミニメンタルテストを基本とし、長谷川スケールの「お歳はいくつですか?」「ここはどこですか?」「(数時の逆唱)」「知っている野菜の名前をできるだけ多

* Hiroshi YAO, M.D.: Center for Emotional and Behavioral Disorders · Chief, Department of Internal Medicine, Hizen National Hospital, Saga.

1999年7月24日、第13回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

表1 健常高齢者における深部白質病変の頻度および臨床的意義

著者	年	例数	平均年齢	深部白質病変の頻度*	知的機能低下への関与	深部白質病変の成因
Boone	1992	100	63	54% (6%)	有	年齢
Schmidt	1993	150	60	50% (4%)	一部有	年齢, 高血圧
Breteler	1994	111	65~84	27%**	一部有	年齢, 脳卒中の既往, 心筋梗塞, VIIc因子, フィブリノーゲン
Ylikoski	1993	120	55~85		一部有	
	1995	128	71	22% (2%)		年齢, 脳萎縮, 潜在性脳梗塞
Schmidt	1996	355	60	45% (4%)	NA	年齢, 高血圧, 心疾患 ビタミンE低値
Longstreth	1996	3301	NA	95%**	有	年齢, 高血圧, 喫煙, 収入 無症候性脳血管障害
Yao	1999	178	77	43% (4%)	有	年齢, 血中トリプトファン低値

症例数100以上のMRIを用いた検討。

*: Grades 1~3の頻度, ()はGrade 3(広汎病変)のみの頻度。

** : 深部白質病変とPVHを併せて判定したもの。

NA: not available.

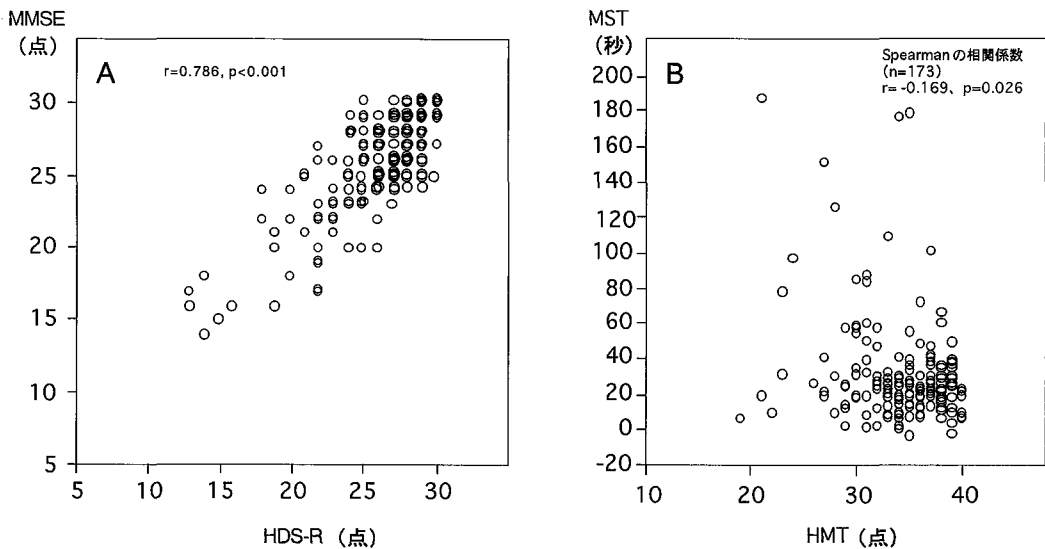


図1 各簡易知的機能検査間の相関

MMSE: ミニメンタルテスト, HDS-R: 改訂版長谷川スケール, MST: modified Stroop test, HMT: 長谷川・ミニメンタルテスト。

く言って下さい」の項目を加え、合計点数40点のテストとした(長谷川・ミニメンタルテストと称する)。長谷川・ミニメンタルテストの点数の低いほうから25%の例を含む群およびmodified Stroop testは秒数の長いほうから25%の例を含む群を知的機能低下群と定義した。

頭部MRI検査は、1.0Tの磁場強度のもの(MAGNEX α , 島津製作所)を用い、T1強調画像

(TR/TE 380/14 msec), T2強調画像(TR/TE 3,750/110 msec), FLAIR法(TR/TI/TE 5,800/1,700/110 msec)により行った。MRI上の脳梗塞は、T2強調画像で高信号域, T1強調画像で低信号域, 5 mm以上の大きさのものとした。深部白質病変およびPVHは、T2強調画像で高信号域, T1強調画像で等信号域のもので、Fazekas分類¹⁶⁾に従ってその程度(Grades 0-3)を判定した。

表2 知的機能低下に關与する諸因子(単変量解析)

	MMSE/HDS-R		p	MST		
	≤32 n=46	≥33 n=127		≥35 n=44	≤34 n=129	p
年齢 (歳)	79.2±4.6	75.6±5.7	<0.001	79.3±5.9	75.7±5.3	<0.001
教育歴 (年)	7.4±1.2	8.5±2.0	<0.001	8.1±1.6	8.3±1.9	NS
収縮期血圧	160±26	148±22	0.005	154±24	150±24	NS
拡張期血圧	77±10	75±11	NS	76±11	75±10	NS
脳梗塞*	0.8±1.6	0.3±0.9	0.066	1.0±1.9	0.3±0.6	0.020
深部白質病変**	0.9±0.9	0.5±0.7	0.001	1.0±0.9	0.4±0.7	<0.001

*: 脳梗塞の個数, **: 病変の程度 (Fazekas分類). 値は平均値±SD.

深部白質の主要構成成分であるオリゴデンドログリアは, AMPA/kainate型のグルタミン酸受容体を有する¹⁷⁾¹⁸⁾. もしも血管性痴呆において報告されているような血液脳関門の破綻¹⁹⁾が高齢者の脳において存在すれば, 血中のグルタミン酸などの興奮毒性がオリゴデンドログリア障害に關与する可能性がある. そこで今回の検討では血中アミノ酸の測定も行った.

値は平均値±標準偏差(S.D.)で記し, 統計処理はSPSS統計処理ソフトを用いて行った. 単変量解析はt-testと χ^2 testを用い, 多変量解析はロジスティック回帰分析を用いて行った.

3. 結 果

今回調べ得た178例は, 脊振村の60歳以上の人口の26%に相当した. 高血圧は69例(39%), 糖尿病は8例(4%), 高脂血症は40例(22%)に認められた. MRI上の脳梗塞は48例(26%)に, 深部白質病変は77例(43%)に, PVHは51例(29%)に認められた.

長谷川・ミニメンタルテストとmodified Stroop testの相関をみると, 有意な負の相関があった. しかし, その相関は弱く, 長谷川・ミニメンタルテストが低値でもmodified Stroop testは良好な成績を示したものがかなりの数存在した(図1-B). 長谷川・ミニメンタルテストでは32点以下の46例が, また, modified Stroop testでは35秒以上の44例が知的機能低下群と定義された. 長谷川・ミニメンタルテストとmodified Stroop testで分けた2群間で異なる因子を単変量解析により検討した(表2). 長谷川・ミニメンタルテストから判定した場合は, 知的機能低

下群は年齢が高く, 教育歴が短く, 収縮期血圧が高く, 深部白質病変の程度が強かった. 一方, modified Stroop testからは, 知的機能低下群で年齢が高く, 脳梗塞の個数が多く, 深部白質病変の程度が強かった. 以上の単変量解析をもとにして, 長谷川・ミニメンタルテストを従属変数として, 年齢, 教育歴, 高血圧, 脳梗塞, 深部白質病変を選択し, ロジスティック回帰分析を行うと, 長谷川・ミニメンタルテストと独立して関連のあったのは年齢, 教育歴, 高血圧, 深部白質病変であった. 同様に, modified Stroop testとは年齢と深部白質病変が関連があった. 長谷川・ミニメンタルテストは教育歴に影響を受けたが, modified Stroop testは教育歴と無関係であった. 一方, 長谷川・ミニメンタルテスト, modified Stroop testのいずれからの解析でも知的機能低下の原因として, 深部白質病変が重要であると考えられた.

深部白質病変の成因に關する検討では, 深部白質病変のある群は, 年齢, 収縮期血圧が高く, 高血圧, 脳梗塞が高頻度であった(表3). 血中アミノ酸分析では, 表3に示しているように深部白質病変群においてトリプトファンが低値で, チロシンが低い傾向があった. その他のアミノ酸には深部白質病変の有無による差はなかった. 年齢, 高血圧の有無, 脳梗塞の有無, 血中トリプトファン濃度を独立変数としてロジスティック回帰分析を行うと, 深部白質病変と関連があったのは, 年齢と血中トリプトファン低値のみであった. 年齢と血中トリプトファン濃度との間には, 白質病変の有無にかかわらず, 相関はなかった(図2). 血中トリプトファ

表3 深部白質病変の有無による諸変量の差

		DWML(+) n=77	DWML(-) n=101	p value
Age	(yr)	78.1±5.8	75.6±5.5	0.03
Sex	(M/F)	15 / 62	22 / 79	N.S.
Hypertension	(+)	37 (48%)	32 (32%)	0.026
SBP	(mmHg)	155±25	148±22	0.042
DBP	(mmHg)	77±10	74±10	0.052
Diabetes mellitus	(+)	4 (5%)	4 (4%)	N.S.
Hyperlipidemia	(+)	19 (25%)	21 (21%)	N.S.
Heart disease	(+)	5 (6%)	12 (12%)	N.S.
Abnormal ECG*	(+)	14 (18%)	25 (25%)	N.S.
Alcohol consumption	(+)	15 (19%)	16 (16%)	N.S.
Smoking	(+)	8 (10%)	9 (9%)	N.S.
History of stroke	(+)	6 (8%)	2 (2%)	N.S.
Focal signs	(+)	4 (5%)	8 (8%)	N.S.
Gait disturbance	(+)	2 (3%)	2 (2%)	N.S.
Brain infarction	(+)	27 (35%)	21 (21%)	0.034
	(No. per case)	2.15±1.94	1.24±0.63	0.044
Blood chemistry				
Hematocrit		0.37±0.04	0.37±0.04	N.S.
Albumin	(g/L)	42.1±3.2	42.8±2.5	N.S.
Fasting blood glucose	(m mol/L)	5.13±0.56	5.00±0.53	N.S.
Total cholesterol	(m mol/L)	5.08±0.87	4.98±0.94	N.S.
HDL cholesterol	(m mol/L)	1.52±0.33	1.46±0.39	N.S.
Creatinine	(μ mol/L)	63.6±14.1	62.8±15.9	N.S.
Uric acid	(μ mol/L)	291±88	272±81	N.S.
Amino acids				
Tryptophan	(μ mol/L)	53.7±10.9	58.3±9.1	0.003
Tyrosine	(μ mol/L)	62.0±10.8	65.2±11.7	0.067
Phenylalanine	(μ mol/L)	56.3±9.3	56.4±7.3	N.S.
Valine	(μ mol/L)	178.60±32.10	183.40±29.60	N.S.
Isoleucine	(μ mol/L)	48.50±8.80	49.80±10.20	N.S.
Leucine	(μ mol/L)	94.50±17.90	96.70±18.20	N.S.
Glutamic acid	(μ mol/L)	31.5±10.6	31.5±10.8	N.S.
Glutamine	(μ mol/L)	610.4±74.2	615.0±72.1	N.S.
Glycine	(μ mol/L)	235.7±70.1	235.6±59.9	N.S.
Arginine	(μ mol/L)	81.1±16.3	81.0±14.8	N.S.
Taurine	(μ mol/L)	55.4±14.8	53.0±10.3	N.S.

SBP, systolic blood pressure ; DBP, diastolic blood pressure ; DWML, deep white matter lesions. Values are mean±S.D. N.S., not significant(p>0.1).

*: Left ventricular hypertrophy, ischemic change, or atrial fibrillation.

ン濃度は深部白質病変の程度が増すほど直線的に低下したが、高血圧や脳梗塞の頻度は癒合性病変(Fazekas分類のGrades 2~3)において高頻度であった(図3)。すなわち血中トリプトファンの低値は深部白質病変発症の引金となる可能性があるが、高血圧や脳梗塞といった血管危険因子は生じた白質病変を増悪させるように働くことが推察された。

4. 考 察

健常高齢者の知的機能と白質病変の関連を検討した成績では、関連ありとするもの¹⁾⁻⁵⁾が多い。Booneら¹⁾は、MRI上の白質病変の大きさがある一定以上となると注意力や前頭葉機能検査の一部によって軽度の障害が検出できると報告している。われわれの今回の検討では、深部白質病変の有無は知的機能検査の成績と有意に関連したが、Grades 1~3の間では長谷川・ミニメ

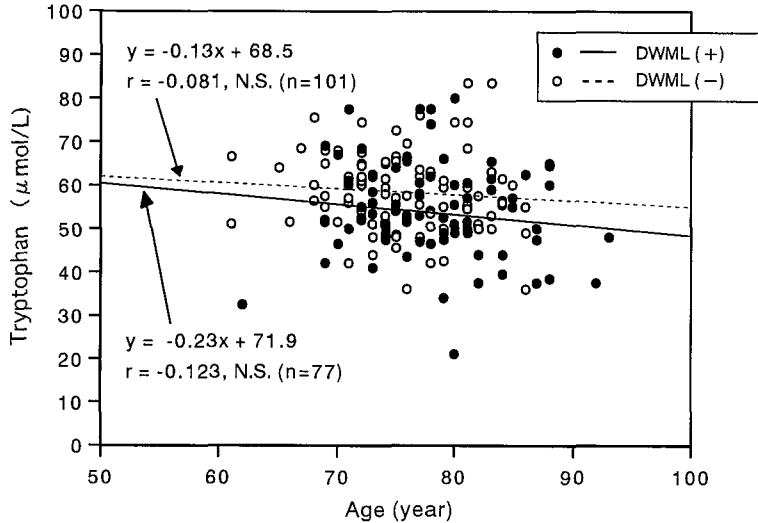


図2 年齢と血中トリプトファン濃度との相関
DWML: deep white matter lesions(深部白質病変).

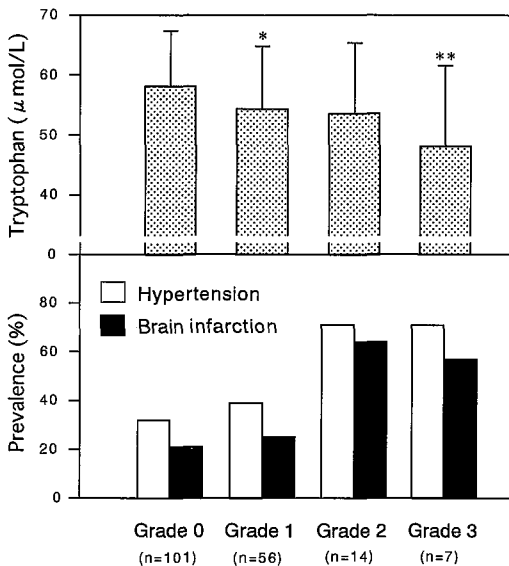


図3 深部白質病変の程度と血中トリプトファン濃度, 高血圧, 脳梗塞の頻度との関係

ンタルテスト, modified Stroop testの成績に有意差は見出せず(未発表データ), Booneらの成績とは異なる結果であった。

無症候性脳梗塞と知的機能低下との関連を示した報告は少ない。Cardiovascular Health Study (1997)の成績⁶⁾では, 平均年齢75歳の健常高齢者3,397例中28%に無症候性脳梗塞が認められ

た。無症候性脳梗塞は, 加齢, 片頭痛の病歴, 神経学的異常と関連があり, 無害なものとは考えられなかった。この研究では, 無症候性脳梗塞は認知機能とも有意な関連があり, 知的機能低下の原因となると考えられた。これまでに同一研究において, 無症候性脳梗塞と白質病変を同時に解析したものは, Cardiovascular Health Studyのみのものである。同研究では, 知的機能低下には白質病変, 脳梗塞ともに関与するとされているが, われわれの成績は深部白質病変の重要性を強調する結果であった。

今回の結果から, 以前の多くの報告と同様に加齢と深部白質病変との関連が示された。これまで深部白質病変と抗酸化物質であるビタミンEの減少²⁰⁾や血液凝固関連物質(フィブリノーゲンとVIIc因子)の増加²¹⁾との関連が報告されているが, 血中アミノ酸との関連を示したものはない。今回, グルタミン酸やグリシン, アルギニンなど興奮毒性に関与するアミノ酸や逆に抑制性アミノ酸であるタウリンには深部白質病変の有無による差はなかったが, 深部白質病変のある群では血中トリプトファンが低値であった。トリプトファンはセロトニンの前駆物質であり, セロトニン合成は遊離トリプトファンにより規定されている。セロトニンには抗酸化物質

としての保護作用も報告されている²²⁾ので、トリプトファン低値の場合の白質病変形成は過酸化機序を介するものかもしれない。また、セロトニンにはグルタミン酸の興奮毒性からグリオーマ細胞を保護する作用もある²³⁾。

5. おわりに

ごく軽度の低下とはいえ、白質病変は高齢者の知的機能障害に関与することが示された。深部白質病変は高齢者の約40%と高頻度に存在することから、本邦のような高齢化社会においてはその治療もしくは予防は重要な課題であろう。今回の検討から治療可能性のある因子として血中トリプトファンの低値が示唆された。本研究は断面調査であるため、深部白質病変と血中トリプトファンの因果関係については、今後縦断的研究によりさらに検討する必要がある。

謝辞

本研究は、国立肥前療養所臨床研究部の杠岳文、福田賢治、遠藤光一、古賀 寛、廣山夏生、定永史子、高島由紀、松本 孝、内村英幸の諸氏の協力によりなされた。MRIの読影に関しては佐賀医科大学放射線科の加藤 明先生、内野 晃先生の助力によった。研究デザインに関して九州大学第二内科・井林雪郎講師、藤島正敏教授の助言を得た。また、佐賀県脊振村保健福祉課および佐賀県中部保健所(江崎武春所長)の協力により行われた。

引用文献

- 1) Boone KB, Miller BL, Lesser IM, Mehinger CM, Hill-Gutierrez E, Goldberg MA, Berman NG : Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. *Arch Neurol* 49 : 549-554, 1992
- 2) Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Dusek T, Zach E, Reinhart B, Grieshofer P, Freidl W, Eber B, Schumacher M, Koch M, Lechner H : Neuropsychologic correlates of MRI white matter hyperintensities : a study of 150 normal volunteers. *Neurology* 43 : 2490-2494, 1993
- 3) Breteler MMB, van Amerongen NM, van Swieten JC, Claus JJ, Grobbee DE, van Gijn J, Hofman A, van Harskamp F : Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. The Rotterdam Study. *Stroke* 25 : 1109-1115, 1994
- 4) Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R, Tilvis R : White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch Neurol* 50 : 818-824, 1993
- 5) Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L : Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 27 : 1274-1282, 1996
- 6) Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, Anton-Culver H, O'Leary DH : Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 28 : 1158-1164, 1997
- 7) Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Weiner RD : Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging : a comparison of normal and depressed elderly subjects. *Am J Psychiatry* 147 : 187-189, 1990
- 8) Zubenko GS, Sullivan P, Nelson JP, Belle SH, Huff FJ, Wolf GL : Brain imaging abnormalities in mental disorders of late life. *Arch Neurol* 47 : 1107-1111, 1990
- 9) Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, Hesselink J, Gillin JC : Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 52 : 747-755, 1995
- 10) Baloh RW, Yue Q, Socotch TM, Jacobson KM : White matter lesions and disequilibrium in older people. I. Case-control comparison. *Arch Neurol*

- 52 : 970-974, 1995
- 11) Yao H, Yuzuriha T, Koga H, Fukuda K, Endo K, Matsumoto T, Kato A, Uchino A, Ezaki T, Ibayashi S, Uchimura H, Fujishima M : Decreased plasma tryptophan associated with deep white matter lesions in elderly subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66 : 100-103, 1999
 - 12) 加藤伸司, 下垣 光, 小野寺敦志, 植田宏樹, 老川賢三, 池田一彦, 小坂敦二, 今井幸充, 長谷川和夫 : 改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) の作成. *老年精神医学雑誌* 2 : 1339-1347, 1991
 - 13) 森 悦朗, 三谷洋子, 山鳥 重 : 神経疾患患者における日本語版Mini-Mental Stateテストの有用性. *神経心理学* 1 : 82-90, 1985
 - 14) 鹿島晴雄, 加藤元一郎 : 前頭葉機能検査—障害の形式と評価法—. *神経進歩* 37 : 93-109, 1993
 - 15) MacLeod CM : Half a century of research on the Stroop effect : an integrative review. *Psychological Bulletin* 109 : 163-203, 1991
 - 16) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA : MR signal abnormalities at 1.5T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 8 : 421-426, 1987
 - 17) Yoshioka A, Hardy M, Youkin DP, Grinspan JB, Stern JL, Pleasure D : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA) receptors mediate excitotoxicity in the oligodendroglial lineage. *J Neurochem* 64 : 2442-2448, 1995
 - 18) Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA, Volpe JJ : Vulnerability of oligodendroglia to glutamate : pharmacology, mechanism, and prevention. *J Neurosci* 13 : 1441-1453, 1993
 - 19) Wallin A, Blennow K, Fredman P, Gottfries CG, Karlsson I, Svennerholm L : Blood brain barrier function in vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 81 : 318-322, 1990
 - 20) Schmidt R, Hayn M, Fazekas F, Kapeller P, Esterbauer H : Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities in clinically normal elderly individuals. Correlations with plasma concentrations of naturally occurring antioxidants. *Stroke* 27 : 2043-2047, 1996
 - 21) Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JHW, van Harskamp F, Tanghe HLJ, de Jong PTVM, van Gijn J, Hofman A : Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study : the Rotterdam Study. *Neurology* 44 : 1246-1252, 1994
 - 22) Politi V, D'Alessio S, Di Stazio G, De Luca G : Antioxidant properties of indole-3-pyruvic acid. In *Recent Advances in Tryptophan Research* (edited by Filippini GA, et al.), Plenum Press, New York, 1996, pp 291-298
 - 23) Shinagawa S : Serotonin protects C6 glioma cells from glutamate toxicity. *Neuroscience* 59 : 1043-1050, 1994

神経原線維変化型老年痴呆

Senile Dementia of the Neurofibrillary Tangle Type

東京医科歯科大学医学部神経内科/助教授

山田正仁^{*1)}

1. 緒言

アルツハイマー型痴呆(DAT)と同様に海馬領域を中心に多数の神経原線維変化(NFT)を有するが、老人斑(SP)に極めて乏しい痴呆の1群が存在することが以前から知られており¹⁾、しばしばDATの1亜型(NFT-dominant form)として報告されてきた²⁾⁻⁵⁾。

われわれもこうした海馬領域に多数のNFTを有するが脳全体でSPに乏しい痴呆例を経験し⁶⁾、さらに、アポリポ蛋白E(APOE)遺伝子型を含め多角的にDATと比較検討することによって、この病態がDATの1亜型にすぎないのか、それとも独立した疾患単位であるのかを検討した⁷⁾。その結果、この病態は非常に高齢で発症する痴呆例ではしばしばみられ、それがDATとは異なる新しい疾患単位に属する可能性を示し、NFT型老年痴呆(senile dementia of the neurofibrillary tangle type: SD-NFT)という名称を提唱した⁷⁾。

その後、この疾患は辺縁性神経原線維変化痴呆(limbic neurofibrillary tangle dementia: LNTD)、NFT-predominant form of senile dementia(NFT-SD)⁸⁾、senile dementia with tangles⁹⁾などとも呼ばれており、非アルツハイマー型変性痴呆の一つとして注目されている¹⁰⁾¹¹⁾。

2. 対象と方法

浴風会病院における高齢者318剖検例の中か

ら、70歳以上で痴呆を発症した105例を対象とした。メセナミンBodian染色を含む通常の神経病理学的検索のほか、抗アミロイドβ蛋白(Aβ)抗体、抗タウ抗体、抗ユビキチン抗体、抗シナプトフィジン抗体、抗GFAP抗体、KiM1P(ミクログリア/マクロファージ系細胞を認識するモノクローナル抗体)を用いた免疫染色を実施した。海馬領域を含むいくつかの脳領域でSP、NFTの密度を定量した。海馬および海馬傍回において同年代の正常対照群にみられるNFT数の範囲をはるかに越えるNFT数を有するが、SPは脳全体を通してきわめて乏しい病態をSD-NFTと神経病理学的に診断した。さらに、SD-NFTの脳病変との比較するため、明らかな痴呆のない100歳以上の13例についても同様の検討を加えた。

さらに、凍結脳組織からDNAを抽出、APOE遺伝子型を決定した。また、微小管との結合部位を構成するリピート部分を含むタウのC端側をコードするタウ遺伝子のエクソン9から14およびそれに接するイントロン領域をPCRで増幅し、シーケンサーを用い全塩基配列を決定した。

3. 結果と考察

a. SD-NFTの頻度⁷⁾

70歳以上で痴呆を発症した105例中、SD-NFTは5例(4.8%)に認められた。その頻度を年代別

* Masahito YAMADA, MD., Ph.D.: Associate Professor, Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo. (現 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学/教授)
1999年7月24日、第13回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

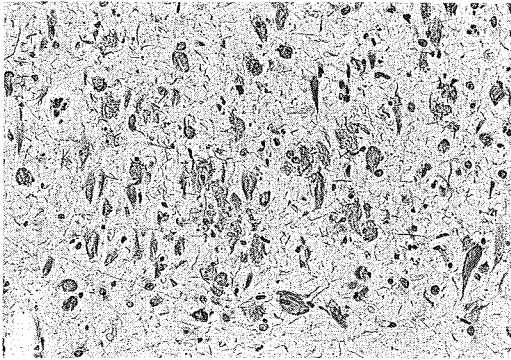


図1 SD-NFTの海馬CA1病変

多数のNFTがneuropil threadsとともに認められるが、SPはみられない(メセナミンBodian染色×173)。

みると、70歳代の痴呆発症例では0%、80歳代では4.3%、90歳以上では20%であり、非常に高齢で発症する痴呆例でより多くみられた。

SD-NFTあるいはその同義と考えられる病態の老年期痴呆例に占める割合は1.7~5.6%¹⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹²⁾と報告されている。

b. SD-NFTの臨床的特徴⁷⁾

SD-NFT 5例は平均89.4歳で発症し、平均5.8年の経過で、平均死亡年齢は95.2歳であった。DAT 57例との比較では、罹病期間に有意差はなかったが、発症年齢と死亡年齢はSD-NFTで有意に高齢であった。痴呆は他の認知機能障害に比べて記憶障害が主体であった。DATでは失語、失認、痙攣発作などの神経症状が時にみられたが、SD-NFTではそれらを認めなかった。

文献上も¹⁾⁵⁾⁷⁾¹²⁾¹³⁾、SD-NFTは主に80歳以上で発症する緩徐進行性の痴呆であり、痴呆は他の認知機能障害に比べて記憶障害が主体であると記載されており、海馬領域に強調される病変と合致する臨床像と思われる。

われわれの例を含め、多くはprobableあるいはpossible DAT(アルツハイマー病)と臨床診断されている。

c. SD-NFTの神経病理学的特徴⁷⁾¹⁴⁾

SD-NFTでは、海馬~海馬傍回(CA1/subiculum/entorhinal & transentorhinal cortex)にきわめて多量のNFT(多数の細胞外NFTを含む)を認め(図1)、神経細胞脱落、グリオシスを伴っていた。SD-NFTの海馬のNFT密度はDATより

有意に多かった。しかし、海馬領域の萎縮はDATと比較すると軽い傾向にあり、シナプスの減少、アストロサイトの増生、ミクログリアの活性化の程度もDATと比較すると軽かった。

また、NFTは海馬CA2、後頭側頭回、島回、さらにマイネルト核、扁桃核、中脳水道周囲灰白質、青斑核、上中心核などにも散在してみられたが、一般に新皮質では稀であった。新皮質のNFTはSD-NFTはDATより有意に少なく、マイネルト核、青斑核、上中心核では両者に差はなかった。

NFTはタウおよびユビキチン抗体で陽性で、超微形態ではpaired helical filament構造を示し、DATで見られるNFTと質的に差はなかった。NFTが分布する領域にはneuropil threadsもみられた。

このNFTの分布はBraak & Braak分類¹⁵⁾のIIIからIV(limbic stage)に相当するが、辺縁系におけるNFTの量ははるかにそれを凌駕していた⁷⁾。

一方、SPはAβ免疫染色を用いても、ほとんど検出されないか、ごく少数であった。アミロイドアンギオパチーも1例でごく軽度認められたにすぎず、DATより有意に軽度であった。

報告されている神経病理学的所見¹⁾⁵⁾⁷⁾¹²⁾は上記の所見とほぼ共通している。

d. SD-NFTにおけるAPOEおよびタウ遺伝子⁷⁾¹⁴⁾

APOE遺伝子型を比較すると、SD-NFTは全例がε3/3を示し、正常対照として比較してDATで有意に高率にみられるε4アリルは認められなかった。Banerjeeら⁸⁾は、SD-NFTでは、APOE ε4の頻度がDATと比較すると低い可能性を報告し、さらにIkedaら¹²⁾は、SD-NFTではε4がDATと比較して低率であるばかりでなく、ε2の頻度が高率である可能性を報告している。DATのリスクであるAPOE ε4が低率であり、一方、ε2あるいはε3が高率であることが、SD-NFTにおいてAβ沈着が抑制されていることに関連している可能性が議論されている。

SD-NFTにおけるタウの遺伝子解析では、変異を認めなかった¹⁴⁾。SD-NFTは加齢を背景に環境要因と遺伝的要因が多因子性に関与して発症

表 1 神経原線維変化型老年痴呆(SD-NFT)の神経病理学的診断基準(案)¹⁴⁾

A. 老年期に発症する痴呆性疾患であり、下記の神経病理学的特徴を有する：	
1.	海馬～海馬傍回(とくにCA1/subiculum/entorhinal & transentorhinal cortex)に非常に多量の神経原線維変化(NFT)を認め、神経細胞脱落を伴う。NFTは扁桃核、島回、マイネルト核などにもみられるが、新皮質では稀である。すなわち、NFTの分布はBraak & Braak分類のIIIからIV(limbic stage)に相当するが、NFTの量ははるかにそれを凌駕する。
2.	老人斑はアミロイドβ蛋白免疫染色やメセナミン-Bodian染色を用いて検索してもほとんどないか、極めて少数である。
B. 他の痴呆性疾患、とくにNFTの出現を特徴とする疾患(下記)を除外できる：	
アルツハイマー型痴呆(アルツハイマー病)、進行性核上性麻痺(PSP)、Dementia pugilistica(拳闘家の痴呆)、Diffuse NFTs with calcification(DNTC)、Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17(FTDP-17)、筋萎縮性側索硬化症/パーキンソンズム-痴呆コンプレックス(ALS/PDC)ほか。	

することが推定されるが、タウ遺伝子多型がSD-NFT発症の一つのリスクになっているかどうかをさらに検討中である。

e. SD-NFTの関連疾患と鑑別診断

SD-NFTの神経病理学的診断基準案¹⁴⁾(表1)を作成した。神経病理学的には、その他のNFTの出現を特徴とする疾患(表1)との鑑別が必要となるが、多くの疾患は病変の分布や特徴からSD-NFTとの鑑別は比較的容易と考えられた。

SD-NFTで大量のNFTが出現する辺縁系はエイジングに伴うNFT出現の好発部位でもある¹⁶⁾¹⁷⁾。100歳以上で明らかな痴呆はなかった超高齢者脳の中には、SPには乏しいが、海馬領域にはアルツハイマー病に匹敵する量のNFTを有する例がみられた。SD-NFTでは、さらにそれより大量のNFTが海馬領域にみられるが、病変の質は類似していた。記憶障害を主体とする軽度の認知機能の障害はあるが、明らかな痴呆があるとはいえない高齢者の中にはSD-NFTとの鑑別が問題になる例があり、それはSD-NFTの病変形成過程をみている可能性がある。筆者らは脳のエイジング過程が加速された状態がSD-NFTであり、DATはそれとは異なる病的状態であると考えており⁶⁾⁷⁾¹⁷⁾、SD-NFTの病因追究は脳老化の解明とも密接に関連している。

臨床診断¹⁴⁾ではDATとの鑑別が大きな問題となる。症候的には、この年代(80歳以上)で発症するDATの多くは、記憶障害を主体とし、皮質巣症状を欠き、SD-NFTと区別できない⁷⁾。画像上も、この年代のDATでは海馬領域の病変がとくに強調される点で、SD-NFTと類似する。近

年、DATの生物学的な診断マーカーとして、髄液中のタウやAβが報告されている。タウについては鑑別上の意義はないものと予想されるが、Aβ沈着のマーカーとしての髄液Aβ濃度(Aβ42/Aβ40比など)の測定はDATとの鑑別上有用である可能性があり、検討を要する。

4. 結 語

SD-NFTは非常に高齢で発症する痴呆例に少なからず認められる病態であり、DATとの臨床病理学的な対比やAPOE遺伝子型の検討結果などから、SD-NFTはDATの一つのstageや亜型ではなく、DATとは異なった機序による一つの疾患単位であると考えられた。未曾有の高齢化社会を迎えた今日、SD-NFTの重要性は今後ますます増加するものと思われるが、その臨床診断法の開発や病因・病態の解明など多くの課題が残されており、さらなる研究が必要である。

謝辞：本研究は水澤英洋先生、袖山信幸先生(東京医科歯科大学神経内科)、伊藤嘉憲先生、末松直美先生、大友英一先生(浴風会病院)、松下正明先生(東京都精神医学総合研究所)との共同研究であり、ここに深謝いたします。

文 献

1) Ulrich J, Spillantini MG, Goedert M, et al: Abundant neurofibrillary tangles without senile plaques in a subset of patients with senile dementia. Neurodegeneration 1: 257, 1992
 2) 池田研二, 近藤ひろみ, 藤嶋敏一, ほか: 長期

- の臨床経過を辿り，老人斑に乏しいアルツハイマー型老年痴呆の1例。脳神経 45 : 455, 1993
- 3) 水谷俊雄，笠原麻里，山田滋雄，ほか：アルツハイマー型老年痴呆の神経病理学的診断に関する研究。脳神経 45 : 333, 1993
- 4) Amano N, Mizutani T, Otani T, et al : Clinico-pathological investigations of atypical senile dementia of Alzheimer type. *Neuropathology* 14 : 127, 1994
- 5) Bancher C, Jellinger KA : Neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia of Alzheimer type : a rare subtype in very old subjects. *Acta Neuropathol* 88 : 565, 1994
- 6) Itoh Y, Yamada M, Yoshida R, et al : Dementia characterized by abundant neurofibrillary tangles and scarce senile plaques : a quantitative pathological study. *Eur Neurol* 36 : 94, 1996
- 7) Yamada M, Itoh Y, Otomo E, et al : Dementia of the Alzheimer type and related dementias in the aged : DAT subgroups and senile dementia of the neurofibrillary tangle type. *Neuropathology* 16 : 89, 1996
- 8) Bancher C, Egenspreger R, Kosel S, et al : Low prevalence of apolipoprotein E ϵ 4 allele in the neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia. *Acta Neuropathol* 94 : 403, 1997
- 9) Jellinger KA, Bancher C : Senile dementia with tangles (tangle predominant form of senile dementia). *Brain Pathol* 8 : 367, 1998
- 10) 山田正仁：神経原線維変化型老年痴呆。現代医療 30 : 2896, 1998
- 11) 山田正仁：神経原線維変化型老年痴呆(辺縁系神経原線維変化痴呆)。 *Clin Neurosci* 17 : 901, 1999
- 12) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, et al : A subset of senile dementia with high incidence of the apolipoprotein E ϵ 2 allele. *Ann Neurol* 41 : 693, 1997
- 13) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, et al : Clinical aspects of 'senile dementia of the tangle type' — a subset of demetia in the senium separable from late-onset Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10 : 6, 1999
- 14) 山田正仁：老年期の非アルツハイマー型痴呆—神経原線維変化型老年痴呆(SD-NFT)。脳神経 53 : 1001, 2001
- 15) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82 : 239, 1991
- 16) Itoh Y, Yamada M, Suematsu N, et al : An immunohistochemical study of centenarian brains : a comparison. *J Neurol Sci* 157 : 73, 1998
- 17) Yamada M, Itoh Y, Sodeyama N, et al : Aging of the human limbic system : observations of the centenarian brains and analyses of genetic risk factors for the senile changes. *Neuropathology* 18 : 228, 1998

神経細胞死に対する 新しい治療

— 神経保護・修復療法 —

New Trends in Neuroprotective and Neurorestorative Therapies

岡山大学大学院医歯学総合研究科神経情報学／教授

小川 紀雄*

1. はじめに

神経細胞が進行性に変性脱落してゆく神経変性疾患では、たとえ対症療法が成功しても、数年後には患者の日常生活は著しく障害される。したがって、対症療法に加えて神経変性を遅らせたり、失われた機能を修復して再び甦らせたりする治療法の出現が望まれている。一般に前者をneuroprotection(神経保護)、後者をneuro-restoration(神経修復)と呼ぶが、実際には両者を厳密に区別することは困難なことがある。神経修復と考えられるものの中には、神経変性が阻止されたために機能が保たれている場合も考えられるからである。本稿では紙数の都合もあって、新しい神経保護・修復薬であるイムノフィリン・リガンドを中心にまとめる。

2. 神経変性の進行メカニズム

代表的な変性疾患であるParkinson病(PD)を例にとってみると、その進行の機序については、①ミトコンドリア呼吸障害説、②神経毒説、③興奮性アミノ酸説、④フリーラジカル(酸化ストレス)説、⑤遺伝的素因説などの諸説がある。これらは独立したものではなく、また、同

列のものではない。すべてのミトコンドリア呼吸障害はフリーラジカルを発生させ、神経毒はミトコンドリアに集積してその呼吸を障害し、エネルギー欠乏に陥った神経細胞は死に至る。逆に、酸化ストレスはミトコンドリア呼吸酵素を障害する。また、興奮性アミノ酸は細胞内Ca²⁺上昇を介して一酸化窒素合成酵素(NOS)を活性化して一酸化窒素(NO[•])を発生させ、強力な酸化作用をもつペルオキシナイトライト(ONOO⁻)が生じる。このように、各要因は相互に密接に関連し合っていて(図1)、結局は神経細胞死の共通の「直接的要因」としてはフリーラジカルがもっとも重要である。

3. 神経保護・修復療法

PDの進行を阻止して神経機能を回復させる神経保護療法/神経修復療法に応用できる可能性のある薬剤を表1にまとめる。これらのほとんどのはAlzheimer病など他の疾患にも応用できる可能性が高い。

a. 神経保護療法

個々の神経保護薬についてはすでに詳しく解説したので¹⁾、それらを参照していただきたい。

* Norio OGAWA, M.D.: Professor, Department of Brain Science, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama.

1999年7月24日、第13回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

表1 Parkinson病に対する神経保護/修復療法の候補薬剤

I. 神経保護薬

1. フリーラジカル関連薬剤
 - a) DA代謝抑制
 - L-DOPA投与量の削減
 - DAアゴニスト (bromocriptine, pergolide, cabergoline, ropinirole)
 - b) 水酸化ラジカル (HO[·]) 消去薬
 - MAO-B阻害薬 (selegiline [deprenyl])
 - DAアゴニスト (bromocriptine, pergolide, cabergoline, ropinirole)
 - c) 一酸化窒素 (NO[·]) 消去薬
 - DAアゴニスト (bromocriptine, pergolide, cabergoline, ropinirole)
 - d) スピントラップ薬
 - PBN, salicylate
 - e) 一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害薬
 - f) 抗酸化薬
 - α -tocopherol, ascorbic acid, EPC-K1, GEPC, uric acid, β -carotene
 - g) 抗酸化酵素
 - superoxide dismutase (SOD), glutathione, glutathione peroxidase
 - h) 鉄キレート薬
2. 興奮性アミノ酸関連薬剤
 - a) 興奮性アミノ酸受容体アンタゴニスト
 - b) Ca²⁺拮抗薬
 - c) amantadine
3. ニコチン受容体アゴニスト

II. 神経保護/修復薬

1. イムノフィリン・リガンド
 - a) 免疫抑制薬
 - cyclosporine A, FK506, rapamycin
 - b) 非免疫抑制性イムノフィリン結合薬
 - GPI-1046, L-685,818, WAY-124,466, 6-MeAla-CsA
2. グルタミン酸亢進薬
 - DAアゴニスト
 - MAO-B阻害薬 (selegiline [deprenyl])
3. 神経栄養因子
 - glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF)
 - brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

18kDa, 12kDaのタンパク質で、両者の構成アミノ酸にホモロジーはない。脳内のイムノフィリンの濃度は末梢免疫系組織の濃度よりも高い。たとえば、FKBP-12はcalcineurinの脳内分布と類似しており、とくに小脳顆粒細胞、海馬、線条体—黒質系に多い¹⁵⁾。脳内でのイムノフィリンの役割としては、細胞内Ca²⁺の放出、NO toxicityの調節、神経伝達物質の放出調節、神経栄養因子様活性などに関与していると考えられている。

c. 非免疫抑制性イムノフィリン・リガンド
グリア細胞ことに活性化ミクログリアはフリーラジカルを発生させることで有名である

が、この活性化ミクログリアを抑えるために免疫抑制薬を用いるというのが従来のコンセプトであった。免疫抑制薬が細胞内の特異的結合タンパク質であるイムノフィリンに結合し、この複合体がcalcineurinに結合することによってcalcineurinのもつ脱リン酸化作用を阻害することが免疫抑制の作用機序であると考えられている(図2)。しかし、神経保護作用に関しては必ずしも長期継続投与の必要はないことをわれわれは一過性脳虚血モデル¹⁶⁾やPD病モデル¹²⁾¹³⁾を用いた動物実験で示し、神経保護/修復の機序が免疫抑制機序とは異なる可能性を指摘した。さらに最近、イムノフィリンに結合はするもの

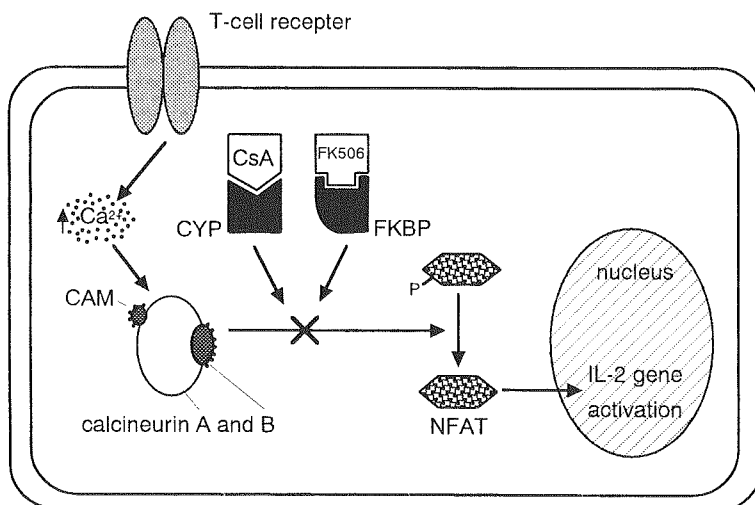


図2 CsAとFK506によるT-cell活性化の抑制機序

外來性抗原により活性化されたT細胞受容体は細胞内Ca²⁺を増加させる。Ca²⁺は、カルモジュリン(CAM)およびcalcineurin Bと結合し、calcineurin Aが活性化されてNF-ATが脱リン酸化される。脱リン酸化されたNF-ATは核に侵入し、IL-2およびIL-2受容体に関する遺伝子を活性化する。免疫抑制薬—イムノフィリン複合体は、calcineurinに結合してその活性を抑制し、それによってNF-ATの脱リン酸化とそれに続く核内での転写を抑制する。
 CYP：CsAに対するイムノフィリン，FKBP：FK506に対するイムノフィリン，NF-AT：nuclear factor of activated T-cell.

表2 イムノフィリン・リガンドの神経保護効果のrotamase活性阻害活性との平行性とcalcineurin阻害活性との非平行性¹⁸⁾

Drug	Pharmacologic actions		Immunophilin affinity (nM)		Neurite outgrowth (EC ₅₀) (nM)	
	CaI _N	immunosuppressive	Binding (IC ₅₀)	Rotamase (IC ₅₀)	PC12 cells	Sensory neurons
FK506	+	+	0.6	0.4	0.5	0.3
L-685,818	-	-	5.0	0.7	5.0	0.7
Rapamycin	-	+	0.5	0.2	0.5	0.3
WAY-124,466	-	-	10	12	10	1.0
CsA	+	+	10	20	40	8.0
6-meAla CsA	-	-	25	50	10	5.0
Compound 1	-	-	ND	250	ND	300
Compound 2	-	-	ND	25	ND	80

免疫抑制能をもたない薬剤が神経栄養因子様活性をもつことが報告され(表2)¹⁷⁾¹⁸⁾、免疫抑制という副作用のない新しい神経保護/修復治療薬の候補として注目されている。

d. 神経保護・修復薬としての条件

以上述べてきた成績から、神経保護/修復に用いることのできるイムノフィリン・リガンドの条件をまとめると表3のようになる。当初われわれが考えていたような免疫抑制によってもた

表3 神経保護薬としてのイムノフィリン・リガンドの条件

- ◆イムノフィリン結合能が必要
- ◆ロタマーゼ活性阻害作用が重要
- ◆カルシニューリン阻害作用はなくてもよい
- ◆免疫抑制能はなくてもよい

らされる薬理効果ではなく、まったく新しいカテゴリーの治療薬の幕開けである。

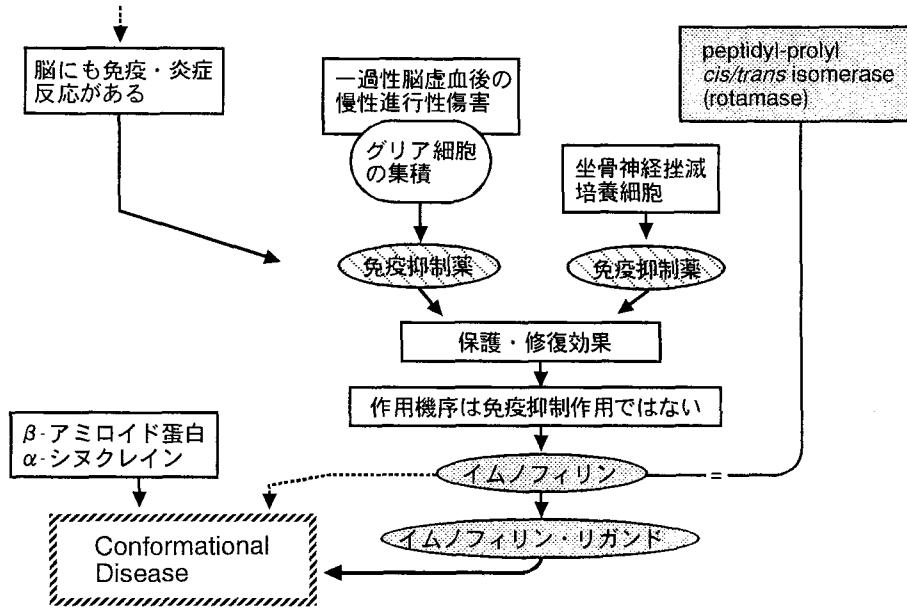


図3 神経保護薬としてのイムノフィリン・リガンド発見に至るまでの研究の流れ

5. おわりに

最近次々と遺伝子異常が明らかにされた遺伝性神経変性疾患では、β-アミロイド、α-シヌクレイン、ポリグルタミン、プリオンなどのタンパク質の立体構造に異常が生じるものだという理解ができる。そして、最近では新しい疾患概念として“Conformational Disease”が提唱された¹⁹⁾。イムノフィリンは免疫抑制薬の標的タンパク質であるが、酵素学的には peptidyl prolyl cis/trans isomerase (rotamase) であり、タンパク質の立体構造に大きく関与する。

免疫抑制作用の有無にかかわらずイムノフィリン・リガンドは神経栄養因子様活性と神経保護作用を示すこと、イムノフィリンは酵素学的には rotamase 活性という共通の作用があり、タンパク質の立体構造と深い関係をもつこと、重要な神経変性疾患がいずれもタンパク質の立体構造異常/不溶化/沈着が発症基盤だと考えられるようになったことなどがほとんど平行してこの10数年間の間に明らかになってきた(図3)。このような背景から、免疫抑制薬をはじめとするイムノフィリン・リガンドはタンパク質の立体構造を mimic するまったく新しいカテゴリーの神経治療薬だということができ、神経保護・

修復薬としての今後の発展が望まれる。

文 献

- 1) 小川紀雄：NeuroprotectionとNeurorestorationの将来. Med Practice 15 : 783-785, 1998
- 2) Tomac A, Lindqvist E, Lin LF, et al : Protection and repair of the nigrostriatal dopaminergic system by GDNF in vivo. Nature 373 : 335-339, 1995
- 3) Kondo Y, Ogawa N, Asanuma M, et al : Cyclosporin A prevents ischemia-induced reduction of muscarinic acetylcholine receptors with suppression of microglial activation in gerbil hippocampus. Neurosci Res 22 : 123-127, 1995
- 4) Ogawa N, Tanaka K, Kondo Y, et al : The preventive effect of cyclosporin A, an immunosuppressant, on the late onset reduction of muscarinic acetylcholine receptors in gerbil hippocampus after transient forebrain ischemia. Neurosci Lett 152 : 173-176, 1993
- 5) Sharkely J, Butcher SP : Immunophilins mediate the neuroprotective effects of FK506 in focal cerebral ischemia. Nature 371 : 336-339, 1994
- 6) Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, et al : Protective effect of cyclosporin A on white matter

- changes in the rat brain after chronic cerebral hyperfusion. *Stroke* 26 : 1415-1422, 1995
- 7) Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, et al : Dose-dependent, protective effect of FK506 against white matter changes in the rat brain after chronic cerebral ischemia. *Brain Res* 792 : 105-113, 1998
 - 8) Asanuma M, Nishibayashi S, Kondo Y, et al : Effects of single cyclosporin A pretreatment on pentylentetrazol-induced convulsion and on TRE-binding activity in the rat brain. *Mol Brain Res* 33 : 29-36, 1995
 - 9) Asanuma M, Ogawa N, Nishibayashi S, et al : Effects of repeated injection of cyclosporin A on pentylentetrazol-induced convulsion and cyclophilin mRNA levels in rat brain. *Neurochem Res* 20 : 101-105, 1995
 - 10) Iida K, Iwata E, Asanuma M, et al : Effects of repeated cyclosporin A administration on iminodipropionitrile-induced dyskinesia and TRE-/CRE-binding activities in rat brain. *Neurosci Res* 30 : 185-193, 1998
 - 11) Matsuura K, Kabuto H, Makino H, et al : Cyclosporin A attenuates degeneration of dopaminergic neurons induced by 6-hydroxydopamine in the mouse brain. *Brain Res* 733 : 101-104, 1996
 - 12) Matsuura K, Kabuto H, Makino H, et al : Initial cyclosporin A but not glucocorticoid treatment promotes recovery of striatal dopamine concentration in 6-hydroxydopamine lesioned mice. *Neurosci Lett* 230 : 191-194, 1997
 - 13) Matsuura K, Makino H, Ogawa N : Cyclosporin A attenuates the decrease in tyrosine hydroxylase immunoreactivity in nigrostriatal dopaminergic neurons and in striatal dopamine content in rats with intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine. *Exp Neurol* 146 : 526-535, 1997
 - 14) Kitamura Y, Itano Y, Kubo T, et al : Suppressive effect of FK-506, a novel immunosuppressant, against MPTP-induced dopamine depletion in the striatum of young C57BL/6 mice. *J Neuroimmunol* 50 : 221-224, 1994
 - 15) Dawson TM, Steiner JP, Lyons WE, et al : The immunophilins, FK506 binding protein and cyclophilin, are discretely localized in the brain : relationship to calcineurin. *Neuroscience* 62 : 569-580, 1994
 - 16) Kondo Y, Asanuma M, Iwata E, et al : Early treatment with cyclosporin A ameliorates the reduction of muscarinic acetylcholine receptors in gerbil hippocampus after transient forebrain ischemia. *Neurochem Res* 24 : 9-13, 1999
 - 17) Snyder SH, Sabatini DM, Lai MM, et al : Neural actions of immunophilin ligands. *TIPS* 19 : 21-26, 1998
 - 18) Steiner JP, Connolly MA, Valentine HL, et al : Neurotrophic actions of nonimmunosuppressive analogues of immunosuppressive drugs FK506, rapamycin and cyclosporin A. *Nat Med* 3 : 421-428, 1997
 - 19) Carrell RW, Lomas DA : Conformational disease. *Lancet* 350 : 134-138, 1997

第14回老年期痴呆研究会—中央—

The 14th Annual Meeting of the Japanese
Research Group on Senile Dementia—National—

会 長
President
名誉会員
Emeritus Member

後藤 文男
Fumio GOTOH, M.D.
祖父江逸郎
Itsuro SOBUE, M.D.
長谷川恒雄
Tsuneo HASEGAWA, M.D.
山口 成良
Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.
井形 昭弘
Akihiro IGATA, M.D.

世 話 人
Organizers

高畑 直彦
Naohiko TAKAHATA, M.D.
上村 和夫
Kazuo UEMURA, M.D.
大友 英一
Eiichi OTOMO, M.D.
田崎 義昭
Yoshiaki TAZAKI, M.D.
長谷川和夫
Kazuo HASEGAWA, M.D.
福内 靖男
Yasuo FUKUUCHI, M.D.
柳澤 信夫
Nobuo YANAGISAWA, M.D.
太田 龍朗
Tatsuro OHTA, M.D.
吉田 純
Jun YOSHIDA, M.D.
尾前 照雄
Teruo OMAE, M.D.
西村 健
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
池田 久男
Hisao IKEDA, M.D.
内村 英幸
Hideyuki UCHIMURA, M.D.

事 務 局
Secretariat

慶應義塾大学病院神経内科
Department of Neurology
Keio University Hospital, Tokyo
足利赤十字病院
Ashikaga Red Cross Hospital, Ashikaga

沓沢 尚之
Takashi KUTSUZAWA, M.D.
浦澤 喜一
Kiichi URASAWA, M.D.
山下 格
Itaru YAMASHITA, M.D.
高橋 和郎
Kazuro TAKAHASHI, M.D.
田代 邦雄
Kunio TASHIRO, M.D.
佐々木英忠
Hidetada SASAKI, M.D.
小澤 利男
Toshio OZAWA, M.D.
赫 彰郎
Akiro TERASHI, M.D.
平井 俊策
Shunsaku HIRAI, M.D.
保崎 秀夫
Hideo HOSAKI, M.D.
井口 昭久
Akihisa IGUCHI, M.D.
廣瀬源二郎
Genjiro HIROSE, M.D.
阿部 裕
Hiroshi ABE, M.D.
亀山 正邦
Masakuni KAMEYAMA, M.D.
半田 肇
Hajime HANDA, M.D.
中村 重信
Shigenobu NAKAMURA, M.D.
藤島 正敏
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.

福内 靖男
Yasuo FUKUUCHI, M.D.

□ プログラム □

- 開会の挨拶 後藤 文 男 (老年期痴呆研究会 会長)
- 演 題 1 座長 浦 澤 喜 一 (北海道女子大学人間福祉学部 教授)
 アルツハイマー病脳における
 酸化的傷害とアミロイドβ沈着 43
 布 村 明 彦 (旭川医科大学医学部精神医学教室 講師)
- 演 題 2 座長 佐々木英忠 (東北大学医学部老年・呼吸器内科 教授)
 アルツハイマー病とフリーラジカル 46
 阿 部 隆 志 (岩手医科大学医学部神経内科 助教授)
- 演 題 3 座長 福 内 靖 男 (慶應義塾大学医学部神経内科 教授)
 アルツハイマー病とCOX-2 50
 野 川 茂 (慶應義塾大学医学部神経内科)
- 演 題 4 座長 小 澤 利 男 (東京都老人医療センター 名誉院長)
 タウオパチーの細胞病理 59
 山 崎 恒 夫 (東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻
 基礎神経医学講座神経病理学分野)
- 演 題 5 座長 祖 父 江 逸 郎 (名古屋大学・愛知医科大学 名誉教授)
 ストレスと老化 62
 磯 部 健 一 (国立療養所中部病院・長寿医療研究センター
 老化機構研究部 部長)

■ Program ■

- Opening Remarks Fumio GOTOH, M.D.
Emeritus Professor, Keio University
- Lecture 1 Chairperson Kiichi URASAWA, M.D.
Adviser, Jikeikai Hospital/Professor, School of
Human Services Hokkaido Women's University
**Oxidative Damage and Amyloid β Deposition
in the Brains of Alzheimer's Disease** 43
Akihiko NUNOMURA, M.D., Ph.D.
Assistant Professor, Department of Psychiatry
and Neurology, Asahikawa Medical College
- Lecture 2 Chairperson Hidetada SASAKI, M.D.
Professor, Department of Geriatric and Respiratory
Medicine, Tohoku University School of Medicine
Free Radical in Alzheimer's Disease 46
Takashi ABE, M.D.
Associate Professor, Department of Neurology
Iwate Medical University
- Lecture 3 Chairperson Yasuo FUKUUCHI, M.D.
Professor, Department of Neurology
School of Medicine, Keio University
**Role of COX-2 in Pathogenesis
of Alzheimer's Disease** 50
Shigeru NOGAWA, M.D.
Department of Neurology
School of Medicine, Keio University
- Lecture 4 Chairperson Toshio OZAWA, M.D.
Emeritus Director
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
Cell Model for Tauopathy 59
Tsuneo YAMAZAKI, M.D.
Department of Neuropathology
Faculty of Medicine, University of Tokyo
- Lecture 5 Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
Emeritus Professor
Nagoya University • Aichi Medical University
Stress and Aging 62
Ken-ichi ISOBE, M.D.
Director, Department of Basic Gerontology
National Institute for Longevity Sciences

アルツハイマー病脳における 酸化伤的傷害とアミロイドβ沈着

Oxidative Damage and Amyloid β Deposition in the Brains of Alzheimer's Disease

旭川医科大学医学部精神医学教室

布村明彦* (講師) 千葉 茂* (教授)

ケース・ウェスタン・リザーブ大学医学部病理学研究所

Mark A. Smith** (教授) George Perry** (教授)

1. はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) のもっとも際立っている疫学的特徴は、ADの有病率が加齢に従って幾何級数的な増加を示すことである。老化過程と酸化伤的ストレスとの密接な関連性を考慮すれば、AD脳における酸化伤的傷害の検討は、ADの病態解明や予防・治療法開発の上で重要な課題の一つである。著者らは、RNAの酸化修的修飾産物である8-hydroxyguanosine (8OHG) が免疫組織化学的手法によってAD脳やダウン症候群 (DS) 脳 (加齢に伴って例外なくAD脳と同一の病理学的変化を示す) の神経細胞内に証明され、対照脳に比べてAD脳やDS脳で8OHG免疫反応性が有意に増強していることを報告してきた¹⁾⁻³⁾。

本稿では、AD脳およびDS脳におけるアミロイドβ (Aβ) 沈着程度と神経細胞内の8OHG免疫反応強度との関連性について検討した結果、両者の間に逆相関が認められ、Aβ沈着が神経細胞

の酸化修的傷害の緩和と関連している可能性が示唆されたことを述べる。

2. 対象と方法

AD脳22例 (年齢57~93歳, 平均78歳) およびDS脳22例 (0.3~65歳, 平均23歳) のパラフィン包埋組織を用いて、8OHGの免疫染色 (1F7抗体; コロンビア大学 Dr. Santella RMより恵与) を行った。また、一部の症例では、8OHG以外の酸化修的傷害の指標であるニトロチロシン (NOとスーパーオキシドの反応の結果生じるパーオキシナイトライトなどによる蛋白質チロシン残基のニトロ化産物) についても抗ニトロチロシン抗体 (7A2抗体; アラバマ大学 Dr. Beckman JSより恵与) を用いて免疫反応性を検討した。

半定量的解析として、全例の前海馬支脚において、錐体細胞内8OHGの免疫反応強度 optical densityならびにAβ沈着の組織に占める面積比を画像解析装置を用いて計測した (計測方法の詳細

* Akihiko NUNOMURA, M.D., Ph.D. (Assistant Professor) & Shigeru CHIBA, M.D., Ph.D. (Professor) : Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical College, Asahikawa.

** Mark A. SMITH, Ph.D. (Professor) & George PERRY, Ph.D. (Professor) : Institute of Pathology, Case Western Reserve University, Cleveland.

は文献¹⁾および文献³⁾を参照)。なお、剖検時の死後経過時間や特定の死因が8OHG免疫反応性に影響を及ぼすことはない¹⁾。

3. 神経細胞内の酸化的障害の程度はAβ沈着程度と逆相関する

従来の*in vitro*の検討では、Aβペプチドが酸化的ストレスを介して神経毒性を示すことや⁴⁾、Aβ沈着周囲部のミクログリアが活性酸素の発生源になり得ることから⁵⁾、酸化的傷害はAβ沈着と平行して生じることが推定された。しかし、著者らの*in situ*での検討は、酸化的傷害の指標がAβ沈着の程度と逆相関するという予想外の結果を示した。

AD脳における8OHGの免疫反応は、Aβ沈着が軽度の症例で顕著であり、Aβ沈着が高度の症例では微弱であった。また、8OHG以外の酸化的傷害の指標であるニトロチロシンの免疫反応性も8OHGと同様にAβ沈着が軽度のAD例で高度であった。AD群22例の半定量的検討では、8OHGの免疫反応強度とAβ沈着の程度との間に有意な逆相関が認められた(図 1-a)。さらに、罹病期間が明らかなAD 16例についてみると、8OHGの免疫反応強度とADの罹病期間との間に有意な逆相関が認められた(図 1-b)。以上の結果は神経細胞の酸化的傷害がADの早期段階に生じる変化であることを示唆しており、Aβ沈着が高度になると酸化的傷害が逆に不顕在化することが明らかになった。

DS脳では、10~20歳代で神経細胞内8OHGやニトロチロシンの免疫反応性の増大がもっとも顕著であり、Aβ沈着が高度になる30歳代以後では両者の免疫反応性は低下していた。半定量的検討では、AD群と同様にDS群においても8OHGの免疫反応強度とAβ沈着の程度との間に有意な逆相関が認められた($r = -0.73, p < 0.03$)³⁾。以上の結果は、DS脳において神経細胞の酸化的傷害がAβ沈着に先行することを支持しており、AD脳と同様に、Aβ沈着が高度になると酸化的傷害が不顕在化する現象が認められた。

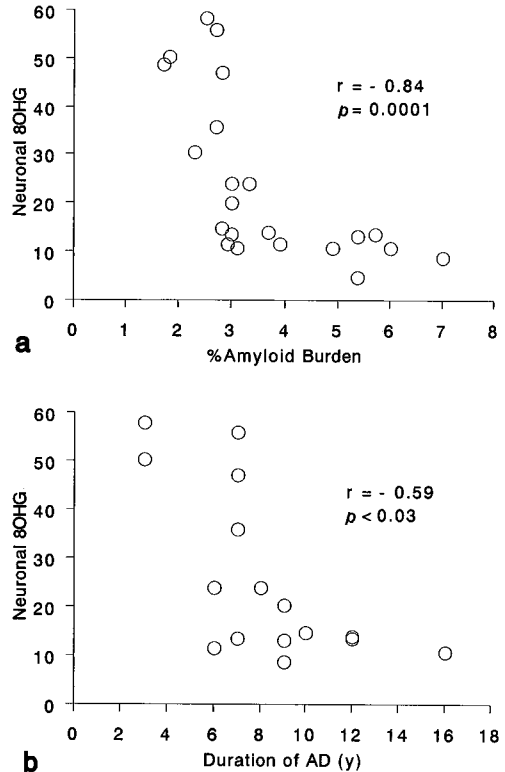


図 1 Relation of neuronal 8-hydroxyguanosine (8OHG), levels of amyloid β(Aβ) deposition and disease duration in cases of Alzheimer's disease (AD).

- a : Relative scale measurements of 8OHG immunoreactivity and % area of Aβ burden in the prosubiculum neurons of 22 AD cases. Levels of neuronal 8OHG decrease exponentially with increasing Aβ burden ($r = \text{Spearman's rank correlation coefficient}$).
- b : Similar pattern of exponential decrease in neuronal 8OHG is noted by increasing disease duration.

4. おわりに

アミロイドβ(Aβ)沈着はアルツハイマー病の病理学的定義の一部であるが、Aβ沈着量は神経細胞死と相関しないことが以前から指摘されている⁶⁾。本研究の結果からは、むしろAβ沈着が神経細胞内の酸化的傷害の緩和作用、すなわち、神経細胞の防御的機構と関連していることが示唆された。そのメカニズムについては不明であるが、Aβペプチドが金属結合能を介して酸化的ストレスに対して防御的役割を果たし得ることが論じられている⁷⁾。現在、われわれは、

Aβペプチドの凝集を促進し、かつ、それ自身が抗酸化作用を有する亜鉛の関与を推定している⁸⁾。

文 献

- 1) Nunomura A, Perry G, Pappola MA, et al : RNA oxidation is a prominent feature of vulnerable neurons in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 19 : 1959-1964, 1999
- 2) Nunomura A, Perry G, Hirai K, et al : Neuronal RNA oxidation in Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 893 : 362-364, 1999
- 3) Nunomura A, Perry G, Pappola MA, et al : Neuronal oxidative stress precedes amyloid-β deposition in Down syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 59(11) : 1011-1017, 2000
- 4) Behl C, Davis JB, Lesley R, et al : Hydrogen peroxide mediates amyloid β protein toxicity. *Cell* 77 : 817-827, 1994
- 5) Colton CA, Gilbert DL : Production of superoxide anions by a CNS macrophage, the microglia. *FEBS Lett* 223 : 284-288, 1987
- 6) Gomez-Isla T, Hollister R, West H, et al : Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 41 : 17-24, 1997
- 7) Berthon G : Does human βA4 exert a protective function against oxidative stress in Alzheimer's disease? *Med Hypotheses* 54 : 672-677, 2000
- 8) Cuajungco MP, Goldstein LE, Nunomura A, et al : Evidence that the β-amyloid plaques of Alzheimer's disease represent the redox-silencing and entombment of Aβ by zinc. *J Biol Chem* 275 : 19439-19442, 2000

追記：脱稿後、以下の2編を公表したので参照いただきたい。

- ・ Nunomura A, Perry G, Aliev G, et al : Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 60 : 759-767, 2001
- ・ Nunomura A, Chiba S, Kosaka K, et al : Neuronal RNA oxidation is a prominent feature of dementia with Lewy bodies. *Neuroreport* 13 : 2035-2039, 2002 (Erratum : *Neuroreport* 14 : 293, 2003)

アルツハイマー病と フリーラジカル

Free Radical in Alzheimer's Disease

岩手医科大学医学部神経内科

阿部隆志* (助教授) 東儀英夫* (教授)

1. はじめに

アルツハイマー病(AD)は記憶障害を主体とした進行性の痴呆を示し、病理学的には老人斑や神経原線維変化の特徴を有する神経変性疾患である。しかし、その患者数が年々増加しているにも関わらず、いまだその発症機序については解明されていない。近年、AD脳において活性酸素種や活性窒素種による酸化障害が報告され、酸化ストレスとその防御機構のバランスの破綻がADの神経変性過程に関与する可能性が高い

と考えられている。そこで、ADの病態にフリーラジカル、特に一酸化窒素(NO)が関与するかどうかを検討する目的で、NOから生成されるペルオキシニトライト(ONOO⁻)の生化学的マーカーである3-ニトロチロシン、および抗酸化物質の代表であるグルタチオン、 α -トコフェロールを脳脊髄液を用いて測定したので、われわれの知見を報告する(図1に、NOとグルタチオン、 α -トコフェロールの関係を示す)。

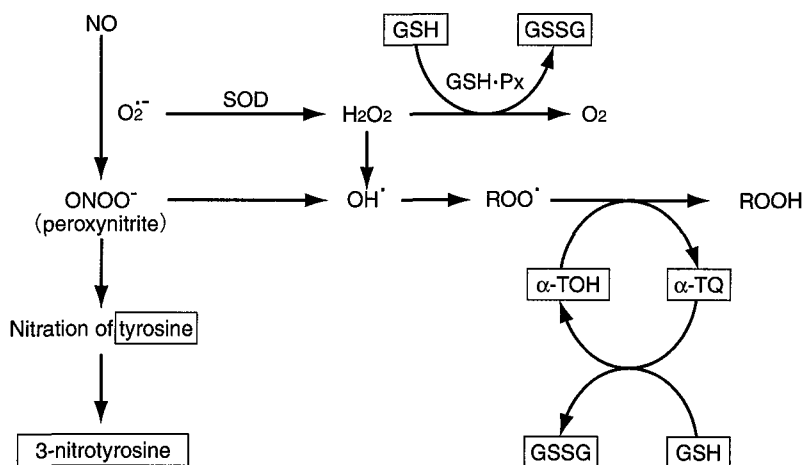


図1 NOとglutathione, α -tocopherolの関係

* Takashi ABE, M.D. (Associate Professor) & Hideo TOHGI, M.D. (Professor) : Department of Neurology, Iwate Medical University, Morioka.

2000年7月29日、第14回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

表1 The concentrations of 3-nitrotyrosine, glutathione and α -tocopherol in the cerebrospinal fluid of patients with AD

	Controls	AD
3-Nitrotyrosine (nM)	1.6 \pm 0.5	11.4 \pm 5.0 [†] (+613%)
Tyrosine (μ M)	6.0 \pm 0.2	6.1 \pm 0.7
3-Nitrotyrosine/Tyrosine ($\times 10^{-4}$)	2.7 \pm 0.9	18.7 \pm 8.7 [†] (+593%)
GSH (nM)	85.5 \pm 22.3	61.4 \pm 13.0* (-28%)
GSSG (nM)	20.6 \pm 5.4	16.3 \pm 4.9
GSSG/GSH	0.26 \pm 0.09	0.26 \pm 0.04
α -Tocopherol (nM)	23.6 \pm 8.1	12.8 \pm 7.3 [#] (-46%)
α -Tocopherolquinone (nM)	7.2 \pm 2.8	7.7 \pm 7.3
α -Tocopherolquinone/ α -Tocopherol	0.34 \pm 0.15	0.72 \pm 0.72

* $p < 0.01$, # $p < 0.001$, [†] $p < 0.0001$ compared with controls.(mean \pm SD)

2. 対象および方法

対象は、未治療の孤発性AD患者33例〔年齢：52～79歳，罹病期間：0.5～10年，Mini-Mental-State Examination (MMSE) score：4～25点〕およびage-matchさせた神経疾患を有さない正常対照群25例である。ADの診断にはDSM-IV, NINCDS-ADRDAの診断基準およびCT scan, MRI所見を用いた。方法は、腰椎穿刺で得られた髄液を用い、髄液中の3-ニトロチロシン，チロシン，還元型グルタチオン (GSH)，酸化型グルタチオン (GSSG)，還元型 α -トコフェロール (α -TOH)，酸化型 α -トコフェロールキノン (α -TQ)濃度を高速液体クロマトグラフィー・クーロケム電気化学検出法にて測定した¹⁾⁻³⁾。統計学的処理には、Mann-Whitney testおよびSpearman順位相関係数 (r_s)を用いた。

3. 結果

a. 3-ニトロチロシン (3-NT) およびチロシン (Tyr)濃度

3-NT濃度 (nM) は、正常対照群1.6 \pm 0.5, AD群11.4 \pm 5.0で、AD群では正常対照群に比し約7倍有意に増加していた ($p = 0.0001$) (表1)。Tyr濃度 (μ M) は、正常対照群6.0 \pm 0.2, AD群6.1 \pm 0.7で、2群間に有意差を認めなかった。3-NT/Tyr比 ($\times 10^{-4}$) が、正常対照群2.7 \pm 0.9, AD群18.7 \pm 8.7で、AD群では正常対照群に比し約6倍有意に増加していた。

また、ADの罹病期間と3-NT/Tyr比との間に有意な正の相関を認め ($r_s = 0.39$, $p < 0.05$)、

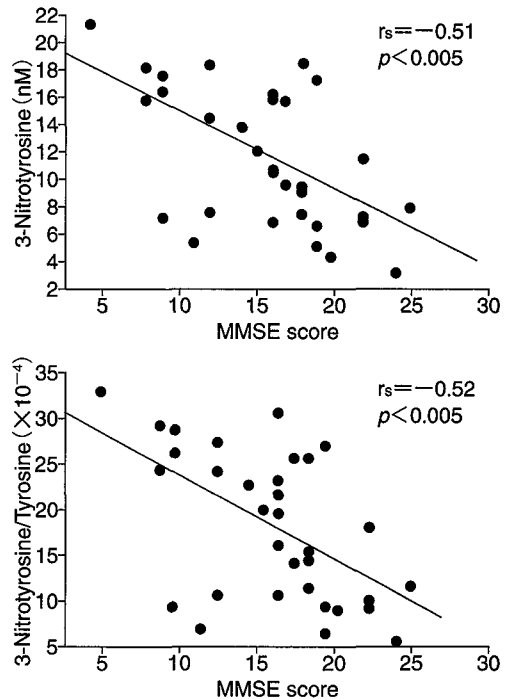


図2 Correlations between Mini-Mental-State Examination (MMSE) score and the concentrations of 3-nitrotyrosine and the ratios of 3-nitrotyrosine to tyrosine in the cerebrospinal fluid of patients with dementia with AD.

MMSE scoreと3-NT濃度および3-NT/Tyr比との間におのおの有意な負の相関を認めた ($r_s = -0.51$, $p < 0.005$ および $r_s = -0.52$, $p < 0.005$) (図2)。

b. GSHおよびGSSG濃度

GSH濃度 (nM) は、正常対照群85.5 \pm 22.3, AD群61.4 \pm 13.0で、AD群では正常対照群に比し有

意に低下していた(-28%, $p < 0.01$) (表 1)。GSSG濃度(nM)は、正常対照群 20.6 ± 5.4 , AD群 16.3 ± 4.9 で、2群間に有意差を認めなかった。また、ADの罹病期間、MMSE scoreとGSHおよびGSSG濃度と間に有意な相関を認めなかった。

c. α -TOHおよび α -TQ濃度

α -TOH濃度(nM)は、正常対照群 23.6 ± 8.1 , AD群 12.8 ± 7.3 で、AD群では正常対照群に比し有意に低下していた(-46%, $p < 0.001$) (表 1)。 α -TQ濃度(nM)は、正常対照群 7.2 ± 2.8 , AD群 7.7 ± 7.3 で、2群間に有意差を認めなかった。また、ADの罹病期間、MMSE scoreと α -TOHおよび α -TQ濃度との間に有意な相関を認めなかった。

4. 考 察

ADにおけるNOの関与については、剖検脳の海馬でNO合成酵素(NOS) neuronが保たれていることや無名質でのdiaphorase陽性neuronが保たれていることなどから⁴⁾⁵⁾、NOの産生の増加がADの病態に関与する可能性が示唆されている。また、3-ニトロチロシンに関してはSuら⁶⁾が視覚領野大脳皮質で、Smithら⁷⁾が海馬で検討し、おのおの有意な増加を報告している。さらにHensleyら⁸⁾は、AD脳の海馬、下頭頂葉、上、中側頭回および小脳における3-ニトロチロシン濃度を検討し、海馬、下頭頂葉、上、中側頭回では3-ニトロチロシン濃度が有意に増加していたとしている。しかし、ADにおいて比較的神経変性が少ない小脳では3-ニトロチロシン濃度の増加を認めなかったことから、3-ニトロチロシン濃度の増加する部位と神経変性が強く起こる部位とが一致することを報告している。今回のわれわれの結果では、AD患者の髄液中3-ニトロチロシン濃度および3-ニトロチロシン/チロシン比が正常対照群に比しおのおの約7倍および約6倍もの有意な増加を認めたことから、ADではNO産生およびチロシンのニトロ化が異常に亢進している可能性が示唆された。また、AD患者の髄液中3-ニトロチロシン濃度および3-ニトロチロシン/チロシン比と痴呆スケールとの間に有

意な負の相関を認めた。すなわち、痴呆の進行に伴い3-ニトロチロシンの産生が増加していくという結果であった。このことから、ADの病期進行に伴いNOおよびスーパーオキシドラジカル($O_2^{\cdot-}$)の産生が増加し、その結果、ペルオキシニトライト($ONOO^-$)の生成も亢進し、チロシンがニトロ化され、3-ニトロチロシンの産生が亢進する可能性が考えられた。これまでは神経変性の強いペルオキシニトライトがDNAを酸化し障害したり、脂質の過酸化反応やSH基の酸化をひき起こし神経細胞死をまねくと考えられてきた。しかし、最近3-ニトロチロシンそのものが α -tubulinの重合阻害による微小管の形成不全をひき起こし、神経細胞死をまねく可能性も報告されている⁹⁾。以上のことより、ペルオキシニトライトおよび3-ニトロチロシンの産生亢進が神経細胞死をひき起こし、ADの発症メカニズムや病期進展に深く関与している可能性が考えられる。

一方、抗酸化物質であるGSHおよび α -TOHはAD患者の髄液中でおのおの有意に低下していた。AD剖検脳においても広汎な部位でGSH、 α -TOH濃度が低下していることが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。また、AD患者の赤血球中でも抗酸化物質であるグルタチオンペルオキシダーゼ(GSH-Px)、ビタミンE、C、Aなどが低下していたとされる¹²⁾。GSHおよび α -TOHの低下は、過酸化水素(H_2O_2)や脂質ペルオキシラジカル(ROO^{\cdot})などのフリーラジカルをscavengeするためにGSH、 α -TOHが消費された結果である可能性が考えられる。あるいは、AD患者ではもともと脳内の抗酸化機能の低下があり、抗酸化物質であるGSHや α -TOH濃度が減少している可能性も考えられる。いずれにせよGSH、 α -TOHの低下はヒドロキシルラジカル(OH^{\cdot})やペルオキシニトライトによる酸化障害をより一層増強させる結果となる。

5. おわりに

今回の髄液中での検討から、ADの脳内で酸化的ストレスとその防御機構のバランスに破綻が生じ、フリーラジカルの産生が増加している可能

性が示唆された。ADとフリーラジカルの研究はまだ十分とはいえない。今後、ADの成因のみならず治療に関する面からの研究の進歩に期待したい。

文 献

- 1) Tohgi H, Abe T, Yamazaki K, Murata T, Ishizaki E, Isobe C : Increase in oxidized NO products and reduction in oxidized glutathione in cerebrospinal fluid from patients with sporadic form of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 260 : 204-206, 1999
- 2) Tohgi H, Abe T, Yamazaki K, Murata T, Ishizaki E, Isobe C : Alterations of 3-nitrotyrosine concentration in the cerebrospinal fluid during aging and in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 269 : 52-54, 1999
- 3) Tohgi H, Abe T, Nakanishi M, Hamato F, Sasaki K, Takahashi S : Concentrations of α -tocopherol and its quinone derivative in cerebrospinal fluid from patients with vascular dementia of the Binswanger type and Alzheimer type dementia. *Neurosci Lett* 174 : 73-76, 1994
- 4) Hyman BT, Marzloff K, Julia J, Wenniger JJ, Dawson TM, Brecht DS, et al : Relative sparing of nitric oxide synthase-containing neurons in the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 32 : 818-820, 1992
- 5) Benzing WC, Mufson EJ : Increased number of NADPH-d-positive neurons within the substantia innominata in Alzheimer's disease. *Brain Res* 30 : 351-355, 1995
- 6) Su JH, Deng G, Cotman CW : Neuronal DNA damage precedes tangle formation and is associated with up-regulation of nitrotyrosine in Alzheimer's disease brain. *Brain Res* 774 : 193-199, 1997
- 7) Smith MA, Harris PLR, Sayre LM, Beckman JS, Perry G : Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's diseases. *J Neurosci* 17 : 2653-2657, 1997
- 8) Hensley K, Maidt ML, Yu Z, Markesbery WR, Floyd RA : Electrochemical analysis of protein nitrotyrosine and dityrosine in the Alzheimer brain indicates region-specific accumulation. *J Neurosci* 18 : 8126-8132, 1998
- 9) Eiserich JP, Estevez AG, Bamberg TV, Ye YZ, Chumley PH, Beckman JS, et al : Microtubule dysfunction by posttranslational nitrotyrosination of α -tubulin : a nitric oxide-dependent mechanism of cellular injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 6365-6370, 1999
- 10) 小林一成, 加藤伸勝, 小坂憲司 : アルツハイマー型痴呆脳における脂質炭素ラジカルおよび α -トコフェロールの変化. *精神薬療基金研究年報* 19 : 28-33, 1998
- 11) 牧野 裕, 小林一成, 加藤伸勝, 植村富彦, 小坂憲司 : アルツハイマー型痴呆脳におけるグルタチオン酸化型, 還元型の変化. *精神薬療基金研究年報* 20 : 29-34, 1989
- 12) Jeandel C, Dubois FN, Nabet-Belleville F, Denin F, Guny G : Lipid peroxydation and free radical scavengers in Alzheimer's disease. *Gerontology* 35 : 275-282, 1989

アルツハイマー病とCOX-2

Role of COX-2 in Pathogenesis of Alzheimer's Disease

慶應義塾大学医学部神経内科

野川 茂*

1. はじめに

アルツハイマー病(AD)は、大脳皮質連合野、辺縁系における神経細胞の変性・脱落、グリオース、ならびに老人斑(SP)および神経原線維変化(NFT)の出現を病理学的特徴とする痴呆性疾患である。ADの病因は、家族性ADの関連遺伝子が複数存在することなどから決して単一ではないと考えられるが、SPの主要成分であるアミロイドβ蛋白質(AB)やNFTの脳への蓄積が中心的な役割を演じているとする意見がある。その機序としてMcGeerら¹⁾は、これらの不溶性debrisが脳内での慢性的な炎症反応を惹起し、ミクログリアや補体系の活性化、サイトカインやフリー・ラジカルの産生などを介して神経細胞を死に至らしめ、それがさらに不溶性debrisの蓄積を生じ悪循環を招いて病態が進行するというautotoxic loop仮説を唱えている²⁾。

この慢性炎症説に関連して、近年、非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)がADの発症や進行を遅らせる可能性があるという疫学的報告が相次いでいる³⁾⁴⁾。NSAIDsのターゲットはプロスタグランジン(PG)産生の律速酵素cyclooxygenase(COX)であるが、COXには構成型のCOX-1と誘導型のCOX-2の2種類のアイソフォームが存在する。COX-2は通常、炎症細胞においてサイトカインなどの炎症前駆刺激によってのみ速やかに誘導されるが、脳では例外的に構成的に発現

し、学習や記憶、知覚の統合など中枢神経系における生理的な役割をも担っていることが明らかにされた⁵⁾⁶⁾。しかし、最近AD⁷⁾⁹⁾をはじめ、Down症候群⁷⁾、脳虚血¹⁰⁾¹¹⁾、多発性硬化症などのneuroinflammationが関与する種々の中枢神経疾患では、COX-2が病態と深く関わっていることも示唆されている¹²⁾。

そこで本研究では、まずNSAIDs服用がADの発症や病態の進展に対して抑制効果があるのかどうかを明らかにするため、NSAIDs服用者あるいはNSAIDsを多量に服用していることが多い慢性関節リウマチ(RA)患者におけるAD発症に関する疫学的調査をレビューした。次に、家族性AD患者剖検脳を用い、COX-2の発現部位および細胞を同定し、本症の病理学的特徴とされるSPおよびNFTとの関係を検討した。

2. 対象および方法

a. 疫学的検討

MEDLINEを用い、“Alzheimer disease”, “rheumatoid arthritis(あるいはarthritis)”および“NSAID(あるいはanalgesic)”をキーワードとしてADとRA、およびADとNSAIDsに関する疫学的報告を検索した。Case-control studyでは、対照者に対するAD患者におけるRA罹患あるいはNSAIDs服用のオッズ比(OR)を、また、population-based studyでは、RA患者あるいはNSAIDs

* Shigeru NOGAWA, M.D.: Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Tokyo.
2000年7月29日、第14回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

服用者におけるAD罹患率の一般人口に対するORを検討した。

b. 免疫組織学的検討

優性遺伝歴を有する家族性AD兄妹例(山形県出身)の剖検脳を用いた。以下に簡単にこれらの兄妹例の病歴を記載する。なお、本家系は症例2のその後の遺伝子検索により、presenilin 1 (PS1)のG217D点変異が認められることが明らかにされている(Takao M, et al : Acta Neuropathol 104 : 155-170, 2002)。

症例1 : H.M.(兄, 47歳時死亡, A1510)

43歳頃から痙性歩行, 亀背が出現。川崎市立井田病院に入院し, 動作緩慢, 知能低下, CT上脳萎縮を指摘された。44歳時, 失見当識, 計算力低下が出現し, 長谷川式簡易痴呆スケール11.5点。46歳時には自分の名前が書けなくなり, 前頭葉症状, 仮性球麻痺による流涎, 嚥下困難, 錐体路徴候, 筋強剛, 両上肢屈曲, 尿失禁を認めた。47歳時, 無言となり, 肺炎を合併し死亡。

症例2 : E.T.(妹, 50歳時死亡, A2090)

37歳時から前傾歩行, 痴呆が出現。42歳, 時川崎市立井田病院に入院し, 動作緩慢, 手指振戦, 筋強剛, 失見当識, 計算力低下, 尿失禁を認め, 長谷川式簡易痴呆スケール2点。45歳時には眼球上転障害を認め, 自分の名前が言えなくなり, 両上肢屈曲位となる。47歳時, 前頭葉症状増強, 口唇傾向, 無言となる。49歳時, 錐体路徴候, 下肢痙性麻痺, 頸部ジストニアが出現。50歳時, 全身衰弱のため死亡。

これらのホルマリン固定剖検脳をパラフィン包埋後, 薄切片とした。脱パラフィン後, 抗ヒトCOX-2モノクローナル抗体(1:200, Cayman Chemical, USA)およびAvidin-Biotin複合体(ABC)反応キット(Vector)を用い, diaminobenzidine tetrahydrochloride(DAB)発色による免疫組織染色を行い, 前頭葉・側頭葉・後頭葉皮質および白質, 海馬, 扁桃体などの脳内各部位において, COX-2陽性細胞の分布, 発現細胞, および

その数を検討した。また, 隣接切片において, 抗ヒト β アミロイド蛋白($A\beta_{42}$)ポリクローナル抗体(1:200-500, IBL, Japan)および抗ヒトタウ蛋白モノクローナル抗体(1:200-500, Sigma, USA)を用い, ADの病理的特徴とされる老人斑(SP)および神経原線維変化(NFT)とCOX-2陽性細胞の関係を検討した。なお, $A\beta_{42}$ 染色では脱パラフィン後, ギ酸処理を行った。

3. 結 果

a. 疫学的検討

(1)慢性関節リウマチとアルツハイマー病

RA(あるいは関節炎)とADに関する疫学的報告を表1にまとめた。AD患者および対照者におけるcase-control studyとしては, 1984年のHeymanら¹³⁾の報告以来10件の報告がある。1989年イギリスのJenkinsonら¹⁵⁾は96例のAD病患者を検討し, ADとRAの発症には負の相関(OR 0.17)があることから, 遺伝学的な要因が関与する可能性を指摘した。また, Broeら¹⁶⁾によりオーストラリアで行われた各170例を対象とした比較的大きなスタディでも同様の結果が得られたが, Gravesら¹⁷⁾による検討ではAD患者と対照でRAの合併率に差がみられなかった。しかし, その後施行された中国²⁰⁾, カナダ²²⁾, アメリカ²¹⁾²⁴⁾, オランダ²⁵⁾における比較的大規模なスタディでは, いずれもAD患者ではRAの合併が少ないという結果が得られた。

また, 一般人口を対象としたpopulation-based studyとしては, 1990年のMcGeerら¹⁸⁾のカナダおよびアメリカでの大規模な横断的調査で, 65歳以上の関節炎患者7,490例のうちADを合併したのは29例(0.4%以下)であり, 65歳以上の一般人口のAD発症率(約2.5%)よりも有意に低かった。しかし, Beardら¹⁹⁾は, 521例の関節炎患者の追跡調査で23例(4.4%)にADの発症がみられたとし, McGeerらの結論に反論した。その後フィンランドで行われた関節炎患者の検討²³⁾では, McGeerら¹⁸⁾のデータを支持する結果が報告されている。

(2)非ステロイド系抗炎症剤とアルツハイマー病 NSAIDs(あるいは鎮痛剤)服用とADに関する

表 1 慢性関節リウマチ(あるいは関節炎)とアルツハイマー病

著者(年)	国	研究方法	症例数	オッズ比(抑制効果)
Heyman A, et al. (1984) ¹³⁾	アメリカ	CCS	AD 16/40 : 対照 29/80	1.19(+)
French LR, et al. (1985) ¹⁴⁾	アメリカ	CCS	AD ?/78 : 対照 ?/76	0.62*(+)
Jenkinson ML, et al. (1989) ¹⁵⁾	イギリス	CCS	AD 2/96 : 対照 12/92	0.14 (+)
Broe GA, et al. (1990) ¹⁶⁾	オーストラリア	CCS	AD 92/170 : 対照 115/170	0.56*(+)
Graves AB, et al. (1990) ¹⁷⁾	アメリカ	CCS	AD 8/130 : 対照 5/130	1.18#(-)
McGeer PL, et al. (1990) ¹⁸⁾	アメリカ, カナダ	PBS	AD 29 / RA 7490	0.14 (+)
Beard CM, et al. (1991) ¹⁹⁾	アメリカ	PBS	AD 23 / RA 521	(-)
Li G, et al. (1992) ²⁰⁾	中国	CCS	AD 4/70 : 対照 35/140	0.16*(+)
Breitner JCS, et al. (1994) ²¹⁾	アメリカ	CCS(双生児)	AD 7/50 : 対照 11/50	0.64*(+)
Canadian Study (1994) ²²⁾	カナダ	CCS	AD 104/201 : 対照 280/468	0.54#(+)
Mylykangas-Luosujarvi R, et al. (1994) ²³⁾	フィンランド	PBS	AD 2 / RA 1615	0.23 (+)
Breitner JCS, et al. (1995) ²⁴⁾	アメリカ	CCS	全体62/168	0.45 (H.R.) (+)
Scherder EJA, et al. (1997) ²⁵⁾	オランダ	CCS	AD 7/66 : 対照 27/70	0.19 (+)

AD : アルツハイマー病, CCS : case-control study, H.R. : hazard ratio, PBS : population-based study, RA : 慢性関節リウマチ. 症例数は, CCSではRA(関節炎)患者数/全症例数を示している. * オッズ比はmatched pair analysisに基づいて計算. # オッズ比は年齢および性により修正.

表 2 非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)(あるいは鎮痛剤)とアルツハイマー病

著者(年)	国	研究方法	症例数	オッズ比(抑制効果)
Heyman, et al. (1984) ¹³⁾	アメリカ	CCS	AD 6/40 : 対照 10/80	1.24 (-)
Amaducci LA, et al. (1986) ²⁶⁾	イタリア	CCS	AD 29/116 : 対照 24/116	1.21* (-)
Broe GA, et al. (1990) ¹⁶⁾	オーストラリア	CCS	AD 30/170 : 対照 42/170	0.71* (+)
Li G, et al. (1992) ²⁰⁾	中国	CCS	AD 1/68 : 対照 2/140	1.00* (-)
Rogers J, et al. (1993) ²⁷⁾	アメリカ	RCT	IM 14 : プラセボ 14	(+) (認知機能)
Breitner JCS, et al. (1994) ²¹⁾	アメリカ	CCS(双生児)	AD 3/50 : 対照 6/50	0.50* (+)
Breitner JCS, et al. (1995) ²⁴⁾	アメリカ	CCS	全体 25/151	0.19 (H.R.) (+)
Lucca U, et al. (1994) ²⁸⁾	イタリア	CCS	AD 1/195 : 対照 271/1254	0.02 (+)
Canadian study (1994) ²²⁾	カナダ	CCS	AD 61/224 : 対照 205/529	0.55# (+)
Andersen K, et al. (1995) ²⁹⁾	オランダ	PBS	AD 5/NSAIDs 365	0.38 (0.54#) (+)
Rich JB, et al. (1995) ³⁰⁾	アメリカ	PBS	NSAIDs 32 : n.u. 177	(+) (認知機能)
Doraiswamy, et al. (1996) ³¹⁾	アメリカ	PBS	NSAIDs 205 : n.u. 239	(+) (認知機能)
Scherder EJA, et al. (1997) ²⁵⁾	オランダ	CCS	AD 4/66 : 対照 13/70	0.28 (+)
Stewart, et al. (1997) ³²⁾	アメリカ	Cohort	全症例数1686	0.40 (>2年) (+)
In't Veld BA, et al. (1998) ³³⁾	オランダ	CCS	AD 4/74 : 対照 24/232	0.74 (>6ヶ月) (-)
Scharf S, et al. (1999) ²³⁴⁾	オーストラリア	RCT	D/M 12 : プラセボ 14	(-) (認知機能)
Anthony JC, et al. (2000) ⁴⁾	アメリカ	PBS	NSAIDs 626 : n.u. 1719	0.43#

AD : アルツハイマー病, CCS : case-control study, D/M : ジクロフェナックおよびミソプロストール服用群, H.R. : hazard ratio, IM : インドメタシン服用群, NSAIDs : NSAIDs 服用群, n.u. : NSAIDs非服用群, PBS : population-based study, RCT : 無作為化比較試験. 症例数は, CCSではNSAIDs(鎮痛薬)服用者数/全症例数を, PBS, RCTではAD患者数を示している. * オッズ比はmatched pair analysisに基づいて計算. # オッズ比は年齢および性により修正.

疫学的報告を表 2 にまとめた。Case-control studyとしてはこれまで 9 件(1 件のcohort study³²⁾を含む), population-based studyとしてはこれまで 4 件の報告がある。1994年Breitnerら²¹⁾は, 片方がADである50組の双生児について検索したところ, もう片方の発症を遅延させる因子としてステロイドまたはNSAIDsの長期服用

を抽出した。その後, 比較的大規模なカナダでのcase-control study(Canadian Study)²²⁾やオランダのpopulation-basedの横断的検討(Rotterdam Study)²⁹⁾でも, NSAIDs服用によるAD発症抑制効果が示唆された。1997年Stewartら³²⁾は加齢についての大規模なprospective study (Baltimore Longitudinal Study of Aging)を行い, NSAIDsを

2年以上服用した群の相対危険率RR(0.40)は、使用が2年に満たない群(0.65)に比し小さく、NSAIDsの服用が長いほどAD発症抑制効果がある可能性を示唆した。しかし、アスピリンでは長期使用によるRRの減少は認められず、抗炎症作用のないアセトアミノフェンでは明らかな効果は認められなかった。最近、アメリカのAnthonyら⁴¹⁾もNSAIDs(OR 0.43)あるいはアスピリン(OR 0.50)の服用によるAD発症抑制効果を報告しているが、併用されることの多いH₂ブロッカー単独(OR 0.42)でもAD発症抑制効果が認められており、今後、H₂ブロッカーが実際にAD予防に有用なのかどうかも含めて検討する必要がある。

NSAIDsとAD患者の認知機能に関する疫学的検討では、1993年アメリカのRogersら²⁷⁾が、各14名のAD患者に二重盲検法でインドメタシン(100~150mg)とプラセボを6カ月間投与してその効果を比較している。その結果、プラセボ投与群では高次脳機能が8.4%低下したのに対し、消化器系の副作用を認めず長期服用が可能であったインドメタシン投与群では1.3%の改善が認められた。また、Richら³⁰⁾は210名のAD患者に横断的な高次脳機能に関する調査を行ったところ、NSAIDs服用群(32例)では非服用群(177例)に比し痴呆の進行が遅延した。また、その後Doraiswamyら³¹⁾も同様な報告を行っている。1999年オーストラリアのScharfら³⁴⁾は、ジクロフェナックと消化器薬であるミソプロストールあるいはプラセボを二重盲検法で計41名のAD患者に25週間投与し認知機能の変化を検討したが、有意差は認められなかった。

b. 免疫組織学的検討

本AD兄妹例の剖検脳では、抗A β_{42} 抗体で染色されるSP(図1-B)は大脳皮質全層にわたり広汎に存在し、その間隙にCOX-2陽性細胞が認められた。強拡大像ではCOX-2陽性細胞は、神経細胞および小型円形のミクログリア様細胞であった(図1-A)。このうち、COX-2陽性神経細胞は大脳皮質第2,3層に多く存在し、深層に多く認められたタウ染色強陽性の蓄積物(図1-C)の分布とは必ずしも一致しなかったが、その多くは

細胞体および軸索が萎縮、変形しており、Okara⁷⁾が指摘するようにNFTを有する可能性も示唆された。一方、COX-2陽性ミクログリア様円形細胞は、大脳皮質のみならず白質にも認められ、皮質ではSPを取り囲むように集簇する像も認められた(図1-A)。

脳内各部位における検討では、神経細胞の変性・脱落の著しい前頭葉・側頭葉皮質、海馬、扁桃体ではCOX-2陽性神経細胞数も減少していたが、後頭葉皮質ではCOX-2陽性神経細胞は比較的良好に保たれていた(表3)。一方、COX-2陽性ミクログリア様円形細胞数は皮質各部位で明らかな差は認められなかった。

4. 考 察

a. 疫学的検討

(1)慢性関節リウマチとアルツハイマー病

現在使用されている抗炎症剤としては、ステロイド剤、NSAIDs、免疫抑制剤などがあるが、RA患者ではこれらを大量に、しかも長期にわたって服用していることが多い。RAとADに関してこれまでに報告されている13件の疫学的調査のうち、10件でRAとADの発症に負の相関が認められた。また、このうち症例数が明らかな8件のcase-control studyのメタアナリシスを行い、ORを試算したところ0.549であった。このことは、RA患者ではADを合併する確率が約半分であることを示している。一方、Beardら¹⁹⁾のpopulation-based studyのように逆の結果となった報告もあるが、この検討では対照群におけるAD発症率が一般的な人口における発症率よりかなり高く、対照者の選択や診断基準の設定により異なった結果となる可能性も指摘されている。このように、RAとADの関係については、RA患者においてADの発症が少ないとする報告が多いが、HLAタイピングなどRAの発症にかかわる遺伝学的要因が関与している可能性も否定できず、今後の検討が必要である。

(2)NSAIDsとアルツハイマー病

NSAIDsとADに関する13件のcase-control study, cohort study, population-based studyのうち、10件の報告においてNSAIDsの服用がAD発

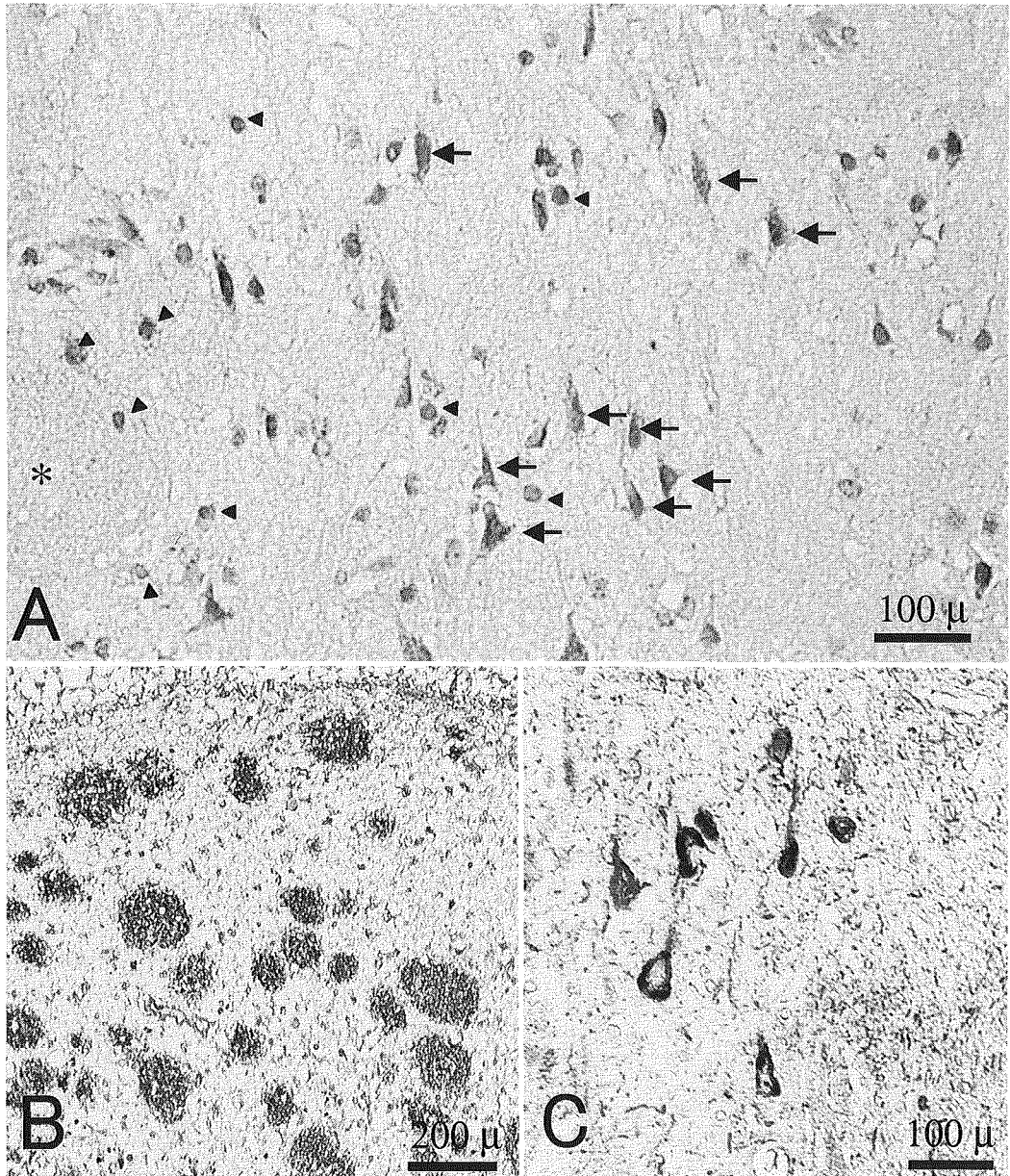


図1 アルツハイマー病脳側頭葉における免疫組織染色(A: COX-2染色, B: β アミロイド蛋白 $A\beta_{42}$ 染色, C: タウ染色)

- A: COX-2陽性細胞は神経細胞(矢印)および小型のミクログリア様円形細胞(矢頭)であった。COX-2陽性神経細胞は細胞体および軸索が萎縮・変形しているものが多かった。COX-2陽性ミクログリア様細胞は、大脳皮質および白質に広範に認められ、SP(*)を取り囲むように集積する像も認められた。
- B: 抗 $A\beta_{42}$ 抗体で染色されるSPは大脳皮質全層にわたり広汎に存在していたが、COX-2陽性細胞はその間隙に存在した。
- C: タウ染色強陽性のNFTは大脳皮質深層に多く認められたが、淡く染色されるneuritic plaqueは全層にわたり認められた。COX-2陽性神経細胞は大脳皮質浅層に多く存在し、その分布は必ずしもNFTと一致しなかった。

症の抑制因子となっていた。また、このうち症例数が明らかな9件のcase-control studyのメタ

アナリシスを行ったところ、ORは0.551であった。さらに、NSAIDsを服用しているAD患者の

表3 COX-2陽性細胞の脳内分布

部位	神経細胞	ミクログリア様 円形細胞
大脳皮質		
前頭葉	(+)	(+)
側頭葉	(+)	(+)~(++)
後頭葉	(+)~(++)	(+)
大脳白質		
前頭葉		(+)
側頭葉		(+)
後頭葉		(+)
前脳基底部	(±)	(+)
海馬	(+)~(++)	(+)
扁桃体	(+)	(+)~(++)
視床	(±)	(+)
中脳	(±)	(+)

方が認知機能が上回っているとする報告も2件みられた。McGeerら³⁾も、1995年までの世界9カ国から発表された17件のADに関する疫学的調査、すなわち10件のcase-control studyと7件のpopulation-based studyについてメタアナリシスを行い、ADの危険抑制因子について検討した。その結果、抗炎症剤、特にNSAIDs(OR 0.496)、ステロイド(OR 0.656)の使用、および関節炎、特にRAの罹患(OR 0.556)がADの危険を有意に減少させたという。

このような結果をまとめると、NSAIDsの投与はADの発症や進行を抑制する可能性があり、魅力的な治療薬の候補のひとつと考えられる。しかし、これらの疫学的報告はそのほとんどが横断的研究でevidenceとしてのランクは低いものであり、間接的にNSAIDsの効果を示しているにすぎない。したがって、NSAIDsがADの発症や進展の抑制に真に有効かどうかを判定する根拠としては弱いといわざるをえない。一方、信頼度が高いと考えられる二重盲検無作為化比較試験(double blind randomized controlled trial)としては、Rogersら²⁷⁾のインドメタシンについての検討、あるいはScharfら³⁴⁾のジクロフェナックについての検討の2件があるにすぎず、しかも有効性が示されたのは前者のみである。これらはいずれも小規模で短期間の検討であり、今後は、NSAIDsのAD抑制効果を直接的に証明するためには、もっと大規模でかつ投与観察期間の

長い二重盲検比較試験を行う必要があると考えられる。

b. 免疫組織学的検討

本研究では、家族性アルツハイマー病の兄妹例において、神経細胞の変性・脱落およびSPが認められる大脳皮質、海馬、扁桃体などでCOX-2陽性神経細胞が認められた。1996年Changら³⁵⁾は、*in situ hybridization*を用い、AD脳ではCOX-2 mRNAの発現が減少していることを示した。また、Lukiwら³⁶⁾はADの個々の症例によってCOX-2 mRNAの発現はまちまちであることを報告している。しかし、末期のAD症例では多くの神経細胞は既に死滅しており、いわば“燃え尽きた”状態をみている可能性がある。また、剖検脳におけるmRNAの検出は、死後変化の影響が無視できないと考えられる。また、Okaら⁷⁾はアルツハイマー型痴呆あるいはDown症候群では、NFTが認められる神経細胞体や傷害を受けた軸索においてCOX-2が陽性となることを示した。本研究でも、COX-2陽性神経細胞の分布はNFTの分布とは完全には一致しなかったが、COX-2陽性神経細胞は萎縮・変形しているものが多くNFTを有する細胞である可能性が高い。

最近、SPの主成分であるが、Aβ蛋白が神経細胞におけるCOX-2を誘導するとする報告がなされている。Hoら³⁷⁾は、ADでは海馬CA1-4領域神経細胞でSPの数に比例してCOX-2免疫活性が上昇することを報告した。また、Pasinettiら⁹⁾は、大脳皮質神経細胞におけるCOX-2タンパク発現はAD患者で上昇しており、しかもSPの数に比例するとした。さらに興味あることに、SPの主要成分であるAβを神経芽細胞腫培養細胞に投与するとCOX-2の発現が増強すると報告した。一方、逆にCOX-2により産生されるPGE₂がAPP遺伝子の発現を増強するとする報告³⁸⁾もみられる。したがって、これらの細胞におけるCOX-2の発現はPGE₂を介してさらなるSPの蓄積につながる可能性がある。

また、本研究ではCOX-2陽性ミクログリア様円形細胞が、大脳の広汎な部位、特に大脳皮質SP周囲や大脳白質に認められた。NSAIDsを慢

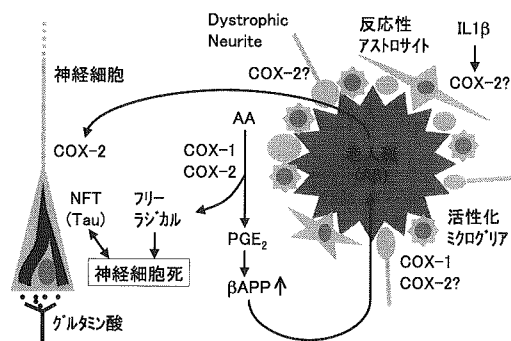


図2 脳内不溶性蓄積物とCOX-2によるアルツハイマー病の病態機序

性的に服用していたAD患者の脳では、服用していなかった患者の脳に比し活性化ミクログリアが約1/3に低下していたとする報告がある³⁹⁾。また、ADの脳内ではIL-1やIL-6が産生されていることが知られているが、培養アストロサイトではIL-1βによってCOX-2の発現が増加することから、これらの炎症性サイトカインがアストロサイトにおけるCOX-2を誘導していると考えられる⁴⁰⁾。このように活性化されたミクログリアあるいはアストロサイトがCOX-2を発現し、ADの進展に関与している可能性があり、今後、本研究でみられた小型円形細胞の同定が必要である。

正常脳では、神経細胞におけるCOX-2は興奮性アミノ酸を介するシナプスの活動性を反映し、学習、記憶、知覚の入力および統合などに関与している⁵¹⁾。しかし、AD脳においては、COX-2の発現は神経細胞死、NFTの形成およびSPの蓄積に関与している可能性がある。すなわち、SPやNFTなどの不溶性蓄積物による脳内の慢性炎症が神経細胞やグリア系細胞内のCOX-2を誘導し、それによりフリー・ラジカルやPGE₂が産生されて新たなSPやNFTの蓄積が生じるといふMcGeerらのautotoxic loop仮説¹⁾のような悪循環が生じていることが推察される(図2)。

5. 結 語

これまでの疫学的検討により、NSAIDsがADの発症あるいは進展を抑制する可能性が間接的に示されている。しかし、今後それを直接的に

証明するためには、大規模な長期にわたる二重盲検比較試験を施行する必要がある。また、本研究を含む最近の生化学的な研究成果から、ADではおそらくSPおよびNFTなどの蓄積物により神経細胞やグリア系細胞に発現したCOX-2が病態に深く関わっている可能性がある。最近市販された選択的COX-2阻害薬は、胃潰瘍や腎機能障害などの副作用が少なく、長期服用時のコンプライアンスは良好であることから、ADの治療薬としての期待が持たれている。しかし、脳内神経細胞では例外的にCOX-2も構成的に発現しており、シナプスの可塑性など重要な中枢神経機能を担っていることが明らかにされている。したがって、選択的COX-2阻害薬をAD治療薬として用いるためには、今後、COX-2の脳内での生理的あるいは病的機能について基礎的研究を積み重ねてゆく必要がある。

文 献

- 1) McGeer PL, McGeer EG: The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev* 21 : 195-218, 1995
- 2) 秋山治彦: アルツハイマー病の抗炎症治療とその背景—カルシウムはどう関与するか—. *Clinical Calcium* 5 : 1311-1315, 1995
- 3) McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG: Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 47 : 425-432, 1996
- 4) Anthony JC, Breitner JC, Zandi PP, et al: Reduced prevalence of AD in users of NSAIDs and H₂ receptor antagonists: the cache county study. *Neurology* 54 : 2066-2071, 2000
- 5) Kaufmann WE, Andreasson KI, Isakson PC, et al: Cyclooxygenases and the central nervous system. *Prostaglandins* 54 : 601-624, 1997
- 6) 野川 茂: 中枢神経生理とCOX-2. 室田誠逸, 山本尚三(編): 脂質メディエーターとしてのエイコサノイド(現代化学増刊, 東京, 東京化学同人, 2000, pp 57-63

- 7) Oka A, Takashima S: Induction of cyclo-oxygenase 2 in brains of patients with Down's syndrome and dementia of Alzheimer type: specific localization in affected neurons and axons. *Neuroreport* 8 : 1161-1164, 1997
- 8) Ho L, Osaka H, Aisen PS, et al: Induction of cyclooxygenase (COX)-2 but not COX-1 gene expression in apoptotic cell death. *J Neuroimmunol* 89 : 142-149, 1998
- 9) Pasinetti GM, Aisen PS: Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of Alzheimer's disease brain. *Neuroscience* 87 : 319-324, 1998
- 10) Nogawa S, Zhang F, Ross E, et al: Cyclo-oxygenase-2 gene expression in neurons contributes to ischemic brain damage. *J Neurosci* 17 : 2746-2755, 1997
- 11) 野川 茂 : 虚血とCOX-2. *脳と循環* 4 : 71-78, 1999
- 12) O'Banion MK: Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology. *Crit Rev Neurobiol* 13 : 45-82, 1999
- 13) Heyman A, Wilkinson WE, Stafford JA, et al: Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. *Ann Neurol* 15 : 335-341, 1984
- 14) French LR, Schuman LM, Mortimer JA, et al: A case-control study of dementia of the Alzheimer type. *Am J Epidemiol* 121 : 414-421, 1985
- 15) Jenkinson ML, Bliss MR, Brain AT, et al: Rheumatoid arthritis and senile dementia of the Alzheimer's type. *Br J Rheumatol* 28 : 86-88, 1989
- 16) Broe GA, Henderson AS, Creasey H, et al: A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 40 : 1698-1707, 1990
- 17) Graves AB, White E, Koepsell TD, et al: A case-control study of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 28 : 766-774, 1990
- 18) McGeer PL, McGeer E, Rogers J, et al: Anti-inflammatory drugs and Alzheimer disease. *Lancet* 335 : 1037, 1990
- 19) Beard CM, Kokman E, Kurland LT: Rheumatoid arthritis and susceptibility to Alzheimer's disease. *Lancet* 337 : 1426, 1991
- 20) Li G, Shen YC, Li YT, et al: A case-control study of Alzheimer's disease in China. *Neurology* 42 : 1481-1488, 1992
- 21) Breitner JC, Gau BA, Welsh KA, et al: Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: initial results of a co-twin control study. *Neurology* 44 : 227-232, 1994
- 22) The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* 44 : 2073-2080, 1994
- 23) Myllykangas-Luosujarvi R, Isomaki H: Alzheimer's disease and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 33 : 501-502, 1994
- 24) Breitner JC, Welsh KA, Helms MJ, et al: Delayed onset of Alzheimer's disease with nonsteroidal anti-inflammatory and histamine H₂ blocking drugs. *Neurobiol Aging* 16 : 523-530, 1995
- 25) Scherder EJ, Bouma A: Is decreased use of analgesics in Alzheimer disease due to a change in the affective component of pain? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11 : 171-174, 1997
- 26) Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA, et al: Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease : a case control study of an Italian population. *Neurology* 36 : 922-931, 1986
- 27) Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, et al: Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 43 : 1609-1611, 1993
- 28) Lucca U, Tettamanti M, Forloni G, et al: Nonsteroidal antiinflammatory drug use in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 36 : 854-856, 1994
- 29) Andersen K, Launer LJ, Ott A, et al: Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology* 45 : 1441-1445, 1995
- 30) Rich JB, Rasmusson DX, Folstein MF, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease. *Neurology* 45 : 51-55, 1995
- 31) Doraiswamy PM, Krishen A, Stallone F, et al: NSAIDs and cognition in Alzheimer's disease. *Neurology* 46 : 1194, 1996

- 32) Stewart WF, Kawas C, Corrada M, et al : Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 48 : 626-632, 1997
- 33) in 't Veld BA, Launer LJ, Hoes AW, et al: NSAIDs and incident Alzheimer's disease. The Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 19 : 607-611, 1998
- 34) Scharf S, Mander A, Ugoni A, et al: A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 53 : 197-201, 1999
- 35) Chang JW, Coleman PD, O'Banion MK: Prostaglandin G/H synthase-2 (cyclooxygenase-2) mRNA expression is decreased in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 17 : 801-808, 1996
- 36) Lukiw WJ, Bazan NG: Cyclooxygenase 2 RNA message abundance, stability, and hypervariability in sporadic Alzheimer neocortex. *J Neurosci Res* 50 : 937-945, 1997
- 37) Ho L, Pieroni C, Winger D, et al: Regional distribution of cyclooxygenase-2 in the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 57 : 295-303, 1999
- 38) Lee RKK, Knapp S, Wurtman RJ: Prostaglandin E2 stimulates amyloid precursor protein gene expression : inhibition by immunosuppressants. *J Neurosci* 19:940-947, 1999
- 39) Mackenzie IR, Munoz DG: Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer-type pathology in aging. *Neurology* 50 : 986-990, 1998
- 40) O'Banion MK, Miller JC, Chang JW, et al: Interleukin-1 beta induces prostaglandin G/H synthase-2 (cyclooxygenase 2) in primary murine astrocyte cultures. *J Neurochem* 66 : 2532-2540, 1996

タウオパチーの細胞病理

Cell Model for Tauopathy

東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻
基礎神経医学講座神経病理学分野

山崎 恆夫^{*1)}

1. はじめに

近年、タウオパチーの一種である frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) の原因がタウ遺伝子の塩基置換であることが判明し、タウ遺伝子の異常そのものが神経細胞内へのタウ沈着と細胞死を生じさせるための必要十分条件になり得ることが明らかとなった¹⁾。その後、他のタウオパチーにおいてもタウ遺伝子の異常を検出すべく検索が行われたが、ほとんどはタウ遺伝子に異常が見つかっていない。したがって、FTDP-17をタウ遺伝子異常そのものによる一次性タウオパチーとすれば、それ以外のタウオパチーは原因は異なるものの共通の変性過程を歩む二次性タウオパチーと捉えることができよう。もしこの仮定が正しいとすれば、FTDP-17の発症機構を明らかにすることによって、二次性タウオパチーで生じている神経細胞死のメカニズムを解明することができることになる。この意味でFTDP-17の発症メカニズムの解明はアルツハイマー病を含めたタウオパチー全体の研究にとってきわめて重要な意義をもっていることになる。

2. われわれの構築したモデル細胞系²⁾

われわれはタウのエクソン上の4つの変異、

G272V, P301L, V337M, R406Wを培養細胞株に強制発現した細胞モデルを開発することを試みた。Chinese hamster ovary cell (CHO細胞) を選択した。変異を導入する元となるcDNAは4リピート型のタウcDNAとし、 β アクチンプロモーターをもったプラスミドベクター (pCXN) に組み込んだ。上記の4つの変異以外に、野生型タウ (WT) ならびにベクターのみ (モック) を遺伝子導入した細胞株を作製し対照とした。

a. 通常の培養条件下ではタウの変異はなんらの異常も示さない

まず細胞の形態学的変化をみるために、得られた細胞株を通常の培養条件下で継代培養してみたが、すべての株になんらの形態異常も増殖異常も認められなかった。次に各変異株とWT株のタウと微小管の形態像を観察した。図1に示すようにタウを強制発現したCHO細胞はいずれも微小管に沿ってタウが存在しており、変異タウも微小管結合能を保持していることがわかった。変異株においてもチューブリンは重合して微小管のネットワークを形成しており、細胞はなんの形態異常も示さなかった。

b. R406W変異はタウのリン酸化に影響を与える

CHO細胞に発現させたタウをウエスタンブロッティングで検出するとタウは65kDa付近に3本

* Tsuneo YAMAZAKI, M.D.: Department of Neuropathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo.

(¹⁾ 現 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学)

2000年7月29日、第14回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

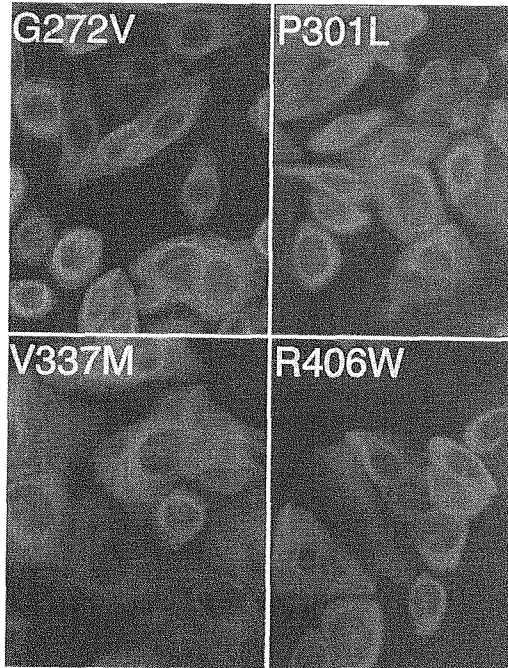


図1 Fixed with methanol(tau)

のバンドとなって認められる(図2)。バンドが複数個認められるのは、翻訳後にタウがリン酸化による修飾を受けるからで、移動度の遅い上部のバンドほどリン酸化の程度が高い。図2に示すようにほとんどの細胞株で、タウは上部の

バンドが濃く下部のバンドが薄い染色パターンを示すが、R406W株だけはこのパターンが逆転しており、上部より下部のバンドが濃く認識されている。すなわち、R406W株ではタウのリン酸化の程度がWTや他の変異タウより低くなっていることが予想される。そこで、リン酸化部位を特異的に認識する抗タウ抗体を用いてさらに検討を行った。406番目の置換部位に近いSer396とSer404のリン酸化を両方認識するPHF 1抗体ではR406Wタウはわずかに認識されるのみであつた。さらにSer396のリン酸化を特異的に認識するC5抗体ではほとんど認識されなかった。これらの結果はR406W変異ではSer396のリン酸化の程度が著しく低下していることを示している。

c. M期のリン酸化平衡状態がR406Wタウをリン酸化させる

低リン酸化状態のR406Wタウをリン酸化させる条件をさぐるため、脱リン酸化酵素の阻害剤であるオカダ酸を細胞に投与したところ、図3にみられるごとく、R406W株でもタウが過剰にリン酸化されることがわかった。一方、オカダ酸投与による細胞の形態変化を免疫細胞化学法によって観察すると、タウ陽性の細胞は皆一様に円形で小さく、いずれの細胞もヘキスト染色

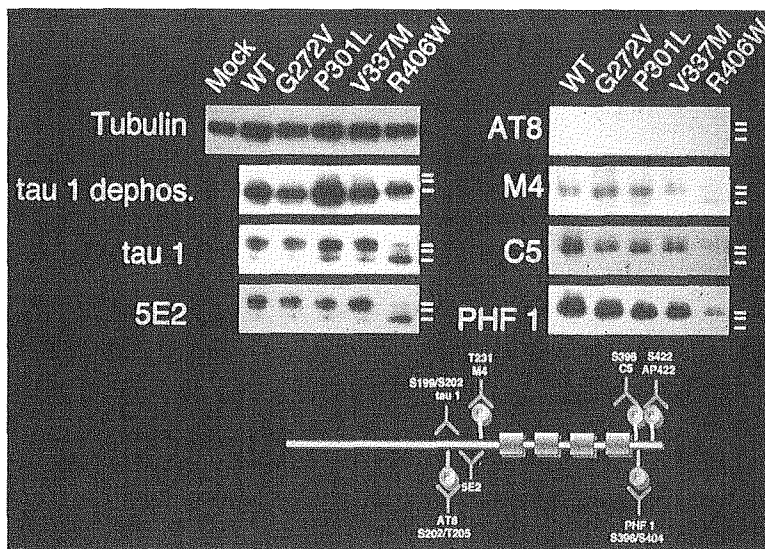


図2 Tubulin and tau in the stable transfectants

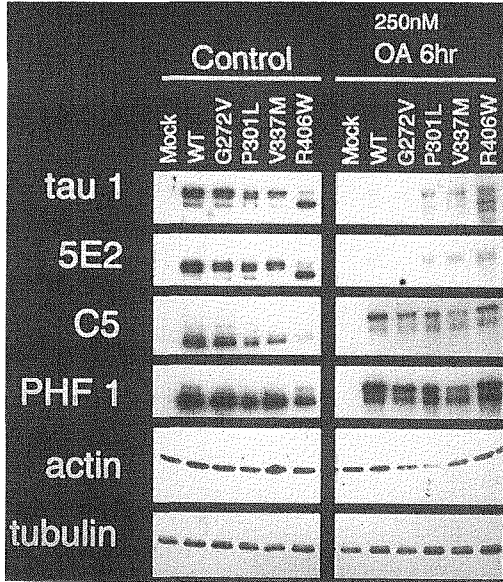


図3 Okadaic acid treatment of tau stable transfectants

によって染色体が明瞭に観察された。すなわちタウ陽性の細胞はいずれも分裂期の細胞であり、分裂期(M期)特異的なリン酸化平衡状態がR406Wタウを過リン酸化させたと考えられた。このことを確かめるために、ノコダゾールを投与して細胞周期をM期に強制的に停止させると、図4に示すごとく、やはりR406Wタウは過リン酸化された。これらの結果はタウの過剰リン酸化がM期に特異的なリン酸化平衡状態に依存する可能性を示しており、今後生体内、特に分裂を終了した神経細胞にも同様のリン酸化平衡状態が成立しうるのかどうか検討する必要があると思われる。

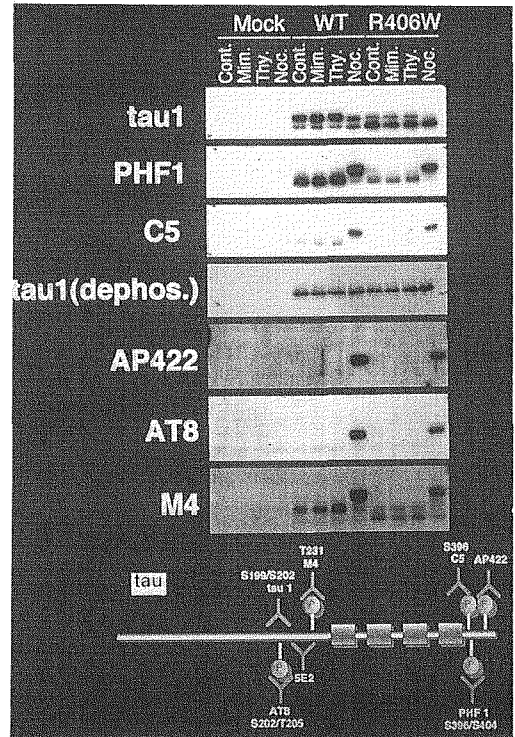


図4 Cell cycle-dependent tau phosphorylation

文 献

- 1) Goedert M, Crowther RA, Spillantini MG : Tau mutations cause frontotemporal dementias. *Neuron* 21 : 955-958, 1998
- 2) Matsumura N, Yamazaki T, Ihara Y : Stable expression in Chinese hamster ovary cells of mutated tau genes causing frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). *Am J Pathol* 154 : 1649-1656, 1999

ストレスと老化

Stress and Aging

国立療養所中部病院・長寿医療研究センター老化機構研究部

磯部 健一* (部長) 城川 哲也*

1. 緒 言

老化の仕組みに関し、さまざまな説が考えられているが、その中で現在多くの研究者の感心をひいているのが、酸化ストレス説である。われわれはストレスを広く捉え、それが、どのように細胞、個体に影響を与え、生体がそれに応じてどのように反応するかを研究することで、老化のメカニズムと予防の手立てにしようと考えている。さて、われわれの環境にはさまざまなストレスがあふれている。紫外線、放射線、熱、感

染、薬物、これらは直接細胞のDNA、蛋白質、脂質に傷害を与えるのみならず、ラジカルを産生させる。われわれは酸素を取り入れることでそれをエネルギーに換え生活しているが、その過程でラジカルが産生される(図1-A)。われわれの体は、これらのストレスに対し、防御機構を持っていることがわかってきた。ここでは、われわれの研究のうち、前半は環境ストレス、あるいはラジカルに対する、生体防御機構を老化防御の観点から紹介し、後半で脳のストレス

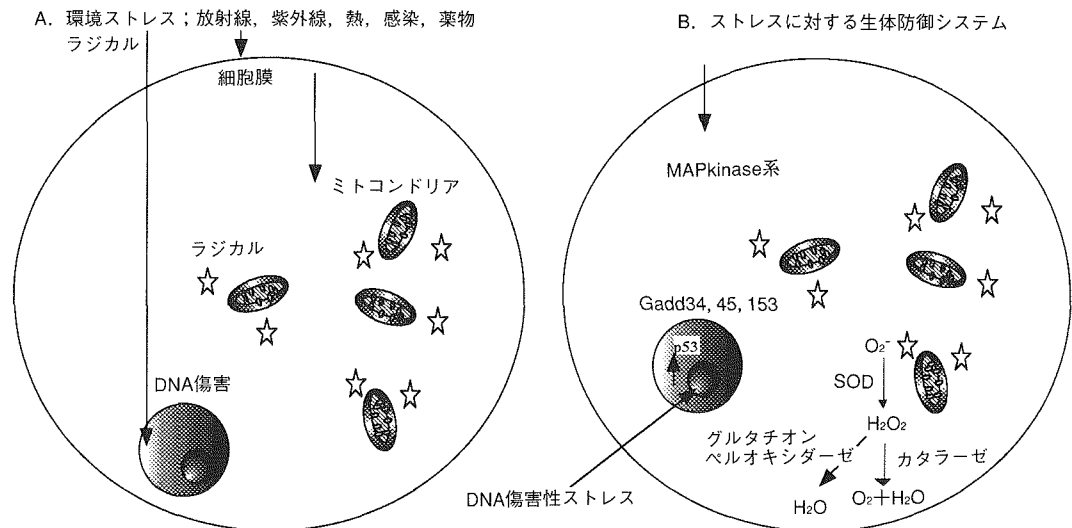


図1A: 環境ストレス(放射線, 紫外線, 熱, 感染, 薬物), ラジカルの細胞への作用
B: ストレスに対する生体防御システム

* Ken-ichi ISOBE, M.D. (Director) & Tetsuya SHIROKAWA, Ph.D.: Department of Basic Gerontology, National Institute for Longevity Sciences, Obu.

2000年7月29日, 第14回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

中枢青斑核より投射するノルアドレナリンニューロンの老化に伴う変化とその代償作用に関して述べる。

2. ストレス刺激と老化

紫外線、放射線、薬物などDNA傷害に対しては、われわれの体細胞ではp53が活性化され(リン酸化され)、p21WAF1を上昇させることで、細胞が休止期に停止し、この間にDNA修復酵素が働き、さまざまなDNAの傷を修復する。また、強く傷ついた細胞はアポトーシスの機構が働き排除される。p53蛋白が欠損すると免疫系は早期老化を示すことをわれわれは明らかにした¹⁾。また人では、DNA修復酵素欠損で早老症となる。ワーナー症候群の原因遺伝子がクローニングされ、DNA修復に関係することが示唆されているが、まだ、結論は出ていない。DNA傷害性刺激で誘導される蛋白のうちp53以外のものとして、Gadd34, Gadd45, Gadd153がある。このうち、Gadd45に関しては老化防止蛋白として機能することが示されたが、Gadd34, Gadd153の機能は不明である。われわれは、Gadd34の機能を検索する目的でこの蛋白と結合する蛋白をyeast two hybrid法で多数みつけ、ストレス防御蛋白としての機能の有無を検索中である。

ストレス刺激のうち、活性酸素は紫外線、放射線、感染、あるいは内部の代謝により産生され、DNA, 蛋白, 脂質を障害し、老化の原因としてもっとも注目されている。生体は活性酸素を消去する防御機構を持ち、その欠損は生存そのものに重大な影響を与える。消去酵素としてはスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼなどがある。SODのうちMn-SODはミトコンドリアに存在し、その発現は紫外線、放射線、感染など、ストレス刺激で誘導されることが知られてきている(図1-B)。ラジカルは微生物感染時に大量に発生するが、その時Mn-SOD遺伝子発現が誘導されること、他の免疫応答遺伝子発現と同様NFkBという転写因子が重要な役割をもつことをわれわれは明らかにした²⁾。

3. ストレス中枢と老化

精神的ストレスに対しては脳の青斑核が重要な役割を果たしている。脳幹にある青斑核は、ラットでは約1,500個のノルアドレナリン含有ニューロンからなる。青斑核ニューロンは、大脳・小脳・海馬・延髄など中枢の主な部位に軸索を投射しそれらの部位を支配する一方で、視覚・聴覚・痛覚・体性感覚など末梢からのあらゆる感覚入力を受容することが知られている。このような特徴から、青斑核ニューロンは脳で受容される感覚入力に応じて投射部位でのノルアドレナリン放出量を変化させることによって、標的細胞の興奮性を調節していると考えられている。事実、感覚刺激によって青斑核ニューロンは興奮し、その結果、動物は覚醒することが知られている。青斑核ニューロンのこうした働きから、青斑核は外界からの刺激によって意識レベルを変えたり、外界の刺激に“注意する”ことに重要な役割を果たしていると考えられている。こうした青斑核の働きに加えて、ストレス負荷の状況下で青斑核ニューロンの軸索投射に変化がみられることが報告されており、ストレス受容における青斑核の関与が強く示唆されている³⁾。

一方、青斑核投射の加齢変化についてはその詳細は明らかではなかった。われわれの形態学的な研究から、青斑核から前頭葉へのノルアドレナリン投射線維の加齢変化は、予想されるよりも早い時期に起こることが明らかになった。ノルアドレナリン軸索終末とパリコシティー(ノルアドレナリン軸索上の膨瘤でシナプス構造を含む)は9カ月齢と13カ月齢の間に有意に減少するが、13カ月齢と25カ月齢の間では減少はみられなかった(図2)。このことは、ラットの寿命(30カ月程度)を考えると、青斑核投射の加齢変化がかなり早い時期に起こることを示している。さらに最近われわれは、そうした加齢変化にひき続いて、青斑核ニューロンの軸索投射が可塑性を示す事実を見出した⁴⁾。前頭葉への投射は加齢に伴い減少する一方で、特定の時期(15~17カ月齢)に投射部位の軸索終末で分枝の増加を示唆する結果が得られた(図3)。海馬歯状回で

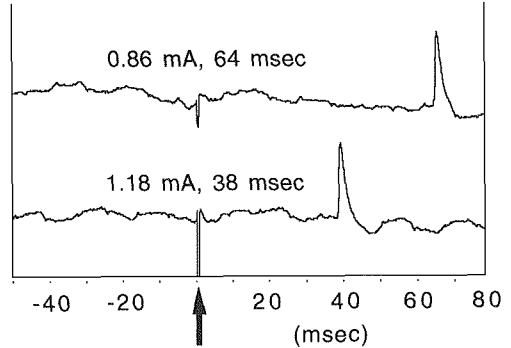
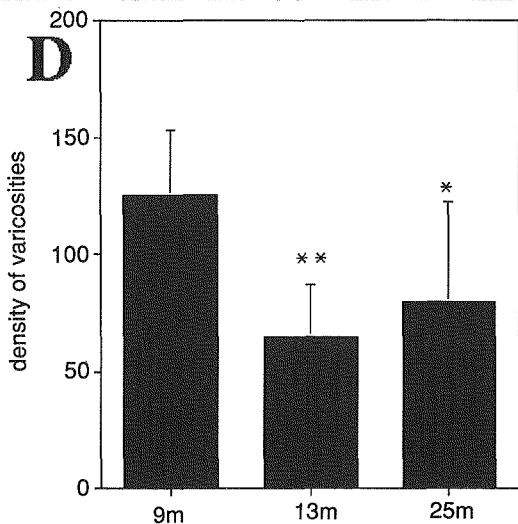
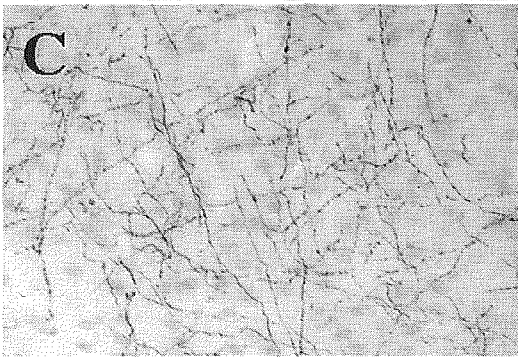
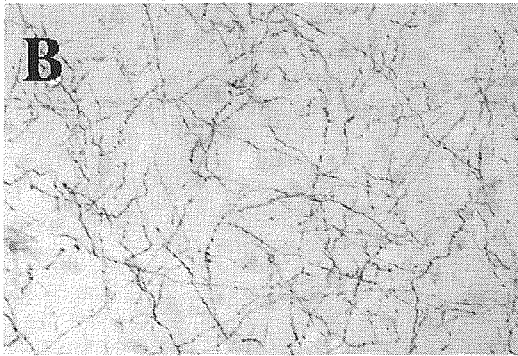
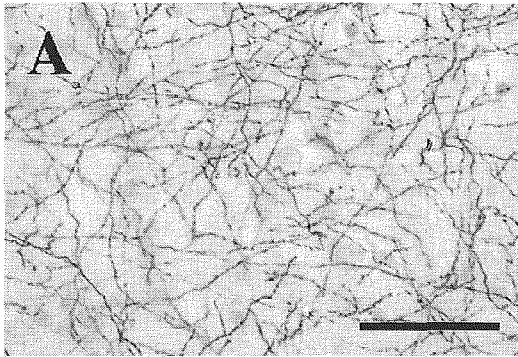


図3 軸索終末で分枝を起こしたことを示す青斑核ニューロンの反応

前頭葉に投射する青斑核ニューロンの軸索終末を閾値で電気刺激すると(矢印), 一定の潜時で応答がみられる(上トレース). ところが, 可塑性がみられるニューロンでは, 強い刺激に対して潜時がジャンプする(下トレース). この現象はmultiple antidromic responseと呼ばれ, 青斑核ニューロンが軸索終末で分枝を起こした結果と解釈されている.

も同様の加齢変化がみられた。これらの事実は, 脳の可塑性が老化脳でも維持され機能している可能性を示唆した。今後, これらの加齢変化とストレス応答との関連について検討してゆく予定である。

参考文献

- 1) Ohkusu-Tsukada K, Tsukada T, Isobe K : Accelerated development and aging of the immune system in p53-deficient mice. *J Immunol* 163 : 1966-1972, 1999
- 2) Maehara K, Hasegawa T, Xiaoh H, Takeuchi A, Abe R and Isobe K : Cooperative interaction of NF-kB- and C/EBP binding sites is necessary for manganese superoxide dismutase gene transcription mediated by lipopolysaccharide and interferon-g. *FEBS Lett* 449 : 115-119, 1999

図2 ラット前頭葉におけるノルアドレナリン線維の加齢変化

ノルアドレナリン合成酵素であるdopamine- β -hydroxylaseの免疫染色。9カ月齢(A), 13カ月齢(B), 25カ月齢(C)。9カ月齢と13カ月齢の間でノルアドレナリン線維の減少がみられ, バリコシティー密度の減少(D)によく一致する。(9 m vs. 13m, ** $p < 0.01$; 9 m vs. 25m, * $p < 0.05$). スケールは100 μ m.

- 3) Nakamura S, Sakaguchi T, Aoki F : Electrophysiological evidence for terminal sprouting of locus coeruleus neurons following repeated mild stress. *Neurosci Lett* 100 : 147-152, 1989
- 4) Ishida Y, Shirokawa T, Miyaishi O, Komatsu Y,

Isobe K : Age-dependent changes in projections from locus coeruleus to hippocampus dentate gyrus and frontal cortex. *Eur J Neurosci* 12 : 1263-1270, 2000

リガンド依存型転写因子による 神経細胞死抑制

Neuroprotective Therapy by Ligand-Dependent Transcription Factor

京都大学医学部附属病院神経内科

澤田 秀幸* 下濱 俊*

1. はじめに

アルツハイマー病などの神経変性疾患において脱落しつつあるニューロンでは、正常ニューロンとは異なるシグナル伝達が行なわれていると推定される。こうしたシグナル伝達には、ニューロン死の過程を伝達しているものが含まれていると考えられ、これを抑制することにより神経細胞死を抑制しうる可能性がある。

本研究では、ニューロン死の過程を伝達するシグナル経路として、JNK/AP-1カスケードに注目した。JNK(c-Jun N-terminal kinase)はMAPキナーゼファミリーのひとつで、酸化ストレスなど、外界からのストレス刺激などにより活性化され、c-Junをリン酸化する。c-Junはactivator protein-1(AP-1)と呼ばれる転写因子のひとつで、c-Fosなどととも核DNAのAP-1 consensus elementを認識し、遺伝子発現を調節しており、アポトーシス誘導に重要な役割を果たしている¹⁾²⁾ことから、変性ニューロンではJNK/AP-1カスケードが活性化されている可能性がある。

一方、アルツハイマー病での疫学的調査では、女性ホルモンであるエストロゲンが神経変性を抑制する可能性が示されている。エストロ

ゲン受容体(estrogen receptor: ER)には、従来より知られているER α に加えて、近年、前立腺よりクローニングされたER β がある³⁾、中枢神経のニューロンではER α に比べER β の発現が優勢であることが報告されている⁴⁾。ER β はリガンドであるestradiolと結合するとAP-1であるc-Junやc-Fosと結合しAP-1転写調節を抑制する⁵⁾。これらの点から、本研究では特に、ニューロンのER β がリガンド依存性転写因子として神経細胞死を抑制する可能性に着目した。

神経変性疾患の中でも、パーキンソン病におけるドーパミンニューロン死には、酸化ストレスが重要な役割を示すこと、また、中脳腹側でのERサブタイプはER β のみであることから、培養ラット中脳ドーパミンニューロンに対する神経細胞死についてER β がリガンド依存型転写因子として神経保護作用を呈するか否かについて検討を行った。

2. 方 法

胎仔ラット由来の中脳腹側神経細胞初代培養を用いて以下の実験を行った。酸化ストレスモデルとして、buthionine sulfoximine(BSO)およ

* Hideyuki SAWADA, M.D. & Shun SHIMOHAMA, M.D.: Department of Neurology, Kyoto University Hospital, Kyoto.

2000年7月29日、第14回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

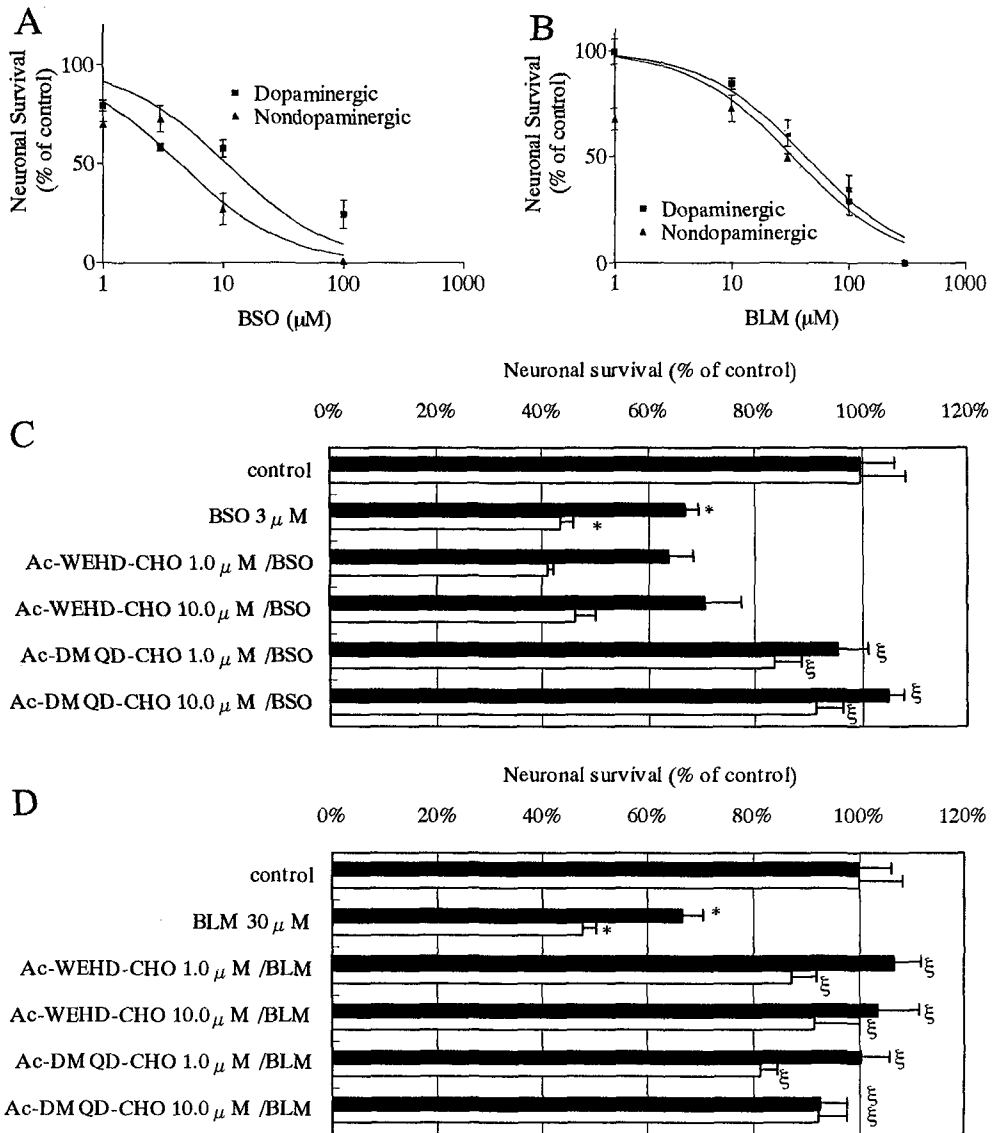


図 1 A : BSO投与量と神経生存率. 培養 8 日目に 1~100 μ MのBSOを24時間投与し, 72時間後に固定した. ドーパミンニューロン, 非ドーパミンニューロンともに濃度依存的に生存率が低下し, BSO毒性が示された.
 B : BLM投与量と神経生存率. 同様に, 1~100 μ MのBLMを投与したところ, 濃度依存的にドーパミンニューロン, 非ドーパミンニューロンともに生存率が低下し, BLM毒性が示された.
 C : BSO毒性に対するcaspase阻害薬の効果. BSO 3 μ Mは, 有意な神経毒性を呈した(* p <0.001). caspase-1阻害薬であるAc-WEHD-CHOはBSO毒性を拮抗しなかったが, caspase-3阻害薬であるAc-DMQD-CHOはBSO毒性を有意に拮抗した(ξp <0.001)(■はドーパミンニューロンの生存数を, □は非ドーパミンニューロンの生存数を示す). Dも同様.
 D : BLM毒性に対するcaspase阻害薬の効果. BLM 30 μ Mは有意な神経毒性を示し(* p <0.001), caspase-1阻害薬, caspase-3阻害薬ともにBLM毒性を拮抗した(ξp <0.001).

びbleomycin sulfate (BLM) 誘発神経細胞死を用いた。前者は γ -glutamylcysteine synthetase阻害

薬で, 細胞内グルタチオン枯渇をもたらし, 後者は, DNA結合ドメインと酸素ラジカル産生ド

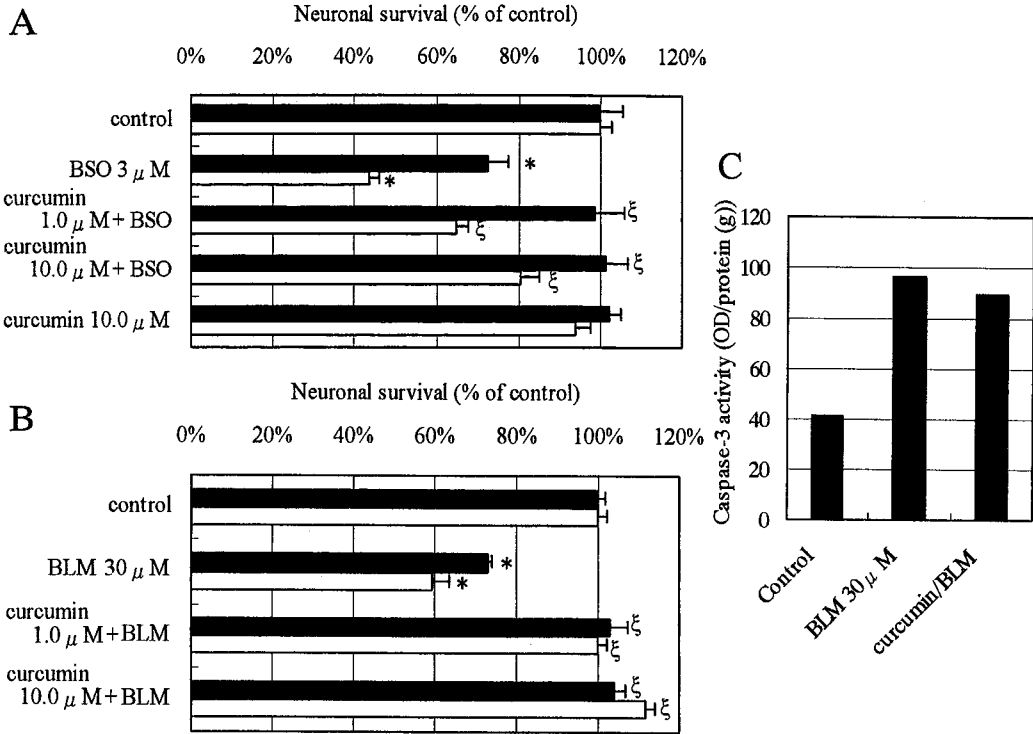


図2 BSO毒性, BLM毒性に対するcurcuminの効果

A, B: BSO毒性(A), BLM毒性(B)ともにJNK/AP-1阻害薬であるcurcuminによって毒性が有意に拮抗された(■はドーパミンニューロンの生存数を, □は非ドーパミンニューロンの生存数を示す)(* $p < 0.001$, controlとの比較. $\xi p < 0.001$, BSOあるいはBLM単独との比較).
 C: また, BLM投与によって, caspase-3活性は2倍以上に増大したが, curcuminはこれを抑制しなかった.

メインとを併せ持つ制ガン薬で, いずれも酸化ストレスをもたらす。これらの薬剤誘発神経細胞死はアポトーシスの特徴を備えている⁶⁾が, このアポトーシス誘発過程にJNK/AP-1カスケードが関与しているか否かを検討した。ついで, リガンドである17 β -estradiolが抗アポトーシス作用を持つか否かを検討した。

BSOおよびBLMは, 培養8日目に24時間投与し, その後72時間薬物含有しない培地で培養した後, 固定した。固定後, 抗tyrosine hydroxylase (TH)抗体および抗microtubule associated protein 2 (MAP2)抗体で免疫染色し, 単位面積当たりの細胞生存数を求めた。TH陽性細胞をドーパミンニューロン, MAP2陽性細胞を全ニューロンとして, 生存数の減少を神経毒性の指標とした。

17 β -estradiolはBSO, BLM投与前24時間から投

与し, BSO, BLMとも同時に添加し, BSO毒性, BLM毒性に対する影響を検討した。

3. 結果

a. BSOおよびBLM誘発神経細胞死

BSOおよびBLMを培養8日目に24時間投与すると, 濃度依存的に神経細胞死がもたらされた。この神経細胞死はAc-DMQD-CHO (caspase-3阻害薬)により拮抗された(図1)。また, JNK/A-1活性化阻害薬である1,7-bis(4-hydroxy-8-methoxy-phenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione (curcumin)⁷⁾により細胞死が拮抗された(図2-A, B)。BLMはcaspase-3活性を増大したが, curcuminはこのcaspase-3活性に影響を与えなかった(図2-C)。

b. ER β リガンドの効果

17 β -estradiolは濃度依存的にBSO毒性, BLM

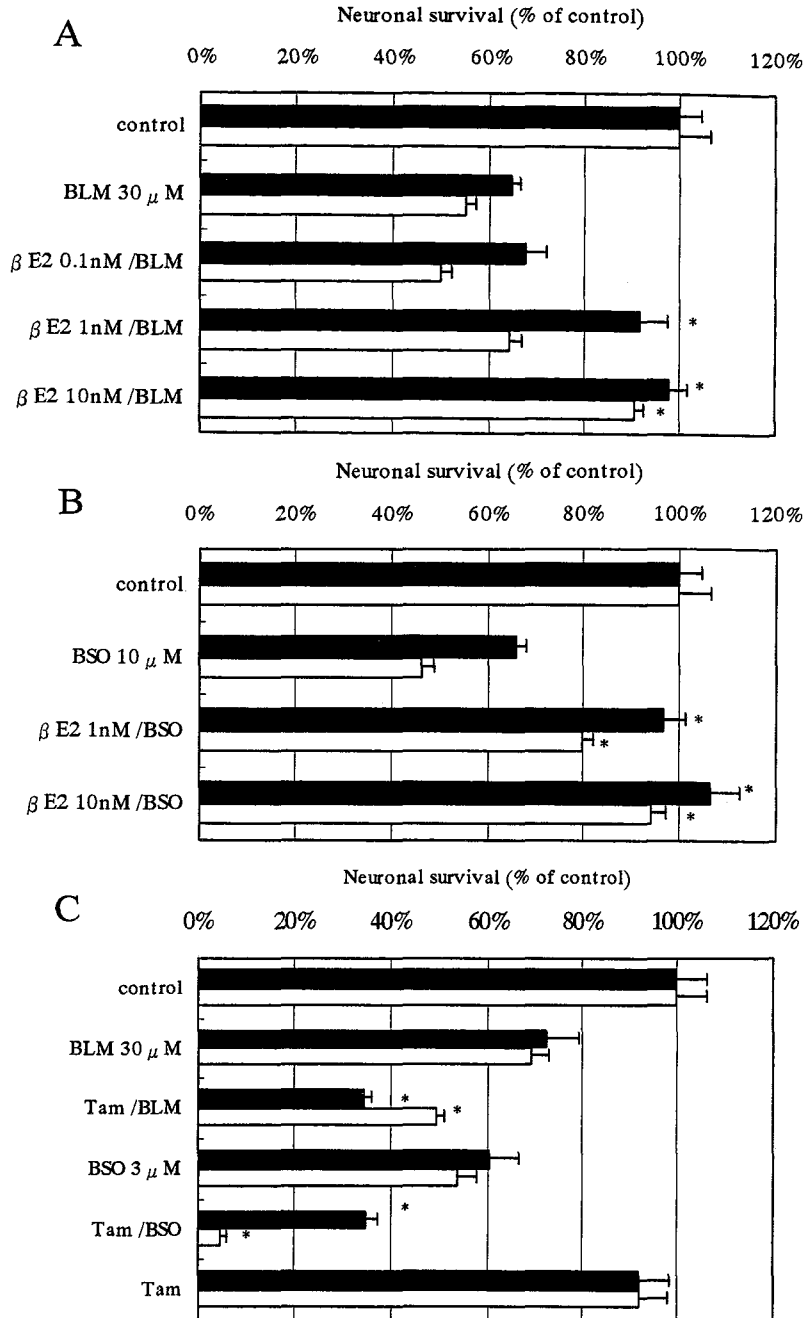


図3 BLM毒性, BSO毒性に対する17 β -estradiol(β E2)の拮抗作用(A, B)と tamoxifen(Tam)による促進作用(C)
 BLM毒性, BSO毒性は β E2によって濃度依存的に拮抗された(* p <0.001). 一方, TamはBLM毒性, BSO毒性を有意に促進した(* p <0.001)(■はドーパミンニューロンの生存数を, □は非ドーパミンニューロンの生存数を示す).

毒性を有意に拮抗し, tamoxifenは促進した(図3)。17 β -estradiolによる神経保護作用はER β

阻害薬であるICI 182,780により拮抗された。しかし, ER β 二量体形成阻害薬であるH-Cys-Asn-

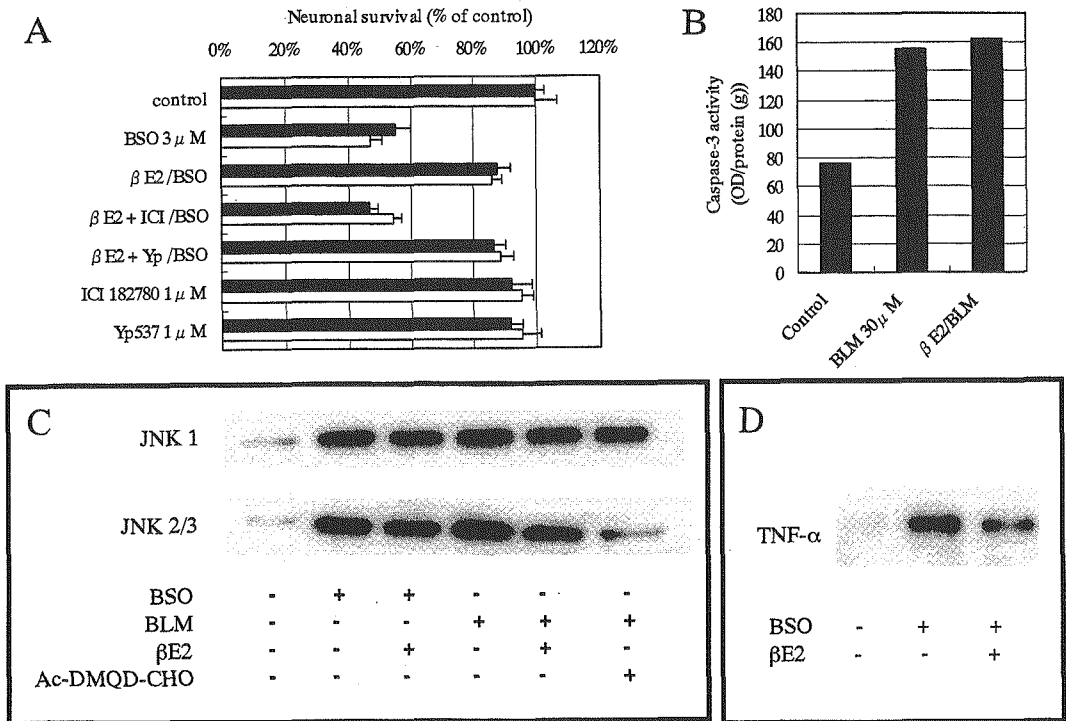


図4 A: 17β-estradiolによる保護作用とER拮抗薬との関係。17β-estradiolによる神経保護作用は、ER拮抗薬であるICI 182,780によってほぼ完全に拮抗された。一方、ERの二量体形成阻害薬であるYp537によって影響を受けなかった(■はドーパミンニューロンの生存数を、□は非ドーパミンニューロンの生存数を示す)。
 B: Caspase-3活性に対する17β-estradiolの影響。caspase-3活性はBLM刺激により増大したが、17β-estradiolによって影響されなかった。
 C: JNKに対する影響。JNK1, JNK2/3ともにBSO, BLMを投与すると、タンパク量が著明に増大した。JNK2/3の増大は、caspase-3阻害薬であるAc-DMQD-CHOによって抑制され、caspase-3活性化の下流で増大していることが示唆された。JNK1, JNK2/3の増大は17β-estradiolによって影響を受けなかった。
 D: TNF-αに対する影響。AP-1産物であるTNF-αについて注目すると、BSO処置により増大し、17β-estradiolはこの増大を抑制した。

Val-Val-Pro-Leu-Tyr (PO₃H₂)-Asp-Leu-Leu-Leu-Glu-OH (YP537) によっては阻害されなかった(図 4-A)。また、17β-estradiolはBLMによる caspase-3 活性の増大には影響を与えず(図 4-B)、また、JNK1, JNK2/3の増大にも影響を与えなかった(図 4-C)。このBLMによるJNK2/3の増大はcaspase-3阻害薬により拮抗された。一方、AP-1転写産物であるTNF-αはBSOにより増大したが、17β-estradiolはこのTNFαの増大を抑制した(図 4-D)。

4. 考 察

BSO, BLMによる神経細胞死はcaspase-3の活

性を伴っており、caspase-3阻害薬で拮抗された。また、JNK2/3の増大を伴っており、JNK/AP-1活性化阻害薬によっても拮抗された。また、JNK/AP-1阻害薬はcaspase-3の活性化には影響を与えなかったが、caspase-3阻害薬はJNK2/3の増大を抑制した。これらの結果は、BSO, BLM誘発神経細胞死が、caspase-3活性化とJNK2/3増大を介しており、caspase-3活性化の下流でJNK2/3が増大することを示している。

これらのBSO, BLM誘発神経毒性に対し、ERリガンドである17β-estradiolは、神経保護作用を示し、この神経保護作用はER拮抗薬であるICI182780により拮抗され、ERを介していると

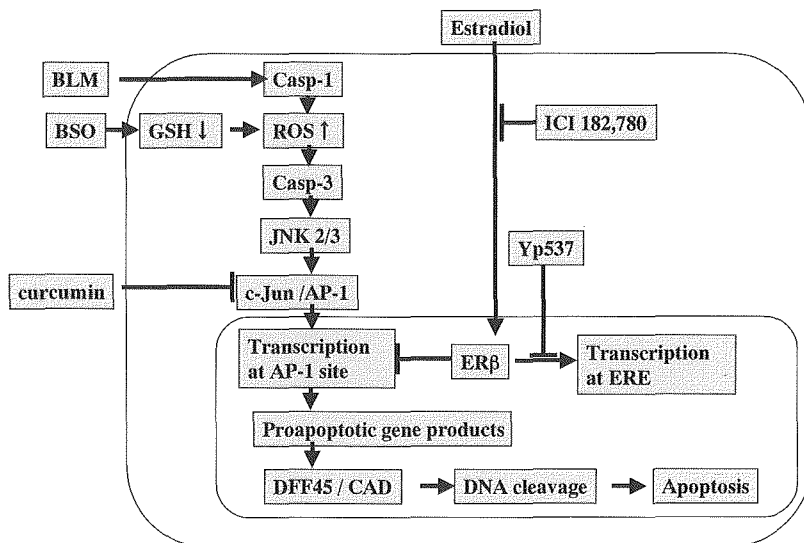


図5 ERβを介した神経細胞死抑制機構

BLMは、caspase-1, caspase-3を介して、また、BSOは細胞内グルタチオンを枯渇させることによりcaspase-3を介して、いずれもJNK2/3の増大を介して、アポトーシスを引き起こすと考えられる。腹側中脳で発現しているERβはリガンドである17β-estradiolを結合すると活性化され、転写因子として作用する。その際、AP-1 siteに対しては抑制的に、EREに対しては促進的に作用するが、本研究で示された神経細胞死抑制効果はICI 182,780により拮抗されたが、Yp537によっては拮抗されず、AP-1 siteを介した抑制的転写調節作用を介しているものと推定された。

考えられた。リガンドによって活性化されたERは二量体を形成し、estrogen response element (ERE)と呼ばれるDNA consensus elementに結合し転写調節を行う場合と、AP-1であるc-Junやc-Fosとヘテロマーを形成し、AP-1 consensus elementに結合し転写調節を行う場合とがある。本研究で示された神経保護作用は、ER二量体形成阻害合成ペプチドであるYp537によっては拮抗されず、AP-1 consensus elementを介したものと推定された。中脳腹側ではERβのみが選択的に発現していることから、この神経保護作用はERβを介したものと考えられるが、17β-estradiolはERβと結合した場合、AP-1転写調節を抑制的に制御し、tamoxifen citrateはAP-1転写調節を促進的に調節している⁵⁾。本研究で用いた細胞でのAP-1転写活性を検討するため、AP-1産物であるTNF-αの増大についてみると、BSOによりTNF-αが増大し、17β-estradiolにより抑制されることが確認された。

これらをまとめると、BSO、BLM誘発アポ

トーシスはcaspase-3の活性化、JNK/AP-1の活性化を伴っており、ERリガンドである17β-estradiolはAP-1転写を抑制的に調節することによって神経保護作用を呈していると考えられる(図5)。

エストロゲンは、神経終末からのドーパミン放出を抑制する作用があり、パーキンソン病症候を、むしろ悪化させる可能性が指摘されてきたが、最近報告された検討では、むしろon-off現象を抑制する作用のあることが報告されている⁸⁾。また、レトロスペクティブスタディではあるが、閉経後の女性にエストロゲン補充療法を行った場合、パーキンソン病発症後のL-dopa必要量を抑制しうる可能性が示された⁹⁾。

5. おわりに

パーキンソン病などの神経変性疾患の細胞死にJNK/AP-1シグナル伝達がどの程度関与しているかの解明は、今後の課題であるが、17β-estradiolによる神経細胞死抑制効果は、将来の細胞

死抑制治療に応用しうると期待される。

文 献

- 1) Sawai H, Okazaki T, Yamamoto H, et al : Requirement of AP-1 for ceramide-induced apoptosis in human leukemia HL-60 cells. *J Biol Chem* 270 : 27326-27331, 1995
- 2) Kasibhatla S, Genestier L, Green DR : Regulation of fas-ligand expression during activation-induced cell death in T lymphocytes via nuclear factor κ B. *J Biol Chem* 274 : 987-992, 1999
- 3) Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, et al : Cloning of novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 5925-5930, 1996
- 4) Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I : Comparative distribution of estrogen receptor- α and β -mRNA in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 388 : 507-525, 1997
- 5) Paech K, Webb P, Kuiper GG, et al : Differential ligand activation of estrogen receptors ER α and ER β at AP1 sites. *Science* 277 : 1508-1510, 1997
- 6) Sawada H, Ibi M, Kihara T, et al : Neuroprotective mechanism of glial cell line-derived neurotrophic factor in mesencephalic neurons. *J Neurochem* 74 : 1175-1184, 2000
- 7) Chen YR, Tan TH : Inhibition of the c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling pathway by curcumin. *Oncogene* 17 : 173-178, 1998
- 8) Tsang KL, Ho SL, Lo SK : Estrogen improves motor disability in parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuations. *Neurology* 54 : 2292-2298, 2000
- 9) Saunders-Pullman R, Gordon-Elliott J, Parides M, et al : The effect of estrogen replacement on early Parkinson's disease. *Neurology* 52 : 1417-1421, 1999

老年期痴呆の遺伝子変異と臨床例

Genetic Mutation and Clinical Features in Senile Dementia

岡山大学医学部神経内科

阿部 康二* (教授) 村上 哲郎* 岩槻 香*
林 健* 真邊 泰宏* (講師)

1. はじめに

老年期痴呆は発症頻度の点からいえばアルツハイマー病と脳血管性痴呆, およびその他の痴呆に分類されるが, これらには遺伝子変異を伴う家族性の場合と孤発性の場合がある。アルツ

ハイマー病は, 神経細胞自体の変性老化により初老期や老年期に発症する進行性痴呆の代表的疾患であり, 血管性痴呆は脳血管の異常によって発症する日本に多いタイプの痴呆である。アルツハイマー病患者の10~30%は家族性で遺伝

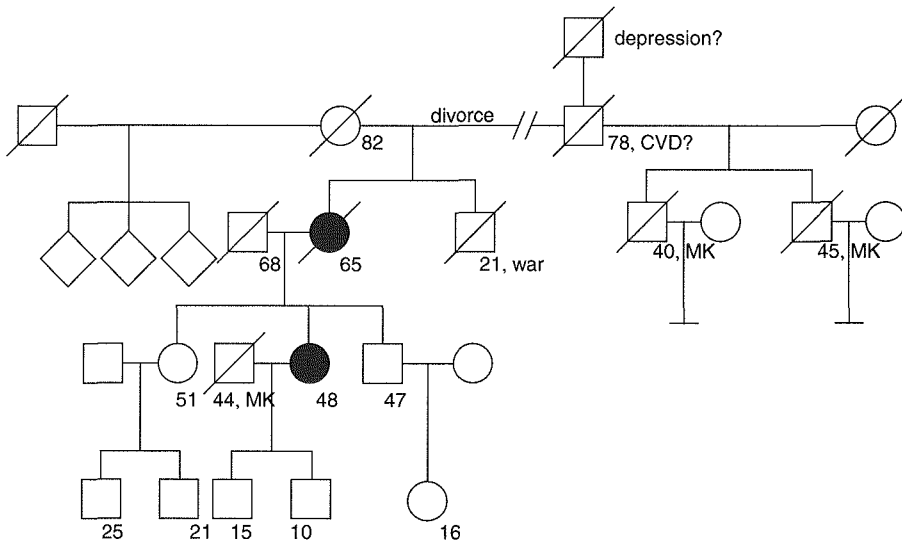


図1 FADの1家系

* Koji ABE, M.D. (Professor), Tetsuro MURAKAMI, M.D., Kaori IWATSUKI, M.D., Takeshi HAYASHI, M.D. & Yasuhiro MANABE, M.D. (Assistant Professor): Department of Neurology, Okayama University Medical School, Okayama.

2000年7月29日, 第14回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

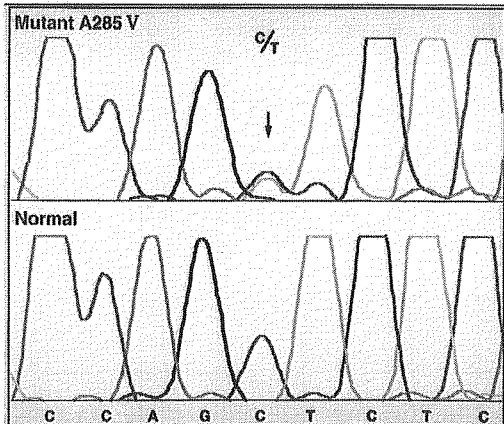


図2 cDNAのオートシーケンスによる検討

歴があるとされ(FAD), presenilin 1遺伝子異常が全FADの約60~65%を占めるとされている。一方、遺伝性脳血管性痴呆としてはCADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leucoencephalopathy)が有名であり、反復性の脳卒中発作と脳血管性痴呆、精神症状を特徴とする。今回、第14染色体上の遺伝子に点突然変異を有する日本人FAD家系と、第19染色体上のNotch3遺伝子に点突然変異を有する日本人CADASIL家系について、遺伝

子変異と臨床的特徴を検討したので報告する。

2. 方法

FADの1家系(図1)の患者から末梢血を採取し、RNAおよびDNAを抽出した。RT-PCR法により第14染色体のpresenilin (PS)-1遺伝子を増幅し、cycle sequenceと蛍光オートシーケンサーにより塩基配列を検索した。患者の臨床的特徴を検討し、MRIによる画像診断も施行した。同様に関連のないCADASIL2家系において、Notch3遺伝子を検索した。

3. 結果

cDNAのオートシーケンスによる検討により、presenilin 1遺伝子にC→Aの点突然変異が見出され、これにより第285アミノ酸アラニンがバリンに置換していることが判明した(A285V)(図2)。患者は45歳発症の女性で、3年のうちに急速に進行性の記憶障害と知的能力低下を示した。ADAS (Alzheimer's disease assessment score)は29.4点で、長谷川式簡易痴呆スケールでは14/30点であった。頭部MRI検査では両側の側頭葉と海馬に著明な萎縮がみられ、頭頂後頭

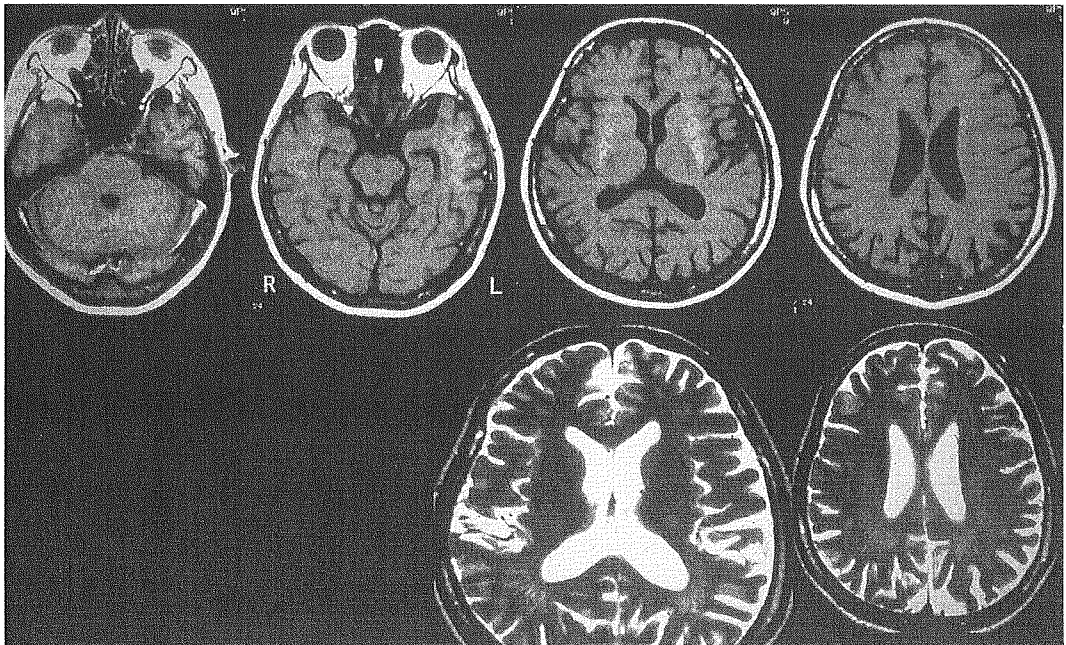


図3 頭部MRI検査

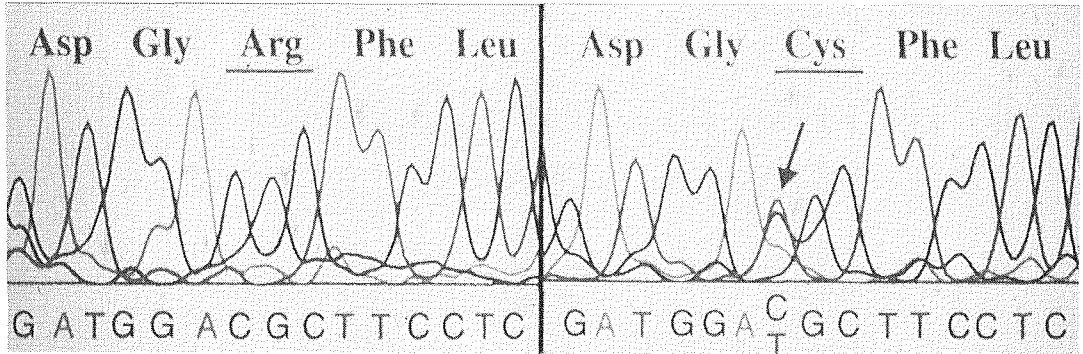


図4 家系1のNotch3 exon4のシークエンス
左：患者の母親(normal)，右：患者(mutant)。

表1 2家系のまとめ

	家系1			家系2
患者	1	2(1の兄) 3(1の妹)	4	4
発症年齢	51	34	43	51
危険因子	-	-	-	-
痴呆	-	+	+	-
構音障害	+	+	+	+
片頭痛	+	不明	-	-
抑うつ症状	+	不明	+	-
遺伝子変異	R141C			R141C

葉深部白質に線状のT2HIAおよびT1LIAを認めた(図3)。また、患者の母親も、55歳から進行性痴呆を呈し、10年後に肺炎で死亡している。一方、CADASIL2家系において、Notch3遺伝子を検索したところ、exon3の点変異(R141C)を認めた。発症していない家系1の患者の母親ではこの変異は認めなかった(図4)。

4. 結 語

このように本家系では、presenile発症(平均50歳)のFADにおいて、presenilin遺伝子の点突然変異を見出した。第14染色体にリンクした家族性アルツハイマー病の臨床的特徴は、これまでの報告によれば、50歳未満の発症で短い臨床経過と、急速な進行性失語、早期に出現するミオ

クローヌスと全身痙攣やパルトニアなどである。しかし、本家系では平均50歳といわれるearly onset FADとしてはやや遅い発症年齢で、発症早期からはミオクローヌスや痙攣などの症状も見られない比較的軽症に属するものと考えられる。また、従来あまり指摘されなかったMRI画像による深部白質の線状シグナルは特徴的である。

また、CADASIL家系においては、患者1は51歳時に構音障害で発症、以後、脳卒中発作が反復した。患者2は(54歳)で、44歳時に手のしびれで発症し、以後、脳卒中発作が反復した。現在は左片麻痺と痴呆(HDS-R20/30)を認める。CADASILの原因としてNotch3遺伝子の変異が報告されているが、そのほとんどが白人からであり、本邦からの遺伝子変異を認めた報告は数例である。われわれは、臨床的にCADASILと考えられた2家系でNotch3遺伝子を検索し、R141Cの点変異を発見した(表1)。この2家系は同じ変異を認めるが互いの血縁関係は明らかでなく、別の家系であると考えられた。この変異は1993年にフランスで報告された変異と同じものであるが、日本人家系初であり、貴重な症例と考えられた。

Advanced Glycation End Products (AGE) 構造体の脳内分布

Distribution of Advanced Glycation End Products (AGE) Structures in the Brain

熊本大学医学部神経精神医学講座

木村 武実* 城野 匡*

熊本労災病院/院長

宮川 太平**

熊本大学医学部生化学第2講座/教授

堀内 正公***

1. はじめに

Advanced glycation end products (AGE)はメイラード反応によって形成される後期生成物である。この反応は前期および後期反応に分かれる。前期反応では、還元糖のアルデヒド基がN末端アミノ基やリジン残基のε-アミノ基と反応してシッフ塩基を形成した後、アマドリ転位産物を生成する。後期反応では、糖化された蛋白質が脱水・酸化・縮合・転位などの複雑な反応を経て、次第にAGEに変化する(図1)。AGEは物理化学的には褐色、蛍光、架橋形成を、また、生物学的には細胞受容体によってリガンドとして認識される特徴を有する。既知のAGE構造体としてピラリン、ペントシジン、カルボキシメチルリジン(CML)、クロスリン、フルオロ

リンク、イミダゾロンなどが挙げられる(図1)。メイラード反応は食品の加工や調理の過程で色や香りを形成するため、食品の品質管理には欠かせず、従来より食品化学の領域で研究が進められてきた。1968年にヘモグロビンの成分であるHbA1cがメイラード反応生成物として生体内で同定され、糖尿病患者で増加することが判明し、これを契機にこの反応の病態生理学的意義、特に糖尿病性合併症との関連が注目されるようになった。AGE化は健常者でも一定のレベルで起こっているが、加齢で誘発・促進される白内障、動脈硬化性病変にAGEが貯積することから老化との関連が指摘されている¹⁾²⁾。したがって、脳の老化にAGEが関与している可能性が考えられる。本研究では、脳における各

* Takemi KIMURA, M.D. & Tadashi JONO, M.D.: Department of Neuropsychiatry, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto.

** Taihei MIYAKAWA, M.D.: Director General, Kumamoto Rosai Hospital, Kumamoto.

*** Seikoh HORIUCHI, M.D.: Professor, Department of Biochemistry, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto.

2000年7月29日、第14回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

表 1 各AGE抗体による免疫反応

	6D12	抗ペントシジン	抗ピラリン	抗イミダゾロン
前頭葉	+	+	+	+
側頭葉	+	+	+	+
頭頂葉	+	+	+	+
後頭葉	+	+	+	+
小 脳	±	±	±	±
中 脳	+	+	+	+
橋	+	+	+	+
延 髄	+	+	+	+

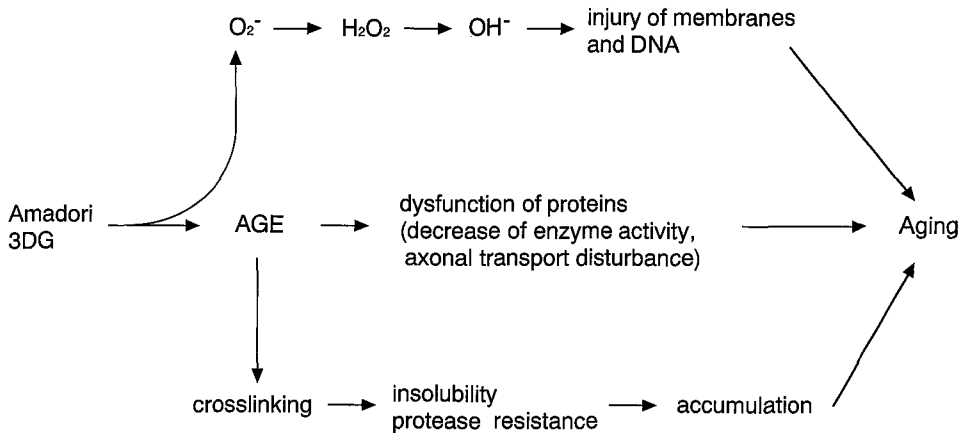


図 2 AGEの老化促進メカニズム仮説

が明らかになった。脳の血管系細胞においてAGE免疫反応が加齢とともに増強し³⁾、老化関連封入体であるアミロイド小体、リポフスチン顆粒、平野小体、顆粒空胞変性などにおけるAGEの局在も確認されている^{4)~6)}。したがって、AGEは脳の老化に密接に関係していると推察される。CML、ペントシジンは生成過程で酸化反応を経るため、神経細胞の老化の成因に酸化が関与していることが示唆される。

末梢神経では、AGE化により蛋白質変性が起こり、酵素活性の低下、細胞骨格蛋白の生成障害、軸索輸送異常などをきたし⁷⁾⁸⁾、AGE化蛋白質は架橋形成による不溶化、プロテアーゼ抵抗性のため分解されずに細胞内に蓄積する。また、AGE生成に付随して産生された多量の活性酸素種が蛋白質の機能を障害し⁹⁾、さらに膜成分や核内DNAの傷害も招く¹⁰⁾。脳の神経細胞でも、長時間かけて形成されたAGEがこれらと同様の障害をきたすことにより、神経機能の低下ひいては老化を招来している可能性が考えられ

る(図2)。

5. おわりに

本研究により、各種AGE構造体の神経細胞における局在が明らかになり、メイラード反応が老化の進行にきわめて重要な役割を演じていることはほぼ確実と考えられた。しかし、いかなる構造体が脳の老化に関連する主要AGEなのか、あるいは受容体認識に関与するのかなど、いまだ不明といわざるを得ない。社会の高齢化による痴呆患者の急増を背景に「脳の時代」といわれる21世紀に向けて、これらの課題の解明とより一層のAGE研究の進展が老化および痴呆の予防に寄与することを期待してやまない。

参考文献

- 1) Araki N, Ueno N, Chakrabarti B, et al: Immunohistochemical evidence of advanced glycation end products in human lens proteins and its positive correlation with aging. J Biol Chem 267 : 10211-

- 10214, 1992
- 2) Kume S, Takeya M, Mori T, et al: Immunohistochemical and ultrastructural detection of advanced glycation end products in atherosclerotic lesions of human aorta using a novel specific monoclonal antibody. *Am J Pathol* 147 : 654-667, 1995
 - 3) Yan S-D, Chen X, Schmidt A-M, et al: Glycated tau protein in Alzheimer disease: a mechanism for induction of oxidant stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 7787-7791, 1994
 - 4) Kimura T, Takamatsu J, Miyata T, et al: Localization of identified advanced glycation end-product structures, N^ε-(carboxymethyl)lysine and pentosidine, in age-related inclusions in human brains. *Pathol Int* 48 : 575-579, 1998
 - 5) Munch G, Cunningham AM, Riederer P, et al: Advanced glycation endproducts are associated with Hirano bodies in Alzheimer's disease. *Brain Res* 796 : 307-310, 1998
 - 6) Sasaki N, Fukatsu R, Tsuzuki K, et al: Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Am J Pathol* 153 : 1149-1155, 1998
 - 7) Medori R, Autilio-Gambetti L, Monaco S, et al: Experimental diabetic neuropathy: impairment of slow transport with changes in axon cross-sectional area. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 7716-7720, 1985
 - 8) Macioce P, Filliatreau G, Figliomeni B, et al: Slow axonal transport impairment of cytoskeletal proteins in streptozotocin-induced diabetic neuropathy. *J Neurochem* 53 : 1261-1267, 1989
 - 9) Arai K, Maguchi S, Fujii S, et al: Glycation and inactivation of human Cu-Zn-superoxide dismutase: identification of the in vitro glycosylated sites. *J Biol Chem* 262 : 16969-16972, 1987
 - 10) Mullokandov EA, Franklin WA, Brownlee M: DNA damage by the glycation products of glyceraldehyde 3-phosphate and lysine. *Diabetologia* 37 : 145-149, 1994

非アルツハイマー型 変性痴呆をめぐって

On Non-Alzheimer Degenerative Dementias

横浜市立大学医学部精神医学教室／教授

小 阪 憲 司^{*1)}

1. はじめに

非アルツハイマー型変性痴呆non-Alzheimer degenerative dementias (NADD)は、アルツハイマー型痴呆(Alzheimer-type dementia; ATD)以外の変性痴呆疾患の総称である。最近、NADDについて新しい知見が次々に加わっている。ここではNADDについて概観するが、紙数の関係でいくつかの疾患の話題のみを概観することにする。

2. NADDの分類

表1に筆者のNADDの分類を示す。この分類は臨床神経病理学的観点に重点を置いて考案されたもので、この分類の特徴は、主体となる病理所見別に疾患群に分類したことである。

a. レビー小体型痴呆dementia with Lewy bodies (DLB)

DLBは1995年に提唱された名称である。大脳皮質から脳幹に多数のレビー小体が出現し、痴呆を主症状とする症例は、1976年以降の筆者らの一連の報告により注目され、びまん性レビー小体病diffuse Lewy body diseaseとして国際的に知られるようになった。筆者らはこれをレビー小体病のスペクトルで捉え、この考えが国際的に受け入れられている。最近、DLBはATDに次

いで2番目に多い痴呆性疾患であり、痴呆性老人の10～20数%を占めると報告されている。臨床診断基準も報告された。

レビー小体の本態は不明であるが、ごく最近αシヌクレインが注目されている。その遺伝子は4番染色体上にあり、家族性パーキンソン病でその異常が発見され、これがパーキンソン病やDLBの本態に迫る手がかりになる可能性があり、種々の研究が報告されている。その中で注目される報告は、transgenic mouseやtransgenic flyにおけるレビー小体様の封入体の出現である。

b. 神経原線維変化型痴呆dementia with neurofibrillary tangles

これは、神経原線維変化(NFT)が脳に多数出現することにより痴呆を起こす疾患の総称である。老人斑はほとんど出現しない点でATDと異なる。その代表はパーキンソニスム・痴呆コンプレックスparkinsonism-dementia complex (PDC)であり、グアム島のチャモロ族に好発したが、最近はグアムでは新たな発病例はほとんどない。ごく最近、葛原らにより紀伊半島で剖検例が発見され、紀伊半島ではまだ減少していないという指摘がなされた。このPDC以外では、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病

* Kenji KOSAKA, M.D.: Professor, Department of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama. (1)現 福祉村病院/院長

2000年7月29日、第14回老年期痴呆研究会(中央)にて講演

表1 非アルツハイマー型変性痴呆non-Alzheimer degenerative dementias

-
- 1: レビー小体型痴呆dementia with Lewy bodies
- ①びまん性レビー小体病DLBD
 - ②レビー小体型老年痴呆DLT
 - ③アルツハイマー病レビー小体亜型LBVAD
 - ④大脳型レビー小体病CLBD
- } を含む
- 2: 神経原線維変化型痴呆dementia with neurofibrillary tangles
- ①パーキンソニズム・痴呆コンプレックスPDC
 - ②石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病DNCTC
 - ③辺縁系神経原線維変化痴呆LNTD
- 3: グリアタンゲル型痴呆dementia with glial tangles
- ①進行性核上性麻痺PSP
 - ②皮質基底核変性症CBD
- 4: 第17番染色体に連鎖する前頭側頭型痴呆・パーキンソニズムFTDP-17
- 5: 嗜銀性グレイン型痴呆dementia with argyrophilic grains
- 6: 前頭側頭型痴呆frontotemporal dementia
- ①ピック病
 - ②進行性皮質下グリオーシスPSG
 - ③運動ニューロン疾患を伴う初老期痴呆症
 - ④非特異的前頭側頭型痴呆
- 7: 皮質下核に病変の主座を有する痴呆症dementia with predominant degeneration in subcortical nuclei
- ①ハンチントン病
 - ②歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症DRPLA
 - ③視床変性症
- 8: 分類困難な変性性痴呆unclassified degenerative dementias
-

diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNCTC)と辺縁系神経原線維変化痴呆limbic neurofibrillary tangle dementia(LNTD)がここに含まれる。

DNCTCは1992・94年に筆者により一疾患単位として提唱された疾患である。DNCTCの臨床像と画像所見は特徴的であり、最近では臨床診断基準も提案されている。神経病理学的には、ピック病に似た側頭葉・前頭葉の限局萎縮に加えて、無数のNFTと淡蒼球や歯状核の石灰沈着が特徴的である。

LNTDは、従来はAlzheimer's disease with NFT onlyなどと呼ばれ、ATDのスペクトルで捉えられていた。しかし、この病理が海馬・海馬傍回にはほぼ限局しており、無数のNFTが出現し、老人斑はほとんどみられないことからATDと区別される。そこで、筆者らはこれをLNTDと名づけ、Yamadaらはsenile dementia of NFT typeと名づけた。LNTDでは、ATDと違ってアポリポ蛋白E4の頻度が低い。筆者は辺縁系(特に海馬・海馬傍回)に限局してNFTが無数に出現

することを特徴とする痴呆症という点を強調する意味でLNTDと名づけた。

c. グリアタンゲル型痴呆dementia with glial tangles

最近、アストログリアやオリゴデンドログリア内に出現する嗜銀性構造物(glial tangle)が話題になっており、大脳皮質・白質や基底核などに広範に出現することが痴呆を起こす可能性がある。そこでそのような特徴を有する疾患を総称してこう命名した。ここに属する疾患としては、進行性核上性麻痺progressive supranuclear palsy (PSP)と皮質基底核変性症corticobasal degeneration (CBD)がある。

PSPは、最近までは均質な疾患と考えられてきたが、染色法の進歩によりタウ陽性のglial tangleの存在が明らかにされた。CBDにもPSPと類似の細胞骨格異常が存在し、両者の異同が問題となっている。PSPは皮質下性痴呆の代表的疾患とされてきたが、このglial tangleの存在に関連して、最近では痴呆の責任病巣として大脳病変が重視されている。

CBDは、痴呆を含む多彩な神経・精神症状を示し、病理学的には前頭葉あるいは側頭葉の一部にしばしば左右差のある限局性萎縮をみ、萎縮した大脳皮質、基底核や脳幹諸核に変性をみ、さらに神経細胞とグリアにPSPと類似したタウ陽性嗜銀性細胞骨格異常が示された。CBDは臨床的に多様性を示し、前頭葉型痴呆を示す例、緩徐進行性失語から前頭葉型痴呆に進展する例など、痴呆や器質性人格障害を有する非定型例が報告されている。以上の最近の研究結果は、PSPとCBDの病態機序が明らかでない現在、ともに神経細胞とグリアにタウ関連の細胞骨格蛋白異常を有する変性疾患として両者を包括的に捉えることが重要であることを示唆している。

d. 第17番染色体に連鎖する前頭側頭型痴呆・パーキンソニズムfrontotemporal dementia-parkinsonism linked to chromosome 17(FTDP-17)

FTDP-17は、1996年に第17染色体に連鎖する家族性痴呆の症例に関する国際会議で提唱された新しい疾患概念である。現在まで少なくとも10数家系が報告されている。FTDP-17は一般に初老期に発病し、人格変化にパーキンソニズムが加わり、末期には痴呆が明らかになるが、臨床像はかなり多彩である。画像で前頭葉や側頭葉の萎縮や血流低下がみられ、運動障害の出現を除けばピック病に近い臨床像を示す。病理学

的には、前頭葉・側頭葉・扁桃核の萎縮と黒質の変性がみられ、さらに神経細胞やオリゴデンドログリアに嗜銀性・タウ陽性の異常構造物が多数みられることが特徴的であるが、タウ遺伝子異常の違いにより臨床像・病理像に違いがある。

- e. 嗜銀性グレイン型痴呆dementia with argyrophilic grains
- f. 前頭側頭型痴呆frontotemporal dementia (FTD)
- g. 皮質下核に病変の主座を有する痴呆症dementias with predominant degeneration in subcortical nuclei

これらについては、紙数の関係で省略する。

3. おわりに

NADDのいくつかについて簡単に概観した。

文 献

- 1) 小阪憲司, Dickson DW, Braak H, ほか: 座談会「非アルツハイマー型変性痴呆をめぐって」*Dementia* 10: 456, 1996
- 2) Kosaka K, Iseki E: Recent advances in dementia research in Japan: Non-Alzheimer-type degenerative dementias. *Psychiat Clin Neurosci* 52: 367, 1998
- 3) 小阪憲司, 井関栄三: 非アルツハイマー型変性痴呆の最近の動向. *精神医学* 41: 234-246, 1999

第13回北海道老年期痴呆研究会

The 13th Annual Meeting of the Hokkaido
Research Group on Senile Dementia

名誉会長

Emeritus President

代表世話人

Presidents

浦澤 喜一

Kiichi URASAWA, M.D.

高畑 直彦

Naohiko TAKAHATA, M.D.

小山 司

Tsukasa KOYAMA, M.D.

安齋 哲郎

Tetsuro ANZAI, M.D.

阿部 弘

Hiroshi ABE, M.D.

岩崎 喜信

Yoshinobu IWASAKI, M.D.

川上 義和

Yoshikazu KAWAKAMI, M.D.

北畠 顕

Akira KITABATAKE, M.D.

佐々木秀直

Hidenao SASAKI, M.D.

田中 達也

Tatsuya TANAKA, M.D.

中野 倫仁

Norihito NAKANO, M.D.

寶金 清博

Kiyohiro HOUKIN, M.D.

真野 行生

Yukio MANO, M.D.

宮坂 和男

Kazuo MIYASAKA, M.D.

慈啓会病院

Jikeikai Hospital, Sapporo

北海道大学医学部附属病院神経内科

Department of Neurology, Hokkaido University

School of Medicine, Sapporo

田代 邦雄

Kunio TASHIRO, M.D.

山下 格

Itaru YAMASHITA, M.D.

今井 浩三

Kohzoh IMAI, M.D.

上野 武治

Takeji UENO, M.D.

菊池健次郎

Kenjiro KIKUCHI, M.D.

齋藤 利和

Toshikazu SAITO, M.D.

高橋 三郎

Saburo TAKAHASHI, M.D.

千葉 茂

Shigeru CHIBA, M.D.

端 和夫

Kazuo HASHI, M.D.

松本 博之

Hiroyuki MATSUMOTO, M.D.

宮岸 勉

Tsutomu MIYAGISHI, M.D.

米増 祐吉

Yukichi YONEMASU, M.D.

名誉会員

Emeritus Member

世話人

Organizers

事務局

Secretariat

□プログラム□

- 開会の挨拶 浦澤喜一 (慈啓会病院 顧問
北海道女子大学人間福祉学部 教授)
- 演題 1 座長 千葉 茂 (旭川医科大学医学部精神医学教室 教授)
アルツハイマー病と酸化ストレス 83
布村明彦 (旭川医科大学医学部精神医学教室)
- 演題 2 座長 阿部 弘 (北海道大学医学部脳神経外科 教授)
老人斑と反応するAM34の対応抗原の解析 86
伊東文生 (札幌医科大学医学部第一内科 講師)
- 教育講演 1 座長 浦澤喜一 (慈啓会病院 顧問
北海道女子大学人間福祉学部 教授)
痴呆患者に対する地域ケア 89
前沢政次 (北海道大学医学部附属病院総合診療部 教授)
- 教育講演 2 座長 北畠 顕 (北海道大学医学部循環器内科 教授)
内科疾患と痴呆 91
松本博之 (札幌医科大学医学部神経内科 教授)
- 特別講演 1 座長 高橋三郎 (北海道立向陽ヶ丘病院 院長)
アルツハイマー型痴呆の治療における
抗痴呆薬の臨床的意義 94
本間 昭 (東京都老人総合研究所精神医学部門 研究部長)
- 特別講演 2 座長 田代邦雄 (北海道大学医学部神経内科 教授)
びまん性レビー小体病の最近の話題 99
小阪憲司 (横浜市立大学医学部精神医学教室 教授)
- 特別講演 3 座長 高畑直彦 (札幌医科大学 名誉教授)
意識障害と痴呆との相関に関する考察 101
太田富雄 (富永脳神経外科病院 院長)
大阪医科大学 名誉教授)
- 閉会の挨拶 高畑直彦 (札幌医科大学 名誉教授)

第13回北海道老年期痴呆研究会

主催 北海道老年期痴呆研究会
日本ケミファ株式会社

後援 北海道医師会
札幌市医師会

日時 平成11年11月20日(土) 午後1時～午後6時45分
会場 ロイトン札幌 3階 ロイトンホール

□ Program □

■ Opening Remarks		Kiichi URASAWA, M.D. Adviser, Jikeikai Hospital/Professor, School of Human Services Hokkaido Women's University	
■ Lecture 1	Chairperson	Shigeru CHIBA, M.D., Ph.D. Professor, Department of Psychiatry & Neurology Asahikawa Medical College	
		Alzheimer's Disease and Oxidative Stress	83
		Akihiko NUNOMURA, M.D., Ph.D. Assistant Professor, Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical College	
■ Lecture 2	Chairperson	Hiroshi ABE, M.D. Professor, Department of Neurosurgery Hokkaido University School of Medicine	
		Analysis of AM34 Antigen Detected in Senile Plaques	86
		Fumio ITOH, M.D. Assistant Professor, First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University	
■ Educational Lecture 1	Chairperson	Kiichi URASAWA, M.D. Adviser, Jikeikai Hospital/Professor, School of Human Services Hokkaido Women's University	
		Community Care for the Demented Patients	89
		Masaji MAEZAWA, M.D. Professor, Primary Care Unit, Hokkaido University Hospital	
■ Educational Lecture 2	Chairperson	Akira KITABATAKE, M.D. Professor, Department of Cardiovascular Medicine Hokkaido University School of Medicine	
		A Review on Dementia due to Diseases of Internal Medicine	91
		Hiroyuki MATSUMOTO, M.D. Professor, Department of Neurology School of Medicine, Sapporo Medical University	
■ Special Lecture 1	Chairperson	Saburo TAKAHASHI, M.D. Director, Hokkaido Prefectural Kōyogaoka Hospital	
		Clinical Implication of Antidementia Drugs in the Treatment of Alzheimer Type Dementia	94
		Akira HOMMA, M.D. Head, Department of Psychiatry Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology	
■ Special Lecture 2	Chairperson	Kunio TASHIRO, M.D. Professor, Department of Neurology Hokkaido University School of Medicine	
		Recent Topics of Diffuse Lewy Body Disease	99
		Kenji KOSAKA, M.D. Professor, Department of Psychiatry Yokohama City University, School of Medicine	
■ Special Lecture 3	Chairperson	Naohiko TAKAHATA, M.D. Emeritus Professor, Sapporo Medical University	
		A Study of Correlation between Conscious Disturbance and Dementia	101
		Tomio OHTA, M.D. Emeritus Professor, Osaka Medical School	
■ Closing Remarks		Naohiko TAKAHATA, M.D. Emeritus Professor, Sapporo Medical University	

The 13th Annual Meeting of the Hokkaido
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Hokkaido
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Supported by : The Hokkaido Medical Association
and The Sapporo City Medical Association
Date : 13 : 00~18 : 45, November 20th, 1999
Place : Royton Hall, Royton Sapporo

アルツハイマー病と 酸化ストレス

Alzheimer's Disease and Oxidative Stress

旭川医科大学医学部精神医学教室

布村明彦* (講師) 千葉 茂* (教授)

ケース・ウェスタン・リザーブ大学医学部病理学研究所

Mark A. Smith** (教授) George Perry** (教授)

1. はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) 脳における酸化的傷害として、蛋白質の酸化¹⁾、脂質の過酸化²⁾、およびDNAの酸化³⁾⁴⁾が知られている。最近、著者らは、AD脳組織の神経細胞内でRNAの酸化的修飾産物である8-hydroxyguanosine (8OHG)が認められることを報告した^{5)~7)}。

AD脳に存在する過酸化脂質やカルボニル化合物は架橋凝集物を形成して細胞内に残存する性質があるが、8OHGはヌクレオシドとしてより速く分解されると推定される⁸⁾。したがって、剖検脳において過酸化脂質やカルボニル化合物は酸化的ストレスの履歴を示すマーカーであるのに対して、8OHGは動的な酸化的ストレスのレベルを評価するのに適したマーカーといえる。

本稿では、酸化的傷害がAD脳で顕著に認められること、および、酸化的傷害がADの早期段階に生じると推定されることについて述べる。

2. 神経細胞内RNAの酸化はAD脳で顕著である AD脳22例と対照脳17例のmethacarn固定、パ

ラフィン包埋組織を用いて、8OHGの免疫染色 (1F7抗体; 米国Columbia大学Dr. Santella RMより恵与)を行った。8OHGの免疫反応は、前頭葉・側頭葉・後頭葉皮質、海馬神経細胞ではAD脳は対照脳に比べて著明に増強していたが、小脳プルキンエ細胞では両者に差がなかった。8OHG免疫反応は、細胞質優位の細胞内分布を示し、組織切片をDNaseで前処理してもほとんど減弱しなかったのに対してRNase前処理では著しく減弱した⁵⁾。したがって、AD脳で認められた8OHG免疫反応の大部分がRNAの酸化ヌクレオシドに由来すると考えられた。

半定量的解析として、前海馬支脚において、錐体細胞内8OHGの免疫反応強度optical densityを画像解析装置を用いて計測した⁵⁾。前海馬支脚における錐体細胞の8OHG免疫反応性は、AD群では対照群よりも有意に増強していた (図1-a)。なお、剖検時の死後経過時間や特定の死因が8OHG免疫反応性に影響することは否定されている⁵⁾。

* Akihiko NUNOMURA, M.D., Ph.D. (Assistant Professor) & Shigeru CHIBA, M.D., Ph.D. (Professor): Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical College, Asahikawa.

** Mark A. SMITH, Ph.D. (Professor) & George PERRY, Ph.D. (Professor): Institute of Pathology, Case Western Reserve University, Cleveland.

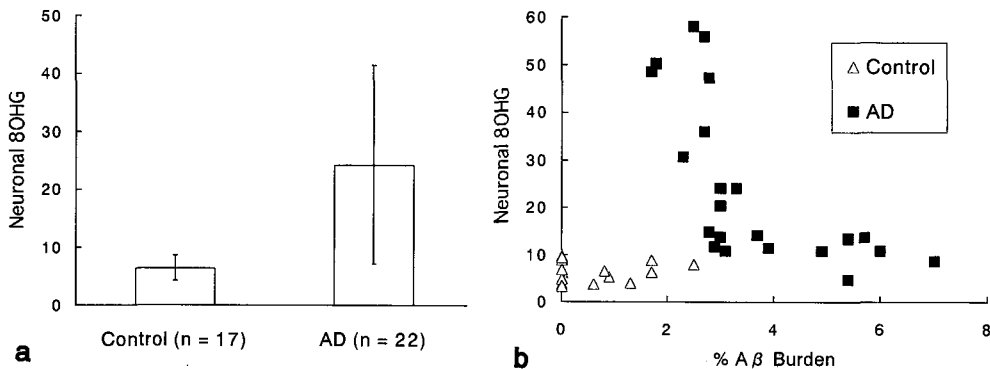


図1 Neuronal 8-hydroxyguanosine (8OHG), a marker of RNA oxidation, in Alzheimer's disease (AD)
 a: Relative scale of 8OHG immunoreactivity with 1F7 antibody in prosubiculum neurons of controls (age 62~86 years, average 73.6) and cases of AD (age 57~93 years, average 78.2). Values shown are the means with SD. The difference between controls and AD is significant by Mann-Whitney U test ($p < 0.0001$).
 b: The extent of amyloid β deposition (% A β burden) is significantly associated with a decrease in relative 8OHG in AD (Spearman's rank correlation, $r = -0.84$; $p = 0.0001$).

3. 神経細胞内RNAの酸化はADの早期段階に生じる

従来の*in vitro*の検討では、A β ペプチドが酸化ストレスを介して神経毒性を示すことや⁹⁾、A β 沈着周囲部のミクログリアが活性酸素の発生源になり得ることから¹⁰⁾、酸化傷害は、A β 沈着のカスケードの下流で生じるとみなされてきた。しかし、著者らの*in situ*での検討は、酸化傷害の指標がA β 沈着の程度と逆相関するという予想外の結果を示した。

著者らは、A β 沈着の組織に占める面積比を画像解析装置を用いて計測し、8OHGの免疫反応強度とA β 沈着の程度との関連性について検討した。8OHGの免疫反応は、A β 沈着が軽症のAD群で高度であり、A β 沈着が重症のAD群で軽度であった。また、AD群22例の半定量的検討では、8OHGの免疫反応強度とA β 沈着の程度との間に有意な逆相関が認められた(図1-b)。さらに、罹病期間が明らかなAD16例についてみると、8OHGの免疫反応強度とADの罹病期間との間に有意な逆相関が認められた(Spearmanの順位相関係数 $r = -0.59$, $p < 0.03$)。以上の結果は、RNAの酸化がADの早期段階に生じる変化であることを示唆している。

著者らは、加齢に伴って例外なくAD脳と同一の病理学的変化を示すダウン症候群脳において

8OHGを検討し、興味深い結果を得た⁷⁾。すなわち、ダウン症候群脳では、10~20歳代で神経細胞内8OHG免疫反応性の増大がもっとも顕著であり、A β 沈着が高度になる30歳代以後では8OHG免疫反応性は低下していた。これは、RNAの酸化がA β 沈着に先行することを支持する重要な所見である。

4. おわりに

AD発症機序を酸化ストレスの観点から解明するために、RNA酸化の指標である8OHGについてAD脳組織を用いて免疫組織化学的に検討した。神経細胞内RNAの酸化は、AD脳で顕著にみられる変化であり、また、この変化はADの病理学的カスケードの上流で生じると考えられる。ビタミンE, selegiline, ginkgo biloba, 抗炎症薬, estrogenなど、ADの発症率や進行速度を減少させると報告されている薬剤の多くは抗酸化作用を有していることから¹¹⁾、これらはADの初期あるいはsubclinicalな段階においてより有効であるかもしれない。

文献

1) Smith MA, Perry G, Richey PL, et al: Oxidative damage in Alzheimer's disease. Nature 382: 120-121, 1996

- 2) Sayre LM, Zelasko DA, Harris PLR, et al : 4-Hydroxynonenal-derived advanced lipid peroxidation end products are increased in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 68 : 2092-2097, 1997
 - 3) Mecocci P, MacGarvey U, Beal MF : Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 36 : 747-751, 1994
 - 4) Gabbita SP, Lovell MA, Markesbery WR : Increased nuclear DNA oxidation in the brain in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 71 : 2034-2040, 1998
 - 5) Nunomura A, Perry G, Pappolla MA, et al : RNA oxidation is a prominent feature of vulnerable neurons in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 19 : 1959-1964, 1999
 - 6) Nunomura A, Perry G, Zhang J, et al : RNA oxidation in Alzheimer and Parkinson diseases. *J Anti-Aging Med* 2 : 227-230, 1999
 - 7) Nunomura A, Perry G, Hirai K, et al : Neuronal RNA oxidation in Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Ann NY Acad Sci* 893 : 362-364, 1999
 - 8) Dani SU : Molecular turnover and aging. In *Principles of Neural Aging* (edited by Dani SU, Hori A, Walter GF), Elsevier, Amsterdam, 1997, pp 83-101
 - 9) Behl C, Davis JB, Lesley R, et al : Hydrogen peroxide mediates amyloid β protein toxicity. *Cell* 77 : 817-827, 1994
 - 10) Colton CA, Gilbert DL : Production of superoxide anions by a CNS macrophage, the microglia. *FEBS Lett* 223 : 284-288, 1987
 - 11) Smith MA, Hirai K, Nunomura A, et al : Mitochondrial abnormalities : a primary basis for oxidative damage in Alzheimer's disease. *Drug Dev Res* 46 : 26-33, 1999
- 追記：脱稿後，以下の2編を公表したので参照いただきたい。
- ・ Nunomura A, Perry G, Pappolla MA, et al : Neuronal oxidative stress precedes amyloid- β deposition in Down syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 59 : 1011-1017, 2000
 - ・ Nunomura A, Perry G, Aliev G, et al : Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 60 : 759-767, 2001

老人斑と反応するAM34の 対応抗原の解析

Analysis of AM34 Antigen Detected in Senile Plaques

札幌医科大学医学部第一内科/講師

伊 東 文 生*

1. 緒 言

われわれは以前、続発性アミロイドーシスの腎組織を免疫原にしてモノクローナル抗体AM34を作製したが、AM34はAAアミロイド沈着部位のみならずアルツハイマー病(AD)の老人斑の β 蛋白($A\beta$)沈着部位にも反応した¹⁾。そこで、肝臓由来のcDNAライブラリーを用いて免疫スクリーニングを行ったところ、得られた陽性クローンは補体制御蛋白であるH因子のC末端側部分の遺伝子配列に一致していた²⁾。H因子は、short consensus repeat(SCR)と呼ばれる約60アミノ酸残基の反復相同配列が20個連なった形をとっている³⁾。一方、同様の反復相同配列で構成され、免疫学的にも交叉反応性を示す、H因子関連蛋白factor H related protein(FHR)が近年同定されており、現在のところFHR-1からFHR-4までが知られている⁴⁾⁵⁾。その生理的意義は不明な点が多いが、AM34がH因子ではなく関連蛋白と反応している可能性は否定できない。そこで本研究では、脳組織におけるH因子および関連蛋白のmRNAの発現を検討し、さらにAM34対応抗原とH因子の同一性について免疫沈降法およびwestern blot法により検討した。

2. 方 法

①ヒト非AD脳組織よりtotal RNAを抽出し、H因子と関連蛋白の間でとくに相同性の高いSCR19内にプライマーを作製してRT-PCRを行った。得られたバンドを回収した後subcloningしてそれぞれ塩基配列を解析した。

②ヒト非AD脳組織の抽出蛋白を抗原として、ヒツジ抗ヒトH因子ポリクローナル抗体を用いてwestern blottingを行った。

③AD患者から得られた脳脊髄液より、AM34および抗H因子抗体を用いて免疫沈降させた沈降物を、それぞれ抗H因子抗体とAM34によりwestern blot法で解析した。

3. 結 果

①脳組織よりtotal RNAを抽出してRT-PCRを行い、167bpのバンドを得た。これをゲルより回収後、subcloningして得られた26個のクローンについて、塩基配列を解析した。その結果、7クローンがH因子の塩基配列と一致していた。残りのクローンは、関連蛋白あるいは未知の遺伝子配列であった。したがって、H因子および関連蛋白のmRNAが脳組織において発現していることが確認された。

* Fumio ITOH, M.D.: Assistant Professor, First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, Sapporo.

1999年11月20日、第13回老年期痴呆研究会(北海道)にて講演

②非AD脳からの抽出蛋白について、抗H因子抗体を用いてwestern blot法による解析を行うと、H因子の分子量と一致する150-kDのバンドが検出された(図1)。関連蛋白に相当する低分子量のバンドはみられなかった。以上のことから、正常脳組織において、H因子の存在が示された。

③AD患者の脳脊髄液を用いて、AM34の対応抗原とH因子の関連を検討した。脳脊髄液よりAM34で免疫沈降した沈降物を、抗H因子抗体を用いてwestern blottingすると、150-kDのバン

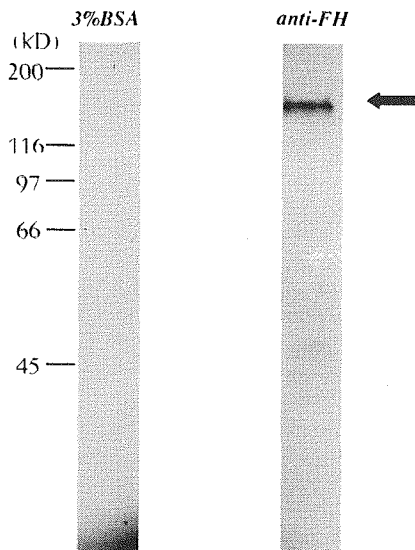


図1 非AD脳におけるH因子の発現 (ウェスタンブロット解析)

ドを示した。また、抗H因子抗体で免疫沈降した沈降物についても、AM34と150-kDで反応を示した(図2)。以上のことから、AM34がH因子と反応していることが、強く示唆された。

4. 考 察

本研究により、脳組織においてH因子が産生され、アルツハイマー病においては老人斑に存在している可能性が示唆された。

従来から老人斑では、補体のC1qやC3, C4が検出されており、また、 $A\beta$ とC1qや $A\beta$ とC3の相互作用を介したclassical pathway⁶⁾、alternative pathway⁷⁾の活性化など、ADにおける補体の関与を指摘する報告は多い。H因子はこれら補体による障害機序に対して、抑制的に作用している可能性がある。

これらとは別に、H因子の単球遊走活性が近年報告されている⁸⁾⁹⁾。これによると、ミクログリアの動員活性化を通じてH因子が老人斑形成に深く関与している可能性を想定させ、興味深い。これについては、実際にAD脳よりH因子を精製し、活性の検討などを行う必要がある。

以上のように、老人斑におけるH因子の検出は、 $A\beta$ による神経障害機序や老人斑の形成過程などに対してさまざまな問題を投げかけている。今後はH因子産生細胞の特定や、さらにADにおけるH因子の意義について検討して行く予定である。

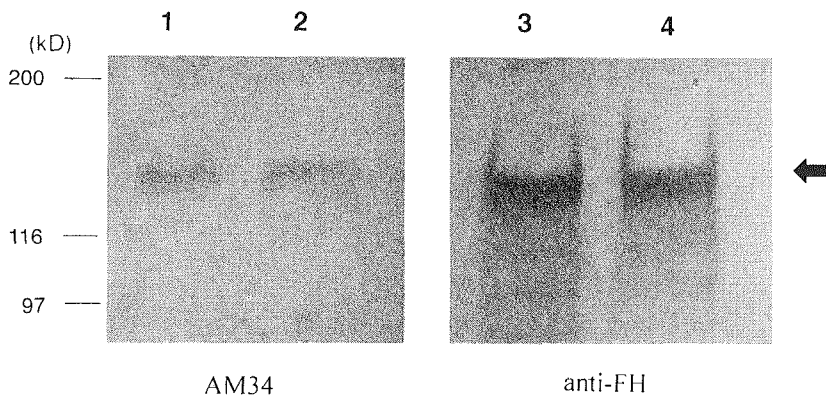


図2 AD脳脊髄液中におけるAM34対応抗原の解析(免疫沈降法)

5. 結 語

1. ヒトの脳組織において、H因子のmRNAが発現しており、蛋白レベルでの存在も確認された。

2. 免疫沈降法による検討の結果、AM34はH因子を認識していると思われた。AM34は老人斑と反応するため、老人斑形成へのH因子の関与が示唆されるが、詳細は今後の課題である。

文 献

- 1) Yamashita T, Imai K, Saito N, Yachi A : Detection of novel protein associated with secondary amyloidosis and Alzheimer's disease by monoclonal antibody. *Brain Res* 474 : 309-315, 1988
- 2) 太田雅彦, 伊東文生, 今井浩三 : アミロイド関連分子AM34抗原エピトープの解析と臨床応用. *札幌医誌* 62 : 175-186, 1993
- 3) Riposhe J, Day AJ, Harris TJ, Sim RB : The complete amino acid sequence of human complement factor H. *Biochem J* 249 : 593-602, 1988
- 4) Zipfel PF, Skerka C : Complement factor H and related proteins : an expanding family of complement-regulatory proteins? *Immunol Today* 15 : 121-126, 1994
- 5) Skerka C, Hellwege J, Weber W, Tilkorn A, Buck F, Marti T, Kampen E, Beisiegel U, Zipfel PF : The human factor H-related protein 4 (FHR-4). A novel short consensus repeat-containing protein is associated with human triglyceride-rich lipoproteins. *J Biol Chem* 272 : 5627-5634, 1997
- 6) Jiang H, Burdick D, Globe CG, Cotman CW, Tenner AJ : β -Amyloid activates complement by binding to a specific region of the collagen-like domain of the C1q A chain. *J Immunol* 152 : 5050-5059, 1994
- 7) Watson MD, Roher AE, Kim KS, Spiegel K, Emmerling MR : Complement interaction with amyloid- β 1-42 : a nidus for inflammation in AD brains. *Amyloid* 4 : 147-156, 1997
- 8) Ohtsuka H, Imamura T, Matsushita M, Tanase S, Okada H, Ogawa M, Kambara T : Thrombin generates monocyte chemotactic activity from complement factor H. *Immunology* 80 : 140-145, 1993
- 9) Nabil K, Rihn B, Jaurand MC, Vignaud JM, Ripoche J, Martinet Y, Martinet N : Identification of human complement factor H as a chemotactic protein for monocytes. *Biochem J* 326 : 377-383, 1997

痴呆患者に対する地域ケア

Community Care for the Demented Patients

北海道大学医学部付属病院総合診療部／教授

前 沢 政 次*

1. はじめに

痴呆患者の病因追求や治療薬の開発に関してはさまざまな取り組みがなされている。しかし、まだその科学性は確立してはおらず、現在痴呆患者をかかえて悩んでいる家族にどのようにアプローチすべきかは、社会学や心理学など医学以外の考え方を参考にケアを実施しなければならない。本稿では、地域で取り組まれている痴呆患者への対応について述べる。

2. 病院での経験

筆者は1988年から1996年まで、農村地域で病院を核とした地域包括ケアシステムの構築に従事した。初期の頃、入院した痴呆の症例から、痴呆のケアには人間関係を含めた環境の整備が重要であることに気づいた。

1 例目は79歳男性で前立腺肥大があり、しばしば前立腺炎や排尿障害があり、泌尿器科への入退院を繰り返していた。入院中、大声で騒ぎだし、教室のドアをたたき壊した。ちょうど筆者が当直の深夜であり、病院の管理責任者として、痴呆患者のケアの困難さを思い、大きなショックを受けた。

2 例目は62歳女性。徐々に記銘力障害があり、夫は困り果て精神科の病院に入院させた。たくさんの抗精神薬を与えられ、入院後ますます痴呆症状は重くなった。新聞でわれわれの町

の高齢者ケアに関する記事を読み、入院を希望してきた。入院後、アルツハイマー病と診断。病室ではいつも周囲の患者に優しく接し、何かと世話をやいてくれた。他の時間は廊下を往復し、徘徊する状況であった。また、病棟ではおしほりのたたみ方などボランティア的な活動を一生懸命で手伝ってくれた。他の患者や職員の理解で、問題行動を起こすことなく、退院できた。家族や友人などには、痴呆患者の接し方、行動に関する理解の仕方を教育した。

3. 痴呆の原因を考える

以上の例から、痴呆は病因を詮索するよりも、痴呆患者の世界を受容し、共に生きる姿勢こそわれわれに求められているケアなのではないかと考えるようになった。金子によれば、痴呆の原因の90%は廃用症候群によるものであるという¹⁾。一般にはわが国の痴呆患者の原因は脳卒中によるもの40%、アルツハイマー病によるもの40%と考えられている。しかし、金子の研究では、病因分類ではなく、その患者の生活状況によって判断すべきであるとしている。

一方、三好は痴呆の原因が関係障害にあると主張している²⁾。三好によれば、関係障害とは、家族との関係、社会との関係、そして自分自身との関係と考えて対応すべきであるとしている。家族との関係は介護をしている家族や、嫁

* Masaji MAEZAWA, M.D.: Professor, Primary Care Unit, Hokkaido University Hospital, Sapporo.
1999年11月20日、第13回老年期痴呆研究会(北海道)にて講演

姑の問題や親子関係が重要であろう。社会との関係は友人や隣近所の人々との関係であろう。自分自身との関係では、自己評価、アイデンティティ、自己の存在意識、プライド、生きていてよいのだという意識・無意識、人生の肯定観などをあげている。

さらに竹内は、痴呆患者の理解には、生活史の理解が不可欠であることを述べている³⁾。

4. 地域ケアの方法

a. デイケア

デイケアは通所型のサービスである。施設から送迎車が出される場合が多い。自宅から施設に通いケアを受けるものである。唄をうたう、ゲームや作業をするなどのサービスに参加し、同じような精神状況の人と触れ合い、人間関係を修復し、脳機能の活性化を図るものである。家に閉じこもりがちな人や、家族が本人を外に出したくない場合に効果が大きい。

b. 訪問看護

利用者本人の痴呆症状の改善を図るよりも、介護者とどのような人間関係にあるかを考慮し、人間関係の調整に適切なアドバイスを行うと同時に身体面でのケアや身体変化の早期発見に努める。また、介護者から愚痴や苦労話を聞き出し、介護者の精神衛生に寄与できる。

c. 介護者の活動

「ほけ老人をかかえる家族の会」は1980年から活動している。介護している者同士の助け合い活動もきわめて重要である。痴呆患者を24時間つきっきりで介護するのでは、精神的疲労も大きく、時には極度に落ち込むことも少なくない。そのため、会員が集まり互いの情報交換や介護上の工夫などを話し合う機会はきわめて有

効である。家族以外の活動も生まれつつある。

d. 相談機能

痴呆患者に対しては早期発見がきわめて重要である。そのため、行政や施設が相談窓口を設置し、介護者が気軽に相談できるようにしている。

e. 託老所

民家を利用したりして、ボランティアが集まり、痴呆高齢者を日中のみ預かる活動も、徐々に生まれつつある。

f. グループホーム

北欧で始められた、6人から8人程度の痴呆患者の共同生活である。ケアワーカーが少人数で交代で世話をする。役割分担で家事を行ったり、家族的な雰囲気の中で生活できる。痴呆の進展をかなり遅らせることができる⁴⁾。

5. おわりに

痴呆患者に対して、介護保険も追い風となり、さまざまな取り組みがなされるようになった。こうした地域ケア活動の中で、もっとも重要な課題は痴呆の予防である。また、痴呆高齢者を見守る地域の人々の助け合いも、今後ますます期待される。

文 献

- 1) 金子満雄：ボケない生き方革命，海竜社，東京，1996
- 2) 三好春樹：関係障害論，雲母書房，東京，1997
- 3) 竹内孝仁：医療は「生活」に出会えるか，医歯薬出版，東京，1995
- 4) 小宮英美：痴呆性高齢者ケア，中央公論新社，東京，1999

内科疾患と痴呆

A Review on Dementia due to Diseases of Internal Medicine

札幌医科大学医学部神経内科/教授

松本博之*

1. 痴呆性疾患のスクリーニング

外来で痴呆が疑われる症例に対するスクリーニング検査としては、長谷川式簡易知能評価スケールと日本語版Mini Mental State Testが簡単に検査ができて信頼度が高い。臨床検査では第一段階の検査として、検血、血糖、腎機能、肝機能、電解質のルーチン採血のほかに、浸透圧、アンモニア、甲状腺機能、梅毒、脳CT検査を加える。第二段階の検査としては、脳MRI、脳波検査、HIVのほかに、感染症や癌性髄膜症

が疑われるときには髄液検査が必須である。さらに、病歴や神経学的検査から特殊な疾患が疑われる場合には、薬物濃度測定、ビタミン定量、代謝物質測定を行う(表1)。浸透圧測定は次の式から求められることを知っているとう便利である。

$$[2(\text{Na}+\text{K})+\text{血糖}/18+\text{BUN}/2.8\text{mOsm/l}]$$

2. 痴呆を呈する疾患

内科領域の痴呆を呈する主な疾患をカテゴリー別に、血管障害、感染症、脳腫瘍、代謝性疾患、中毒、その他、に分類し、その代表的疾患を表2に示した。

Clarfield¹⁾は基礎疾患別の痴呆の頻度を25の論文から得た2,889例で検討している(表3)。もっとも多いのは、アルツハイマー病で57%を占め、次いで脳血管性痴呆(13.3%)、うつ病(4.5%)、アルコール中毒(4.2%)、正常脳圧水頭症(1.6%)、代謝性脳症(1.5%)、薬物中毒(1.5%)

表1 痴呆のスクリーニング

・ 第一段階
・ 長谷川式簡易知能評価スケール
・ Mini Mental State Test
検血、血糖、腎機能、肝機能、電解質、浸透圧、アンモニア、甲状腺機能、梅毒反応、脳CT
・ 第二段階
脳MRI、脳液、HIV
髄液検査(感染症、癌性髄膜症)
薬物濃度、ビタミン定量、代謝物質測定

表2 内科領域の痴呆を呈する主な疾患

・ 血管障害：多発梗塞性痴呆、Binswanger病、膠原病による血管炎、慢性硬膜下血腫
・ 感染症：神経梅毒、クリプトコッカス髄膜脳炎、結核性髄膜脳炎、Creutzfeldt-Jakob病、AIDS脳症、進行性多巣性白質脳症
・ 脳腫瘍：原発性と転移性、癌性髄膜症、辺縁系脳炎
・ 代謝性疾患：肝不全、腎不全、低血糖、低酸素、甲状腺機能低下症、透析脳症、Wernicke脳症、ビタミン欠乏症(B ₁ , 2, 12, 葉酸)
・ 中毒：薬物、アルコール
・ その他：正常脳圧水頭症、うつ病

* Hiroyuki MATSUMOTO, M.D.: Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Sapporo Medical University, Sapporo.

1999年11月20日、第13回老年期痴呆研究会(北海道)にて講演

表3 基礎疾患別にみた痴呆の頻度

アルツハイマー病	57.0%	ハンチントン病	0.9%
脳血管性痴呆	13.3%	AD+VD混合*	0.8%
うつ病	4.5%	感染症	0.6%
アルコール中毒	4.2%	慢性硬膜下血腫	0.4%
正常脳圧水頭症	1.6%	脳外傷	0.4%
代謝性脳症	1.5%	無酸素性脳症	0.2%
薬物中毒	1.5%	その他	6.9%
脳腫瘍	1.5%	原因不明	3.7%
パーキンソン病	1.2%		

25論文のまとめ(n=2,889, Clarfield AM, 1988)

*AD:アルツハイマー病, VD:脳血管性痴呆

表4 脳血管性痴呆の定義(DSM-IV, 1994)

- A. 以下の二つによる種々の認知障害
 1. 記憶障害
 2. 以下の少なくとも一つがある
失語, 失行, 失認, 実行機能の障害
- B. 局所の神経徴候と症状, 脳血管障害を支持する検査所見(皮質や白質の脳梗塞)
- C. 認知障害による社会・職業上の障害ないし機能水準の低下
- D. 譫妄がない

表5 脳血管性痴呆の診断基準

以下の事項が揃えばProbable Ischemic Dementiaとする。

1. 痴呆の存在
2. 病歴, 神経学的検査, CTあるいはT1強調MRIから二つ以上の脳虚血病変があるか, あるいは痴呆の発症に明らかな関連する一つの脳卒中発作の存在
3. CTあるいはT1強調MRIで小脳以外の部位に少なくとも一つの脳梗塞の存在

(Chui HC, et al. 1992)

表6 脳血管性痴呆のCT/MRI上の特徴

1. 部位
 - A. 大血管: 両側性前大脳動脈, 後大脳動脈, 頭頂一側頭葉および側頭一後頭葉, 上前頭一頭頂に及ぶwatershed領域
 - B. 小血管: 大脳基底核と前頭葉白質の多発小梗塞, 広範な脳室周囲の白質病変, 両側視床
2. 重症度
 - A. 優位半球の大血管病変
 - B. 両側性大血管性梗塞
 - C. 白質全体の25%を越える白質病変

(NINDS-AIREN Criteria, 1993)

%), 脳腫瘍(1.5%), パーキンソン病(1.2%), ハンチントン病(0.9%), アルツハイマー病と脳血管性痴呆の混合(0.8%), 感染症(0.6%), 慢性硬膜下血腫(0.4%)と続くが, これらの多くが治療可能な疾患であることが注目される。

脳血管性痴呆はDSM-IV²⁾により表4のように定義されているが, Chuiら³⁾は病歴, 神経学的検査, CTあるいはT1強調MRI画像所見を加えて

probable ischemic dementiaとする基準を発表している(表5)。今日, 脳血管性痴呆の診断にCTあるいはMRIの画像所見を考慮することは必須であるが, 1993年にNINDS-AIREN Criteria⁴⁾が発表されている(表6)。これによれば, 痴呆の原因となる重要部位は, 大血管では; 両側性前大脳動脈, 後大脳動脈, 頭頂一側頭葉および側頭一後頭葉, 上前頭一頭頂に及ぶwatershed領域

表7 透析脳症の臨床症状出現頻度

痴呆	98%	行動異常	52%
構語障害	95%	歩行障害	17%
ミオクローヌス	81%	振戦	7%
痙攣発作	57%		

(n=42, Lederman RJ & Henry CE, 1978)

表8 治療可能な痴呆性疾患の頻度

薬物中毒	28.2%	カルシウム異常	1.9%
うつ病	26.2%	肝不全	1.9%
正常脳圧水頭症	10.7%	B ₁₂ 欠乏症	1.0%
甲状腺疾患	6.8%	その他の代謝異常	3.9%
慢性硬膜下血腫	5.8%	その他	9.7%
脳膿瘍	4.0%		

11論文のまとめ (n=103, Clafield AM, 1988)

があり、小血管では；大脳基底核と前頭葉白質の多発小梗塞，広範な脳室周囲の白質病変，両側視床病変がある。また，痴呆の重症度に関与するのは，優位半球の大血管病変，両側性大血管性梗塞，および白質全体の25%を越える白質病変である。

3. 治療可能な痴呆

内科領域で見逃してはならない重要な疾患に代謝性脳症がある。黄疸，くも状血管拡張，皮膚乾燥，薬物歴など基礎疾患のヒントに注意すべきである。各種の代謝性脳症に共通する特徴には；①振戦，ミオクローヌス，けいれんを伴い，②瞳孔の対光反射は保たれ，眼球が左右にゆっくり動く，③局所神経症状は通常みられない，をあげることができる。ここでは，1例としてLederman & Henry⁵⁾がまとめた透析脳症の臨床症状を示した(表7)。この表から透析脳症で頻発するミオクローヌスを認める症例では，痴呆の合併がほぼ必発であることが明らかである。

臨床医にとってとくに治療可能な痴呆は大切である。Clafield¹⁾が11論文をまとめた文献(表8)によれば，原因の判明した疾患では，薬物中毒(28.2%)，うつ病(26.2%)，正常脳圧水頭症

表9 主な痴呆の原因薬

精神安定剤，睡眠剤：ベンゾジアゼピン系，バルビタール系
鎮痛剤：麻薬およびその類縁薬，鎮痛解熱剤
向精神薬：抗精神病薬，抗うつ病，抗躁薬
抗ヒスタミン薬：エタノールアミン系
抗てんかん薬：フェニトイン，バルプロ酸，カルバマゼピン，プリミドン，ゾニサミド
降圧剤：β-遮断剤，交感神経中枢抑制薬
パーキンソン病治療薬：トリヘキシフェニジル

(10.7%)，甲状腺疾患(6.8%)，慢性硬膜下血腫(5.8%)などの頻度が高い。とくに，薬物中毒とうつ病については精神科と，正常脳圧水頭症と慢性硬膜下血腫は脳外科と連携をとらなければならない重要疾患である。

痴呆の原因薬として知っておくべきものには，精神安定剤，鎮痛剤，向精神薬，向ヒスタミン薬，抗てんかん薬，降圧剤，パーキンソン病治療薬がある。その主なものを表9に示した。

文 献

- 1) Clafield AM : The reversible dementias : do they reverse? Ann Intern Med 109 : 476-486, 1988
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV. American Psychiatric Association, Washington DC, 1994, pp 143-146
- 3) Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al : Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Centers. Neurology 42 : 473-480, 1992
- 4) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al : Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 43 : 250-260, 1993
- 5) Lederman RJ, Henry CE : Progressive dialysis encephalopathy. Ann Neurol 4 : 199-204, 1978

アルツハイマー型痴呆の 治療における抗痴呆薬の 臨床的意義

Clinical Implication of Antidementia Drugs in the Treatment of Alzheimer Type Dementia

東京都老人総合研究所精神医学部門／研究部長

本 間 昭*

1. はじめに

痴呆の診断基準として現在は米国精神医学会による診断統計便覧第4版(DSM-IV)¹⁾あるいは国際疾病分類第10版(ICD-10)²⁾が一般的に用いられる。痴呆の診断基準に加えて、他の痴呆の原因が否定されればアルツハイマー型痴呆の診断が可能となり、脳血管障害との病因的関連が示されれば血管性痴呆の診断ができる。前者の診断基準はNINCDS-ADRDA³⁾、後者のそれはNINDS-AIREN⁴⁾やADDTC⁵⁾によることが一般的である。高齢者に限った場合には、少なくとも日本では8割から9割がアルツハイマー型痴呆あるいは血管性痴呆になる。

痴呆の症状は大きく二つに分けられる(図1)。脳の萎縮や脳梗塞などの脳の病変あるいは身体疾患を基盤として起きてくる中核症状と、中核症状によって二次的に出現する周辺症状である。抗痴呆薬による治療の対象となる症状は中核症状になる。この意味で、抗痴呆薬は従来の脳代謝改善薬とはまったく異なる薬剤である。つまり、抗痴呆薬とは、痴呆の認知機能障害を改善、あるいは痴呆の進行を抑制する作用を有

する薬剤ということになる。ここでは、臨床的に利用可能であるコリン作動性の抗痴呆薬を取り上げ、アルツハイマー型痴呆の治療における抗痴呆薬の臨床的意義について触れる。

2. アルツハイマー型痴呆を対象とした抗痴呆薬の薬効評価方法

アルツハイマー型痴呆の薬効評価では二つの独立した主要評価項目(primary outcome measure)が用いられる(dual assessment)。抗痴呆薬の臨床的有用性が認められるためには、痴呆の中核症状である認知機能障害に改善がみられること、とそれに加えて臨床的に意味のある状態像の変化が認められねばならないという考え方である。具体的には前者のためには神経心理学的認知機能検査(performance-based objective test instrument)が、後者を評価するためには臨床医による変化に関する全体評価(global assessment)が用いられる。妥当性と信頼性が確認されている認知機能検査には多くのものがあるが、この中で多くの治験ではAlzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale (ADAS cog.)⁶⁾が主

* Akira HOMMA, M.D.: Head, Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo.
1999年11月20日、第13回老年期痴呆研究会(北海道)にて講演

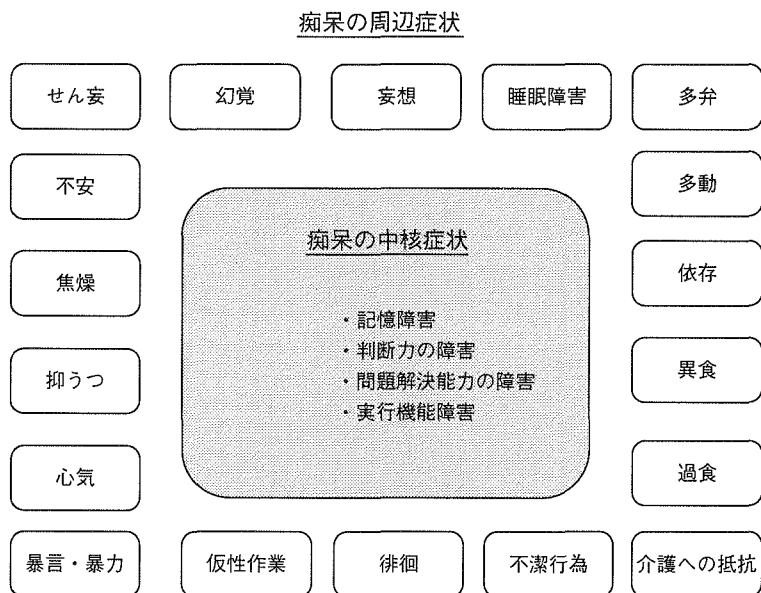


図1 痴呆の中核症状と周辺症状

表1 わが国で開発中のアルツハイマー型痴呆を対象とした抗痴呆薬(第二相試験以降)

品目名	開発者名	開発段階
アセチルコリン分解酵素阻害薬		
E2020	エーザイ	承認
NIK-247	日研化学	II
TAK-147	武田	III
アセチルコリンリリサー		
T-588	富山化学	II
その他		
FK-960(ソマトスタチン遊離促進)	藤沢	II
S-8510(benzodiazepine inverse agonist)	塩野義	II

要評価項目の一つとして、Mini-Mental State Examination (MMSE)⁷⁾が従たる尺度(secondary outcome measure)の一つとして用いられることが多い。Global assessmentでは相対的な変化を評価する方法であるClinician’s Interview-Based Impression of Change (CIBIC) plusあるいはAlzheimer’s Disease Cooperative Study-Clinical Impression of Change (ADCS-CGIC)⁸⁾が用いられる。わが国では、認知機能検査法としてADAS cog.を、global assessmentとしてCIBIC plus Japan⁹⁾が使われることが多い。

3. アルツハイマー型痴呆の治療における抗痴呆薬の臨床的意義

国際的には、タクリン、ドネペジル、リバスティグミンの三つの抗痴呆薬が現在臨床で用いられている。わが国では、最近、ドネペジルが最初の抗痴呆薬として承認された。日本では表1に掲げる品目の開発が進行中である。アセチルコリン分解酵素阻害薬に代表されるコリン作動薬が大部分を占める。図2、図3¹⁰⁾にドネペジルのアメリカでの結果を示す。実薬群ではおおよそ12週以降でプラセボ群に比較して有意に進行が遅いことが示されている。わが国で実施された24週間の第3相試験結果は厚生省のホームページ(www.pharmasys.gr.jp)で検索することが可能であるが、主要評価項目および副次的評価項目のすべてで実薬群とプラセボ群の間に有

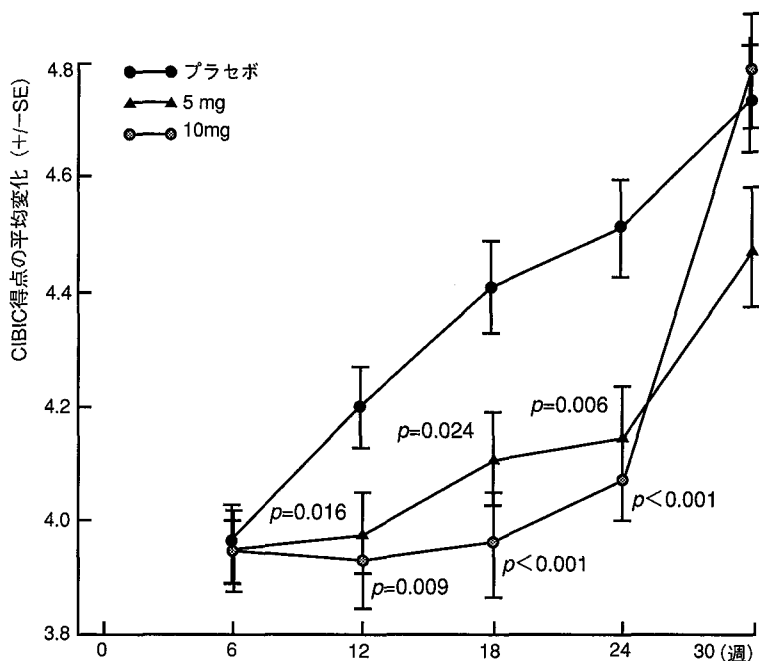


図2 E2020の米国で行われた第三相試験結果(CIBIC plus)
 両群ともに悪化傾向を示しているが、相違は明らかである。24週以降のwash-outで実薬群の効果がプラセボと同じレベルに達しているのがよくわかる。

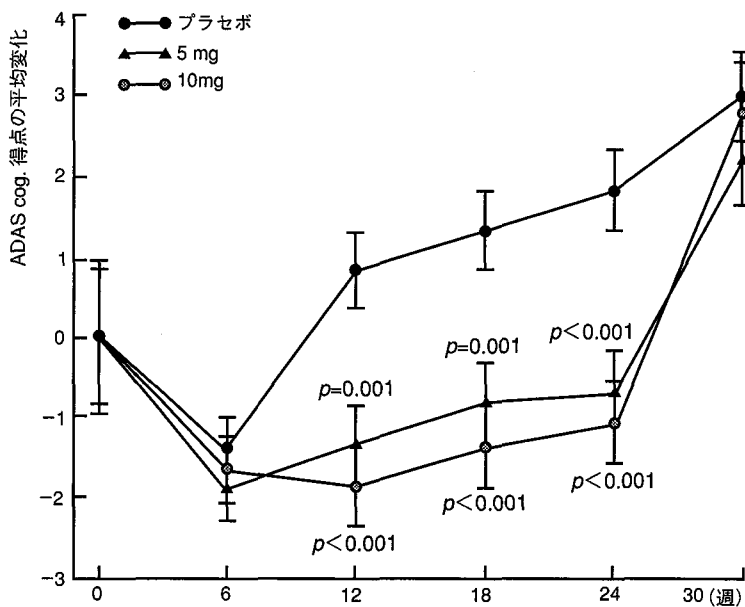


図3 E2020の米国で行われた第三相試験結果(ADAS cog.)
 CIBIC plusと同様の変化が示されている。

意差がみられ、痴呆の進行を抑制することが米国における結果と同様に認められた。同じ結果

はリバステイグミン(図4)¹¹⁾あるいはコリン作動薬以外の抗痴呆薬¹²⁾⁻¹⁴⁾についても得られてい

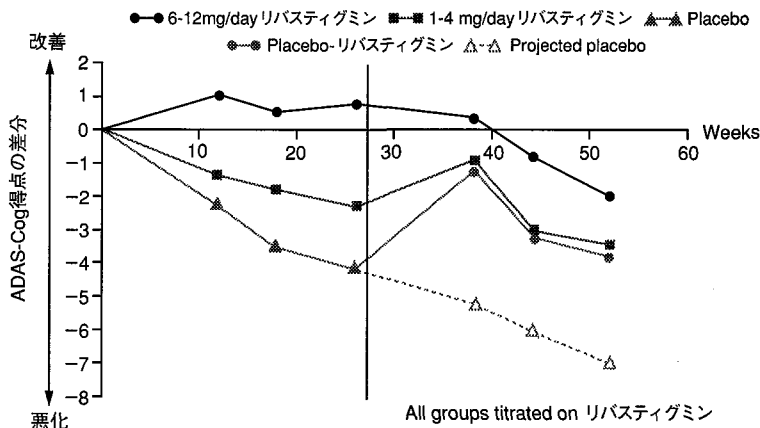


図4 ADAS cog. でみた実薬群(リバステイグミン)とプラセボ群の得点の差分の変化

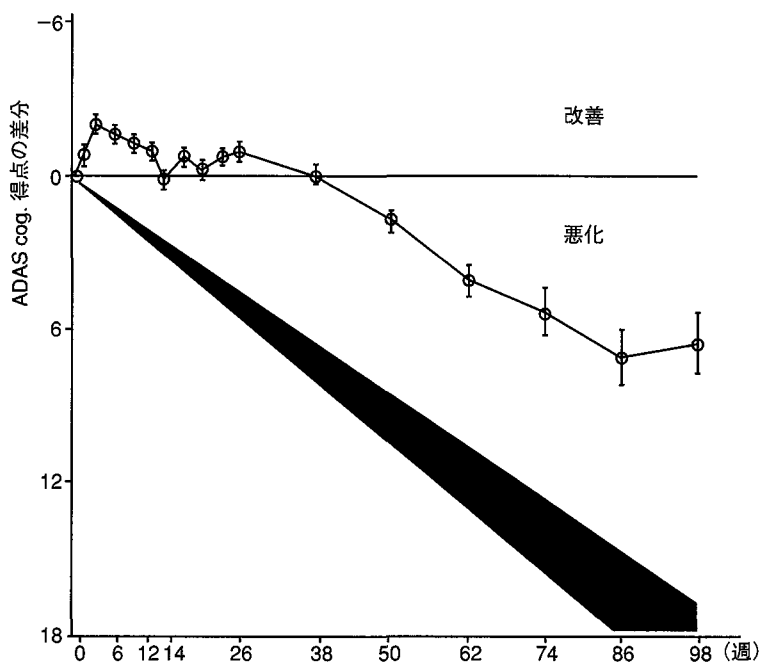


図5 ドネペジルの長期投与試験におけるADAS cog. 得点のベースラインと比べた差分の変化

■はADAS cog. 得点の自然史における経過。

る。図5のドネペジルの長期試験の中間報告¹⁵⁾はオープン試験であるが、ADAS cog.を指標とした自然史における変化と比較すると、おおよそ10カ月間痴呆の進行を抑制する結果が得られている。一定期間であってもアルツハイマー型痴呆となった自分の配偶者あるいは家族の病勢がくい止められることは介護者にとって大きい

意義があろう。

4. おわりに

抗痴呆薬は痴呆の中核症状の治療を目的とした薬剤であり、従来の脳代謝改善薬とはまったく異なるものであることを改めて強調したい。現在、コリン作動性抗痴呆薬の次世代ともいえ

る抗痴呆薬の開発が進められているが、将来、痴呆の進行に鋭敏な生物学的指標が見出されれば、痴呆の病態の進行に対する効果を明らかにすることができよう。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington DC, 1994
- 2) World Health Organization : *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Diagnostic Criteria for Research*. World Health Organization, Geneva, 1993
- 3) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34 : 939-944, 1984
- 4) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al : Vascular dementia : Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43 : 250-260, 1993
- 5) Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al : Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Center. *Neurology* 42 : 473-480, 1992
- 6) Mohs RC, Rosen WG, Davis KL : The Alzheimer's disease assessment scale : an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull* 19 : 448-450, 1983
- 7) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR : "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state for the clinician. *J Psychiatr Res* 12 : 189-198, 1975
- 8) Schneider LS, Olin JT, Doody RS, et al : Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11 [Suppl. 2] : S22-32, 1997
- 9) 本間 昭, 朝田 隆, 新井平伊, ほか : 老年期痴呆の臨床評価法—変化に関する全体的評価とサイコメトリックテスト—. *老年精神医学雑誌* 10 : 193-229, 1999
- 10) Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al : A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 50 : 136-145, 1998
- 11) Exelon Product Monograph, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland, 1998
- 12) Weyer G, Erzigkeit H, Hadleret 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
- 13) Marcusson J, Rother M, Kittner B, et al : A 12-month, randomized, placebo-controlled trial of propentofylline (HWA 285) in patients with dementia according to DSM III-R. *Dementia* 8 : 320-328, 1997
- 14) Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al : A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 336 : 1216-1222, 1997
- 15) Rogers SL, Friedhoff LT : Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease ; an interim analysis of the results of a US multicenter open label extension study. *Eur Psychopharmacol* 8 : 67-75, 1998

びまん性レビー小体病の 最近の話題

Recent Topics of Diffuse Lewy Body Disease

横浜市立大学医学部精神医学教室／教授

小 阪 憲 司^{*1)}

1. はじめに

びまん性レビー小体病(DLBD)は、アルツハイマー型痴呆(ATD)に次いで2番目に多い変性性痴呆疾患であり、注目されている。最近ではレビー小体と α -シヌクレインとの関係が話題になっている。

2. びまん性レビー小体病、パーキンソン病と レビー小体病との関係

1980年に筆者ら¹⁾はレビー小体病Lewy body disease(LBD)を提唱した。LBDはパーキンソン症状や皮質性痴呆を主症状とし、レビー小体の広範な出現を特徴とする疾患の総称で、最近は大脳型、移行型、びまん型、脳幹型の4型に分類され、脳幹型LBDがパーキンソン病(PD)で、びまん型LBDがDLBDである。大脳型LBDの存在は、皮質型レビー小体が大脳型レビー小体に先行することを示し、DLBDで皮質性痴呆がパーキンソン症状に先行する理由の説明に重要である。DLBDは1983~84年に提唱された²⁾が、最近類似名が提唱され、第1回の国際ワークショップでレビー小体型痴呆(DLB)という総称が提唱された³⁾。

3. びまん性レビー小体病の臨床像と病理像

筆者らはDLBDを通常型と純粋型に分類した⁴⁾。通常型DLBDは、初老期・老年期に発病し、徐々に痴呆が進行する。しばしば生々しい幻視や認知機能の変動やパーキンソン症状がみられる。純粋型DLBDの発病は、40歳以下のことも初老期以降のこともある。若年発病例は、パーキンソン症状で初発し、若年性PDと診断され、後に皮質性痴呆を伴う。初老期以降の発病例は通常型と同様である。

DLBDの病理学的特徴は大脳皮質を中心とした多数のレビー小体の出現である。レビー小体は、抗ユビキチン抗体・抗 α -シヌクレイン抗体で染まる。その他、海馬傍回、海綿状態と海馬のCA₂₋₃領域のユビキチン・ α -シヌクレイン陽性のLewy neuriteも特徴的である。扁桃核の中心核のユビキチン陽性スフェロイドも重要である。

4. びまん性レビー小体病とアルツハイマー型 痴呆との関係

DLBDではしばしば老人斑や神経原線維変化が出現し、ATDとの関係が問題となる。筆者らの研究²⁾では、DLBDの75%が軽度ATDの所見を合わせもち、残りの25%では老人斑や神経原線維変化の出現はATDと診断できない程度であっ

* Kenji KOSAKA, M.D.: Professor, Department of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama. (¹⁾現 福祉村病院／院長
1999年11月20日、第13回老年期痴呆研究会(北海道)にて講演

た。このように、通常型DLBDはATDとの関係がかなり強いが、純粋型DLBDはATDと無関係である。最近ではレビー小体と神経原線維変化との関係も話題になっている。

5. びまん性レビー小体病の生化学的・分子生物学的所見

生化学的研究で、アセチルコリン系の障害はATDよりもDLBDで強いこと、そのニコチン受容体(とくに、 $\alpha 4\beta 2$ 受容体)の結合能はDLBDではレビー小体の好発する黒質や側頭葉皮質深層で減少していること、この受容体のdown regulationが変性に先行する可能性があること、側頭葉でdipeptidyl aminopeptidase (I, II)の活性がATDで変化しないのに、DLBDやPDで減少していることが報告されている。筆者らの研究でアセチルコリンのムスカリン性 M_2 受容体がDLBDの側頭葉でATDより有意に少ないことが示された。ATDではタクリンやドネペジルが治療に利用されているが、DLBD脳ではマイネルト基底核の障害も大脳皮質のコリンアセチル・トランスフェラーゼ活性の低下もATD脳より強く、タクリンやドネペジルのDLBDへの効果も話題に

なる。

分子生物学的には、アポE $\epsilon 4$ に関してDLBDでもATDと同様の結果が報告されているが、純粋型は $\epsilon 4$ と無関係である。また、PDと関連あるCYP2D6Bアレルの頻度がATDよりもDLBDで高いことから、それがDLBDの危険因子であるとする研究もあるが、最近の研究では否定的である。最近の最大の話題は家族性PDでの α -シヌクレイン遺伝子異常の発見、レビー小体と α -シヌクレインの密接な関連であるが、DLBDでは α -シヌクレイン遺伝子異常は発見されていない。

文 献

- 1) Kosaka K : Dementia and neuropathology in Lewy body disease. *Adv Neurol* 60 : 456-463, 1993
- 2) Kosaka K, Iseki E : Dementia with Lewy bodies. *Curr Opin Neurol* 9 : 271-275, 1996
- 3) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al : Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : Report of the Consortium on DLB International Workshop. *Neurology* 47 : 1113-1124, 1996

意識障害と痴呆との相関に関する考察

A Study of Correlation between Conscious Disturbance and Dementia

富永脳神経外科病院／院長(大阪医科大学／名誉教授)

太田 富雄*

1. はじめに—それを示唆する問題症例

軽度認知障害は脳神経外科医にとってはあまり興味をひくものではない。しかし、「症候性正常圧水頭症」の三主徴の一つとして“treatable dementia”が指摘されて以来、われわれにも馴染みのものとなった。

1例を提示しよう。患者は68歳の女性、左側中大脳動脈瘤破裂でくも膜下出血をきたして入院してきた。意識清明で、即日、ネック・クリッピングが施行され、術後も順調であった。しかし、術後14日頃から歩行が少し拙劣となり、自分の病室を間違えることが多くなった。自分の名前・生年月日は正確に答えられるが、時間・場所に関する失見当識がみられる。患者は多弁傾向を示し、注意散漫で忘れっぽく、しばしば話のつじつまが合わないことがある。尿失禁を認めることもあるが、「100-9」の連続引き算は正確で、しかもきわめて迅速であった。

CTで中等度の脳室拡大と傍脳室低吸収域(PVL)、CT cisternographyで造影剤の排出遅延をみた。症候性正常圧水頭症(NPH)と診断し、クリッピング術施行40日後に、脳室・腹腔シャント術を施行した。術後脳室は正常化、PVLも

消失した。術後4日頃から見当識および記名力障害は改善、尿失禁、歩行障害もみられなくなった。

2. NPHでみられる「治療可能な痴呆」は本当に痴呆か？

一般的には、自己同一性が保たれていても、見当識障害や失算があり、これに尿失禁、歩行のふらつきが加われば、「ぼけ」と考えられても、なんら抵抗はない。しかし、われわれの症例の場合、確かに見当識障害があるが、連続引き算はきわめて迅速で、68歳の婦人としては、頭脳明晰という感じを受けた。

かつて、痴呆という場合、不可逆性ということであったが、NPHのように、加療によって正常化することから、痴呆の定義から不可逆性が取り去られ、「treatable dementia」という概念が定着した。しかし、われわれの症例の場合、失見当識以外、これといった高次機能障害はみられない。VP shuntという比較的単純な手術操作で、きわめて簡単に回復するこの状態が、なぜ痴呆と呼ばれなければならないのか、なぜ軽症意識障害でいけないのかという、きわめて単純

* Tomio OHTA, M.D.: Director, Tominaga Neurosurgical Hospital, Osaka. (Emeritus Professor, Osaka Medical School, Takatsuki.)

1999年11月20日、第13回老年期痴呆研究会(北海道)にて講演

な疑問が、今回の発想の出自である¹⁾²⁾。

3. 意識という概念の難しさ

軽症意識障害のように、覚醒要素ではなく意識内容障害が問題になってくると、「意識」という概念を明確にしなければ、軽症意識障害度を分類することは不可能である。

そこでまず、意識の定義を『広辞苑』(第五版, 1998)でみると、意識とは、「今していることが自分でわかっている状態。われわれの知識・感情・意志のあらゆる働きを含み、それらの根底にあるもの」である。試みに、Webster's(1986)をみると、「the state or activity that is characterized by sensation, emotion, volition, or thought: mind in the broadest sense」と出ており、広辞苑の説明とほぼ同じである。

4. DSM-IVthおよびICD-10による痴呆の定義

『日本語大辞典』(第二版, 1995)でも、痴呆とは「いったん個人が獲得した知的精神状態が失われて、もとに戻らない状態。普通、感情面・意欲面の低下を伴う」となっている。これに対し、長谷川和夫(1990)によれば、痴呆とは、「その状態が可逆的であるか非可逆的であるかを問わない。…痴呆の中の可逆的な部分は、脳の機能低下に基づくいわば通過症候群としての一面をもち、一方、非可逆的な部分は、脳器質病変(現時点では指摘不可能)に基づく脱落状態である」と述べている。通過症候群は意識障害の1型であり、この意味からすれば、可逆的痴呆様症状は意識障害といって差し支えない。

DSM-IVth(1994)による痴呆の定義は「意識清明clear consciousnessであるが、いろいろな認識機能の退化によってみられる心理学的症候群」としているが、「不可逆性」については言及されていない。

一方、ICD-10(1992, 1993)によると、痴呆とは、通常、慢性または進行性の脳の病気によってみられる症候群で、「意識清明(意識混濁clouding of consciousnessをみない)であるが、記憶や抽象的思考能力の障害をみ、日常生活が障害される」。確定診断には、類似の行動症候群

を示す可逆の状態(硬膜下血腫, NPHなど)との混同を避けるため、「症状が最低6カ月間持続してみられねばならない」と述べている。この観点からすれば、NPHでみられる痴呆は痴呆ではない。

5. 私の仮説—痴呆は意識障害の亜型である

看護面では多くのパラメディカルや家族などの一般人も参加する現在、専門的知識を有する医師ですら混乱する概念を使用することは現実的でない。また、痴呆(痴も呆も愚か)や精神病という病名は情報公開には馴染まない。

一般的にいて、すべての精神・認知活動は、意識という舞台において演じられる。たとえば、見当識障害を見た場合、それが軽度意識障害なのか、痴呆としての軽度認知障害なのかを、症候学的に鑑別することは不可能である。それならば、意識障害と痴呆とを止揚し、1本にまとめてしまっただろう。すなわち、痴呆とは、「意識の主として知的要素の量的減少、または志向性低下(意欲・注意力の低下)」であるとするとする。

6. おわりに

NPHでみられる“treatable dementia”を軽度意識障害であるとするのは、勇み足かもしれない³⁾。しかしながら、画像診断の革命的進歩により疾患診断に症候群の価値が薄れつつあることを考えれば、症候群を単純化し、医療看護者のみならず、一般の人々にもわかりやすいものにするのが必須であろう。

現代における疾患の治療・看護体制は複雑で、各科単独、または医師のみに通用する特別の概念定義は好ましくない。グローバルな規模での価値観の激変期における攪乱剤となれば幸いである。

文 献

- 1) 太田富雄, 竹内栄一: Treatable dementiaの種類と分類—外科の立場から—treatable dementiaの再検討を中心に. Clin Neurosci 13: 20-21, 1995
- 2) 太田富雄, 竹内栄一: 正常圧水頭症の記憶障

害. Clin Neurosci 16 : 165-168, 1998
3) Ohta T, Takeuchi E : Basic study of classification of prolonged disturbance of consciousness — concepts of consciousness and its correlation

with dementia. In *The Society for Treatment of Coma* (edited by Tamaki N, Kanno T), 2000, Vol. 19, pp 3-7

第13回東北老年期痴呆研究会

The 13th Annual Meeting of the Tohoku
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

佐々木英忠
Hidetada SASAKI, M.D.

上村 和夫
Kazuo UEMURA, M.D.

名誉会員
Emeritus Member

安井 信之
Nobuyuki YASUI, M.D.

笹生 俊一
Shun-ichi SASO, M.D.

沓沢 尚之
Takashi KUTSUZAWA, M.D.

東儀 英夫
Hideo TOHGI, M.D.

十束 支朗
Shiro TOTSUKA, M.D.

菱川 泰夫
Yasuo HISHIKAWA, M.D.

世話人
Organizers

奥村 謙
Ken OKUMURA, M.D.

松永 宗雄
Muneo MATSUNAGA, M.D.

水島 豊
Yutaka MIZUSHIMA, M.D.

伊藤 正毅
Seiki ITO, M.D.

清水 徹男
Tetsuo SHIMIZU, M.D.

千田 富義
Tomiyoshi CHIDA, M.D.

小川 彰
Akira OGAWA, M.D.

寺山 靖夫
Yasuo TERAYAMA, M.D.

荒井 啓行
Hiroyuki ARAI, M.D.

出江 紳一
Shinichi IZUMI, M.D.

糸山 泰人
Yasuto ITOYAMA, M.D.

佐藤 光源
Mitsumoto SATO, M.D.

富永 悌二
Teiji TOMINAGA, M.D.

松岡 洋夫
Hiroo MATSUOKA, M.D.

吉本 高志
Takashi YOSHIMOTO, M.D.

大谷 浩一
Kohichi OHTANI, M.D.

加藤 丈夫
Takeo KATO, M.D.

嘉山 孝正
Takamasa KAYAMA, M.D.

丹羽 真一
Shinichi NIWA, M.D.

山本 悌司
Teiji YAMAMOTO, M.D.

事務局
Secretariat

東北大学医学部老年・呼吸器内科
Department of Geriatric and Respiratory

Medicine, Tohoku University
School of Medicine, Sendai

東北大学大学院医学系研究科
先進漢方治療医学

Department of Geriatric and
Complementary Medicine, Tohoku
University School of Medicine, Sendai

荒井 啓行
Hiroyuki ARAI, M.D.

□プログラム□

- 開会の挨拶 佐々木英忠 (東北大学医学部老年・呼吸器内科学教室 教授)
- 演題 1 座長 加藤丈夫 (山形大学医学部第三内科 教授)
アルツハイマー病のActivation Study 105
 岡村信行 (東北大学医学部老年・呼吸器内科学教室)
- 演題 2 座長 松永宗雄 (弘前大学医学部脳研脳神経内科 教授)
**ポジトロンCTによるアセチルコリン受容体の
 イメージングと定量的測定** 109
 高橋和弘 (秋田県立脳血管研究センター
 放射線医学研究部 主任研究員)
- 演題 3 座長 糸山泰人 (東北大学医学部神経内科 教授)
**主観的輪郭消失による
 視覚型アルツハイマー病の検出** 114
 平山和美 (東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻
 内部・高次機能障害学講座高次機能学分野)
- 教育講演 座長 山本悌司 (福島県立医科大学医学部神経内科 教授)
秋田県の脳卒中発症登録 118
 鈴木一夫 (秋田県立脳血管研究センター疫学研究部 部長)
- 特別講演 1 座長 佐藤光源 (東北大学医学部神経精神科 教授)
**アルツハイマー型痴呆の予防と治療に関する
 エストロゲン補充療法について** 123
 大藏健義 (獨協医科大学越谷病院産科婦人科 教授)
- 特別講演 2 座長 東儀英夫 (岩手医科大学医学部神経内科 教授)
少子高齢化社会と介護保険 129
 佐々木英忠 (東北大学医学部老年・呼吸器内科学講座 教授)
- 特別講演 3 座長 沓沢尚之 (秋田県立脳血管研究センター 名誉所長)
老年期痴呆治療のストラテジー 131
 柳澤信夫 (国立療養所中部病院・
 長寿医療研究センター 院長)
- 閉会の挨拶 上村和夫 (秋田県立脳血管研究センター 所長)

第13回東北老年期痴呆研究会

主催 東北老年期痴呆研究会
 宮城県医師会
 日本ケミファ株式会社

日時 平成11年11月13日(土) 午後0時15分～午後5時55分
 会場 長陵会館 2階 記念ホール

□ Program □

■ Opening Remarks		Hidetada SASAKI, M.D. Professor, Department of Geriatric and Respiratory Medicine Tohoku University School of Medicine	
■ Lecture 1	Chairperson	Takeo KATO, M.D. Professor & Chairman, Third Department of Internal Medicine, Yamagata University School of Medicine	
		Activation Study in Alzheimer's Disease	105
		Nobuyuki OKAMURA, M.D. Department of Geriatric and Respiratory Medicine Tohoku University School of Medicine	
■ Lecture 2	Chairperson	Muneo MATSUNAGA, M.D. Professor, Department of Neurology Institute of Neurological Diseases Hirosaki University School of Medicine	
		Imaging and Quantification of Cholinergic Receptors Using Positron Emission Tomography	109
		Kazuhiro TAKAHASHI, Ph.D. Senior Scientist, Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita	
■ Lecture 3	Chairperson	Yasuto ITOYAMA, M.D. Professor, Department of Neurology Tohoku University School of Medicine	
		Visual Variant of Alzheimer's Disease cannot See Subjective Contours	114
		Kazumi HIRAYAMA, M.D. Section of Neuropsychology, Division of Disability Science, Tohoku University, Graduate School of Medicine	
■ Educational Lecture	Chairperson	Teiji YAMAMOTO, M.D. Professor, Department of Neurology Fukushima Medical College	
		Stroke Register in Akita—Incidence and Some Topics Include Dementia Symptom	118
		Kazuo SUZUKI, M.D. Director, Department of Epidemiology, Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita	
■ Special Lecture 1	Chairperson	Mitsumoto SATO, M.D. Professor, Department of Clinical Psychiatry Tohoku University School of Medicine	
		Estrogen Replacement Therapy for Prevention and Treatment of Dementia of the Alzheimer's Type	123
		Takeyoshi OHKURA, M.D. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of Medicine	
■ Special Lecture 2	Chairperson	Hideo TOHGI, M.D. Professor, Department of Neurology Iwate Medical University School of Medicine	
		Care Insurance in Japan	129
		Hidetada SASAKI, M.D. Professor, Department of Geriatric and Respiratory Medicine Tohoku University School of Medicine	
■ Special Lecture 3	Chairperson	Takashi KUTSUZAWA, M.D. Emeritus President, Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita	
		Strategy for Treatment of Senile Dementia	131
		Nobuo YANAGISAWA, M.D., Ph.D. President, Chubu National Hospital and the National Institute for Longevity Sciences	
■ Closing Remarks		Kazuo UEMURA, M.D. President, Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita	

アルツハイマー病の Activation Study

Activation Study in Alzheimer's Disease

東北大学医学部老年・呼吸器内科学講座

岡村 信行* 荒井 啓行* 樋口 真人*
松井 敏史* 佐々木 英忠*(教授)

同 サイクロトロンRIセンター核医学研究部

伊藤 正敏**(教授) 山口 慶一郎** 田代 学**

1. はじめに

近年、 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ を使用したPETによる脳血流測定法の進歩に伴い、ヒトにおける脳局所活動を生体レベルで観察することが可能となった。複数の被検者において、課題実行中の脳血流画像をcontrolの状態(通常は安静時)と統計学的に比較することにより、特定の認知プロセスを反映した局所脳血流変化を抽出することができる。このような $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PETを利用した脳賦活試験(activation study)は、健常人におけるさまざまな脳機能の解剖学的局在を解明することに寄与するだけでなく、アルツハイマー病などの痴呆性疾患や精神分裂病などの精神神経疾患の診断や病態解明にも大いに役立つことが期待されている。また、中枢性薬剤の薬理効果や副作用などの評価にも脳賦活試験は有用と考えられている¹⁾。われわれは東北大学サイクロトロンRIセンターにおいて、中枢性薬剤の薬理効果の評価に

脳血流賦活試験を利用する試みを進めてきたので、その研究についてここで紹介する。

2. アルツハイマー病の認知機能におけるニコチンの薬理効果

中枢においてニコチン性アセチルコリン受容体は広範に分布し、記憶や注意などの認知能力に深く関与する。アルツハイマー病患者では、ニコチン性アセチルコリン受容体を賦活することによって注意・学習能力が改善することが報告されている。そこでコリン系ニューロン賦活による認知機能改善の脳内機序を解明する目的で、ニコチン投与前後に認知課題負荷を行い、脳賦活パターンの変化について検討を行った。対象は外来通院中の初期アルツハイマー病患者7名である。ニコチンの投与には禁煙補助剤であるNicorette(2 mg)を使用した。認知課題には、選択的注意の指標となるStroop課題を使用

* Nobuyuki OKAMURA, M.D., Hiroyuki ARAI, M.D., Makoto HIGUCHI, M.D., Toshifumi MATSUI, M.D. & Hidetada SASAKI, M.D. (Professor): Department of Geriatric and Respiratory Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

** Masatoshi ITOH, M.D. (Professor), Keiichiro YAMAGUCHI, M.D. & Manabu TASHIRO, M.D.: Division of Nuclear Medicine, Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University, Sendai.

1999年11月13日、第13回老年期痴呆研究会(東北)にて講演

した。文字の色と読み的一致する条件(congruent)と一致しない条件(incongruent)を設定し、モニター上に表示される文字の色を呼名するよう教示した。両条件の差は、色と読みの選択に関わ

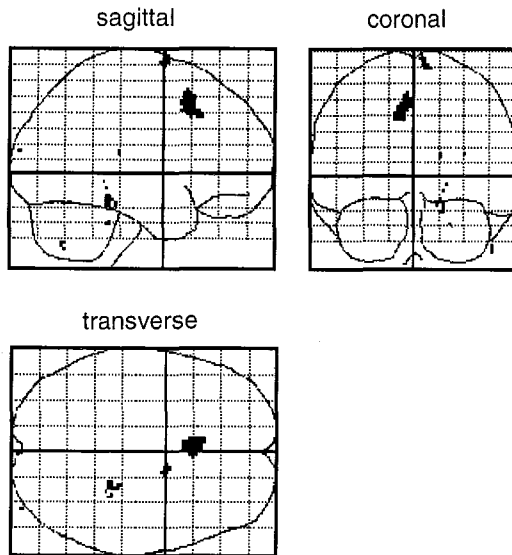


図1 アルツハイマー病患者においてStroop課題中に有意な賦活を認めた部位

7名の初期アルツハイマー病患者でStroop課題のincongruent, congruent両条件における脳血流を比較したところ、前帯状回においてincongruent条件で有意な血流上昇を認めた($p < 0.001$, uncorrected).

る注意能力を反映することから、両条件間での局所脳血流画像を比較し、上記プロセスに関連した脳血流変化を調べた。脳血流画像の統計学的解析にはSPM96(Statistical Parametric Mapping)を使用した²⁾。Realignment(頭部の動きの補正)の後、Talairachの脳アトラスに基づいて空間的な標準化を行い、16mmの半値幅のガウスフィルターを使用して画像のsmoothingを行った。その上で、有意な領域のピークの統計値と領域の空間的広がりを考慮して、ANCOVAによる補正を行い、各条件間で脳血流の有意に変化する領域を抽出した。

ニコチン投与20分後の血中ニコチン濃度は $9.4 \pm 1.2 \text{ ng/ml}$ (mean \pm s.d.)であった。incongruent条件における課題の誤答数はニコチン投与後に減少する傾向を示した。congruent条件に比べてincongruent条件で血流上昇を示す領域を調べた結果、過去の報告³⁾⁻⁵⁾と同様、前帯状回が有意な領域として抽出された(図1)。前帯状回の局所血流を各条件間で比較すると、control時にみられるincongruent条件での血流上昇がニコチン使用時には減弱する傾向を認めた(図2)。前帯状回における賦活の減弱は、認知プロセス上の負荷軽減を意味すると考えられることから⁶⁾、前帯状回の血流変化が抗痴呆薬などの薬理効果を

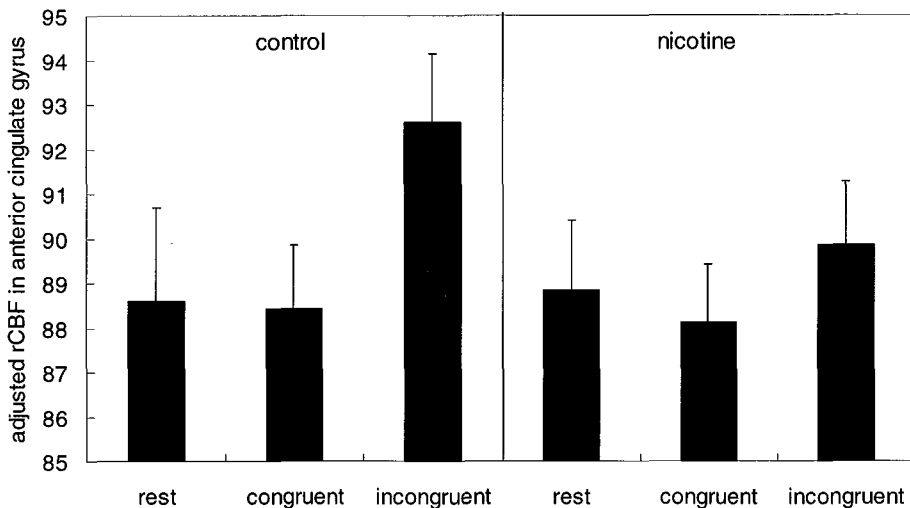


図2 前帯状回(BA32)における局所脳血流の比較

Control時にはincongruent条件で血流上昇を認めるが、nicotine投与時には同条件での血流上昇が減弱している。

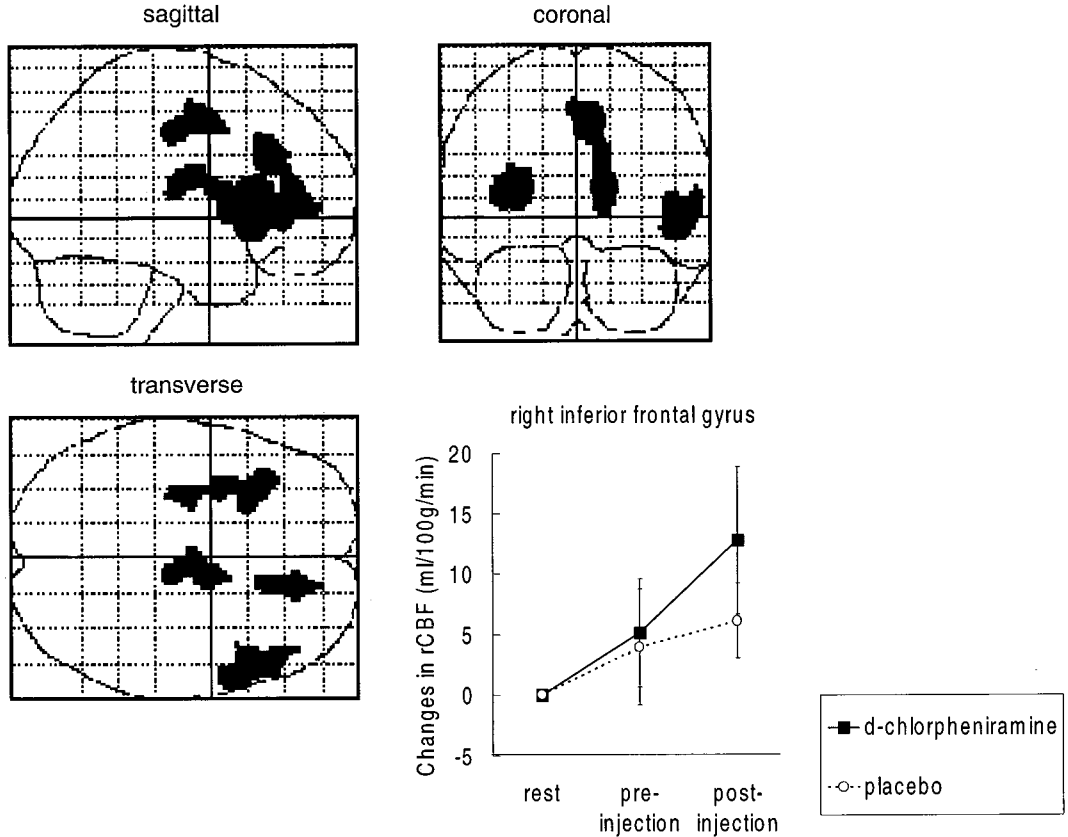


図3 抗ヒスタミン薬投与に伴い血流の上昇した部位

視覚弁別課題施行中の脳血流を*d*-chlorpheniramine投与前後で比較すると、右下前頭回(BA45)、前帯状回(BA32, 24)において有意な血流上昇を認めた($p < 0.05$, corrected)。placebo群においては上記領域の有意な血流変化を認めなかった。

評価する上での指標になる可能性が示された。

3. 抗ヒスタミン薬の中枢性薬理作用の評価

抗ヒスタミン薬は臨床的にも広く使用されるが、眠気や注意力低下など中枢性副作用を生じることが知られている。そこで抗ヒスタミン薬使用前後で認知課題施行中の脳血流測定を行い、脳賦活パターンの変化を調べた。*d*-chlorpheniramine 2 mg 静注群とplacebo群の2群に被検者を割り当て、視覚弁別課題施行中の脳血流を測定した。刺激呈示装置にはAVタキストスコープ(Iwatsu製IS-701A)を使用した。モニター中央に一定の呈示時間で数字またはひらがなを表示し、標的刺激(数字)の表示を認識した際にボタンを押すよう教示した。*d*-chlorpheniramine

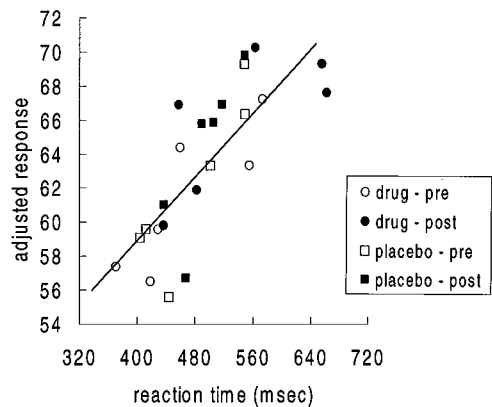


図4 右前頭皮質における局所脳血流と課題反応時間との相関

投与群ではplacebo群と比較して有意に課題反応時間が延長し、正答率が低下した。図3に示す

ように右下前頭回, 前帯状回, 左島などの領域において*d*-chlorpheniramine投与後に有意に血流の上昇を認めましたが, placebo群ではこのような血流変化を認めなかった⁷⁾。右前頭皮質の脳血流は課題反応時間とも有意な正の相関を示すことから(図4), 抗ヒスタミン薬投与に伴う認知能低下は右下前頭回の賦活上昇と深く関連すると考えられた。

4. おわりに

以上のようにPETによる脳血流賦活試験は中枢レベルで薬理効果を直接観察, 評価できる点においてきわめて有用であると考えられた。賦活時の機能画像は安静時画像と比べて機能障害の検出感度が高いと報告されている⁸⁾ことから, アルツハイマー病の発症前診断における脳血流賦活試験の応用も期待される。

文 献

- 1) Bryant CA, Jackson SHD : Functional imaging of the brain in the evaluation of drug response and its application to the study of aging. *Drugs Aging* 13 : 211-222, 1998
- 2) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al : Statistical parametric maps in functional imaging : a general linear approach. *Human Brain Mapping* 2 : 189-210, 1995
- 3) Pardo JV, Pardo PJ, Janer W, et al : The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 : 256-259, 1990
- 4) Bench CJ, Frith CD, Grasby PM, et al : Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia* 31 : 907-922, 1993
- 5) Carter CS, Mintun M, Cohen JD : Interference and facilitation effects during selective attention : an H₂¹⁵O PET study of Stroop task performance. *Neuroimage* 2 : 264-272, 1995
- 6) Ghatan PH, Ingvar M, Eriksson L, et al : Cerebral effects of nicotine during cognition in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 136 : 179-189, 1998
- 7) Okamura N, Yanai K, Higuchi M, et al : Functional neuroimaging of cognition impaired by a classical antihistamine, *d*-chlorpheniramine. *Br J Pharmacol* 129 : 115-123, 2000
- 8) Pietrini P, Furey ML, Alexander GE, et al : Association between brain functional failure and dementia severity in Alzheimer's disease : resting versus stimulation PET study. *Am J Psychiatry* 156 : 470-473, 1999

ポジトロンCTによる アセチルコリン受容体の イメージングと定量的測定

Imaging and Quantification of Cholinergic Receptors Using Positron Emission Tomography

秋田県立脳血管研究センター放射線医学研究部

高橋和弘* (主任研究員) 三浦修一* (主任研究員) 畑澤 順* (部長)
菅野 巖* 上村和夫* (名誉所長)

1. はじめに

アセチルコリン受容体は健常脳では記憶や認知、学習などの脳の高次機能と関係が深いと考えられ、病態ではアルツハイマー病を代表とする痴呆性疾患と関係が強く示唆されている。また一方で、ヒトの脳機能を非侵襲的に測定する方法としてポジトロンエミッショントモグラフィ(ポジトロンCT)があり、神経伝達機能の画像化を狙って多くのポジトロンCT用の放射性リガンドの開発が進められている。本報告では、アセチルコリン受容体のうちでアルツハイマー病との関連がもっとも深いと考えられているムスカリン受容体の定量的測定を目的とした放射性リガンドの開発と健常人でのポジトロンCT測定の結果について紹介する。

2. 定量的測定に向けたトレーサーの開発

ヒトの脳内ムスカリン受容体画像化のための標識リガンドは、 $[^{11}\text{C}]$ ベンズトロピン¹⁾、 $[^{11}\text{C}]$

スコポラミン²⁾、 $[^{11}\text{C}]$ トロパニルベンジレート ($[^{11}\text{C}]$ TRB)³⁾や $[^{11}\text{C}]$ 4-N-メチルピペリジルベンジレート ($[^{11}\text{C}]$ 4NMPB)⁴⁾、などが報告されている。しかし、いずれも脳内ムスカリン受容体結合能の定量評価には問題があると考えられている。 $[^{11}\text{C}]$ スコポラミンや $[^{11}\text{C}]$ ベンズトロピンは脳への取り込みが少ない上に、ムスカリン受容体濃度の低い小脳の放射能集積に比べ他の部位の放射能集積が低い。また、 $[^{11}\text{C}]$ TRBや $[^{11}\text{C}]$ 4NMPBは脳への取り込みは多いが、脳内で平衡状態に達するのに時間がかかるため定量には限界があるとされている³⁾⁵⁾。

そこで、簡便な方法で定量的測定が可能なトレーサーの開発に当たり、①標識が容易、②BBBの透過性がよい、③受容体選択性が高い、④比特異的結合が少ない(立体異性体で評価できる)、⑤親和性が適度(疑似平衡状態ができる)の5つの点に注目して化合物を検索し、 $[^{11}\text{C}]$ (+)
3NMPB: $[^{11}\text{C}]$ (+)N-methyl-3-piperidyl benzilate

* Kazuhiro TAKAHASHI, Ph.D. (Senior Scientist), Shuichi MIURA, Ph.D. (Senior Scientist), Jun HATAZAWA, M.D., Ph.D. (Director), Iwao KANNO, Ph.D. & Kazuo UEMURA, M.D., Ph.D. (Emeritus President): Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita, Akita.
1999年11月13日, 第13回老年期痴呆研究会(東北)にて講演

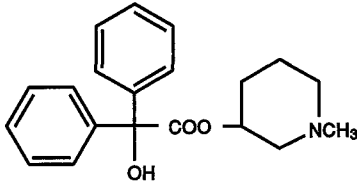


図1 3NMPBの構造式

(図1)を選んで、その標識合成を行った⁶⁾。

ラットおよびサルを用いた実験では、 $[^{14}\text{C}]$ (+)3NMPBは①~⑤のすべての条件をほぼ満足する結果が得られた^{7,8)}。

3. 健常人のポジトロンCT測定

健常ボランティアを対象に、 $[^{14}\text{C}]$ (+)3NMPBの投与後、ポジトロンCTを用いた経時的測定と動脈血中濃度の経時的測定を行い、脳内ムスカリン受容体結合能の定量的解析法を検討した。

はじめに、 $[^{14}\text{C}]$ (+)3NMPBの脳内の集積を図2に示す。脳への集積は線条体がもっとも高く、大脳皮質は中程度、橋、小脳は低い集積を示した。小脳では5分以降緩やかに減少し、線条体では60分以降もわずかに増加し続けた。その他の脳部位では時間とともに増加し、約60分以降はプラトーもしくはわずかな減少を示した。この動態から $[^{14}\text{C}]$ (+)3NMPBの脳への集

積はPET計測中(約60分)に見かけ上、ほぼ平衡状態に達すると考えられた。また、血漿中の $[^{14}\text{C}]$ (+)3NMPBの代謝物を薄層クロマトグラフィで測定した結果、投与後60分で80%は未変化体であり、血中の代謝物は比較的少なかった。

次に、二つの方法を用いてムスカリン受容体の結合能の解析を試みた、解析に使用した血漿中の放射能濃度は、代謝物を補正して用いた。

一つめは、ROI値の対小脳比を用いる方法⁹⁾を行った。ムスカリン受容体濃度の非常に低い小脳の放射能集積を受容体結合していないリガンドの組織濃度と仮定すると、平衡時のROI値の比(脳内各部位のROI値/小脳のROI値)はムスカリン受容体の結合能の指標となる。測定された $[^{14}\text{C}]$ (+)3NMPBの60分以降のROI値の小脳比は、線条体では4.73、前頭葉では3.28、視床では2.55となり、これまで報告された他の放射性リガンドに比べて大きな値を示し、これらの値は剖検脳で測定したムスカリン受容体の濃度¹⁰⁾とよく相関した(図3)。

二つめは、受容体-リガンド結合の解離がある場合のグラフィカルな解析法であるLogan plot¹¹⁾を用いた。ムスカリン受容体の結合能の指標は小脳のLogan plotの傾きに対する脳内各部位

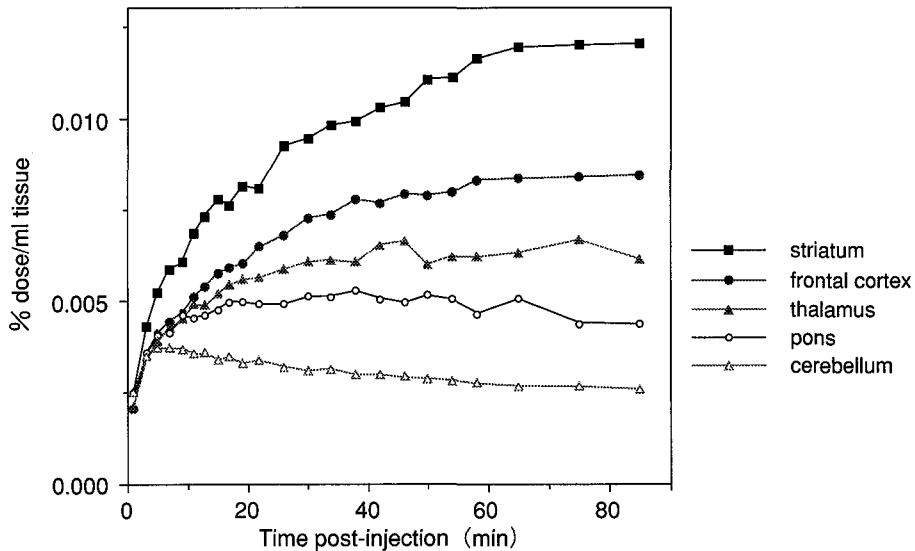


図2 $[^{14}\text{C}]$ (+)3NMPBの脳内の時間-放射能曲線(76歳, 男性)

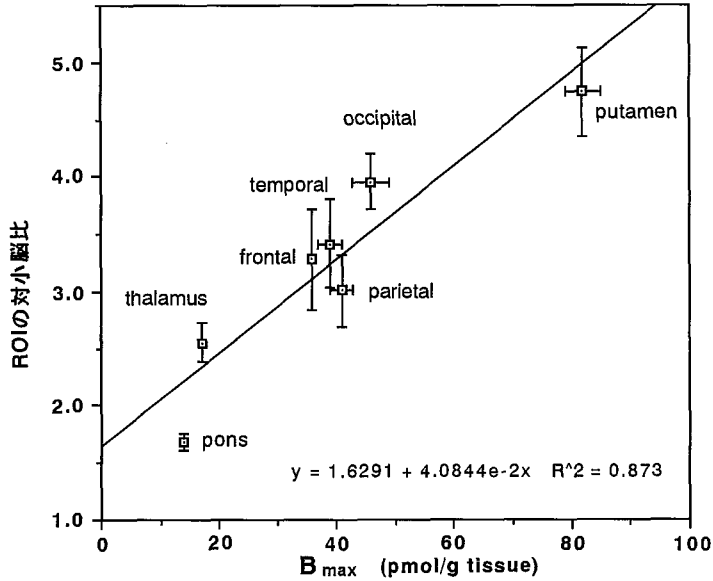


図3 ROIの対小脳比(n=3)とムスカリン受容体濃度(Lin, 1986)との相関

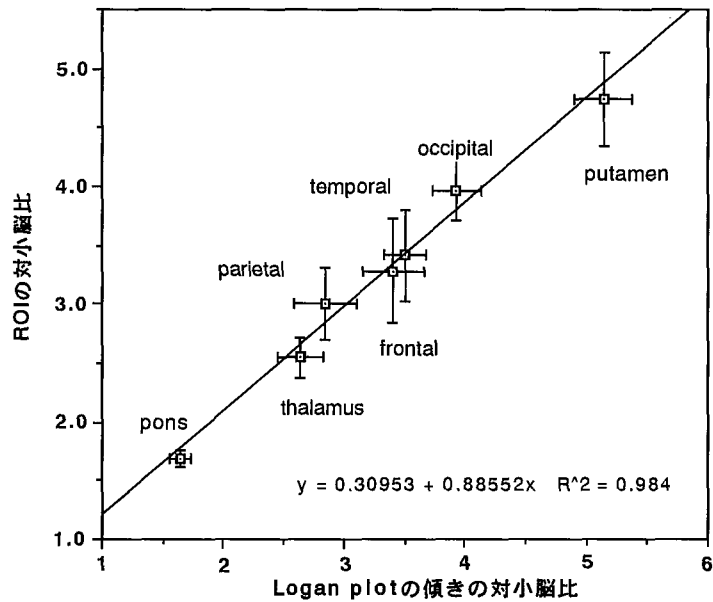


図4 ROIの対小脳比(n=3)とLogan plotの傾きの対小脳比(n=3)との相関

のLogan plotの傾きの比で表されるが、60分以降のROI値の小脳比と非常によく一致した(図4)。

参考までにPET画像を図5に示す。

4. おわりに

新しい放射性リガンド^[14C](+)-3NMPBを用

いたポジトロンCT測定では、ROI値の小脳比をとることにより、動脈採血なしにムスカリン受容体の結合能の定量評価が可能と考えられる。すなわち、この方法によりムスカリン受容体の結合能の測定がより簡便に、かつ被検者への侵襲も大幅に軽減され、臨床測定が非常に容易に

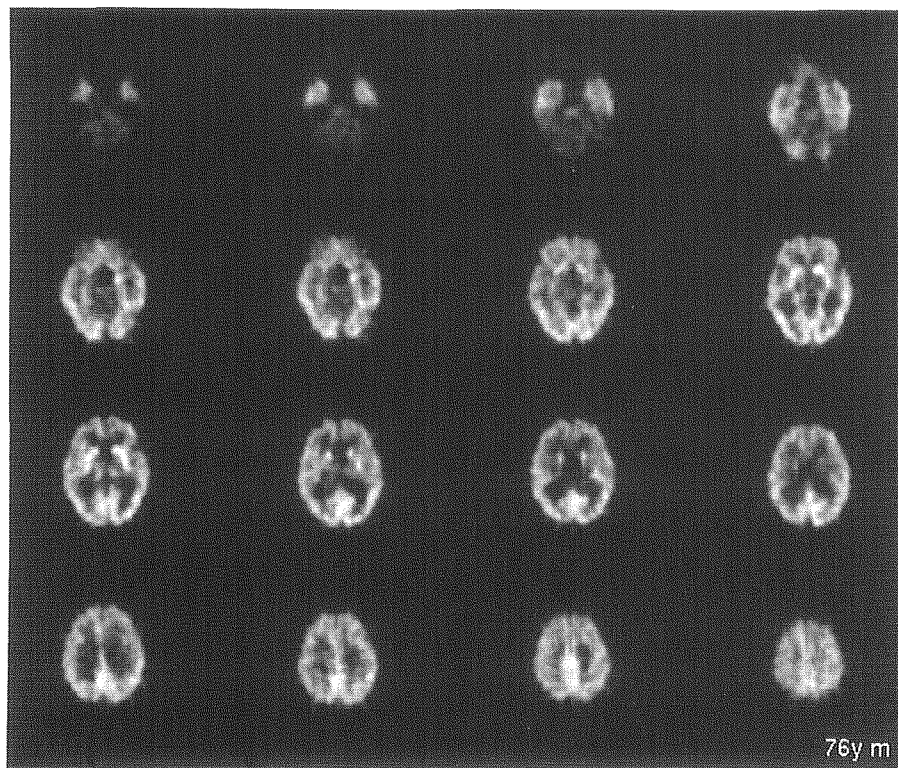


図5 $[^{11}\text{C}](+)\text{3NMPB}$ 投与後60~80分のPET画像(76歳, 男性)

なる。今後、アルツハイマー型痴呆をはじめ種々の神経疾患に応用することにより病態の把握および薬物療法の効果などについて新しい知見が得られるものと期待される。

参考文献

- 1) Dewey SL, Macgregor PR, Brodie MJ, Bendriem B, King PT, Volkow ND, Schlyer DJ, Fowler JS, Wolf AP, Gatley SJ, Hitzemann R : Mapping muscarinic receptor in human and baboon brain using $[N\text{-}^{11}\text{C}\text{-methyl}]\text{-bentropine}$. *Synapse* 5 : 213-223, 1990
- 2) Frey KA, Koeppe RA, Mulholland GK, Jewett DM, Hichwa R, Ehrenkauffer RLE, Carey JE, Wieland DM, Kuhl DE, Agranoff BW : In vivo muscarinic cholinergic receptor imaging in human brain with $[^{11}\text{C}]\text{scopolamine}$ and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 12 : 147-154, 1992
- 3) Koeppe RA, Frey KA, Mulholland GK, Kilbourn MR, Buck A, Lee KS, Kuhl DE : $[^{11}\text{C}]\text{tropanyl benzilate}$ -binding to muscarinic cholinergic receptors : methodology and kinetic modeling alternatives. *J Cereb Blood Flow Metab* 14 : 85-99, 1994
- 4) Mulholland GK, Kilbourn MR, Sherman PS, Carey JE, Frey KA, Koeppe RA, Kuhl DE : Synthesis, in vivo biodistribution and dosimetry of $[^{11}\text{C}]\text{N-methylpiperidyl benzilate}([^{11}\text{C}]\text{NMPB})$, a muscarinic acetylcholine receptor antagonist. *Nucl Med Biol* 22 : 13-17, 1995
- 5) Lassen NA : Neuroreceptor quantitation in vivo by the steady state principle using constant infusion or bolus injection of radioactive tracers. *J Cereb Blood Flow Metab* 12 : 709-716, 1992
- 6) Takahashi K, Murakami M, Miura S, Iida H, Kanno I, Uemura K : Synthesis and autoradiographic localization of muscarinic cholinergic

- antagonist (+)N-[¹¹C]methyl-3-piperidyl benzilate as a potent radioligand for positron emission tomography. *Appl Radiat Isot* 50 : 521-525, 1999
- 7) Takahashi K, Murakami M, Miura S, Iida H, Kanno I, Uemura K, Ido T : Radiosynthesis and biodistribution of [¹¹C]3NMPB enantiomers in rats for studying muscarinic cholinergic receptors using PET. *J Labelled Comp Radiopharm* 40 : 613-615, 1997
- 8) Tsukada H, Takahashi K, Miura S, Nishiyama S, Kakiuchi T, Ohba H, Sato K, Hatazawa J, Okudera T : Evaluation of novel PET ligands (+) N-[¹¹C]Methyl-3-piperidyl benzilate([¹¹C] (+)3-MPB) and its stereoisomer [¹¹C](-)3-MPB for muscarinic cholinergic receptors in the conscious monkey brain : a PET study in comparison with [¹¹C]4-MPB. *Synapse* 39 : 182-192, 2001
- 9) Mintun MA, Raichle ME, Kilbourn MR, Wooten GF, Welch MJ : A quantitative model for the in vivo assessment of drug binding sites with positron emission tomography. *Ann Neurol* 15 : 217-227, 1984
- 10) Lin SC, Olson KC, Okazaki H, Richelson E : Studies on muscarinic binding sites in human brain identified with pirenzepine. *J Neurochem* 46 : 274-279, 1986
- 11) Logan J, Fowler JS, Volkov ND, Wolf AP, Dewey SL, Schlyer DJ, MacGregor RR, Hitzmann R, Bendriem B, Gatlay SJ, Christman DR : Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [¹¹C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J Cerebral Blood Flow Metab* 10 : 740-747, 1990

主観的輪郭消失による視覚型アルツハイマー病の検出

Visual Variant of Alzheimer's Disease cannot See Subjective Contours

東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻内部・高次機能障害学講座高次機能学分野

平山和美*

1. はじめに

アルツハイマー病(AD)のなかには視覚失認、同時失認、Balint症候群など種々の中の視覚症状を示す例が存在し、visual variant of Alzheimer's disease (V-AD)という呼び名が提案されている¹⁾。さらに、V-ADに対する眼科学的研究では、色覚が正常なのにもかかわらず仮性同色表の読みが低下²⁾、低い空間周波数でのコントラスト感度の低下³⁾、などの異常が報告されている。健忘や、意味記憶障害などの代償困難な症状に比して、視覚症状は環境整備などでこれを補える可能性があり、その検出はV-AD患者のハンディキャップを少なくする上で重要と思われる。われわれは、主観的輪郭が見えないposterior cortical atrophy⁴⁾の症例を経験し、その疾患をADと推定した⁵⁾。今回、同様の現象がV-AD一般にみられるか、これによってV-ADの検出が可能であるのかどうか、について連続症例についての検討を行ったので、報告する。

2. 対象

対象は、NINCDS-ARDAの基準で‘probable’ Alzheimer's diseaseと診断され、神経学的診察、

生化学的検査およびMRIあるいはCTにて他の疾患を否定された30例(女性14名、男性16名、年齢 72.4 ± 8.1 歳、教育歴 9.3 ± 2.8 年)で、外来を受診した連続症例である(表1)。全例にSPECTを施行、両側の頭頂葉と側頭葉、あるいはこれに加えて両側前頭葉の血流低下というADに矛盾しない所見が得られた。

正常対照は年齢教育歴をマッチさせた15名(女性9名、男性6名、年齢 71.0 ± 7.1 歳、教育歴 10.0 ± 1.6 年)である。

3. 方法

AD群、正常対照群の両者に以下の検査、診察、問診を行った。AD群の課題の理解、遂行能力を確かめるためのコントロール課題が、各検査に先行して行われた。

①空間周波数ごとのコントラスト感度

②Kanizsaの三角形タイプの主観的輪郭検査：影数字音読課題

③視覚症状の診察(視覚運動失調、Balint症候群の各症状、視覚計数障害、視覚物体失認の有無)

④家族への問診(相貌失認、同時失認、パター

* Kazumi HIRAYAMA, M.D.: Section of Neuropsychology, Division of Disability Science, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai.

1999年11月13日、第13回老年期痴呆研究会(東北)にて講演

表 1 Clinical data in the Alzheimer's disease group

Patient no.	Sex	Age	Preferred hand	Educational (years)	Duration of illness	MMSE	Visual Acuity	Visuo-motor ataxia	Optic ataxia	Psychic paralysis of gaze	Visual inattention	Visual Counting	Visual object agnosia	Others	Contrast Sensitivity	Kanizsa
1	M	66	B	8	1	22	20/50	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	1.04
2	F	77	R	8	2	21	20/25	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	1.09
3	F	69	R	8	1	22	20/20	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	1.06
4	F	87	B	4	2.6	14	20/25	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	1.09
5	M	73	R	14	0.8	24	20/20	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	1.15
6	F	73	R	1	0.8	19	20/20	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	0.94
7	F	73	R	8	1	18	20/20	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	0.91
8	M	77	R	9	3.5	15	20/20	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	0.97
9	F	77	R	8	2.5	18	20/20	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	1.02
10	F	74	R	8	1	21	20/40	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	1.00
11	M	69	R	8	2	5	20/25	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	0.98
12	F	81	R	8	1.5	20	20/30	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	1.12
13	F	54	R	12	0.75	17	20/20	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	4.57
14	F	79	R	6	1.25	21	20/25	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	1.01
15	M	70	R	12	2.6	16	20/30	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	1.03
16	M	80	R	12	0.5	23	20/20	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	0.95
17	F	72	R	8	2	19	20/20	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	1.03
18	M	63	L	8	2	9	20/25	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	0.99
19	M	77	R	14	1.5	24	20/20	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	0.97
20	M	66	R	8	4	19	20/20	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	0.96
21	M	79	L	9	1	20	20/30	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	0.99
22	M	83	R	8	5	15	20/25	-	-	-	-	-	-	-	1.97<	0.88
23	F	75	R	13	5	18	20/40	-	-	-	-	-	-	+	0.05-1.29	1.01
24	F	75	R	8	4.5	6	20/40	NE	-	-	-	+	-	+	1.29-1.97	4.74
25	M	69	R	16	3.5	8	20/20	-	-	-	-	+	-	-	1.29-1.97	5.03
26	M	54	R	12	4	19	20/20	-	-	-	-	+	-	+	1.29-1.97	5.82
27	M	72	R	9	2	15	20/25	-	-	-	-	-	-	+	1.97<	2.20
28	M	55	R	12	0.75	23	20/25	-	-	-	-	-	-	+	1.29-1.97	2.58
29	M	68	R	12	5	7	20/25	NE	+	+	+	+	-	-	1.97<	4.19
30	F	83	R	9	5	3	20/50	-	-	-	+	+	-	-	0.05-1.29	NE(0/4)

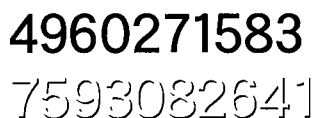


図1 影数字音読課題の刺激例

ンの失認などの有無)

②は新たに開発したものなので以下に説明する。

影数字音読課題：高さ4度，幅2.5度の0から9までの10個の数字がランダムに印刷された紙を，被検者から57cmの距離に提示，できるだけ速く読んでもらい，所要時間を測定する。数字は紙ごとに，ふつうのものか，影で構成されたもので，その順序はランダムである(図1)。普通数字，影数字とも10枚ずつ施行，それぞれの平均値，両者の比(影数字所要時間/普通数字所要時間)を求める。

4. 結果

a. 視覚型アルツハイマー病症例

30例中8例のADがV-AD，22例が非V-AD(NV-AD)であった。3例が視覚性注意障害，5例が視覚計数障害，5例が同時失認の傾向，を示した。真の視覚失認や相貌失認はみられなかった。両群の年齢に有意差はないが，教育歴，罹病期間はV-AD群が有意に長く，MMSEの得点はV-AD群が有意に低かった(表2)。

b. 空間周波数ごとのコントラスト感度

8例中6例のV-AD患者のみが，0.1cycles/degの低い空間周波数でコントラスト感度の低下を示した。

c. 影数字音読課題

正常対照群では影数字所要時間/普通数字所要時間比は平均1.01，SD0.04であった。1名のV-AD患者はコントロール課題もできなかったが，普通数字は4文字読めたのに影数字は1文字も読めず，やはり影数字音読に異常ありと判断した。NV-AD群の比は平均1.17，SD0.76，V-AD群の比は平均3.65，SD1.75であった。ANOVAでは3群間に非常に有意な差があり[F(2,41)=25.82， $p<0.000001$]，Newman-Keuls法を用いた下位検定では正常対照群とV-AD群($p<0.0002$)，NV-AD群とV-AD群($p<0.0002$)の差は有意で，正常対照群とNV-AD群の差は有意でなかった(表3)。

5. 考察

AD患者の27%がV-ADであった。V-AD例の罹病期間が有意に長く，MMSEの得点が有意に低い結果からは，ADが進行すればするほど，視覚症状をもつ可能性が高くなることを示しているのかもしれない。一方，表1に明らかのように，V-AD中にも早期で知的機能低下の少ないうちから視覚症状を示す例が確かにあり，このような症例の極端なものが特異なADとして症例報告⁶⁾⁷⁾されているのであろう。

表2 Main Demographic and Clinical Feature of Visual Variant of Alzheimer's Disease(V-AD) Patients and Non visual variant of AD(NV-AD)

	V-AD (N=8)	NV-AD (N=22)		
Characteristics	M±SD	M±SD	F	p
Age(years)	68.9±10.0	70.6±17.3	1.99	ns
Education(years)	11.4±2.6	8.6±3.0	5.51	.05
Duration of illness(years)	3.7±1.6	1.8±1.2	12.78	.005
MMSE(score)	12.4±7.3	18.3±4.7	6.92	.05

Note. MMSE=Mini-Mental Scale Examination.

表3 Evaluation of visual function

	V-AD	NV-AD	Control		
Characteristics	M±SD	M±SD	M±SD	F	p
Shadow digits(ratio)	3.65±1.75	1.17±0.76	1.01±0.04	25.82	.000001

眼科的先行研究での方法と影数字法の比較のため、空間周波数ごとのコントラスト感度測定を合わせて行った。V-AD患者の88%に影数字の音読速度の低下(比が2以上)を認めた。V-ADの75%が低い空間周波数のみでのコントラスト感度の低下を示した。影数字音読課題はMMSE得点が1桁の症例にも適応可能であり、かなり進行したADにも施行できる点でも有用である。

近年、脳の視覚情報処理は、主に形と色の処理をする小細胞系と、運動と位置の情報を処理する大細胞系の二つの流れからなることが知られている⁸⁾。V-ADで保たれていた中等度および高い空間周波数でのコントラスト感度は前者⁹⁾、V-ADで損なわれていた低い空間周波数でのコントラスト感度は後者¹⁰⁾の破壊で障害されること、知られている。これから考えるとADにおける主観的輪郭の消失は大細胞系の障害によるものといえるかもしれない。

6. 結 語

影数字音読課題による主観的輪郭消失の検出は、V-ADの診断に有用と考えられた。

文 献

- 1) Levine DN, Lee JM, Fisher CM : The visual variant of Alzheimer's disease : a clinicopathologic case study. *Neurology* 43 : 305-313, 1993
- 2) Kiyosawa M, Bosley TM, Chawluk J, Jamieson

D, Schatz NJ, Savino RJ, et al : Alzheimer's disease with prominent visual symptoms. *Ophthalmology* 96 : 1077-1086, 1989

- 3) Mendez MF, Turner J, Gilmore GC, Remler B, Tomsak RL : Balint's syndrome in Alzheimer's disease : visuospatial functions. *J Neurosci* 54 : 339-346, 1990
- 4) Benson DF, Davis RJ, Snyder BD : Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol* 45 : 789-793, 1988
- 5) 平山和美, 山本悌司 : 錯視の神経心理学. *あたらしい眼科* 14 : 1141-1148, 1997
- 6) Mendez MF, Mendez MA, Martin R, Smyth KA, Whitehouse PJ : Complex visual disturbance in Alzheimer's disease. *Neurology* 40 : 439-443, 1990
- 7) Cogan DG : Visual disturbances with focal progressive dementing disease. *Am J Ophthalmol* 100 : 68-72, 1985
- 8) van Essen DC, Maunsell JHR : Hierarchical organization and functional streams in the visual cortex. *TINS* 6 : 370-375, 1983
- 9) Schiller PH, Logothetis NK, Charles ER : Role of the color-opponent and broad-band channels in vision. *Visual Neuroscience* 5 : 321-346, 1990
- 10) Merigan WH, Maunsell JHR : Macaque vision after magnocellular lateral geniculate lesions. *Visual Neuroscience* 5 : 347-352, 1990

秋田県の脳卒中発症登録

Stroke Register in Akita — Incidence and Some Topics Include Dementia Symptom —

秋田県立脳血管研究センター疫学研究部／部長

鈴木 一 夫*

1. はじめに

秋田県の脳卒中発症登録は秋田全県を登録の対象として1973年に開始した。1983年に全県の脳卒中に関心のある医師が登録組織(秋田県脳卒中医の会)をつくり、同年11月からはCT情報を取り入れた病型診断を加えた登録を行い、現在に至っている。1999年11月18日現在49,770件の脳卒中発症者が登録されている、日本最大の脳卒中発症登録である。とりわけ、1994年からのCT情報を加えた登録は特殊な医療機関での登録ではあるが、地域発症との間でその悉皆性が検討され、90%を超える発症者がCT、MRIによる画像診断を受けていることから、この登録の悉皆性は高く、地域登録に匹敵するものと思われる。しかし、最近の数年は病院単位で登録の遅れが存在するため、悉皆性の要求される発症率や季節変化の解析は登録が完全にそろっている1984年から1993年までの10年間の発症24,639例を用い、一般的な脳卒中統計は1983年11月からの全症例36,199例を用いた。

2. 脳卒中の基本統計

脳卒中発症率は、1984年から1993年の10年間の発症数と1990年の秋田県人口から求めた。脳卒中は高齢者に好発する疾患で、この登録でも85歳以上を除けば高齢になるに従い発症率が高

くなる(表1)。病型別にみると、脳出血、脳梗塞は男女とも発症率は年齢との間で正の相関を示すが、男のくも膜下出血では65歳でもっとも高くなり、その後は減少に転じる。全年齢でもくも膜下出血が女性に多くなるのは、高齢での男性の発症が減少することが原因となっている。この原因は不明である。1985年の日本人人口を基準にした年齢調整発症率は、男が女の1.9倍の脳卒中発症を示す。病型別では、脳出血では男が女の1.9倍、脳梗塞では2.2倍であるが、くも膜下出血では0.8倍であった。年齢別の脳卒中病型割合では高齢になるほど脳梗塞の割合が増加する。40歳代では脳出血がもっとも多く、それ以下の年齢ではくも膜下出血がもっとも多い病型であった。

3. 脳卒中の季節と時間での特徴

脳卒中のうち、脳出血とくも膜下出血では寒い時期に発症が増加し、暑い時期に低下する季節変化が認められる(図1)。一方、脳梗塞では季節差が乏しい。季節差のはっきりしている脳出血、くも膜下出血では発症時間が午前7時と午後5時にピークをもつ二峰性の好発時間が認められた(図2)。このような季節や時間での特徴は、血圧が関与していると考えるのが妥当である。冬季間は血圧が夏季より上昇することが

* Kazuo SUZUKI, M.D.: Director, Department of Epidemiology, Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita, Akita.

1999年11月13日、第13回老年期痴呆研究会(東北)にて講演

表1 秋田県の脳卒中発症率(/100,000)再発を含む

年齢	男				女				男+女			
	出血	梗塞	SAH	全体	出血	梗塞	SAH	全体	出血	梗塞	SAH	全体
0	.6	.6	.3	1.9	1.0	.7	.3	2.4	.8	.7	.3	2.1
5	.3	.0	.3	.5	.0	.6	.0	.6	.1	.3	.1	.5
10	.5	.7	.5	1.6	.7	.5	.2	1.5	.6	.6	.4	1.5
15	1.7	.2	1.0	3.0	1.3	1.0	.3	2.6	1.5	.6	.6	2.8
20	1.9	1.1	.8	3.8	1.8	1.1	1.1	4.0	1.8	1.1	.9	3.9
25	1.9	2.2	5.4	9.6	1.2	1.5	2.1	4.8	1.5	1.8	3.7	7.1
30	5.7	4.7	7.0	17.5	1.8	1.5	3.5	6.8	3.7	3.1	5.3	12.1
35	13.0	10.7	14.7	38.5	2.6	4.7	9.1	16.4	7.8	7.7	11.9	27.4
40	27.5	21.3	21.3	70.1	7.5	9.7	15.1	32.2	17.5	15.5	18.2	51.2
45	62.9	57.9	34.1	155.0	29.2	21.2	31.6	81.9	45.3	38.7	32.8	116.8
50	119.1	127.8	39.9	286.7	47.6	39.5	37.1	124.2	80.4	80.1	38.4	198.9
55	142.7	236.2	41.8	420.6	61.9	67.7	49.6	179.2	99.3	145.7	46.0	291.0
60	157.6	378.6	37.2	573.4	83.3	125.3	51.5	260.1	117.6	242.3	44.9	404.9
65	208.5	547.0	50.7	806.2	106.6	235.2	72.4	414.2	150.0	368.0	63.1	581.2
70	197.5	772.4	32.1	1002.0	133.7	413.7	80.7	628.1	160.4	563.9	60.3	784.7
75	194.2	952.3	34.5	1181.0	175.8	545.9	83.5	805.1	183.1	708.4	63.9	955.4
80	232.8	992.0	26.6	1251.4	160.2	574.0	68.2	802.4	186.1	723.3	53.3	962.7
≥85	124.3	745.9	25.9	896.1	140.1	551.9	52.7	744.6	135.1	613.2	44.2	792.5
調整	52.2	124.5	16.9	193.6	27.9	57.3	20.0	105.2	39.0	86.3	18.9	144.2

調整：1985年日本人人口を基準にした年齢調整発症率； SAH：くも膜下出血

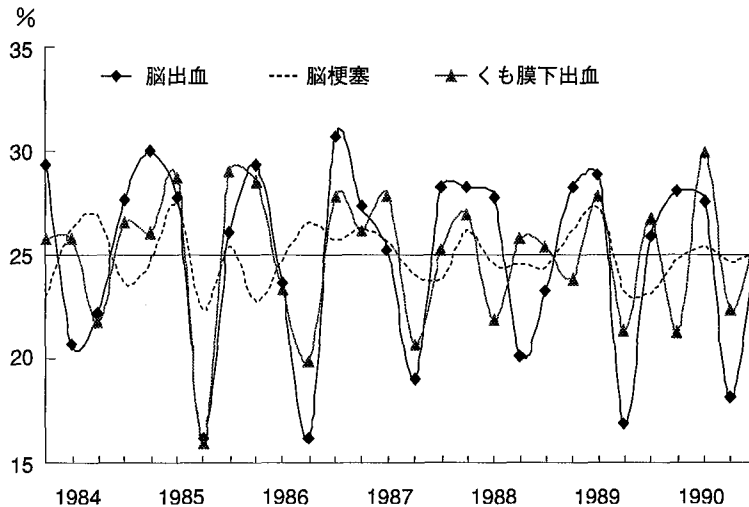


図1 脳卒中の経年、季節別発症割合

知られている。脳出血では、年余にわたる高血圧は脳血管において小動脈瘤形成などの易出血状態を被殻や視床の細動脈に作り、そのうえに血圧の急激な変動が引き金となり、血管が破綻する結果として起きているものと考えられている。季節や時間での変化は急激に変化する高い血圧がこの時期や時間に多いのであろう。さら

に原因の異なる高血圧性脳出血とくも膜下出血で似た結果が得られたことも出血の直接の原因が血圧の急激な変化であることを示唆している。

4. 脳卒中と知的衰退

秋田県立脳血管研究センターでは、脳卒中の

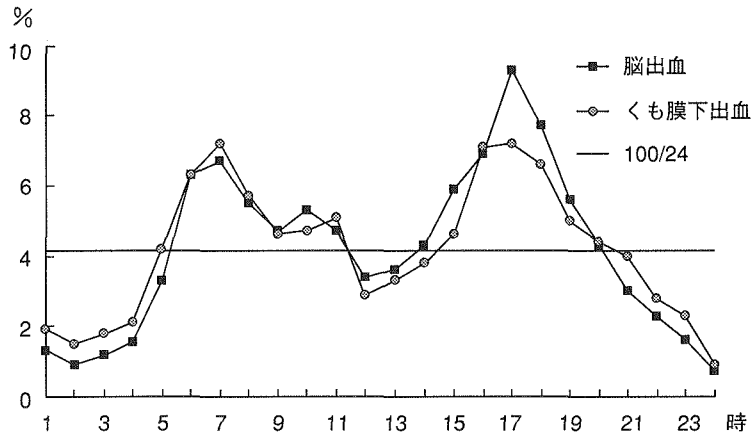


図2 急激に発症した脳卒中中の発症時間

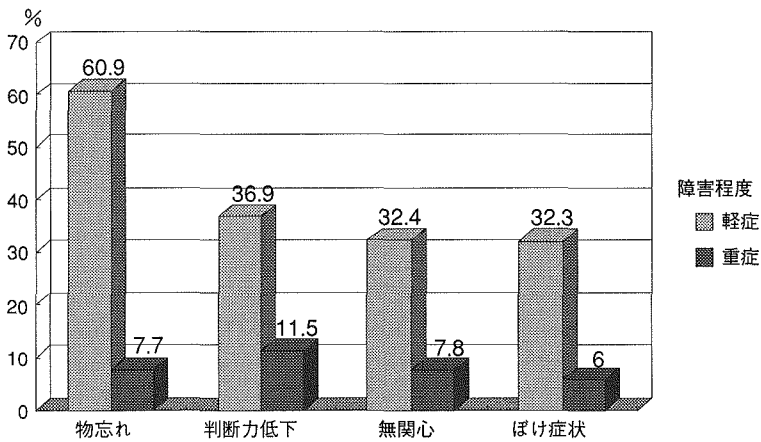


図3 脳卒中後の痴呆様症状の割合

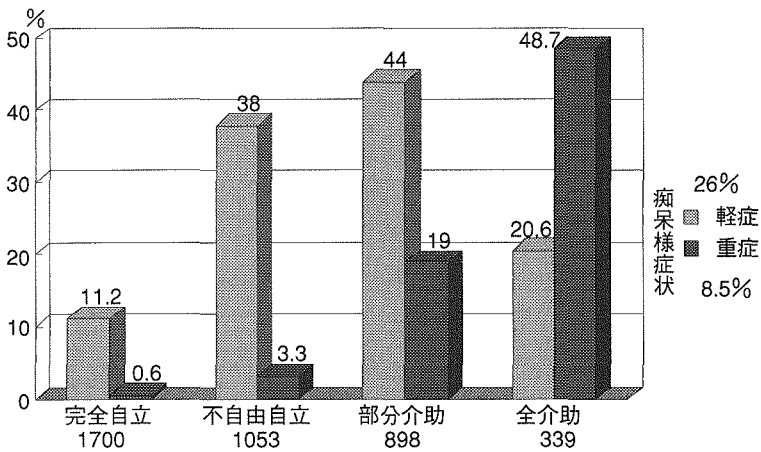


図4 日常生活動作と痴呆様症状の合併率

長期予後を知る目的で毎年追跡調査を行っている。この調査の中で知的衰退に関係する部分を

解析し、脳卒中患者の痴呆様症状の実態を明らかにした。調査の背景と対象、方法は以下のよ

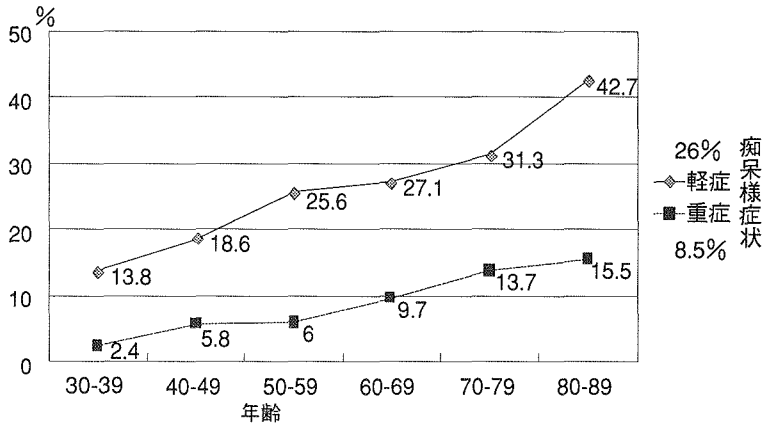


図5 年齢と痴呆様症状の合併率

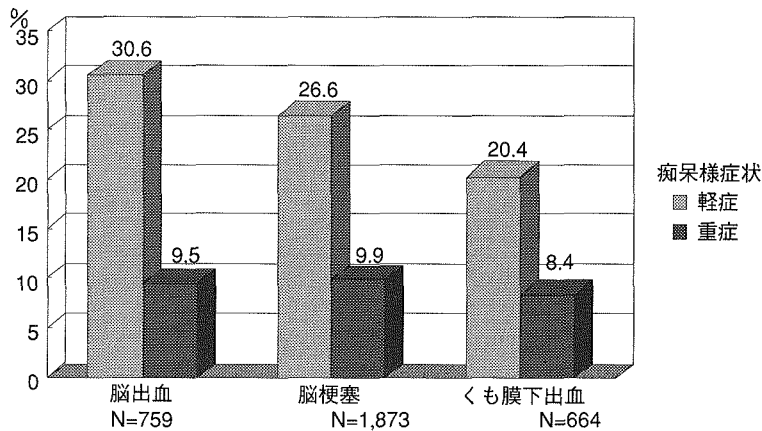


図6 脳卒中病型と痴呆様症状の合併率

表2 重症の痴呆様症状を決定する要因解析(ロジスティック回帰分析)

Variable	B	S.E.	Wald	Sig	R	Exp(B)
病型	.1283	.0707	3.2909	.0697	.0261	1.1369
年齢	.0151	.0071	4.5269	.0334	.0365	1.0152
ADL	1.6656	.0892	348.7978	.0000	.4272	5.2889

うである。脳卒中の治療を受けた脳卒中患者は、1969年から1998年6月まで9,505人、そのうちすでに死亡が確認されている3,606人、追跡不能1,030人を除外した4,800人を脳卒中追跡調査対象とした。1998年12月に日常生活動作や知的衰退の程度を含むアンケート調査を郵送法で行った。有効回答数は3,296人(68%)であった。痴呆様症状は軽度(痴呆可能性あり)と重度(確実に思われる痴呆)に分類した。痴呆可能性ありの診断基準は、家族がみて「軽度のボケがある」と答え

たもの、確実に思われる痴呆の診断基準は、家族がみて「明らかにボケがある」と答えたもの、あるいは「物忘れ」、「判断力低下」、「周囲に対する興味」の有無の設問のうち、二つ以上が明らかに存在するものとした。

判定に用いた項目のそれぞれの頻度(図3)を示す。知的衰退は日常生活動作が悪いほど(図4)、年齢が高齢なるほど(図5)合併しやすくなる。また、脳卒中病型により出現率が異なり、脳出血でもっとも高い知的衰退を示した(図

6)。病型，日常生活動作，年齢の要因は相互に交絡していることから，これを知的衰退の説明変数としてロジスティック解析を行った(表2)。結果は，病型は有意の差を認めず，4段階の日常生活動作が1段階悪くなると知的衰退の合併が5倍になり，年齢が1歳上昇するごとに

知的衰退が1.5%増加する。

秋田県脳卒中発症登録は，秋田県，秋田県医師会，秋田県脳卒中医の会が行っている登録事業で，この解析は秋田県脳卒中医の会の仕事です。

アルツハイマー型痴呆の予防 と治療に関するエストロゲン 補充療法について

Estrogen Replacement Therapy for Prevention and Treatment of Dementia of the Alzheimer's Type

獨協医科大学越谷病院産科婦人科／教授

大 藏 健 義*

1. はじめに

女性の記憶や認知機能、あるいは脳循環などの脳機能が、エストロゲンと密接な関係にあることが明らかにされている。最近では、エストロゲン補充療法(ERT)が、アルツハイマー型痴呆(DAT)の予防に有効であることが相次いで報告されている。

本講演では、ERTによるDATの予防効果と治療効果、およびそれらのメカニズムについて述べるとともに、実際の症例についても報告する。

2. DATに対するERTの効果のメカニズム

DATは男性よりも女性に多く、その発症率は男性に比べて、1.7~3倍高いと報告されている。エストロゲンの作用機序としては、コリン作動系に対する作用、海馬の機能と形態に及ぼす影響、脳血流改善効果、神経細胞に対する損傷減少と修復促進効果、糖輸送と糖代謝に対する作用、抗酸化作用、アポリポ蛋白 E (Apo E) 抑制作用、抗うつ作用などが考えられ、これらを表1にまとめた。とくにERTによる脳血流の

改善は、脳機能の改善に少なからず関与しているものと思われ、重要である。著者らは閉経後女性にERTを行い、大脳と小脳の血流量¹⁾²⁾および局所脳血流量³⁾が増加することをすでに報告した。

3. ERTによるDATの予防効果

初期のケース・コントロール研究では、ERTによるDATの予防効果に否定的な論文が少なかつた。しかし、最近のケース・コントロール研究では、Brennerらの報告を除いて、いずれもERTはDATの発症を予防する効果があることを報告している⁴⁾⁻⁶⁾(表2)。最近のコホート研究でも、ERTによるDATの予防効果を認めている⁷⁾⁻⁹⁾。表2から、ERTを受けていた女性のDAT発症の危険率は、ERTを受けていなかった女性に比べて67%⁴⁾、31%⁵⁾、45%⁶⁾、60%⁷⁾、54%⁸⁾、76%⁹⁾、それぞれ減少したことになる。

4. ERTによるDATの治療効果

著者らは、女性DAT患者にERTを行い、認知機能や脳血流、脳波所見に改善効果があることを報告した¹⁰⁾⁻¹²⁾。これらについて簡単に内容を

* Takeyoshi OHKURA, M.D.: Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of Medicine, Koshigaya.

1999年11月13日、第13回老年期痴呆研究会(東北)にて講演

表1 アルツハイマー型痴呆に対するERT/HRTの効果のメカニズム

1. コリン作動系に対する作用	エストロゲンは、コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)、神経成長因子(NGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)の活性や産生を増加させる。
2. 海馬に対する作用	エストロゲンは、海馬の神経細胞の構造と機能に影響を与える。
3. 脳血流改善作用	エストロゲン補充療法(ERT)は、閉経後女性の脳血流量(大脳、小脳および局所脳血流)を増加させる。
4. 抗酸化作用	エストロゲンには抗酸化作用があり、神経細胞の老化を防止する。
5. 神経細胞の損傷軽減と修復促進作用	エストロゲンは、アミロイド前駆蛋白(APP)に作用してβ-アミロイドの蓄積を減少させ、神経細胞の損傷を軽減させるだけでなく、NGFやBDNFなどを介して神経損傷の修復を促進させる。
6. 糖輸送と糖代謝に対する作用	エストロゲンは、脳内の糖輸送と糖利用を高める。
7. アポリポ蛋白 E (Apo E)抑制作用	ERTは、Apo Eの血中濃度を低下させる。
8. 抗うつ作用	ERTは、うつ症状を改善することにより、二次的に痴呆症状を改善する。

表2 アルツハイマー病(AD)のエストロゲン補充療法(ERT)に関する最近の疫学的調査報告

著者	医学誌	調査方法	相対危険度
Brenner et al.	Arch Neurol (1994)	ケース コントロール	1.1*
Henderson et al.	Am J Epidemiol (1994)	ケース コントロール	0.33
Paganini-Hill & Henderson	Arch Intern Med (1994)	ケース コントロール	0.69
Mortel & Meyer	J Neuropsychiatr Clin Neurosci (1995)	ケース コントロール	0.55(DAT) 0.50(VD)
Tang et al.	Lancet (1996)	コホート	0.4
Kawas et al.	Neurology (1997)	コホート	0.46
Baldereschi et al.	Neurology (1998)	コホート	0.24

*：半数以上が経膈投与されているので、血中エストロゲン濃度が上昇したか疑問である。

説明する。

①15例の女性アルツハイマー病患者に結合型エストロゲン(CEE：プレマリン®)1.25mg/日を6週間連続経口投与して、治療前後における認知機能、行動観察尺度、脳血流、脳波所見を比較検討した¹⁰⁾。

認知機能と行動観察尺度：3週間後と6週間後に行ったMini-Mental State Examination(MMS)(図1)と長谷川式簡易知能評価スケール(HDS)のスコアは、いずれも有意に改善された。また、4~6週間後に行ったGBS痴呆症状評価尺度

(GBS)(図2)とハミルトンうつ症状評価尺度(HDS)のスコアも有意に改善された。15例のコントロール群では、いずれのテスト・スコアでも有意な変化はみられなかった。

脳血流：4~6週間後に行った局所脳血流(cortico-cerebellar ratio)の平均値は、右下前頭部で26.3% ($p < 0.01$)、右運動領で5.4% ($p < 0.02$)有意に増加した。今後、ERT前後の定量法による脳血流測定が必要である。

脳波：4~6週間後に行った定量脳波で、前頭部のFp1とFp2のδ波(いずれも $p < 0.01$)およびFp2

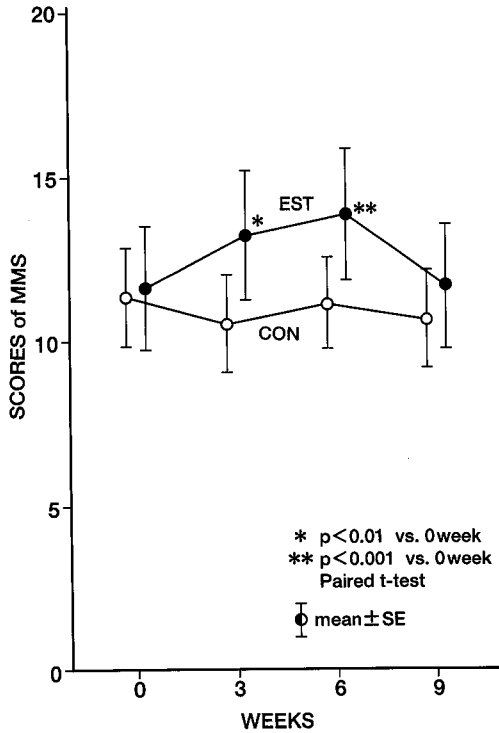


図1 エストロゲン投与前後のMMSスコアの変化
●エストロゲン投与群(n=15), ○コントロール群(n=15). 結合型エストロゲン1.25mg/日投与中(図の3週と6週)に有意にMMSスコアが上昇して認知機能は改善されたが, 投与を中止すると3週間後(図の9週)にはMMSスコアは低下した。

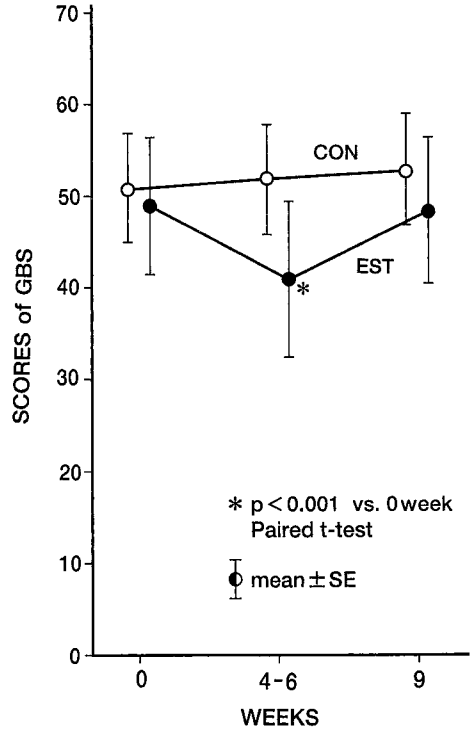


図2 エストロゲン投与前後のGBSスコアの変化
●エストロゲン投与群(n=15), ○コントロール群(n=15). 結合型エストロゲン1.25mg/日投与中(図の4~6週)にGBSスコアは有意に低下して痴呆症状は改善されたが, 投与中止の3週間後(図の9週)にはGBSスコアは投与前と有意差がない程度に上昇した。

表3 5カ月後の質問項目別のMMSスコア

	コントロール (n=10)	エストロゲン投与群 (n=10)	p 値
時の見当識	0.8±0.4	2.1±0.4	0.0442
3物品のリコール	0.0±0.0	1.4±0.5	0.0087
文章復唱	0.7±0.2	1.0±0.0	0.0652
図形模写	0.5±0.2	0.9±0.1	0.0544

のθ波($p < 0.05$)などの病的脳波がERT中に有意に減少した(図3)。

②低用量エストロゲン(CEE 0.625mg/日)を3週間投与し, 1週間休薬するERTを5カ月間行ったとき, MMSのスコアから判断した認知機能は, コントロール群に比べ有意に改善された¹¹⁾(図4)。5カ月後に改善された項目を表3に示した。

③5カ月~4年間低用量エストロゲンによる

ERTを行った7症例について症例報告を行った¹²⁾。このうち6症例で, 認知機能および臨床症状の改善効果があったことを報告した(著効4例, 有効2例, 無効1例)。図5に, 4年間の長期ERTを行った1症例を示した¹²⁾。

以上の報告は, いずれもオープンブライアルによる効果である。今後は, プラセボを用いた規模の大きい二重盲検試験でERTの治療効果を証明する必要がある。

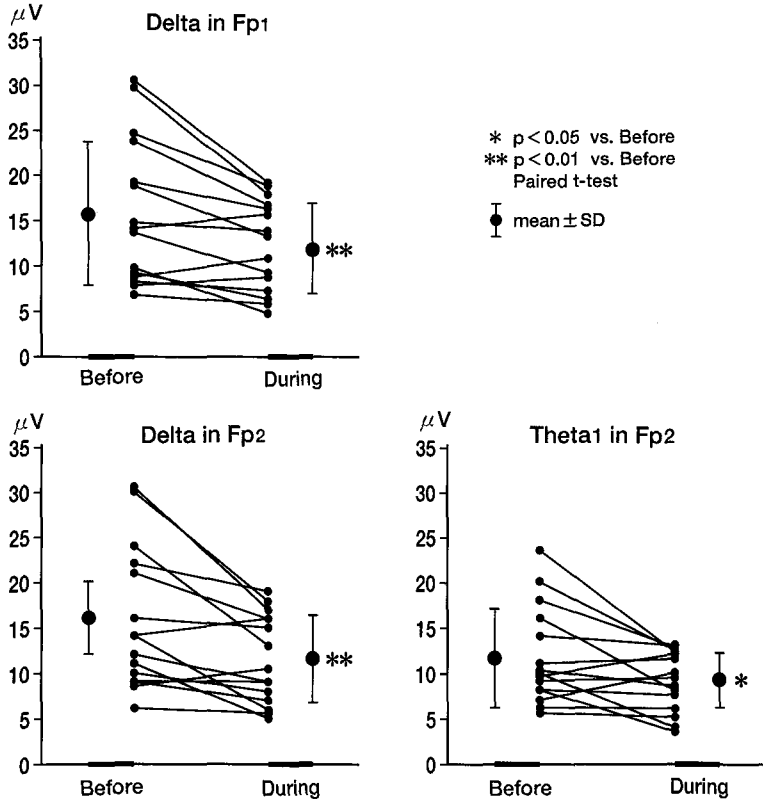


図3 エストロゲン投与前後の脳波の変化
 定量脳波で絶対パワー値の変化を示している (n=15)。結合型エストロゲン 1.25mg/日を投与後4~6週で前頭部の病的脳波(δ 波, θ_1 波)が有意に低下した。

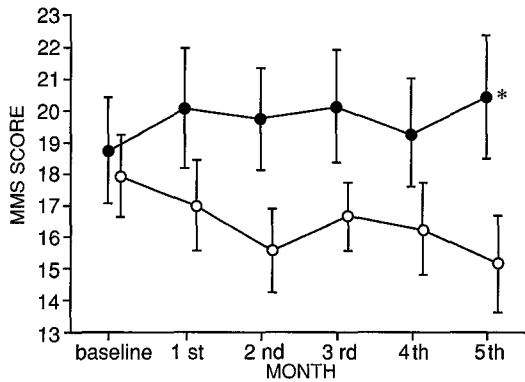


図4 女性アルツハイマー病患者に対する低用量ERTの効果

低用量エストロゲン(CEE 0.625mg/日)投与群10名(●-●)とコントロール群10名(○-○)のMMSEスコア(平均値 \pm SE)の変化を示している。重複測定分散分析法を用いて検討すると、2群間に有意な交互作用(群 \times 時間)が認められた($F_{5,90}=5.815, p=0.0001$)。* $p < 0.05$ vs コントロール。MMS: Mini-Mental State Examination. (Ohkura et al.¹¹⁾より引用)

5. おわりに

アルツハイマー型痴呆の予防と治療に関するエストロゲン補充療法について、現在までに報告されている事実に基づいて解説するとともに、著者らの成績を報告した。

従来、DATには有効な予防法や治療はなく、治療(cure)よりもケア(care)といわれてきた。DAT患者を早期に発見して治療することの大切さは現在も変わらない。しかし、女性のDATに関しては、ERTである程度まで予防できるのではないかという光明がみえてきた。治療法に関しても、ERTが認知機能や痴呆症状の改善に有効であることが示された。今後とも、この分野の研究がさらに発展することを切に期待する。

文 献

1) Ohkura T, Teshima Y, Isse K, et al: Estrogen

- cet 348 : 429-432, 1996
- 8) Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al : A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease : the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 48 : 1517-1521, 1997
 - 9) Baldereschi M, Di Carlo A, Lepore V, et al : Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 50 : 996-1002, 1998
 - 10) Ohkura T, Isse K, Akazawa K, et al : Evaluation of estrogen treatment in female patients with dementia of the Alzheimer type. *Endocrine J* 41 : 361-371, 1994
 - 11) Ohkura T, Isse K, Akazawa K, et al : Low-dose estrogen replacement therapy for Alzheimer's disease in women. *Menopause* 1 : 125-130, 1994
 - 12) Ohkura T, Isse K, Akazawa K, et al : Long-term estrogen replacement therapy in female patients with dementia of the Alzheimer type ; 7 case reports. *Dementia* 6 : 99-107, 1995

少子高齢化社会と介護保険

Care Insurance in Japan

東北大学医学部老年・呼吸器内科学講座／教授

佐々木英忠*

老人医療費の高騰と少子化で医療財政の破綻と活性化のない時代がくると懸念されている。介護保険の導入で医療と福祉の共同作業によりこれを幾分でもやわらげようとしているが、本質は変わらない。老年者が安心して、自信をもって、自由に暮らすための医療福祉政策を介護保険で作ろうとしている。ここで長寿をどのように捉えるのか老年者と医療福祉従事者との納得の上に立つ希望ややる気が基本でなければ、いかなる制度も人道上の倫理のみでは正常に作動しないと考えられる。本稿ではそのことを考えてみたい。

老人人口の増加は若者の負担になるのだろうか。厚生省の調査によると15～64歳までの生産人口の推移は大正元年より60～70%と推移し、2020年には少子化のため減少する。15～64歳までの就業人口をみると、大正元年48%、現在47%となり、2020年には女性が欧米並に65%働くとする44%になる。65歳以上の30%は働きたいといっているため、これも入れると54%になる。すなわち昔から、日本の就業人口は約50%であり、将来も50%。しかも1人当たりの生産性は上昇している。少子高齢化時代と心配されている日本が働き手が少なくて困るなどは決してないといえる。安心して老後を迎えてよい¹⁾。

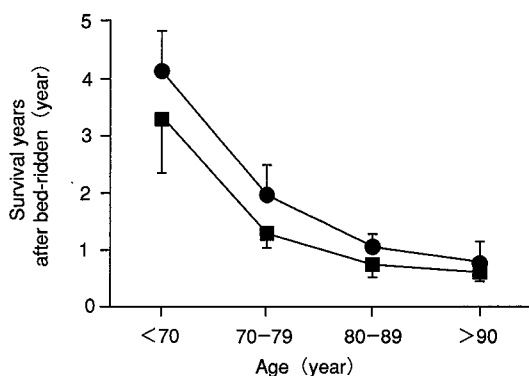


図1 Survival periods of females (●) and males (■) after being bed-ridden were plotted against their ages when they became bed-ridden. In both sexes the survival periods decrease with increase of ages when they became bed-ridden. There was no significant difference between survival periods of females and males using Mann-Whitney analysis. Each bar represents mean \pm SE.

老人医療費の高騰が保険財政を破綻させようとしているため果たして長寿を自信をもって推し進めてよいのか老年者も医療福祉従事者側も確信がもてない。私どもは死亡直前の医療費はもちろんのこと²⁾、一生の医療費も長命の老年者の方が短命の老年者より医療費は安いという成績を得ている³⁾。すなわち、長生きは医療費を低く抑制するために役立つことが判明した。

寝たきりになってから死亡するまでの期間を

* Hidetada SASAKI, M.D.: Professor, Department of Geriatric and Respiratory Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai.

1999年11月13日、第13回老年期痴呆研究会(東北)にて講演

みると、80歳以上で寝たきりになると1年以内で死亡するが、80歳前で寝たきりになると2年も3年も経ってから寝たきりになる(図1)。介護は医療より高いのは、日中と夜間と介護を頼むにはそれぞれ1万円かかり、1日で2万円、1カ月で60万円、その他におむつ代などで100万円近くもかかる。1年で1千万円、2年で2千万円であり、家族の負担は重い。老年者も医療福祉従事者も石にかじりついても寝たきりにならないように努めなければならない。そのためには外来でいくら薬を出しても安いことになる。医療より介護が高いといえる⁴⁾。

1回病院を訪れる当たりの医療費をみると、65歳以上では若い人と比べても同等かむしろ低い。老年者は決して若い人に比べて医療費を不当に使用しているという指摘は正しくないといえる⁵⁾。今から15年前には日本の医療費の中央値は40歳にあった。現在は61歳になっている。15年間で21歳も年寄りの方に医療費が移動している。約5年で1歳平均寿命が延長しているが、このままでいくと男女の平均寿命が82歳になるとときには医療費の中央値は80歳に到る。15年前には脳卒中で一家の大黒柱が病気で倒れた悲惨な時代であった。現在は40歳代の働き盛りは病気せず、年をとってから病気になる本来の医療のあり方に戻ったといえる⁶⁾。日本の医療費は対国民総生産比7%であるが、欧米では10~14%であり、半分しか使っていない。現在食べられない時代ではなくなったが、健康にもっとも関心は集まっている。医療福祉はもっとお金を使ってもよいのではないかと考えられる。

このように老年者は自信をもって長生きをした方が医療福祉費からみても、また、世界一の長寿は日本の文化の広告でもあることから必要である。そのためには要介護老人に対する政策のみならず、65歳以上の89%を占める要介護老人予備群ともいえる健康老年者の病気予防が大切になる。

老人性肺炎は要介護老人の直接死因の第1位であるが、老人性肺炎をACE阻害剤を用いることによって1/3に減少させることができた。アマンタジン使用により老人性肺炎を1/5に減少させることができた。口腔ケアにより老人性肺炎を

40%減少させることができた。痴呆症は日常生活の活動度が高い程なり難いという報告がみられるが、早期の痴呆症の診断方法を脳脊髄液中のタウ蛋白測定により可能とし、漢方薬が認知機能の低下予防に効果を示すことを見出した。以上のように老年病の予防方法の開発が進歩しているが、要介護老人を増やさない方策が医療福祉政策の運用の基本となる。

介護する人は要介護老人の改善が少ないことから落ち込む。老人医療、介護、哲学、家政学、気象学などありとあらゆることに精通している人はこの世にいないのではないかと考えられるが、それがケアギバーである。介護する人が落ち込むのは仕事の量がきついからではない。いくら仕事がきついても達成感があれば落ち込まない。おじいさんまたはおばあさんらしい威厳をもった人生最後の1~2年をおかげ様で過ごすことができてありがとうございますとお礼をいう。このことによって介護する人も達成感を味わい介護保険制度もうまくいくと考えられる。

文 献

- 1) Sasaki H, Sekizawa K, Yanai M, et al : Will aging of the population make Japan less productive? *J Am Geriatr Soc* 44 : 1013, 1996
- 2) Sasaki H, Sekizawa K, Arai H, et al : Terminal medical fees for older adults. *J Am Geriatr Soc* 44 : 611, 1996
- 3) Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, Arai H, et al : Longevity may decrease medical costs. *J Am Geriatr Soc* 47 : 1161, 1999
- 4) Kosaka Y, Nakagawa T, Matsui T, et al : Survival of bed-ridden older patients. *J Am Geriatr Soc* 46 : 394, 1998
- 5) Sasaki H, Sekizawa K, Yanai M, et al : Medical costs for older people are not unfairly spent. *J Am Geriatr Soc* 45 : 657, 1997
- 6) Sasaki H, Sekizawa K, Yanai M, et al : Elongation of life expectancy may accompany shift of medical cost to older adults. *J Am Geriatr Soc* 45 : 254, 1997

老年期痴呆治療のストラテジー

Strategy for Treatment of Senile Dementia

国立療養所中部病院・長寿医療研究センター／院長

柳澤信夫^{*1)}

1. はじめに

依然として平均寿命が伸延し、世界一の長寿国であり続けるわが国では、老年期痴呆患者の増加も見込まれ、現在150万人と推定される。アルツハイマー病を中心とする変性疾患と血管性痴呆が主であるが、その頻度は加齢とともに急増する。その治療としては、感染症における抗生物質や癌の化学療法のような根治治療は存在せず、また、近い将来これを期待することはできない。血管性痴呆も含めて残存する脳組織の回路網を賦活して、自立期間を延長させることが治療目標となる。脳細胞の破壊が限界を超え、いかなる手段をもっても知的機能が回復し得ない状態は、かつて米国の痴呆克服キャンペーンでいわれたように、その人の第一の死である。それを防ぐためには、進行性痴呆の早期発見、薬物療法と非薬物的介入療法による大脳機能の維持を実践しなければならない。以前から痴呆の介護のあり方については経験則が確立しており¹⁾、非薬物的介入や薬物効果についても少数を対象にした治験により有効性が報告されたものが少なくない。

これからの痴呆の治療研究のあり方について、その背景を含めて考えたい。

2. 痴呆の治療目標と考え方

最近、国立長寿医療研究センターの疫学研究

部に依頼して、わが国の痴呆患者の自立期間を2年延長することによる経済効果を計算した(図1)。医療費と介護費用の削減効果は5,600億円と推定された。これは近い将来に達成可能な目標であるが、その結果は経済効果のみでなく、患者の尊厳、QOL、そして介護者の負担軽減など基本的な社会・文化的効果をもたらす。

アルツハイマー病は大脳皮質の神経細胞が広い範囲で変性脱落し、知的機能全般の低下と人格変化をもたらす。病変は海馬周辺から始まり(transentorhinal stages)、辺縁系に拡がり(limbic stages)、ついに全脳に拡がる(neocortical stages)。その全経過は20年と推定される(Braak and Braak, 1991)²⁾。

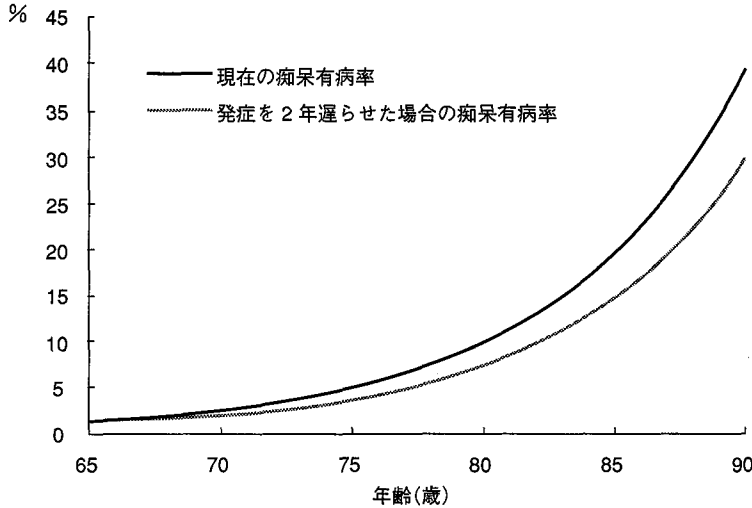
一方、痴呆患者の頻度が加齢とともに急速に増加する事実、100歳老人と痴呆患者で知能検査の結果を比較すると、項目は異なるが総得点に差はないことなどから、加齢が痴呆の最大の危険因子といえる。アルツハイマー病は大多数が孤発性であることから、発症に関連する生活習慣を明らかにすることと、早期発見法の確立が求められる。

痴呆の薬物治療としては疾患特異的な病変の阻止を目標とする治療と、神経細胞保護の一般的な治療の両者が存在する。

さらに痴呆の初期から中期はすでに脳機能の代償が失われて症状が発現するとはいうもの

* Nobuo YANAGISAWA, M.D., Ph.D.: President, Chubu National Hospital and the National Institute for Longevity Sciences, Obu. (¹⁾現 労働福祉事業団関東労災病院/院長)

1999年11月13日、第13回老年期痴呆研究会(東北)にて講演



H10推計患者数：150万人
 発症を平均2年間遅らせた場合
 期待患者減少数 16万人
 医療費削減効果 1,600億円
 介護費用削減効果 4,000億円
 合計の費用削減効果 5,600億円

図1 年齢別にみた老人性痴呆の有病率と痴呆の発症を2年遅らせた場合の有病率

表1 痴呆診断のマーカー

<input type="checkbox"/>	遺伝子：プレセニン、アミロイド前駆体蛋白遺伝子、ほか
<input type="checkbox"/>	髄液(血液)内物質：タウ蛋白、アミロイドβ蛋白、ほか
<input type="checkbox"/>	脳画像：形態(MRI)、脳血流(SPECT)、グルコース代謝(PET)
<input type="checkbox"/>	神経生理：脳波、P300ほか
<input type="checkbox"/>	神経心理：知能検査、大脳機能テスト
* 感度(sensitivity)および特異度(specificity)の高い検査法の確立が求められる。	

の、意図的に脳機能の賦活をはかることによってなお脳機能の回復、保持が期待できることが、非薬物的介入の効果から推測される。

また、2000年にスタートする介護保険の対象の最大のもは痴呆であり、わが国の介護の現状も充分考え、痴呆介護についても根拠に基づいた内容の提言をすべきである。

3. 痴呆の早期診断

痴呆の早期診断あるいは発症前診断の意義は、薬物あるいは非薬物的介入により痴呆の進行の阻止や緩徐化、さらには痴呆発症の阻止を実現することにある。

痴呆診断のマーカーの候補を表1に示す。ア

表2 痴呆の評価法

<input type="checkbox"/>	障害の程度を自立性の立場から評価する
<input type="checkbox"/>	評価項目は少なく、十分に
<input type="checkbox"/>	異なる評価法の組み合わせの意義： 知能検査、脳血流・代謝、電気生理学ほか
<input type="checkbox"/>	治療目的に応じた評価法を： 患者の自立、QOLのきめ細かい評価が必要

ルツハイマー病に関する遺伝子や生体物質としてアミロイドβ蛋白やタウ蛋白、およびその前駆物質や代謝産物、関連酵素の測定や、脳の局所の形態的变化(萎縮)や血流、代謝などの機能変化を検出する脳画像、さらに生理学的指標や知能検査など多面的なマーカーの確立が求められる。

表3 痴呆治療の評価法の現状

<input type="checkbox"/>	Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-J cog, non-cog :) 単語再生, 口語言語能力, 言語の聴覚的理解, 喚語困難, 口頭命令理解, 手指および物品呼称, 構成行為, 観念運動, 見当識, 単語再認, 集中力 (non-cog)
<input type="checkbox"/>	MMSE : 見当識, 物品呼称, 計算, 単語再認, 言語能力, 口頭命令理解, 構成行為
<input type="checkbox"/>	Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) : 精神統制 (数字逆唱, 五十音ほか), 数唱, 視覚的記憶範囲
<input type="checkbox"/>	Disability Assessment for Dementia (DAD) : 整容, 着衣, 排泄, 摂食, 食事の用意, 電話, 外出, 金銭取扱い, 薬の服用, 余暇と家事
<input type="checkbox"/>	Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (Behave-AD) : 妄想 (被害, 嫉妬, 見捨てられ), 幻覚 (幻視, 幻聴, 幻嗅, 幻触), 徘徊, 無目的行動, 不適切行動, 暴言, 暴力, 不穏, 昼夜逆転, 悲哀, 抑うつ, 不安, 恐怖 (孤独)
<input type="checkbox"/>	Mental Function Impairment Scale (MENFIS) : 患者本人との面接および介護者との面接による評価 見当識障害 (場所, 時間), 記憶障害 (近時, 過去), 会話理解, 判断, 自発性, 興味・関心, 気力, 感情表現 (多様性, 安定性, 適切性)
<input type="checkbox"/>	Critchtonの行動評価尺度 : 介護者の印象 見当識 (場所, 時間), 相手の認知, 会話, 協調性, 落ち着き, 着衣と服装, 仕事や社会的活動・役割, 余暇を楽しむ

しかし老年期痴呆は、発症の段階となっても遺伝要因と環境要因、とくに高齢期になってからの生活様式が症状の発現、経過に影響する。したがって、必ずしも特異度と感度の高いメーカーがアルツハイマー病孤発例で確立できるかは予断を許さない。むしろ一般的には焦点をしばって、アポリポ蛋白Eε4保有者が痴呆予防の生活習慣に意を用いることや、軽度認知障害MCIのスクリーニング法の確立、そして、MCIから痴呆への進展に関連する因子の確定が今後求められよう。

4. 痴呆の評価

痴呆の診断基準に比して、痴呆の病態評価法は目的によって異なる。脳機能の障害内容、日常生活と自立能力、各種の介入治療の効果判定など目的により感度のよい評価法の確立が望まれる。痴呆評価法の基本的要件を表2に、また、現在ある病態評価法の主なものと評価項目を表3に示す。

5. 痴呆治療の目標

痴呆は大脳機能の低下によるところから、治療によって改善が期待できる機能は脳局所の障害の重症度や代償機能を有する大脳皮質の保持のされ方によって異なると考えられる(表4)。

表4 痴呆の介入的治療を計画するのに重要な大脳機能

目標にできるもの
<input type="checkbox"/> 前頭葉機能: 意欲, 関心, 計画性, 手続き記憶
<input type="checkbox"/> 頭頂葉機能: 見当識 (空間, 時間?), 複合認知 (視覚, 触覚, 空間定位)
<input type="checkbox"/> 側頭葉・海馬: 記銘, 記憶
不明だが重要なもの
<input type="checkbox"/> 探索行動, 徘徊
<input type="checkbox"/> 対人関係
<input type="checkbox"/> 妄想, 幻覚

アルツハイマー病は一次感覚野・運動野の機能は末期まで保たれることから、目標となるのは主に前頭葉および頭頂葉機能である。側頭葉・海馬の機能としては記銘、記憶が重要であるが、この部位は早期から高度に冒されるので治療効果は期待できない。

また、責任病巣が不明であるが、患者の自立を妨げるものに、各種の行動異常があり、これは重要な治療目標である。幻覚・妄想も重要であるが、現状においては抗精神病薬の過剰使用による大脳機能の全般的低下に注意しなければならない。

6. 抗痴呆薬の開発

現在、抗痴呆薬ではその機序と目標から、①アルツハイマー病で障害が著しいアセチルコリン系の神経伝達改善、②アミロイド沈着の病因

表 5 抗痴呆薬開発の方向

疾患特異的
1. 神経伝達促進
1) アセチルコリンエステラーゼ阻害
2) ドパミン, ノルアドレナリン, GABA, グルタミン酸伝達促進
2. アミロイドβ蛋白産生阻害
1) β・γセクレターゼ阻害
2) アミロイド凝集阻害, 分解促進
3. アミロイド沈着抑制
1) βアミロイド免疫療法
疾患非特異的
1. 神経細胞保護
1) 神経栄養因子(BDNFほか)
2) 酸化ストレス阻止(ビタミンE, MAO-B阻害薬)
3) 興奮性アミノ酸阻害
4) 抗炎症薬

表 6 神経保護効果をもたらす可能性のある治療

酸化防止剤
フリーラジカルスカベンジャー
(ビタミンE, グルタチオン, スピントラップ剤)
グルタチオン
鉄キレート剤
グルタミン酸媒介性毒性をブロックする薬剤
興奮性アミノ酸拮抗薬
グルタミン酸放出阻害薬(たとえば, リルゾール)
グルタミン酸再取り込み促進剤
一酸化窒素合成阻害剤
ポリ(ADPリボース)ポリメラーゼ阻害剤
カルシウム拮抗薬
ミトコンドリアの生体エネルギー物質
クレアチン
補酵素Q10
イチョウ製剤
ニコチンアミド
カルニチン
抗炎症薬
非ステロイド系抗炎症薬(たとえば, COX-2阻害薬)
ステロイド
エストロゲン
栄養因子
GDNF
イムノフィリン
抗アポトーシス性薬剤
Desmethylselegiline, TCH-346
カスパーゼ阻害剤
ミトコンドリアの細孔閉鎖を維持する薬剤(たとえば, シクロスポリン)
タンパク質蓄積と凝集を防止する薬剤

(Olanow, ほか: Neurology, 2001を一部改変)

的意義を重視した, Aβ蛋白の産生, 沈着阻害,
③一般的な神経細胞変性の阻止, すなわち神経
細胞保護, ④興奮, 妄想など精神症状の対症的

治療に分けられる(表5)。

①に属する薬物としてドネペジルのみが市販
されている。また, ③の神経細胞保護は, 原因

表7 有効性が報告されたアルツハイマー病治療薬

- ・ドネペジル(アセチルコリンエステラーゼ阻害薬)
Rogers : Neurology 50 : 136-148, 1998
- ・ビタミン E, C Morris : ADAD 12(3): 121-126, 1998
- ・ビタミン E, セレギリン Sano : N Engl J Med 336(17): 1216-1222, 1997
- ・イチョウ葉エキス LeBars : JAMA 278 : 1327-1332, 1997
- ・鉄剤 Imagawa : Lancet 340 : 671-672-1992
- ・抗炎症剤 McGeer : Neurology 47 : 425-432, 1996
- ・インドメサシン Rogers : Neurology 43 : 1609-1611, 1993
- ・エストロゲン Ohkura : Endocrine J 41 : 361-371, 1994

表8 痴呆の非薬物的介入治療の種類と効果

- 回想法(個人回想法, グループ回想法):
* 抑うつ改善, 不安の軽減, 人生満足度の向上, 対人交流の促進など
安心, 自信を高めてQOLを改善
* 治療者の判断, 共感を助長
- 音楽療法(音楽鑑賞, 歌唱, 楽器演奏):
情緒の安定化, 自発性の向上, 協調性の改善, 問題行動の減少, 抽象的
思考の改善? など
- リアリティ・オリエンテーション(RO)(場所, 人物, 時間の訓練):
日常生活行動の改善, 孤立や引きもりの緩和
- SIMA projectより(1997)
Memory trainingとpsychomotor trainingの併用が老人の自立維持に有効

が異なる神経変性疾患において共通の神経細胞変性過程が存在することを想定して、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症の治療薬と共通の薬物開発が試みられている。表6は、パーキンソン病における神経細胞保護の可能性を列挙したが⁵³⁾、その多くはアルツハイマー病においても試みられている。

表7に有効性が報告されたアルツハイマー病治療薬と文献を列記した。ただし、この大部分は確立されたエビデンスを有するものではない。たとえば女性ホルモンエストロゲンは、閉経後の骨粗鬆症の予防に有効性が確立されている。一方、アルツハイマー病の発症予防に有効なことは示されたが発症後の治療効果には議論が多い。また、副作用として癌や虚血性心疾患のリスクがある。

7. 痴呆の非薬物的介入療法

従来から痴呆患者に対して行動療法、心理・社会療法などは行われてきたが、いずれも小規模であり、方法も不統一であった。一方、運動療法はそれ自体痴呆の改善を目的としたもので

はないが、脳血流は増加し、対人関係を改善させる。従来の各種治療の効果として報告されたものを表8に示した。

われわれは長寿医療のモデル病棟として開設した高齢者包括医療病棟において非薬物的介入療法の痴呆患者への効果を調べている。これはごくありきたりの、どこでもできる患者による遊戯と通常の理学療法で用いる運動の組み合わせで、週5日間、午前・午後ともプログラムを組み、MMSE(Minimital State Examination)で知的機能の変化を測った。

その結果の一部を図2に示す⁴⁾。まとめると、①血管性痴呆の方がアルツハイマー病よりもよく治療に反応した。②訓練に多く参加した群で改善がみられ、参加が少なかった群では変化しなかった。③行動療法と運動の理学療法を組み合わせた群と行動療法だけの群を比較すると、血管性痴呆でもアルツハイマー病でも前者のMMSE改善がより目立った。すなわち、運動障害の有無にかかわらず、運動訓練を実施することが知的機能回復に役立つことを示した。また、MMSEで改善を示した項目は、計算、想

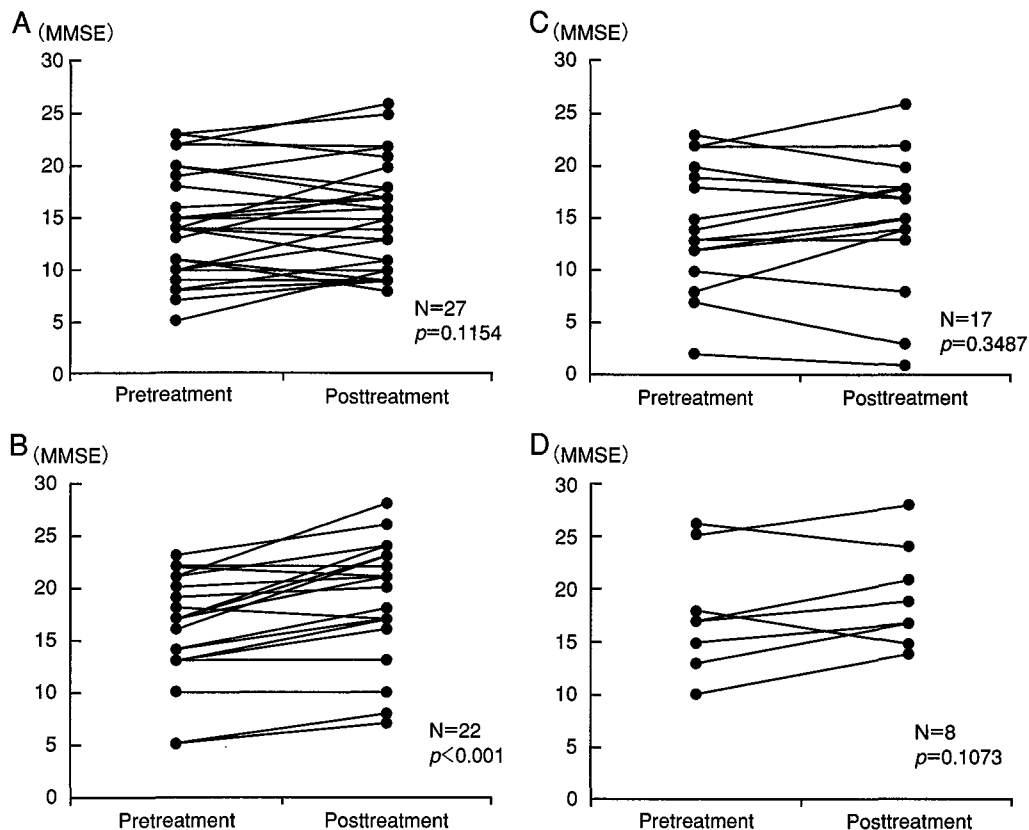


図2 痴呆に対する行動療法の効果 (Nagaya, 2001)⁴⁾

- A: Changes in MMSE scores in patients with VD (vascular dementia) who were treated with group therapy alone for 20 or more sessions.
- B: Changes in MMSE scores in patients with VD who were treated with combination of group therapy and physical therapy for 20 or more sessions.
- C: Changes in MMSE scores in patients with AD who were treated with group therapy alone for 20 or more sessions.
- D: Changes in MMSE scores in patients with AD (Alzheimer's disease) who were treated with combination of group therapy and physical therapy for 20 or more sessions.

表9 Improvements in subset scores of MMSE in vascular dementia who were treated with combination of group therapy and physical therapy (Nagaya⁴⁾)

Orientation (time)	$p=0.499$	
Orientation (place)	$p=0.351$	
Registration	$p=0.257$	
Calculation*	$p=0.053$	
Recall*	$p<0.005$	
Repeat	$p=0.564$	
Naming	$p=0.414$	
3-stage command	$p=0.564$	
Read and obey*	$p<0.05$	
Write	$p=0.317$	
Copy	$p=0.179$	Wilcoxon's rank sum test

* 有意に改善した項目

表 10 痴呆治療の留意点

- 対象の範囲：軽症，中等症
- 複数の治療法の組み合わせ効果：薬物と非薬物介入療法
- 訓練の量と期間(自然進行とのかねあい)
- 最適の治療スタッフ：医療スタッフ，介護者，家族

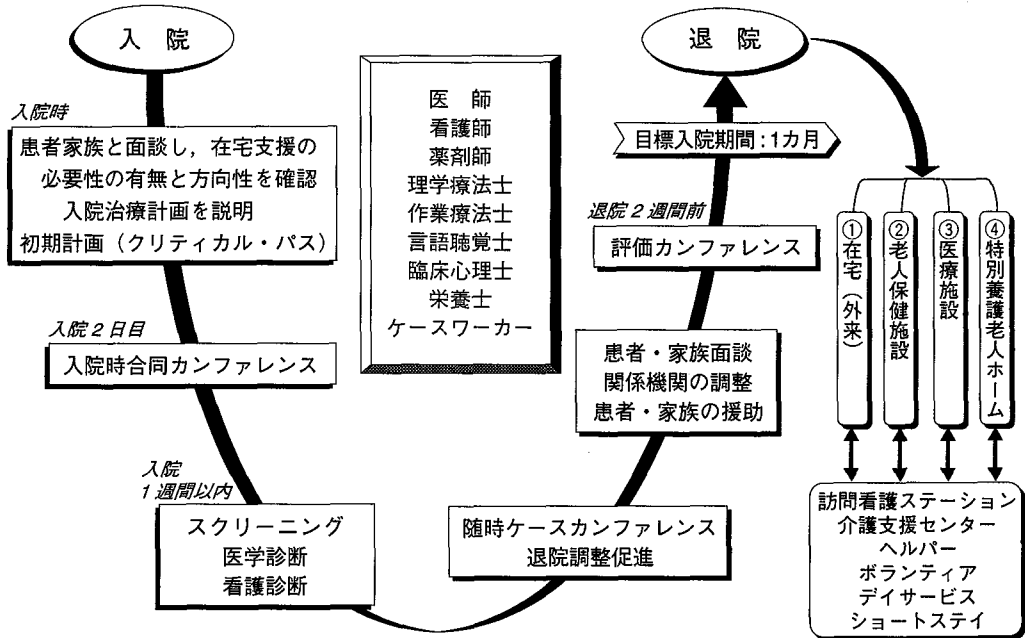


図 3 包括的退院計画システム—高齢者包括医療病棟(国立中部病院)一

起，文章の音読と内容の実行などであった(表 9)。

同様の訓練はドイツ，北欧などの高齢先進国では社会保険による通常の医療・介護サービスとして確立されている。

8. 現在の痴呆治療の留意点

現在の痴呆医療は，薬物と非薬物的介入を組み合わせ，症状の進行を阻止し，自立期間を延長させることを目的とする(表 10)。そのためには，対象は軽症から中等症の患者に限られ，最適の医療スタッフを配置しなければならない。前項で述べた国立中部病院における痴呆訓練は，図 3 のような体制で実際の訓練以外に入院から退院までの間に多くの評価や退院後の体制確立のための作業を伴っている。もちろんこれらの作業の大部分は医療保険が給付される状

況にない。このような試みはあくまで研究として実施されヨーロッパと同様の成果をあげているが，ヨーロッパではこれらの活動は確立した痴呆治療として社会保険によってカバーされている。そこにわが国とヨーロッパの質的な差がある。受益者がどのような医療を受けることができるかという立場からみると，わが国の遅れ，サービス提供の低さはきわめて大きい。

痴呆の治療や介護において，エビデンスを得て効率のよいサービスを全国に普及させるための臨床研究の実施とその体制の確立は急務である。

追記：本講演は1999年11月に行われたが，本記録ではその後の出版物も一部引用した。

文 献

- 1) 室伏君士：痴呆性老人の理解とケア．精神神経誌 91 : 566-584, 1989
- 2) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta neuropathol 82 : 239-259, 1991
- 3) Olanow CW, Watts RL, Koller WC : An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001) : treatment guidelines. Neurology 56[Suppl 5] : S1-88, 2001
- 4) Nagaya M : Effects of occupational therapy (group therapy) in demented patients. 長寿化学推進の国際戦略についての研究(柳澤信夫・編), 平成12年度日欧協同研究報告書, 2001, pp 50-57

第13回中部老年期痴呆研究会

The 13th Annual Meeting of the Chubu
Research Group on Senile Dementia

名誉会長
Emeritus President
代表世話人
Presidents

名誉会員
Emeritus Member

世話人
Organizers

祖父江逸郎

Itsuro SOBUE, M.D.

太田 龍朗

Tatsuro OHTA, M.D.

吉田 純

Jun YOSHIDA, M.D.

井形 昭弘

Akihiro IGATA, M.D.

柳澤 信夫

Nobuo YANAGISAWA, M.D.

安藤 一也

Kazuya ANDO, M.D.

伊崎 公德

Kiminori ISAKI, M.D.

犬塚 貴

Takashi INUZUKA, M.D.

岡崎 祐士

Yuji OKAZAKI, M.D.

笠原 嘉

Yomishi KASAHARA, M.D.

倉知 正佳

Masayoshi KURACHI, M.D.

越野 好文

Yoshifumi KOSHINO, M.D.

祖父江 元

Gen SOBUE, M.D.

高橋 昭

Akira TAKAHASHI, M.D.

滝 和郎

Waro TAKI, M.D.

永井 肇

Hajime NAGAI, M.D.

古川 壽亮

Toshiaki FURUKAWA, M.D.

山下 純宏

Junko YAMASHITA, M.D.

山田 正仁

Masahito YAMADA, M.D.

和田 有司

Yuji WADA, M.D.

国立療養所中部病院・長寿医療研究センター

National Chubu Hospital, Institute for Longevity Sciences, Obu

名古屋大学附属病院神経内科

Department of Neurology

Nagoya University School of Medicine, Nagoya

廣瀬源二郎

Genjiro HIROSE, M.D.

井口 昭久

Akihisa IGUCHI, M.D.

長谷川恒雄

Tsuneo HASEGAWA, M.D.

山口 成良

Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.

池田 修一

Shuichi IKEDA, M.D.

伊藤 栄一

Eiichi ITOH, M.D.

遠藤 俊郎

Shunro ENDO, M.D.

尾崎 紀夫

Norio OZAKI, M.D.

葛原 茂樹

Shigeki KUZUHARA, M.D.

栗山 勝

Masaru KURIYAMA, M.D.

地引 逸亀

Itsuki JIBIKI, M.D.

高久 晃

Akira TAKAKU, M.D.

高守 正治

Masaharu TAKAMORI, M.D.

田平 武

Takeshi TABIRA, M.D.

濱中 淑彦

Toshihiko HAMANAKA, M.D.

松本 正幸

Masayuki MATSUMOTO, M.D.

山田 和雄

Kazuo YAMADA, M.D.

山本 續子

Hiroko YAMAMOTO, M.D.

事務局
Secretariat

□プログラム□

- 開会の挨拶 井形昭弘 (愛知健康の森健康科学総合センター長)
- 演題 1 座長 山田和雄 (名古屋市立大学医学部脳神経外科 教授)
記憶の障害とその治療に関する基礎研究 139
田村了以 (富山医科薬科大学医学部第二生理学 助教授)
- 演題 2 座長 井口昭久 (名古屋大学医学部老年科 教授)
神経免疫疾患と痴呆 143
犬塚 貴 (岐阜大学医学部高齢医学講座 教授)
- 特別講演 1 座長 柳澤信夫 (国立療養所中部病院・
長寿医療研究センター 院長)
**アルツハイマー病の分子病態
—遺伝子からのアプローチ—** 145
岩坪 威 (東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学 教授)
- 特別講演 2 座長 祖父江逸郎 (名古屋大学・愛知医科大学 名誉教授)
一般住民における痴呆—久山町研究から— 148
藤島正敏 (九州大学 名誉教授)
- 閉会の挨拶 祖父江逸郎 (名古屋大学・愛知医科大学 名誉教授)

第13回中部老年期痴呆研究会

主催 中部老年期痴呆研究会
日本ケミファ株式会社
後援 愛知県医師会

日時 平成12年10月14日 (土) 午後2時15分～午後6時40分
会場 愛知芸術文化センター 12階 アートスペースA

□ Program □

- Opening Remarks
Akihiro IGATA, M.D.
Emeritus Director, National Chubu Hospital/
President, Aichi Comprehensive
Health Science Center
- Lecture 1 Chairperson Kazuo YAMADA, M.D.
Professor, Department of Neurosurgery
Medical School, Nagoya City University
- Basic Mechanism and Therapy
for Memory Disturbance 139
Ryoi TAMURA, M.D., Ph.D.
Associate Professor, Department of Physiology
Faculty of Medicine, Toyama Medical
and Pharmaceutical University
- Lecture 2 Chairperson Akihisa IGUCHI, M.D.
Professor, Department of Gerontology
Nagoya University School of Medicine
- Dementia in Neuro-Immunological Diseases 143
Takashi INUZUKA, M.D.
Professor, Department of Neurology and Geriatrics
School of Medicine, Gifu University
- Special Lecture 1 Chairperson Nobuo YANAGISAWA, M.D., Ph.D.
President, Chubu National Hospital and
the National Institute for Longevity Sciences
- Molecular Pathology of Alzheimer's Disease
—Approach from FAD Genes— 145
Takeshi IWATSUBO, M.D.
Professor, Department of Neuropathology
and Neuroscience, Graduate School of
Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo
- Special Lecture 2 Chairperson Itsuro SOBUE, M.D.
Emeritus Professor, Nagoya University ·
Aichi Medical University
- Dementia in a General Population
—The Hisayama Study— 148
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Emeritus Professor, Kyushu University
- Closing Remarks
Itsuro SOBUE, M.D.
Emeritus Professor, Nagoya University ·
Aichi Medical University

The 13th Annual Meeting of the Chubu
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Chubu
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Supported by : The Aichi Medical Association
Date : 14 : 15~18 : 40, October 14th, 1999
Place : Art Spece A, Aichi Art Culture Center

記憶の障害と その治療に関する基礎研究

Basic Mechanism and Therapy for Memory Disturbance

富山医科薬科大学医学部第二生理学/助教授

田村 了以*

1. 緒言

老年期の痴呆症の代表例として知られるアルツハイマー病は、記憶障害を初発症状とし、病期が進むに従ってこれが重篤化する。また、健常者でも年をとると記憶力の低下することは経験的によく知られている。それでは、記憶障害は、脳のどの部位の異常により引き起こされるのであろうか。また、記憶障害にはどのような治療を施すべきなのだろうか。本稿では、①記憶障害を論じる際の基礎的知識である記憶の分類、②記憶障害の責任病巣、および、③記憶障害の薬物治療に関する筆者らの最近の知見について述べる。

2. 記憶の分類

記憶は、その保持時間に基づいて、感覚記憶、短期記憶および長期記憶に分けられる¹⁾。短期記憶は外界から入った刺激が符号化されない状態で大脳皮質に一時的に保たれた記憶、短期記憶は、感覚記憶よりは持続時間が長いが永続的ではない一時的な記憶、長期記憶は半永久的に持続する記憶である。短期記憶の容量は小さいが、感覚記憶と長期記憶の容量は大きい。また記憶は、想起意識を伴う顕在記憶と伴わない潜在記憶に分けられる²⁾。顕在記憶はさらに意味

記憶とエピソード記憶に分類される。意味記憶はいわゆる知識であり、エピソード記憶は、時間的、空間的に定位された出来事に関する記憶のことである。潜在記憶はさらに技能や習慣、プライミング、古典的条件づけなどに分類される。通常、健忘症の患者では、感覚記憶や短期記憶にはほとんど異常はみられないが、長期記憶、それもエピソード記憶の選択的な障害がみられる²⁾。

3. 記憶障害の責任病巣

健忘症の責任病巣として、海馬体とその周辺の皮質領域、乳頭体、視床背内側核、脳弓、前脳基底部などがあげられる(図1)。難治性てんかんの治療のため両側海馬体切除を受けた後重篤な健忘症を示した症例H.M.の報告は非常に有名であり³⁾、また、アルツハイマー病初期にも海馬体とその周辺領域だけ特有の病変が観察される⁴⁾。一過性脳虚血後に健忘症を呈した症例R.B.の死後脳の剖検では、ほぼ海馬体CA1領域に局限した神経細胞脱落がみられた⁵⁾。乳頭体と視床背内側核はコルサコフ症候群患者の脳で高頻度に異常のみられる脳領域であり⁶⁾、また、フェンシングの剣が頭部に刺さった後顕著な健忘症となった症例N.A.では、視床背内側核に損傷が

* Ryoji TAMURA, M.D., Ph.D.: Associate Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama.

2000年10月14日、第13回老年期痴呆研究会(中部)にて講演

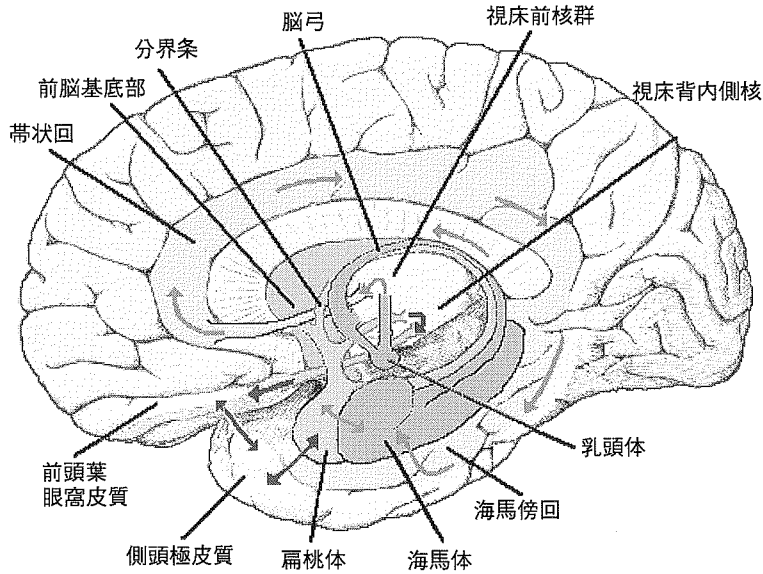
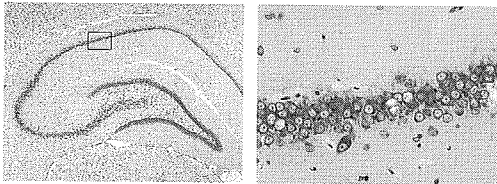


図1 記憶障害の責任病巣

A. 正常



B. 脳虚血

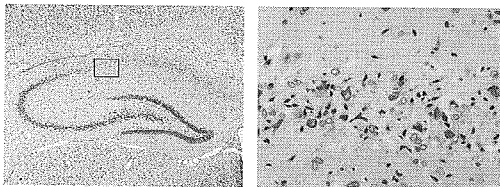


図2 一過性脳虚血による遅発性神経細胞壊死
正常ラット(A)および脳虚血ラット(B)の弱拡大(左)および強拡大(右)の組織所見。

あった⁷⁾。前大脳動脈や前交通動脈にできた動脈瘤の破裂後にもしばしば記憶障害が起こるが、中隔核やブローカの対角帯核を含む前脳基底部の障害に起因するとされている⁸⁾。

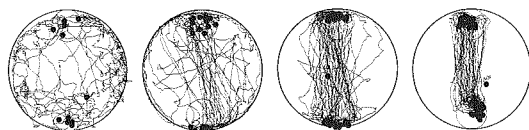
4. 記憶障害モデルラットとその薬物治療

記憶障害の発症メカニズムやその治療法を研究する上で、適切な記憶障害のモデル動物を用いることはきわめて重要である。筆者らは、こ

のモデル動物のひとつとして、一過性脳虚血ラットを用いている。これは上述の症例R.B.に対応する障害モデル動物であるが、ラットで15分間脳血流を遮断すると、海馬体CA1領域に局限した神経細胞壊死が、虚血後数日してから起こる(図2:遅発性神経細胞壊死)⁹⁾。この神経細胞壊死は、脳虚血後の興奮性アミノ酸の過剰放出とそれに伴う細胞内カルシウム濃度上昇に起因する神経細胞のアポトーシスであると考えられている¹⁰⁾¹¹⁾。

一過性脳虚血ラットでは、明らかな場所学習・記憶の障害がみられるが⁹⁾、その典型例を図3に示してある。この研究では、ラットの視床下部外側野に脳内自己刺激報酬用の電極を埋め込み、次のような課題を行わせた。直径1.5mの円形オープンフィールド内の2個所に報酬領域(直径0.4m)を設定し、ラットがこれら2個所の報酬領域を交互に移動して、各領域内に1秒間以上滞在すれば脳内自己刺激報酬を与えた。この課題では、1セッションを、ラットが50回報酬を獲得するか、または、10分間経過するまでとした。ラットにとって、オープンフィールド内には報酬領域を直接示す空間的な手がかりはないので、効率的に報酬を獲得するためには、オープンフィールド外の視覚や聴覚刺激を手が

A. 正常(擬手術)



B. 脳虚血

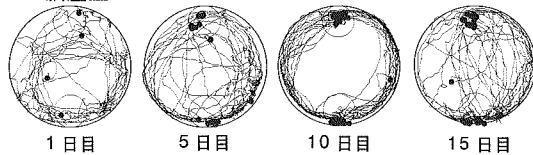


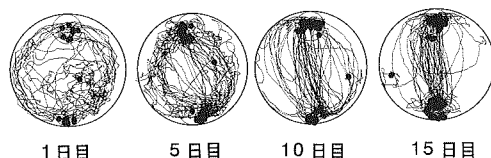
図3 一過性脳虚血ラットの場合学習障害

正常ラット(A)および脳虚血ラット(B)の場合学習課題訓練開始後1, 5, 10, および15日目の移動様式。大きな円: 円形オープンフィールド, オープンフィールド内の2個の円: 報酬領域, 報酬領域内の●: 脳内自己刺激報酬獲得地点。

かりとして、報酬領域の間を最短距離で(直線的に)往復しなくてはならない。正常および脳虚血ラットともに、この課題の学習開始初期には、オープンフィールド内を一定の軌跡を描くことなくランダムに移動し、そのため、効率的に報酬を獲得できずに10分間が経過して課題を終了した(図3-AとB, 1日目)。正常ラットでは、訓練が進むに従って報酬領域間を直線的に往復し、効率的に報酬を獲得できるようになった(図3-A, 5~15日目)。しかし、脳虚血ラットでは、オープンフィールド内での直線的な移動はみられず、むしろ、外周壁に沿った移動(円形の軌跡)が目立ち、効率的な場所学習はできなかった(図3-B, 5~15日目)。

筆者らは、この実験系を用いて記憶障害治療薬の評価を行っているが、図4にはその結果の一部を示してある。脳虚血負荷直後にカルシウム流入遮断薬であるtamolarizine[(±)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(4-diphenylmethylpiperazinyl)ethanol dihydrochloride, 日本ケミファ]を投与すると(40mg/kg, ip), 遅発性神経細胞壊死は抑制されるが、このラットを上述の課題で評価したところ場所学習が有意に改善した(図4-A)⁹⁾。また、遅発性神経細胞壊死が完成した後でも、脳機能改善薬[NC1900(pGlu-Asn-Ser-Pro-Arg-Gly-NH₂, 日本ケミファ)]を連日投与しながら課題の訓練を行うと(1μg/kg, po), 対照

A. Tamolarizine



B. NC1900

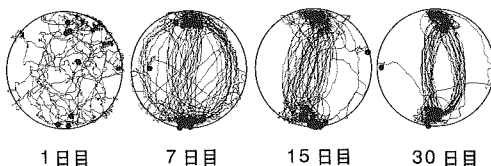


図4 一過性脳虚血ラットの場合学習障害に対するtamolarizine(A)およびNC1900(B)の改善効果

ラットと比較して有意に場所学習が改善した(図4-B)。

5. 結 語

今日、わが国は世界でもっとも平均寿命の長い国の一つとなり、超高齢化社会に移行しようとしている。これに伴って、老年期の痴呆症患者の治療やケアの問題が一段とクローズアップされてきている。このような社会状況の中で、本稿で述べたような記憶の障害とその治療に関する研究は、臨床応用のための基礎データとして大いに役立つことが期待でき、この分野の今後の発展が切に望まれる。

文 献

- 1) Squire LR: *Memory and Brain*, Oxford University Press, New York, 1987
- 2) Squire LR, Zola-Morgan S: The medial temporal lobe memory system. *Science* 253: 1380-1386, 1991
- 3) Scoville WB, Milner B: Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20: 11-21, 1957
- 4) Van Hoesen GW, Damasio AR: Neural correlates of cognitive impairment in Alzheimer's disease. In *Handbook of Physiology* (edited by Mountcastle VB), Section 1: The Nervous Sys-

- tem, Vol.V. Higher Functions of the Brain, Part 1, Am Physiol Soc, 1987, pp 871-898
- 5) Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG : Human amnesia and the medial temporal region : enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. J Neurosci 6 : 2950-2967, 1986
 - 6) Victor M, Adams RD, Collins GH : *The Wernicke-Korsakov Syndrome and Related Neurologic Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition*. 2nd ed., F.A. Davis, 1989, pp 1-117
 - 7) Squire LR, Moore RY : Dorsal thalamic lesion in a noted case of human memory dysfunction. Ann Neurol 6 : 503-506, 1979
 - 8) Gade A : Amnesia after operations on aneurysms of the anterior communicating artery. Surg Neurol 18 : 46-49, 1982
 - 9) Tamura R, Nakada Y, Nishijo H, et al : Ameliorative effects of tamolarizine on place learning impairment induced by transient brain ischemia in rats. Brain Res 853 : 81-92, 2000
 - 10) Fagg GE : L-glutamate, excitatory amino acid receptors and brain function. Trends Neurosci 8 : 207-210, 1985
 - 11) Mitani A, Yanase H, Sakai K, et al : Origin of intracellular Ca^{2+} elevation induced by in vitro ischemia-like condition in hippocampal slices. Brain Res 601 : 103-110, 1993

神経免疫疾患と痴呆

Dementia in Neuro-Immunological Diseases

岐阜大学医学部高齢医学講座／教授

犬塚 貴*

新潟大学脳研究所神経内科学分野／講師

中野 亮 一**

1. はじめに

神経免疫疾患の中にも少数ながら痴呆，あるいは痴呆と紛らわしい状態を呈する疾患がいくつか知られている。ここでは多発性硬化症(MS)に伴う痴呆を中心に概説する。

Jellingerによる痴呆性疾患の剖検例1,000例の原因疾患の解析¹⁾によると，アルツハイマー型痴呆がもっとも多く，脳血管性痴呆を合わせると86%である。炎症・脱髄は1.3%であり，MSなどの神経免疫疾患による痴呆はきわめて少ない。本邦でのMSの発症率は欧米の1/10以下であり，MSに伴う痴呆の実数はさらに少ないと考えられる。

2. 痴呆の原因となる神経免疫疾患

a. 傍腫瘍性辺縁脳炎

悪性腫瘍の遠隔効果，すなわち腫瘍に対する免疫反応が自己神経組織を障害すると想定されているものである²⁾。よく知られているものとしては，肺小細胞癌を合併し，癌と神経細胞の共通抗原を認識する抗Hu抗体を伴うものがある。意識障害，記憶力障害，情緒の変化，不安，全身けいれん発作がみられ，MRIのT₂強調画像で

側頭葉内側面などが高信号域となることがある。腫瘍の治療，ステロイドや免疫抑制剤によって一部に改善されるものもあるが，不可逆的なものが多い。

b. 膠原病に伴う脳症

中枢神経障害を起こしやすいものとして全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群が知られている。病態としては小動脈から毛細血管レベルまでの血管炎とそれに伴ううっ滞，梗塞，出血，血管透過性亢進による周囲への漏出，浮腫など多彩であり，また，局所およびび漫性の血流低下も生じる。これらはステロイドや免疫抑制剤によって可逆的なものが多いが，器質的な変化に伴い知的機能障害が蓄積される。

c. 多発性硬化症

中枢神経系の白質にリンパ球浸潤を伴う脱髄性病変が，斑状に多巣性に生じ(空間的多発性)多彩な症状が寛解，再発を繰り返す(時間的多発性)疾患であり，原因は確定されていないが，細胞性免疫を主体とする自己免疫的な機序が大きな役割を果たすと考えられている。本症を確定する検査所見はないが，頭部・脊髄MRI画像(T1強調画像で低信号域，T2強調画像で高信号

* Takashi INUZUKA, M.D.: Professor, Department of Neurology and Geriatrics, School of Medicine, Gifu University, Gifu.

** Ryoichi NAKANO, M.D.: Assistant Professor, Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata.

2000年10月14日，第13回老年期痴呆研究会(中部)にて講演

域を呈し、急性期病巣での造影効果がある)や髄液の変化、中枢神経伝導障害の電気生理学的検出などが手がかりになる。急性増悪期の短縮による後遺症回避を狙ってステロイド療法が行われている。最近、再発抑制効果をもつインターフェロン β 製剤が使用できるようになった。

3. 多発性硬化症における痴呆

Boernerらは臨床的に確実なMS212例について、ICD-10の診断基準を用いて精神病理学的変化および認知機能障害について調べ、23.1%に痴呆がみられたと報告している³⁾。これらの患者はいずれもMSとして6年以上の病歴を有し、EDSS(生活障害度)が高く、小脳機能や視機能の障害を有する傾向がみられており、痴呆が病初期には少ないことを示している。Pyksら報告でもMSにおける痴呆は、発病初年度には5.6%と低く、8年以上経過した患者では25.8%と増加しており、さらに慢性進行型の方が増悪寛解型に比べ痴呆を呈することが多いとしている⁴⁾。紙面の都合上割愛したが、口演で紹介した痴呆を伴うMSの2症例は、27年という長期間にわたり寛解増悪を頻回に繰り返している症例と、本邦では少ない一次性進行性の症例であった。MSについては、とくに初期における診断そのものの問題があり、また、症状として感情障害、意識障害や種々の高次機能障害などが起こり痴呆と厳密に区別し難い場合もある。また、寛解も生ずるのでどの時期に調査するのかという問題があるので、疫学研究の解釈には注意が必要である。MRIによる病巣分布と痴呆とは、前頭葉病巣との関連で取り上げられることがあるが⁵⁾、通

常の撮像では明らかな関連は見出されないとする報告もある。微細な脱髄病巣の存在、撮像法の選択、臨床的検査と撮影時期との間隔などの問題があるためと考えられる。

4. おわりに

痴呆の原因として頻度は低いが神経免疫疾患によるものがある。痴呆を呈する多発性硬化症は病期が長いもの、慢性進行型のものに多くみられる。

参考文献

- 1) Jellinger K : Neuropathological aspects of dementia resulting from abnormal blood and cerebrospinal fluid dynamics. *Acta Neurol Belg* 76 : 83-102, 1976
- 2) Posner JB : Paraneoplastic syndromes. In *Neurological Complications of Cancer*, F.A. Davis, Philadelphia, 1995, pp 338-385
- 3) Boerner RJ, Kapfhammer HP : Psychopathological changes and cognitive impairment in encephalomyelitis disseminata. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 : 96-102, 1999
- 4) Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, et al : Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis : a controlled study with MRI correlates. *Brain* 122 : 1341-1348, 1999
- 5) Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, et al : Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain* 120 : 15-26, 1997

アルツハイマー病の分子病態

— 遺伝子からのアプローチ —

Molecular Pathology of Alzheimer's Disease

— Approach from FAD Genes —

東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室／教授

岩 坪 威*

1. はじめに

アルツハイマー病(AD)の分子生物学的研究は、脳に生じる病理学的変化を生化学的に分析し、構成蛋白をコードする遺伝子を同定するというforward geneticsの手法を用いて始まり、その後、家族性AD(FAD)の原因遺伝子を同定するreverse geneticsのアプローチが大きな進歩をもたらした。そして現在、原因遺伝子の変異が招来する分子・細胞生物学的変化の解析から、家族性・孤発性ADの病態を理解しようとする方向性が大きな潮流を占めるに至っている。本講演ではβアミロイドとプレセニリンという二つの分子に焦点をあててこの流れを解説したい。

2. βアミロイドの形成と蓄積

ADの代表的病変の一つである老人斑は、βペプチド(Aβ)を主成分とするアミロイドからなる。βアミロイドの蓄積がADの病因に直結した変化であるとするアミロイドカスケード説は、Aβの蓄積がADにきわめて特異的であること、病変の時系列上Aβのびまん性老人斑としての蓄積が最初期の変化であること、そして、Aβの前駆体であるβAPPを含む家族性ADの原因遺伝子変異の多くがβアミロイド蓄積を助長する変化

をもたらす、などの事実から強い支持を受けてきた。

Aβは1回膜貫通蛋白βAPPから、プロテアーゼによる2段階の切断を受けて生成される(図1)。AβのN末端を形成する第1段階目の切断を担うβ-secretaseは、1999年に新規のアスパラギン酸プロテアーゼβ-site APP cleaving enzyme (BACE)として同定されたが、膜内部でペプチド鎖を切断し、AβのC末端を形成するγ-secretaseの本態については後述のように議論があった。

脳にアミロイドとして蓄積するAβの大部分がC末端が第42位まで伸びたAβ42であるのに対し、細胞が正常に産生するAβの90%が第40位で終わるAβ40であり、Aβ42は10%を占めるに過ぎない。このC末端をめぐる議論に解決の糸口を与えたのは、*in vitro*でAβ1-42合成ペプチドはAβ1-40よりも速く凝集するという、Lansburyらの実験結果であった。われわれはヒト脳内におけるAβ42とAβ40蓄積の時系列を知りたいと考え、さまざまな年齢のダウン症脳をAβ40, 42 C末端特異的抗体で染色した。その結果、初期のびまん性老人斑はAβ42のみに陽性を示しAβ40陰性であるのに対し、中年期に至ると一部の老人斑がAβ40陽性を示し始め、ADの病変が完成す

* Takeshi IWATSUBO, M.D.: Professor, Department of Neuropathology and Neuroscience, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, Tokyo.

2000年10月14日、第13回老年期痴呆研究会(中部)にて講演

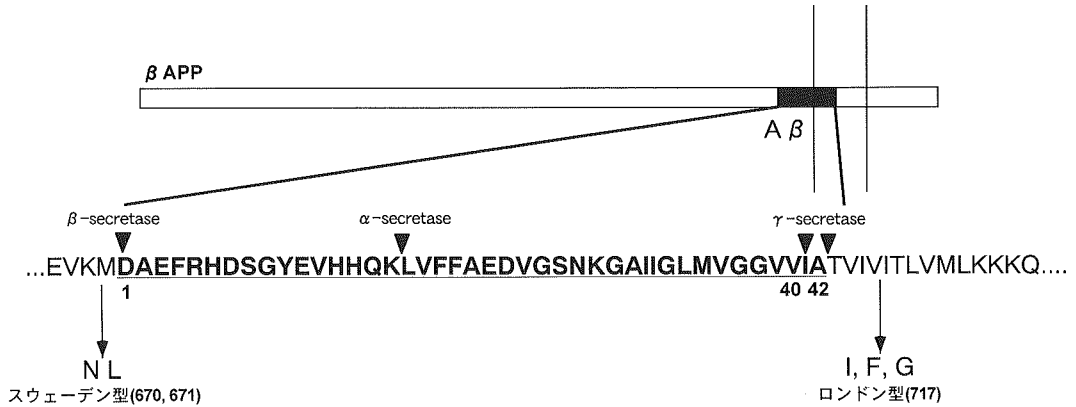


図1 β APPの構造
各secretaseによる切り出し部位を矢頭, FAD変異の位置を矢印で示した。

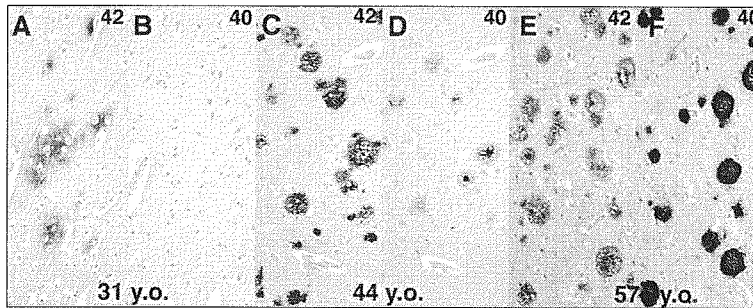


図2 ダウン症脳における $A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$ 蓄積の経時変化
若年では, びまん性老人斑は $A\beta_{42}$ 陽性(A)であるが $A\beta_{40}$ 陰性(B)である。40代に入り $A\beta_{42}$ 陽性斑(C)の一部が $A\beta_{40}$ 陽性を示し始め(D), 50代後半に至って $A\beta_{42}$ 陽性斑(E)の多くが $A\beta_{40}$ 陽性を示すようになる(F)。

る50~60代には多くの老人斑が $A\beta_{42}$ とともに $A\beta_{40}$ 陽性を示し, $A\beta_{42}$ の先行・優位性が明らかになった¹⁾²⁾(図2)。

3. 家族性AD遺伝子

常染色体優性遺伝を示す早期発症型FADの原因遺伝子として最初に見出されたのは, β APP遺伝子であった。典型的なADの臨床病理像を示す2種類の変異は, $A\beta$ をはさむ形でその両側に位置している(図1)。 $A\beta$ のN末端に隣接する2残基を置換するSweden型変異は, β -secretaseによるN末端の切り出し効率を上げ, $A\beta$ の産生量を数倍に増加させるのに対し, $A\beta$ のC末端を越えた膜内部に存在するLondon型変異は $A\beta$ の総産生量を増加させなかった。しかし, この変異は γ -secretaseによる切り出しの部位をシフトさせ, 蓄積しやすい $A\beta_{42}$ の産生を増加させることが判

明した³⁾。ここにおいて, $A\beta$ ことに $A\beta_{42}$ のアミロイド形成およびAD発症における重要性が確立されるに至った。

続いて1995年, St George-Hyslopらにより第14番染色体に存在する主要なFAD遺伝子*presenilin 1 (PS1)*が同定され, 第1染色体上に*PS2*も見出された。PS遺伝子は8回膜貫通構造をもつ膜蛋白PS1, PS2をコードし, PS1には60種以上, PS2には4種の変異が見出されている(図3)。PS1, PS2の変異も β APP変異同様, $A\beta_{42}$ の産生を亢進させることが示され⁴⁾, これらの結果もまたAD発症における $A\beta(42)$ の意義を強く裏づけることになった。

PSの変異は β APPの γ -secretaseの切断部位を変化させるが, PS1 KOマウス脳由来の初代培養神経細胞において, $A\beta$ 分泌の減少とAPP C末端断片(β -secretaseによる切断後, γ -secretaseによる

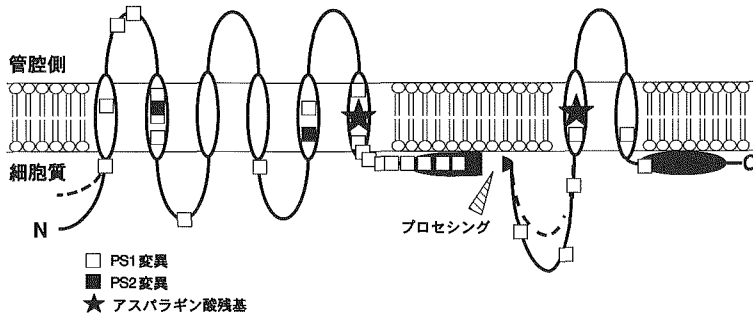


図3 プレセニリンの構造

PS1変異を□, PS2変異を■, 第6,7膜貫通部位に存在し, プロテアーゼ活性中心として働くと思われているアスパラギン酸を★で示した. 点線はPS2でPS1と配列の大きく異なる部分を示す.

切断を受けていない中間フラグメント)の増加が観察されたことから, PSの正常機能の一つは γ -secretase活性の維持にあることが示された。さらにPSは第6,7膜貫通部位に1対のアスパラギン酸残基をもち(図3), このいずれの一つを他のアミノ酸に置換しても γ -secretase活性が消失することから, PSそのものが非定型的な膜結合型のアスパラギン酸プロテアーゼではないかとの仮説も提唱された⁵⁾。これを巡っては活発な議論があったが, アスパラギン酸プロテアーゼの基質遷移状態類似抑制剤が, PSの断片型分子のみに特異的に結合することが示され, PSが γ -secretaseの触媒サブユニットに一致するとの見解が急速に浸透しつつある⁶⁾。 γ -secretase活性をもつ断片型PSは高度の安定化を受けており⁷⁾, 他の構成要素とともに巨大な分子複合体を形成するものと考えられている。 γ 活性の発揮に必要な他のサブユニットの同定とプロテアーゼ作用機構の解明は今後の焦点となるであろう。 γ -secretase,あるいは β -secretaseの阻害剤には, β アミロイドの蓄積阻害をターゲットとするAD予防・治療薬の候補として大きな期待がもたれている。

文 献

1) Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, et al : Visualization of A β 42(43) and A β 40 in senile plaques with end-specific A β -monoclonals : evidence that an initially deposited species is A β 42(43). *Neuron*

13 : 45-53, 1994

- 2) Iwatsubo T, Mann DMA, Odaka A, et al : Amyloid β protein (A β) deposition : A β 42(43) precedes A β 40 in Down syndrome. *Ann Neurol* 37 : 294-299, 1995
- 3) Suzuki N, Cheung TT, Cai XD, et al : An increased percentage of long amyloid β protein secreted by familial amyloid β protein precursor (β APP717) mutants. *Science* 264 : 1336-1340, 1994
- 4) Tomita T, Maruyama K, Saido TC, et al : The presenilin 2 mutation (N141I) linked to familial Alzheimer disease (Volga German families) increases the secretion of amyloid β protein ending at the 42nd (or 43rd) residue. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 : 2025-3030, 1997
- 5) Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL, et al : Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and γ -secretase activity. *Nature* 398 : 513-517, 1999
- 6) Li YM, Xu M, Lai MT, et al : Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1. *Nature* 405 : 689-694, 2000
- 7) Tomita T, Takikawa R, Koyama A, et al : C terminus of presenilin is required for overproduction of amyloidogenic A β 42 through stabilization and endoproteolysis of presenilin. *J Neurosci* 19 : 10627-10634, 1999

一般住民における痴呆

—久山町研究から—

Dementia in a General Population
—The Hisayama Study—

九州大学／名誉教授

藤 島 正 敏*

わが国は人口の急速な高齢化に伴い、老年期痴呆の有病者数は増加し、厚生省の推計¹⁾では2015年には262万人に達すると予想されている。根本的治療法のない現状では、その予防対策が重要な課題であるが、そのためには疫学調査によって痴呆の実態を把握し、その危険因子を明らかにすることは有用である。

1. 久山町における痴呆調査

65歳以上の久山町住民を対象に、計3回(1985年、92年、99年)の痴呆調査を行ったが、ここでは前二者について述べる。各検診の受診者は、それぞれ病院・施設入所者を含む1985年の887名(受診率95%)と、1992年の1,189名(受診率97%)で、医師が面接調査した。両年とも神経心理テスト低値にて痴呆が疑われた者に、詳細な病歴調査、神経学的検査を行い、1985年には柄澤らの老人ボケの診断基準とDSM-IIIを、1992年には柄澤らの基準とDSM-III-Rを用いて、痴呆の有無、病型を判定した。病型診断にはHachinski虚血スコアも参考にした。

2. 病型別有病率とその推移²⁾

1985年の調査では、59例を痴呆と判定した。その病型別内訳は、脳血管性痴呆(VD)21例、ア

ルツハイマー型痴呆(AD)12例、その他の痴呆26例であった。1992年は、68例(VD22例、AD21例、その他25例)に痴呆を認めた。男性の全痴呆有病率(年齢調整)は1985年の5.4%から1992年の3.3%に減少した。病型別では、VDは2.6%から1.3%へと減少、ADは0.6%、0.7%と変化はなかった。一方、女性の全痴呆有病率は7.3%から6.3%と男性ほどの減少傾向は認めなかった。病型別では、VDは2.3%から2.0%、ADは両年とも1.9%と変化がなかった。病型別有病率を年齢階級別で比較すると、VD有病率は85歳未満では差はないが、85歳以上では半減した。一方、ADはいずれの年齢層においても時代的变化はなかった。近年、久山町で老年期痴呆の有病率が減少したのは、主に85歳以上の男性のVD有病率の減少によるものと考えられる。

3. 痴呆の発症率³⁾

1985年の調査で非痴呆と判定された828名を7年間追跡した(脱落例2名)。この間に、103例が新たに痴呆を発症したが、その86%に頭部CTまたは剖検を施行した。詳細な臨床所見、神経心理学検査、画像診断および剖検の形態学的所見を基に、NINDS-AIRENとNINCDS-ADRDAの診断基準を用いてVD50例、AD42例、混合型2

* Masatoshi FUJISHIMA, M.D.: Emeritus Professor, Kyushu University, Fukuoka.
2000年10月14日、第13回老年期痴呆研究会(中部)にて講演

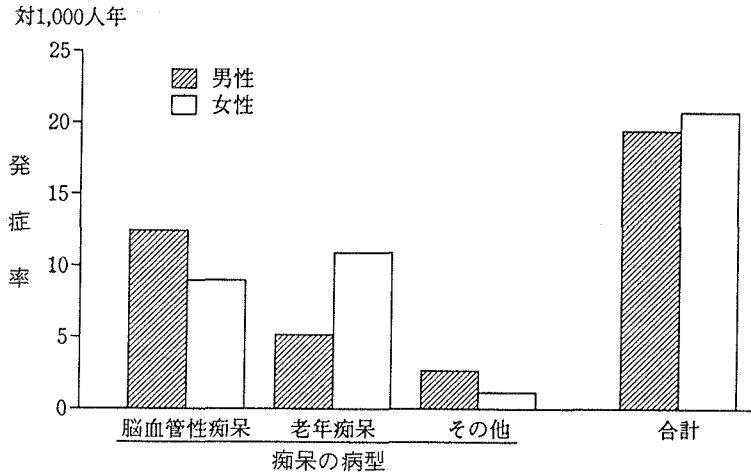


図1 老年期痴呆の病型別発症率
年齢調整, 久山町男女826名, 65歳以上, 1985~1992年.

表1 老年期痴呆発症の危険因子の相対危険(多変量解析, 久山町男女826名, 1985~1992年)

危険因子	脳血管性痴呆		アルツハイマー型痴呆
	解析1 RR(95%CI)	解析2 RR(95%CI)	解析1 RR(95%CI)
年齢	1.61** (1.25~2.08)	1.57** (1.15~2.13)	1.93** (1.50~2.47)
収縮期血圧	1.61** (1.19~2.19)	1.98** (1.33~2.94)	
脳卒中			
追跡開始時のみ	3.06* (1.27~7.34)		
追跡期間を含む		25.43** (11.4~56.5)	
飲酒	2.18* (1.01~4.70)	3.39* (1.32~8.72)	
身体活動度高度			0.20** (0.06~0.68)
長谷川簡易知能スケール 性(女性/男性)	0.93* (0.88~0.99)	0.93† (0.86~1.00)	0.90** (0.86~0.95)
糖尿病	2.09† (0.91~4.81)	ns	
ヘマトクリット	ns	ns	

解析1: Cox比例ハザードモデル, 解析2: ロジスティックモデル

RR: 相対危険, CI: 信頼区間, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$, †: $p < 0.1$, ns: 有意差なし.

例, その他9例に分類した。全痴呆発症率(対1,000人年)は男性19.3, 女性20.9で男女差はなかった(図1)。混合型2例をVD, ADにそれぞれ加算して発症率を年齢調整して検討すると, VDは男性12.2, 女性9.0とやや男性に高く, ADは逆に5.1, 10.9と約2倍女性のほうが高かった。

4. 痴呆の危険因子

追跡開始時に収集された検診成績から, VDとAD発症の危険因子を検討した。年齢調整後の検討で有意であった因子に性・年齢を加え多変量解析を行った結果を表1に示す。追跡開始前(解

析1)および追跡期間中の痴呆発症前(解析2)までのいずれの脳卒中既往例を分析に用いても, 脳卒中はVDの最大の危険因子で, 解析2の相対危険は25.43と異常高値を呈した。なお, 年齢, 収縮期血圧, 飲酒もVDの有意な危険因子となった。久山町の追跡調査では, これらの因子はいずれも脳梗塞, 脳出血の危険因子であるが, 脳卒中既往と独立してVDの危険因子となったことは, 無症候性脳梗塞などの脳卒中発症以外の別の機序を介してVDの危険因子となっている可能性を示している。一方, ADには年齢, 長谷川式スケール低値が有意な危険因子となり, 逆に高

い身体活動度(毎日の定期的な運動または中等度以上の肉体運動)がリスクを80%減少させた。長谷川式スケール低値は、痴呆と診断されないADの初期の知能低下を反映していると考えられる。しかし、高い身体活動がAD発症を抑制する機序は明らかでない。

5. 痴呆の予防

久山町では、脳卒中の発症を抑えることでVDの頻度は減少した。VDを予防するには、高血圧、飲酒をはじめとする脳卒中の危険因子を管理するとともに、無症候性脳梗塞を有する高リスク群を早期に発見し動脈硬化の進展を抑えることが、有用と考えられる。一方、女性のVD頻度に低下傾向がみられないのは、近年、代謝性疾患(糖尿病、高脂血症など)が脳卒中の危険因子として台頭したことが影響している可能性がある⁴⁾。高血圧とともにこれら代謝異常を、同時に是正していく必要がある。ADの発症機序は不

明であるが、今回運動により予防しうることが示唆された。運動の重要性は論じられているが、さらなる検証が待たれる。

文 献

- 1) 国民衛生の動向・厚生指標. 臨時増刊 第46巻(第9号), 厚生統計協会, 東京, 1999, pp 121-122
- 2) Kiyohara Y, Yoshitake T, Kato I, et al: Changing pattern in the prevalence of dementia in a Japanese community: the Hisayama study. Gerontology 40(Suppl 2): 29-35, 1994
- 3) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama study. Neurology 45: 1161-1168, 1995
- 4) 藤島正敏: 高齢者の心血管病—久山町研究から. 日老医誌 36: 16-21, 1999

第13回近畿老年期痴呆研究会

The 13th Annual Meeting of the Kinki
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents

阿部 裕
Hiroshi ABE, M.D.
亀山 正邦
Masakuni KAMEYAMA, M.D.
半田 肇
Hajime HANDA, M.D.

尾前 照雄
Teruo OMAE, M.D.
西村 健
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.

世話人
Organizers

今井 輝国
Terukuni IMAI, M.D.
上田 聖
Satoshi UEDA, M.D.
大川 匡子
Masako OHKAWA, M.D.
木村 淳
Jun KIMURA, M.D.
駒井 則彦
Norihiro KOMAI, M.D.
堺 俊明
Toshiaki SAKAI, M.D.
高橋 桂一
Keiichi TAKAHASHI, M.D.
武田 雅俊
Masatoshi TAKEDA, M.D.
中嶋 照夫
Teruo NAKAJIMA, M.D.
西谷 裕
Hiroshi NISHITANI, M.D.
早川 徹
Toru HAYAKAWA, M.D.
福居 顕二
Kenji FUKUI, M.D.
堀 正二
Masatsugu HORI, M.D.
松林 公蔵
Kozo MATSUBAYASHI, M.D.
三好 功峰
Koho MIYOSHI, M.D.
山口 武典
Takenori YAMAGUCHI, M.D.
吉益 文夫
Fumio YOSHIMASU, M.D.
和賀 志郎
Shiro WAGA, M.D.

今泉 昌利
Masatoshi IMAIZUMI, M.D.
上野 聡
Satoshi UENO, M.D.
菊池 晴彦
Haruhiko KIKUCHI, M.D.
日下 博文
Hirofumi KUSAKA, M.D.
近藤 智善
Tomoyoshi KONDO, M.D.
澤田 徹
Tohru SAWADA, M.D.
高橋 光雄
Mitsuo TAKAHASHI, M.D.
中島 健二
Kenji NAKAJIMA, M.D.
成富 博章
Hiroaki NARITOMI, M.D.
橋本 信夫
Nobuo HASHIMOTO, M.D.
半田 譲二
Joji HANDA, M.D.
福山 秀直
Hidenao FUKUYAMA, M.D.
前田 潔
Kiyoshi MAEDA, M.D.
松本 悟
Satoshi MATSUMOTO, M.D.
守田 嘉男
Yoshio MORITA, M.D.
湯浅 亮一
Ryoichi YUASA, M.D.
吉峰 俊樹
Toshiki YOSHIMINE, M.D.

事務局
Secretariat

大阪大学医学部神経科精神科
Department of Neuropsychiatry,
Osaka University Medical School, Osaka
武田 雅俊
Masatoshi TAKEDA, M.D.

□プログラム□

- 開会の挨拶 亀山正邦 (住友病院 名誉院長)
- 特別講演 1 座長 亀山正邦 (住友病院 名誉院長)
レビー小体型痴呆をめぐって 151
小阪憲司 (横浜市立大学医学部精神医学教室 教授)
- 特別講演 2 座長 日下博文 (関西医科大学神経内科 教授)
多系統萎縮症の最近の知見 154
中村慎一 (大阪市立十三市民病院内科 副院長)
- 特別講演 3 座長 中島健二 (京都府立医科大学神経内科 教授)
Alzheimer病と動脈硬化および脳虚血 157
宇高不可思 (住友病院神経内科 主任部長)
- 特別講演 4 座長 西村健 (大阪大学 名誉教授)
CADASILの特徴とその診断 160
西尾健資 (京都大学大学院医学研究科)
認知行動脳科学領域
- 閉会の挨拶 西村健 (大阪大学 名誉教授)

第13回近畿老年期痴呆研究会

主催 近畿老年期痴呆研究会
日本ケミファ株式会社

日時 平成12年7月8日(土) 午後2時5分～午後6時30分
会場 グランキューブ大阪(大阪国際会議場) 10階 1003

□ Program □

- Opening Remarks
Masakuni KAMEYAMA, M.D.
Emeritus Director, Sumitomo Hospital
- Special Lecture 1
Chairperson Masakuni KAMEYAMA, M.D.
Emeritus Director, Sumitomo Hospital
On Dementia with Lewy Bodies 151
Kenji KOSAKA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry
Yokohama City University School of Medicine
- Special Lecture 2
Chairperson Hirofumi KUSAKA, M.D.
Professor, Department of Neurology
Kansai Medical University
The Recent Discoveries on the Clinical and
Pathological Issues of Multiple System Atrophy 154
Shinichi NAKAMURA, M.D.
Assistant Chief, Department of Internal Medicine
Osaka City Juso Hospital
- Special Lecture 3
Chairperson Kenji NAKAJIMA, M.D.
Professor, Department of Neurology
Kyoto Prefectural University of Medicine
Cerebral Ischemia and Atherosclerosis
in Alzheimer's Disease 157
Fukashi UDAKA, M.D.
Chief, Department of Neurology
Sumitomo Hospital
- Special Lecture 4
Chairperson Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
Emeritus Professor, Osaka University
The Clinical Characteristics and Diagnosis of Cerebral
Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical
Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) 160
Takeshi NISHIO, M.D.
Department of Integrative Brain Science
Kyoto University Graduate School of Medicine
- Closing Remarks
Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.
Emeritus Professor, Osaka University

レビー小体型痴呆をめぐる

On Dementia with Lewy Bodies

横浜市立大学医学部精神医学教室／教授

小 阪 憲 司^{*1)}

1. はじめに

レビー小体型痴呆dementia with Lewy bodies (DLB)がアルツハイマー型痴呆(ATD)に次いで2番目に多い痴呆型疾患であるという報告が欧米でいくつかなされ、わが国でも筆者らの臨床病理研究によりDLBがATDについて2番目に多い変性性痴呆疾患であることが明らかになった⁷⁾。DLBは1995年の第1回国際ワークショップ¹¹⁾で、多数のレビー小体の存在によって痴呆をきたす疾患の総称として提唱されたが、筆者ら⁶⁾⁹⁾が提唱したレビー小体病やびまん性レビー小体病(DLBD)がその基礎にある。一方、パーキンソン病(PD)やDLBに特徴的なレビー小体と α -シヌクレインとの関係が最近の話題である。 α -シヌクレインがとくに注目されるようになったのは、イタリアやギリシャの家族性PDの家系で α -シヌクレイン遺伝子の異常が発見され¹²⁾、レビー小体が抗 α -シヌクレイン抗体で特異的に染色されることが明らかになったからである。

2. レビー小体病のスペクトルとしてのレビー小体型痴呆

1980年に筆者らはレビー小体病Lewy body diseaseを提唱した。これは、緩徐に進行するパーキンソン症状や皮質性痴呆を主症状とし、レビー小体が広範に出現することを特徴とする疾患の総称であり、脳幹型(brain stem type)、移

行型(transitional type)、びまん型(diffuse type)の3型に分類された⁶⁾⁷⁾⁹⁾。脳幹型はPD、びまん型はDLBDのことで、両者の間に移行型がある。筆者ら⁸⁾は、最近この他に大脳型(cerebral type)を加えた。大脳型では、PDの病理像を欠くが、大脳皮質や扁桃核にDLBDと同様に多数のレビー小体が存在し、臨床的にパーキンソン症状はみられず、進行性の皮質性痴呆が主体である。したがって、DLBもレビー小体病のスペクトルで理解される。

3. びまん性レビー小体病とレビー小体型痴呆との関係

DLBDは1983・84年に提唱されたが、1984年に筆者ら⁹⁾が欧米では見逃されていることを指摘するまでは、外国人による報告は1978年のFornoらの1例だけであった。しかし、それ以来欧米でも多数の症例が相次いで報告され、diffuse Lewy body dementia(Gibb)、senile dementia of Lewy body type(Perryら)、Lewy body variant of Alzheimer's disease(Hansenら)といった名称も提唱された。このようにまぎらわしい名称が現われたため、1995年にイギリスで第1回国際ワークショップが開催され、これらをまとめてDLBと総称することが提案された¹¹⁾。

* Kenji KOSAKA, M.D.: Professor, Department of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama. (¹⁾現 福祉村病院/院長)

2000年7月8日、第13回老年期痴呆研究会(近畿)にて講演

表1 レビー小体型痴呆の臨床診断基準¹⁾

1.	進行性の認知機能障害の存在.
2.	次の特徴がある (probable DLBには2つが, possible DLBには1つが必要)
	a. 注意や明晰さの著明な変化を伴う認知機能の変動
	b. 構築され, 具体的な内容の繰り返される幻視体験
	c. 特発性のパーキンソニズム
3.	DLBを支持する特徴
	a. 繰り返す転倒
	b. 失神
	c. 一過性の意識障害
	d. 抗精神病薬への過敏性
	e. 系統的な妄想
	f. 他の幻覚
4.	可能性の少ないもの
	a. 局在性神経徴候や画像で裏づけられる卒中の存在
	b. 臨床像を説明しうる身体疾患や他の脳病変の証拠の存在

4. レビー小体型痴呆の臨床像

筆者らはDLBDを通常型(多少ともATD病変を併存するもの)と純粋型(老人性変化がほとんどないもの)に分類したが⁵⁾, 通常型DLBDは, 初老期・老年期に発病し, その臨床診断基準はほぼCDLBのガイドライン¹⁾のそれ(表1)に相当する。純粋型DLBDでは, 40歳以下の若年に起こることも, 初老期以降に発病することもある。若年発病例では, パーキンソン症状で初発し, 若年性PDと診断され, 後に皮質性痴呆を伴う。初老期以降の発病例では, 通常型DLBDと同様に, 進行性痴呆が主体であることが多く, DLBの臨床診断基準が適応できる。

5. レビー小体型痴呆の神経病理

DLBの病理学的特徴は大脳皮質を中心に多数の広範なレビー小体の出現である。その他, 神経細胞の脱落やアストロサイトの増生が黒質や青斑核で目立ち, 脳幹・間脳はPDの病理像を示すことが多い⁴⁾。さらに, DLBに比較的特徴的な所見として, 海馬傍回(海綿状態)³⁾と海馬のCA2-3領域のユビキチン陽性神経突起変性がある。後者は, レビー小体と同様に, 抗ユビキチン抗体・抗 α -シヌクレイン抗体で染まるが, 抗タウ抗体では染色されず, Lewy neuriteと呼ばれる。また, 扁桃核の中心核²⁾や海馬の分子層などにユビキチン陽性スフェロイドがみられ, それらも α -シヌクレイン陽性である。

ごく最近, 筆者ら⁷⁾は α -シヌクレインとタウ抗体の二重免疫染色を用いて, DLBの辺縁系でしばしばレビー小体と神経原線維変化が同一の神経細胞内に見出されることを報告し, さらにATDやダウン症でも神経原線維変化と α -シヌクレイン陽性線維を同一の神経細胞内に見出すことがあることも報告した。この解釈は別として, DLBとATDには共通する面があり, 両者の関係が注目される。

6. レビー小体型痴呆の治療上の話題

アセチルコリン系の障害はATDよりもDLBで強いこと, そのニコチン受容体の結合能はレビー小体の好発する黒質や側頭葉皮質深層で減少していることが知られている。最近の筆者らの研究で, アセチルコリンのムスカリン性M₂受容体がDLBの側頭葉ではATDより有意に少ないことが示された。ATDではアセチルコリンの障害が強く, その所見を応用してタクリンやドネベジルがATDの治療薬として利用されているが, DLBではマイネルト基底核の障害も大脳皮質のコリンアセチル・トランスフェラーゼ活性の低下もATDよりひどく, タクリンやドネベジルはATDよりDLBにより効果があると思われる。なお, DLBでもPDと同様に, ドーパミン, さらにノルアドレナリン, セロトニン系の障害があり, 治療面でもそれらの薬剤がもっと注目されてよい。最近の注目すべき話題は, α -シヌ

クレイン遺伝子異常の発見¹²⁾およびレビー小体と α -シヌクレインの密接な関連である。これらの研究に端を発し、レビー小体の本体が解明されることを期待したい。DLB例では α -シヌクレイン遺伝子異常は見出されていないが、最近の transgenic animal model の研究で、DLB¹⁾¹⁰⁾やPDの動物モデルができるようになりつつあり、そうなればDLBの治療薬への期待も出てくるが、それはまだまだ先のことであろう。

7. おわりに

DLBやDLBDについて最近の知見を含めて総説した。

文 献

- 1) Feany M, Bender WW : A drosophila model of Parkinson's disease. *Nature* 404 : 394-398, 2000
- 2) Iseki E, Odawara T, Suzuki K, et al : A pathological study of Lewy body and senile changes in the amygdala in diffuse Lewy body disease. *Neuropathology* 15 : 112-116, 1995
- 3) Iseki E, Li F, Kosaka K : Close relationship between spongiform change and ubiquitin-positive granular structures in diffuse Lewy body disease. *J Neurol Sci* 146 : 53-57, 1997
- 4) Kosaka K : Lewy bodies in cerebral cortex. Report of three cases. *Acta Neuropathol* 42 : 127-134, 1978
- 5) Kosaka K : Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 237 : 197-204, 1990
- 6) Kosaka K : Dementia and neuropathology in Lewy body disease. *Adv Neurol* 60 : 456-463, 1993
- 7) Kosaka K, Iseki E : Clinicopathological studies on diffuse Lewy body disease. *Neuropathology* 1 : 1-7, 2000
- 8) Kosaka K, Iseki E, Odawara T, Yamamoto T : Cerebral type of Lewy body disease. *Neuropathology* 16 : 32-35, 1996
- 9) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka M : Diffuse type of Lewy body disease : progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree. A new disease? *Clin Neuropathol* 3 : 185-192, 1984
- 10) Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, et al : Dopaminergic loss and inclusion body formation in α -synuclein mice : implications for neurodegenerative disorders. *Science* 287 : 1265-1269, 2000
- 11) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al : Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47 : 1113-1124, 1996
- 12) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al : Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276 : 2045-2047, 1997

多系統萎縮症の最近の知見

The Recent Discoveries on the Clinical and Pathological Issues of Multiple System Atrophy

大阪市立十三市民病院内科／副院長

中 村 慎 一*

1. はじめに

多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA)の疾患概念が確立したのはここ10年余りの研究の成果によるものである。すなわち、1900年にolivopontocerebellar atrophy(OPCA)が記載され、その後、striatonigral degeneration(SND)とShy-Drager syndrome(SDS)が新しい神経変性疾患として報告された。それぞれ別個の疾患と考えられていたが、Oppenheimerが神経病理学的所見の共通性に基づいて、これら3疾患をMSAとしてまとめる考えを提唱した。しかし、この仮説を証明する確実な証拠はなく、臨床現場ではOPCAやSDSの病名が一般的に用いられた。1989年にPappら¹⁾が、ついで1990年にNakazatoら²⁾が、これらの共通の病理学的所見としてオリゴデンドロサイトの細胞室内封入体GCIの存在を報告した。その後の多くの追試により、GCIがこれら3疾患に特異的に出現することが確認された。この発見によりOPCA、SND、SDSが1疾患であることが証明され、多系統萎縮症の疾患概念が確立した。

2. GCIについて

GCIはオリゴデンドロサイトの細胞質封入体であり、電顕的には微小管様線維構造の周囲を顆粒状構造物が取り囲む形態をしており、直径

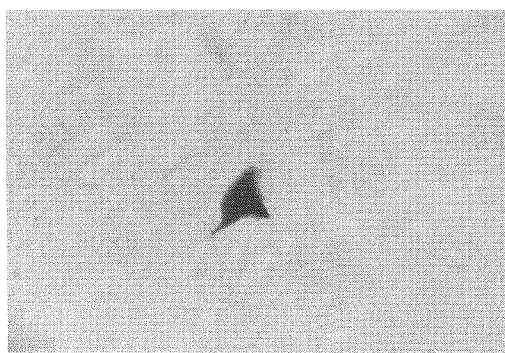


図1 GCI(ubiquitin免疫染色)

が20~40nmとされる。免疫組織化学的にはGCIには多くの蛋白が関連していることが報告されている。 α -tubulin, β -tubulin, MAP5などの微小管蛋白あるいは微小管関連蛋白、さらにubiquitin(図1)、 α -B-Crystallinという熱ショック蛋白、また、オリゴデンドロサイトのマーカー蛋白であるtransferrin, Leu-7などが局在することが報告されている。これらの蛋白の存在から、GCIがオリゴデンドロサイトにあり、また、微小管に関連していることが示唆されている。最近これらに加えて、シナプス蛋白である α -synucleinがGCIに存在することが報告された³⁾。

α -Synucleinは一部の家族性パーキンソン症における原因遺伝子であり、さらに孤発性パーキンソン病のレビー小体の主要構成蛋白の一つ

* Shinichi NAKAMURA, M.D.: Assistant Chief, Department of Internal Medicine, Osaka City Juso Hospital, Osaka.
2000年7月8日、第13回老年期痴呆研究会(近畿)にて講演

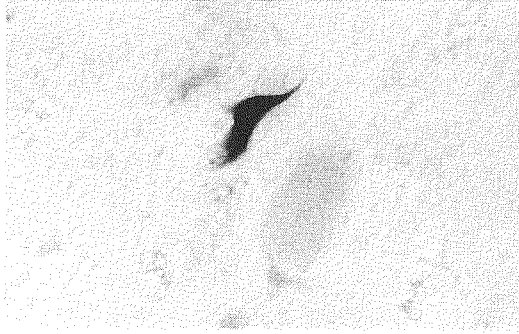


図2 GCI(cdk5免疫染色)

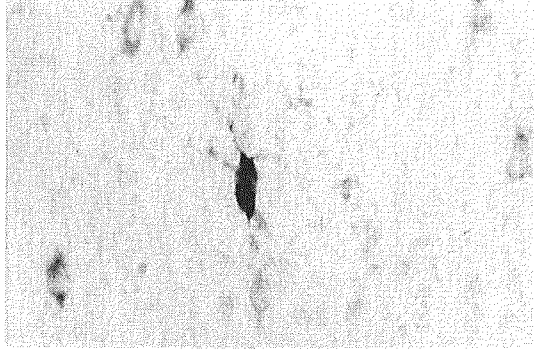


図3 オリゴデンドロサイト(MAP2免疫染色)

と考えられている。GCIに存在する α -synucleinは難溶性になっており、線維構造をとりやすい性質をもつとされ、GCIの形成に重要な役割をしていることが示唆されている。

3. MSAのオリゴデンドロサイトの形質変化について

われわれはGCIを中心にして、MSA脳を免疫組織化学的に検索してきた。その結果、MSAのオリゴデンドロサイトはその形質が著明に変化していることが明らかになった。すなわち、GCIに神経細胞に特異的に発現している蛋白が含まれていることが観察された。cdk5はニューロフィラメント蛋白やタウをリン酸化することにより細胞骨格のダイナミズムの制御に関与している。脳内では免疫組織化学的には主として軸索に認められる、グリア細胞には認めない。ところが、MSAの多数のGCIにcdk5を認める(図2)。そのほか、ヒト脳内では主として神経細胞に染色されるMAPキナーゼやエンドサイトーシスに関与しているRab5とRabaptin-5が一部のGCIに観察された⁵⁾。さらに、神経細胞にのみ発現し、神経細胞体の免疫組織化学的マーカーである微小管関連蛋白のMAP2がMSAの多数のオリゴデンドロサイトの細胞体と突起に認められる(図3)。このように、MSAのオリゴデンドロサイトはいくつかの神経由来蛋白を発現しており、その形質が大きく変化していることが示唆される。このオリゴデンドロサイトの性質の変化とGCIの形成との関連やMSAの病因との関連については今後の課題である。

4. MSAでの細胞生存シグナルとアポトーシスについて

最近、MSAのオリゴデンドロサイトにおいていくつかのアポトーシスマーカーが発現していることが報告された。とくに、GCIを有するオリゴデンドロサイトに多いとされ注目された。一方われわれは、これまでにMSA脳におけるbrain-derived neurotrophic factor(BDNF)⁶⁾やglial cell line-derived neurotrophic factor(GDNF)⁷⁾などの神経栄養因子の局在を検索した。その結果、残存しているPurkinje細胞などの神経細胞ではBDNFとGDNFは予想に反して蓄積していることを見出した。このことから、MSAでの細胞生存シグナルについて免疫組織化学的に検討した。最近、細胞生存シグナルの情報伝達系においてphosphoinositide3-kinase(PI3K)が重要な働きをしていることが明らかにされた⁸⁾。MSAにおけるPI3Kの局在をみたところ、残存しているPurkinje細胞や橋核の神経細胞においてPI3Kが蓄積していることが観察された。また、PI3Kを含有するオリゴデンドロサイトの数が正常対照と比較して多かった。このことは、MSAにおいて神経細胞やオリゴデンドロサイトでは細胞死シグナルの出現とともにそれを抑制するシグナルも強く発現していることを示唆している。この所見はMSAにおける細胞死の阻止という視点で重要である。

文 献

- 1) Papp MI, Kahn JE, Lantos PL : Glial cytoplasmic

- inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 94 : 172-182, 1989
- 2) Nakazato Y, Yamazaki H, Hirato J, Ishida Y, Yamaguchi H : Oligodendroglial microtubular tangles in olivopontocerebellar atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 49 : 521-530, 1990
 - 3) Gai WP, Power JHT, Blumbergs PC, Blessing WW : Multiple system atrophy : a new α -synuclein disease? *Lancet* 352 : 547-548, 1998
 - 4) Nakamura S, Kawamoto Y, Nakano S, Akiguchi I, Kimura J : Cyclin-dependent kinase 5 and mitogen-activated protein kinase in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 57 : 690-698, 1998
 - 5) Nakamura S, Kawamoto Y, Nakano S, Akiguchi I : Expression of the endocytosis regulatory proteins Rab5 and Rabaptin-5 in glial cytoplasmic inclusions from brains with multiple system atrophy. *Clin Neuropathol* 19 : 51-56, 2000
 - 6) Kawamoto Y, Nakamura S, Akiguchi I, Kimura J : Increased brain-derived neurotrophic factor-containing axons in the basal ganglia of patients with multiple system atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 58 : 765-772, 1999
 - 7) Kawamoto Y, Nakamura S, Matsuo A, Akiguchi I : Glial cell line derived neurotrophic factor immunoreactivity in the cerebellum from normal subjects and patients with multiple system atrophy. *Acta Neuropathol (Berl)* 100 : 131-137, 2000
 - 8) Franke TF, Kaplan DR, Cantley LC : PI3K : downstream AKTion blocks apoptosis. *Cell* 88 : 435-437, 1997

Alzheimer病と動脈硬化 および脳虚血

Cerebral Ischemia and Atherosclerosis in Alzheimer's disease

住友病院神経内科／主任部長

宇高不可思*

1. はじめに

Alzheimer病(AD)は神経変性疾患による一次変性性痴呆であり、脳血管障害(CVD)とはまったく別の機序で発症・進展するものと考えられてきた。診断基準にも、CVDの存在が除外項目として明記されている。しかし、近年、ADにおける血管性要因を示唆する研究成果が報告されている(表1)。その原因は何であろうか?

2. 診断基準の問題

ADとCVDの危険因子が関連する原因として、①AD病変もCVD病変も独立して生じるが、臨床的には痴呆を示さない状態にとどまっているADが、偶然合併したCVDや脳虚血のために顕在化する可能性と、②脳動脈硬化や脳虚血がADの発症と進展に直接影響を及ぼす可能性、あるいは、③両者に共通の危険因子が存在する可能性が考えられる。そのいずれが正しいかを検証す

る際に問題となるのが診断基準の問題である¹⁾。

これまでの診断基準では、①ADの臨床診断基準はCVDの除外によりADと診断されるように作られているため、両者の合併例が過小評価される、②除外診断に必要な脳血管性痴呆(VD)の診断基準が感度、特異性ともに不十分である、③ADおよびVDに特異的な画像所見は確定していない、などの問題があり、それによる見かけ上の現象である可能性が否定できない。

3. Alzheimer病の臨床像に及ぼす脳血管障害および脳虚血の影響

AD、VDはいずれも加齢とともに急増する疾患であり、ADの危険因子とCVDのそれとが関連する原因として、CVDの合併による潜在性ADの顕在化という現象が想定される。病変が海馬とその周辺にとどまっており、無症候または軽度の記憶障害を示すにすぎない段階で、CVDが合併

表1 ADにおける血管性要因を示唆する事実

-
1. 疫学調査により、CVDの危険因子の一部が、臨床的に診断されたADの危険因子と一致
 2. 臨床病理学的研究で、純粋なVDは少なく“混合型”またはAD+CVD例が多い
 3. 痴呆を示さなかったHTやCHD患者の脳では神経原線維変化がより高度
 4. ADでは毛細血管の形態学的異常がしばしば認められる
 5. ADでは毛細血管レベルで相対的なmisery perfusionが生じているらしいことがPETのデータから示唆される
-

* Fukashi UDAKA, M.D.: Chief, Department of Neurology, Sumitomo Hospital, Osaka.
2000年7月8日、第13回老年期痴呆研究会(近畿)にて講演

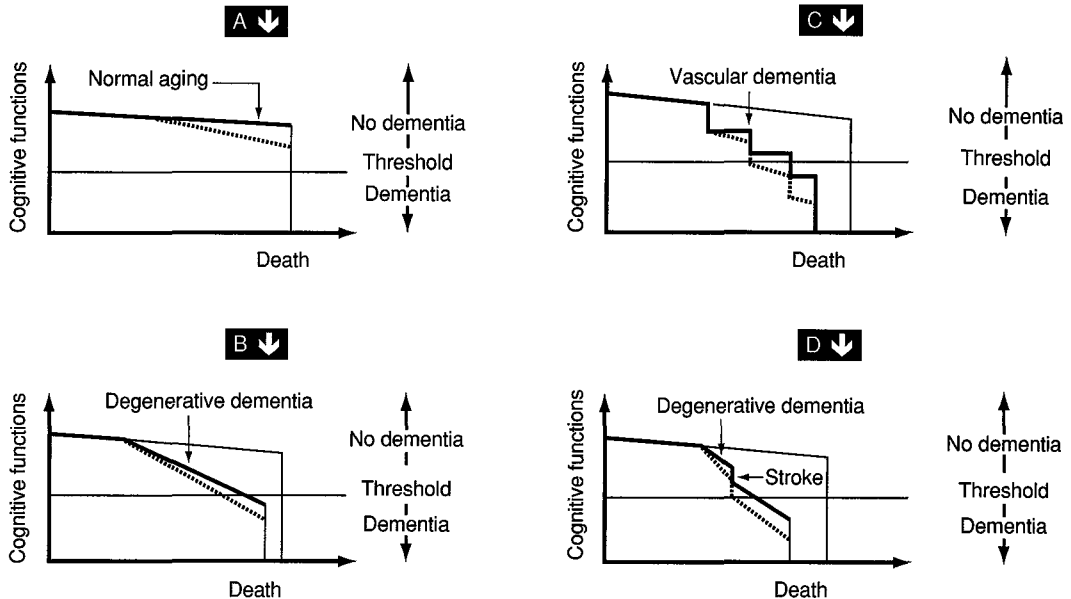


図1 Cognitive reserveの経時変化と種々の脳病変の加算の効果(Pasquierら²⁾による)

- A: 正常の加齢変化。認知機能低下は軽度で、痴呆の閾値にまで達しない。
 - B: ADでは認知機能低下の進行が比較的急峻で、一定の期間の前痴呆段階を経て、痴呆の閾値に達する。
 - C: 多発梗塞によるVDでは、脳虚血発作の発症ごとに階段状に認知機能が低下し、痴呆の閾値に達する。
 - D: 前痴呆段階のADに脳虚血発作が合併した場合、血管性病変とAD病変とが加算されて、前痴呆段階の期間が短縮され、AD単独の場合よりも早く痴呆の閾値に達する。
- 点線は白質病変を伴った場合で、加齢、虚血発作、ADのいずれに対しても認知機能低下を加速する因子として作用する。

したために前頭葉の実行機能が低下し、痴呆が出現するという機序や、AD患者にCVD、大脳白質の虚血性病変、形態変化を伴わない低灌流状態などが重畳することで、痴呆症候が悪化するという機序が考えられる(図1)²⁾。

これらの現象は、“混合型痴呆”の概念と類似している。剖検で“混合型痴呆”と診断される例の頻度は病理診断基準によって大きく異なるが、最近の研究では、痴呆患者の1/3程度は複数の病理所見を有しているらしい。混合型痴呆の評価がまだ意見の一致をみていない原因の一つは、CVDの痴呆発現への寄与に関する見解の相違に関係している。“混合型痴呆”をどう扱うかは治療薬の臨床評価の結果に影響するため、重要な課題である。

4. 虚血によるAlzheimer病病変の発症・進展の加速、または共通の発症機序が存在する可能性

ADの発症・進展要因を脳の微小循環障害に求める仮説は以前より提唱されてきた。AD脳では表2に示すような微小血管の変化が認められる³⁾。脳萎縮による二次的現象の可能性もあるが、血管の変化により微小循環障害が生じてADを悪化させることが想像される。PETを用いた研究でも、毛細血管レベルでの低灌流状態が示されている。

第二はアミロイド説である。虚血や外傷などの脳損傷の結果、非特異的反応としてアミロイド沈着が生じる。アミロイド血管症もADでは高頻度であるが、脳動脈硬化、脳梗塞、高血圧のある場合により高度である。ADにしばしば合併する白質病変にも、血管へのアミロイド沈着が関与している可能性がある。電顕による老人斑アミロイドの検索でも、血管との関係が示唆されている。

第三にApoEもその候補である。ADではε4アリルをもつものの頻度が高いが、これは同時に

表2 ADにおける毛細血管の変化, 微小循環障害³⁾

- ・毛細血管密度の減少, とくに3, 5層, 原線維変化・老人斑密度と相関
- ・アミロイド沈着
- ・血管内皮の変性
- ・基底膜の変化
- ・局所的狭窄, 平滑筋細胞の不規則配列
- ・denervation microangiopathy
- ・内皮細胞のミトコンドリア減少, pinocytic vesicle増加, 局所的壊死
- ・基底膜のコラーゲン増加

これらは脳萎縮に伴う二次的变化かも知れないが, 結果として循環障害を生じADを悪化させる可能性がある。

動脈硬化の危険因子である。ApoEがADとCVDの共通の危険因子として作用する機序は, 動脈硬化とは別の機序によるらしい。脳内でApoEはシナプス可塑性と関連した膜のremodelingの際の, コレステロールと磷脂質の移動・再分布に関与しているらしく, そのADにおける役割は種々の危険要因の修飾因子として, 細胞の修復機能を介して働く可能性がある。ADに合併する白質病変にはApoE ε4は関与していないようである⁴⁾。

5. 臨床的意義

痴呆患者, とくに高齢の場合は常に複数の病因がありうることを念頭において診療に当たる必要がある。VDの治療目的で行った治療がAD患者でも症候の改善をもたらす可能性がある。高血圧や心房細動に対する適切な治療により新たな虚血性病変の発症を抑制することでADの発症および進展を抑制できる可能性も十分考慮されるべきである。手術や麻酔, 降圧薬の不適切な使用による脳虚血の合併も極力避けなければならない。一方, VDの側からみると, CVD発症後に痴呆化する例の一部ではCVD発症以前より

知的機能低下が存在することが報告されており, VDと診断される例でもADの初期病変を合併している可能性を念頭において診療すべきである⁵⁾。

文 献

- 1) Stewart R: Cardiovascular factors in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65: 143-147, 1998
- 2) Pasquier F, Leys D: Why are stroke patients prone to develop dementia. *J Neurol* 244: 135-142, 1997
- 3) de la Torre JC, Mussivand T: Can disturbed brain microcirculation cause Alzheimer's disease? *Neurol Res* 15: 146-153, 1993
- 4) Sawada H, Udaka F, Izumi Y, et al: Cerebral white matter lesions are not associated with apoE genotype but with age and female sex in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 653-656, 2000
- 5) 宇高不可思, 澤田秀幸, 亀山正邦: アルツハイマー病の発症要因. 3. 脳虚血および血管性要因. *脳神経* 52: 211-220, 2000

CADASILの特徴とその診断

The Clinical Characteristics and Diagnosis of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL)

京都大学大学院医学研究科認知行動脳科学領域

西尾 健 資*

1. 緒 言

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL)は、フランスの家系をはじめとして欧米諸国の報告^{1)~10)}が相次いだ。本邦では1997年に西尾ら¹¹⁾が臨床病理学的に診断した本症第1例の報告以来、Notch3の遺伝子異常が同定された熊本家系の報告¹²⁾もあり、わが国でも潜在的に本症が存在すると考えられる。

そこで本稿では、CADASILの臨床・病理学的特徴とNotch3遺伝子異常の最近の知見について概説し、CADASIL診断の一助となることを目的とする。

2. CADASILの疾患単位確立までの経緯

1977年Sourander and Wälinder¹³⁾は、29~38歳代に発症し、反復性の卒中発作や神経症・痴呆症状をきたし、経過10~15年で死亡する多発性小梗塞巣を特徴とする家族性疾患を、Lancet誌に“Hereditary multi-infarct dementia”として報告した。また同年、Stevens, Hewlett and Brownell¹⁴⁾は、同様の常染色体優性遺伝を示す家族例を、Lancet誌に“Chronic familial vascular encephalopathy”と報告した。その後、フランスのToumier-Lasserveら¹⁵⁾は1991年のStoke誌に、4世代にわ

たる1家系45人の臨床・放射線学的検討から、30~50歳代に発症し、反復性の卒中様発作と神経放射線学的に大脳深部多発性梗塞と広範囲白質病変を特徴とし、片頭痛・痴呆などを伴う常染色体優性の遺伝形式をとる症候群を、“Autosomal dominant syndrome with stroke-like episodes and leukoencephalopathy”と報告し、1993年に、その根幹となる血管病理所見はarterioscleroticでもamyloid angiopathyでもなく、細動脈中膜への好酸性顆粒沈着による変性であるとの見解を発表した³⁾。同年彼らは、さらに2家系の連鎖解析から、この疾患の遺伝子座が第19染色体上(19q12)に存在することを証明し、この疾患をCADASILと命名した¹⁵⁾。

3. CADASILの臨床的特徴

Chabriatら⁵⁾は、CADASILの7家系148人を臨床・放射線学的に検討した結果、45人(男23:女22)がCADASILの臨床症状を有しており、反復性の卒中発作を84%、進行性または階段状増悪を示す仮性球麻痺を伴う皮質下痴呆を31%、前兆を伴う片頭痛を22%、重度の抑うつ状態を伴う感情障害を20%の患者に認めた。これらの発病者の全例に皮質下白質と基底核にMRI-T2高信号病変を認めた。しかし、このMRI異常所見

* Takeshi NISHIO, M.D.: Department of Integrative Brain Science, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto.

2000年7月8日、第13回老年期痴呆研究会(近畿)にて講演

は、19人の未発症者においても認められた。発病年齢は平均45歳(片頭痛発症者で38歳、脳卒中発症者で49歳)であり、平均死亡年齢は64歳と報告している。一方、Dichgansら¹⁶⁾は、生検により病理学的にCADASILと診断した29家系102人の検討から、反復性の卒中発作を71%(平均46歳発症)、認知障害を48%(痴呆は28%)に認めた。痴呆症には、歩行障害(90%)、尿失禁(86%)、仮性球麻痺(52%)を伴うことが多かった。38%に片頭痛(平均26歳発症)、30%に精神症状を認めた。60歳以上の患者の55%は独歩不能であった。平均死亡年齢は、男性64歳、女性69歳であった。また、Verinら¹⁷⁾は、1家系(20歳以上)43人の検討結果より、臨床・放射線学的経過を以下のstagingに分類した。stage I: 20~40歳で、反復する片頭痛発作と白質の境界明瞭な病変を特徴とする、stage II: 40~60歳で、反復する脳卒中発作と精神症状、境界不明瞭な(融合した)白質病変と境界鮮明な基底核病変を特徴とする、stage III: 60歳以上で、皮質下痴呆、仮性球麻痺、びまん性白質脳症と境界鮮明な多発性基底核病変を特徴とすると報告している。

4. CADASILの病理学的特徴

CADASILでは、病理学的には大脳白質・基底核優位の多発性皮質下梗塞と白質のびまん性脱髄を伴う白質脳症を認め、その根幹となる血管病変は細・小動脈中膜平滑筋細胞に好酸性・PAS陽性で高電子密度の顆粒沈着を伴うことが特徴である^{2)3)11)18)~22)}。この血管病変は、脳血管だけでなく全身の血管において認められ、皮膚生検・筋生検・神経生検などでこの特徴的血管病変を証明することにより、CADASILと診断できる^{18)~22)}。

5. CADASILとNotch3遺伝子異常

Joutelら²³⁾により、CADASILの原因遺伝子がNotch3であることが報告された。本邦でも宇山ら²⁴⁾がNotch3遺伝子異常を報告している。最近Joutelら²⁵⁾の興味深い報告によると、Notch3蛋白が、ヒトの血管中膜に選択的に発現しており、しかも他のNotch蛋白と同様に、Notch3も

細胞膜に発現するまでにプロセッシングを受け、210kDaの細胞外ドメインと97kDaの細胞内ドメインの2種の蛋白として発現し、さらにこのうちCADASIL患者脳では210kDaの細胞外ドメインのみが過剰に発現しており、特徴的血管病変である高電子密度顆粒沈着部位に近接して抗Notch3抗体でラベルされた。この結果は、病理学的所見とNotch3遺伝子異常との関連を支持するものであり、CADASILの病因論が一步深まったといえる。ただし、CADASILで頻発しているシステインのmissense mutationが、この細胞外ドメインの蓄積をひき起こす直接的証明は今後に残されている。

6. 結 語

最後に、CADASILの診断上重要なポイントは、まず多発性脳梗塞・白質脳症の患者さんを見たら、根気よく病歴を取り、とくに患者本人および血縁者の片頭痛の有無の確認が重要である。次に、本症が疑われれば、インフォームドコンセントの下に皮膚生検を実施し、光顕・電顕的に細小動脈中膜平滑筋に好酸性・PAS陽性で高電子密度の顆粒沈着を確認すれば、確定診断となる。さらに、Notch3の遺伝子異常の確認を依頼することも重要である。

文 献

- 1) Tournier-Lasserre E, Iba-Zizen M-T, Romero N, et al: Autosomal dominant syndrome with stroke-like episodes and leukoencephalopathy. *Stroke* 22: 1297-1302, 1991
- 2) Mas JL, Dilouya A, de Rocondo J: A familial disorder with subcortical ischemic strokes, dementia and leukoencephalopathy. *Neurology* 42: 1015-1019, 1992
- 3) Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, et al: Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinico-pathological study. *Stroke* 24: 122-125, 1993
- 4) Chabriat H, Tournier LE, Vahedi K, et al: Autosomal dominant migraine with MRI white-matter abnormalities mapping to the CADASIL lo-

- cus. *Neurology* 45 : 1086-1091, 1995
- 5) Chabriat H, Vahedi K, Iba ZM, et al : Clinical spectrum of CADASIL : a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet* 346 : 934-939, 1995
 - 6) Ragno M, Tournier LE, Fiori MG, et al : An Italian kindred with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Ann Neurol* 38 : 231-236, 1995
 - 7) Mayer M, Dichgans M, Gasser T, et al : Cerebral autosomal dominant arteriopathy (CADASIL). Description of a German family. *Nervenarzt* 66 : 927-932, 1995
 - 8) Wielaard R, Bornebroek M, Ophoff RA, et al : A four-generation Dutch family with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), linked to chromosome 19p13. *Clin Neurol Neurosurg* 97 : 307-313, 1995
 - 9) Hutchinson M, O'Riordan J, Javed M, et al : Familial hemiplegic migraine and autosomal dominant arteriopathy with leukoencephalopathy (CADASIL). *Ann Neurol* 38 : 817-824, 1995
 - 10) Jung HH, Bassetti C, Tournier LE, et al : Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy : a clinicopathological and genetic study of a Swiss family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59 : 138-143, 1995
 - 11) 西尾健資, 有馬邦正, 衛藤光明, ほか : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) の 1 剖検例. *臨床神経* 37 : 910-916, 1997
 - 12) Kamimura K, Takahashi K, Uyama E, et al : Identification of a Notch3 mutation in a Japanese CADASIL family. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13 : 222-225, 1999
 - 13) Sourander P, Wälinder J : Hereditary multi-infarct dementia. *Lancet* 2 : 1015, 1977
 - 14) Stevens DL, Hewlett RH, Brownell B : Chronic familial vascular encephalopathy. *Lancet* 2 : 1364-1365, 1977
 - 15) Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al : Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps on chromosome 19q12. *Nat Genet* 3 : 256-259, 1993
 - 16) Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al : The phenotypic spectrum of CADASIL : clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 44 : 731-739, 1998
 - 17) Verin M, Rolland Y, Landgraf F, et al : New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19 : migraine as the prominent clinical feature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39 : 579-585, 1995
 - 18) Gray F, Robert F, Labrecque R, et al : Autosomal dominant arteriopathic leukoencephalopathy and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 20 : 22-30, 1994
 - 19) Lammie GA, Rakshi J, Rossor MN, et al : Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)-confirmation by cerebral biopsy in 2 cases. *Clin Neuropathol* 14 : 201-206, 1995
 - 20) Schroder JM, Sellhaus B, Jorg J : Identification of the characteristic vascular changes in a sural nerve biopsy of a case with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Acta Neuropathol* 89 : 116-121, 1995
 - 21) Ruchoux MM, Guerouaou D, Vandenhautte B, et al : Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 89 : 500-512, 1995
 - 22) Bergmann M, Ebke M, Yuan Y, et al : Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) : a morphological study of a German family. *Acta Neuropathol* 92 : 341-350, 1996

- 23) Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al : Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* **383** : 707-710, 1996
- 24) 宇山英一郎, 内野 誠, 田平 武 : Notch3遺伝子変異を同定したCADASILの日本人家系例. *臨床神経* **39** : 53, 1999
- 25) Joutel A, Andreux F, Gaulis S, et al : The ectodomain of the Notch3 receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients. *J Clin Invest* **105** : 597-605, 2000

第13回中・四国老年期痴呆研究会

The 13th Annual Meeting of the Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents
名誉会員
Emeritus Member

池田 久男
Hisao IKEDA, M.D.
小澤 利男
Toshio OZAWA, M.D.
青木 秀夫
Hideo AOKI, M.D.
齋藤 史郎
Shiro SAITO, M.D.
石野 博志
Hiroshi ISHINO, M.D.

中村 重信
Shigenobu NAKAMURA, M.D.
高橋 和郎
Kazuro TAKAHASHI, M.D.
大月 三郎
Saburo OTSUKI, M.D.
庄盛 敏廉
Toshikiyo SHOHMORI, M.D.
深田 忠次
Tadatsugu FUKADA, M.D.

世話人
Organizers

深田 倍行
Masuyuki FUKADA, M.D.
阿部 康二
Koji ABE, M.D.
小川 紀雄
Norio OGAWA, M.D.
砂田 芳秀
Yoshihide SUNADA, M.D.
寺尾 章
Akira TERAO, M.D.
松本 昌泰
Masayasu MATSUMOTO, M.D.
浦上 克哉
Katsuya URAKAMI, M.D.
小林 祥泰
Shotai KOBAYASHI, M.D.
伊藤 治英
Haruhide ITO, M.D.
森松 光紀
Mitsunori MORIMATSU, M.D.
渡辺 義文
Yoshifumi WATANABE, M.D.
梶 龍兒
Ryuji KAJI, M.D.
洲脇 寛
Hiroshi SUWAKI, M.D.
竹内 博明
Hiroaki TAKEUCHI, M.D.
大西 丘倫
Takanori OHNISHI, M.D.
三木 哲郎
Tetsuro MIKI, M.D.

松林 公藏
Kozo MATSUBAYASHI, M.D.
大本 堯史
Takashi OMOTO, M.D.
黒田 重利
Shigetoshi KURODA, M.D.
伊達 勲
Isao DATE, M.D.
大田 典也
Michiya OTA, M.D.
山脇 成人
Shigeto YAMAWAKI, M.D.
中島 健二
Kenji NAKASHIMA, M.D.
堀口 淳
Jun HORIGUCHI, M.D.
鈴木 倫保
Michiyasu SUZUKI, M.D.
山田 通夫
Michio YAMADA, M.D.
大森 哲郎
Tetsuro OHMORI, M.D.
松本 俊夫
Toshio MATSUMOTO, M.D.
千田 彰一
Shoichi SENDA, M.D.
松尾 裕英
Hirohide MATSUO, M.D.
田邊 敬貴
Hirotaka TANABE, M.D.
井上 新平
Shinpei INOUE, M.D.
阿部 康二
Koji ABE, M.D.

事務局
Secretariat

岡山大学医学部神経内科
Department of Neurology
Okayama University
Medical School, Okayama

□プログラム□

- 開会の挨拶 池田久男 (高知医科大学 学長)
- ご挨拶 形見重男 (香川県医師会 会長)
- 演題 1 座長 森松光紀 (山口大学医学部神経内科 教授)
脳血管障害と痴呆 165
 鈴木倫保 (山口大学医学部脳神経病態学 教授)
- 演題 2 座長 田邊敬貴 (愛媛大学医学部精神科神経科 教授)
中山町高齢者健康調査について
—痴呆症の地域ケアシステムの構築の試み— 168
 牧徳彦 (愛媛大学医学部神経精神医学)
- 演題 3 座長 中島健二 (鳥取大学医学部脳神経内科 教授)
アミロイド前駆体蛋白遺伝子変異による
家族性アルツハイマー病 171
 涌谷陽介 (鳥取大学医学部脳神経内科)
- 特別講演 1 座長 高橋和郎 (鳥取大学 前学長・名誉教授)
ポリグルタミン病の病態機序 176
 辻省次 (東京大学大学院医学系研究科神経内科 教授)
 (新潟大学脳研究所神経内科 教授)
- 特別講演 2 座長 池田久男 (高知医科大学 学長)
高齢者の神経心理学 181
 岩田誠 (東京女子医科大学脳神経センター 所長)
- 閉会の挨拶 高橋和郎 (鳥取大学 前学長・名誉教授)

第13回中・四国老年期痴呆研究会

主催 中・四国老年期痴呆研究会

日本ケミファ株式会社

後援 香川県医師会

日時 平成13年4月21日(土) 午後2時45分～午後7時25分

会場 リーガホテルゼスト高松 2階 エメラルド

□ Program □

■ Opening Remarks		Hisao IKEDA, M.D. President, Kochi Medical School	
■ Remarks		Shigeo KATAMI, M.D. President, Kagawa Medical Association	
■ Lecture 1	Chairperson	Mitsunori MORIMATSU, M.D. Professor, Department of Neurology Yamaguchi University School of Medicine	
		Cerebrovascular Diseases and Dementia	165
		Michiyasu SUZUKI, M.D. Chairman and Professor, Department of Neurosurgery, Clinical Neuroscience Yamaguchi University School of Medicine	
■ Lecture 2	Chairperson	Hirotaaka TANABE, M.D., Ph.D. Professor & Chairman, Department of Neuropsychiatry Ehime University School of Medicine	
		Clinical and Epidemiologic Study on Senile Dementia in the Town of Nakayama —Nakayama Study—	168
		Naruhiko MAKI, M.D. Department of Neuropsychiatry Ehime University School of Medicine	
■ Lecture 3	Chairperson	Kenji NAKASHIMA, M.D. Professor, Division of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University	
		Familial Alzheimer's Disease due to the Mutations of Amyloid Precursor Protein	171
		Yosuke WAKUTANI, M.D. Division of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University	
■ Special Lecture 1	Chairperson	Kazuro TAKAHASHI, M.D. President, Tottori University	
		Molecular Mechanisms of Neurodegeneration in Polyglutamine Diseases	176
		Shoji TSUJI, M.D. Professor, Department of Neurology Graduate School of Medicine, University of Tokyo	
■ Special Lecture 2	Chairperson	Hisao IKEDA, M.D. President, Kochi Medical School	
		Neuropsychology of the Elderly Patients	181
		Makoto IWATA, M.D. Director, Neurological Institute Tokyo Women's Medical University	
■ Closing Remarks		Kazuro TAKAHASHI, M.D. President, Tottori University	

The 13th Annual Meeting of the Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia

Sponsored by : The Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.

Supported by : Kagawa Medical Association
Date : 14:45~19:25, April 21th, 2001

Place : Emerald, Rihga Hotel Zest Takamatsu

脳血管障害と痴呆

Cerebrovascular Diseases and Dementia

山口大学医学部脳神経病態学／教授

鈴木 倫 保*

1. 背 景

近年、わが国では高齢者人口の増大に伴い、痴呆を伴う老人が社会問題化しており、痴呆に対する治療も薬物療法・作業療法・音楽/スポーツ療法など、さまざまなものが提唱されている。脳神経外科手術による treatable dementia としては、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症、一部の脳腫瘍があり、脳神経外科医への紹介も増加してきたが、脳血管性痴呆に対する外科的適応はこれまで確立されていなかった。しかし、ラットを用いた実験でも、慢性低脳還流による学習記憶障害が認められ¹⁾、また、臨床的にも長期間の脳血流低下が痴呆に関連する報告²⁾があり、外科的治療の可能性が示唆されていた。近年の脳虚血症例の高次脳機能研究の発展に伴い、血行力学的脳虚血を有する症例で、①高次脳機能障害が存在し、進行すること、②頭蓋内外バイパス(EC-IC bypass)によって高次脳機能障害が改善あるいは悪化予防が可能であることが報告され、少なくとも、痴呆準備状態にある症例の機能改善あるいは進行予防に対する外科療法の可能性が考えられる。これまでの臨床研究からその可能性を報告する。

2. 臨床研究

これまでわれわれは血行力学的脳虚血を有する25症例にEC-IC bypassを行い、術前術後に

PETによる脳循環代謝の評価、Hasegawa Dementia Scale revised (HDS-R)、Mini Mental State test (MMS)、Wechsler Adult Intelligence Scale revised (WAIS-R)による高次脳機能評価を行ってきた。

表 1 高次脳機能parameterと脳循環代謝量

	CBF	CMRO ₂	OEF	CVRC
HDS-R	NS	NS	-	+
MMS	NS	NS	-	NS
WAIS	+	+	-	NS

HDS-R : Hasegawa Dementia Scale revised, MMS : Mini Mental State test, WAIS-R : Wechsler Adult Intelligence Scale revised, CBF : cerebral blood flow, CMRO₂ : cerebral metabolic rate of oxygen, OEF : oxygen extraction fraction, CVRC : cerebrovascular reserve capacity.

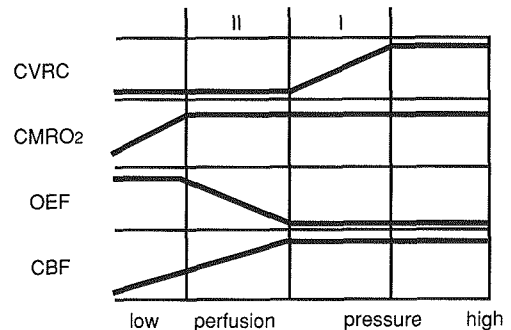


図 1 Perfusion pressureと各脳循環代謝parameterとの関係

* Michiyasu SUZUKI, M.D.: Chairman and Professor, Department of Neurosurgery, Clinical Neuroscience, Yamaguchi University School of Medicine, Ube.

2001年4月21日、第13回老年期痴呆研究会(中・四国)にて講演

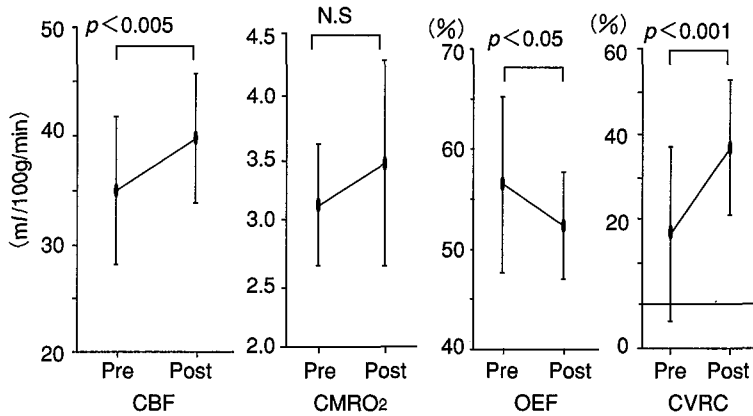


図2 病側中大脳動脈領域のbypass術前・術後の脳循環量の変化

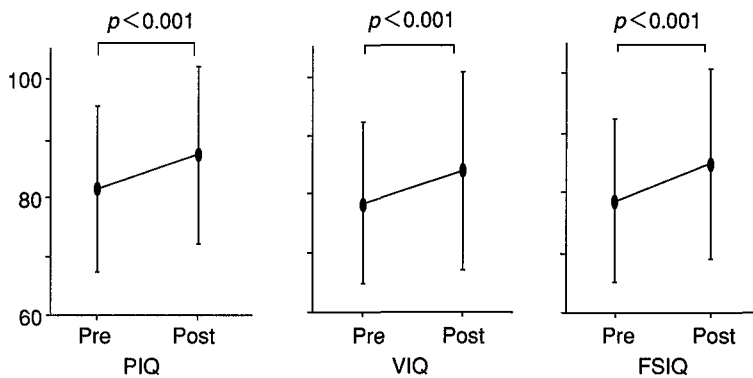


図3 Bypass術前・術後のWAIS-Rの変化

PIQ : performance IQ, VIQ : verbal IQ, FSIQ : full scale IQ.

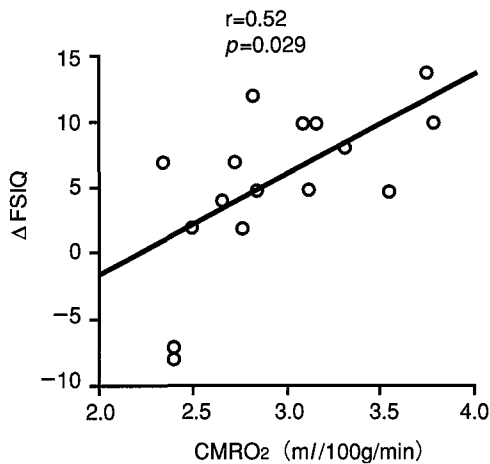


図4 術前後のfull scale IQの変化とCMRO₂との相関

ΔFSIQ : 術前後のfull scale IQの変化.

a. 血行力学的脳虚血と高次脳機能との関係 (表1, 図1)

三つの高次脳機能検査の中でもっとも鋭敏であったのはWAIS-Rであった。また、三つの検査で共通して負の相関があったのは酸素摂取率(OEF)であり、血行力学的脳虚血ではOEFが亢進している状態で高次脳機能が有意に障害されていることがわかった。

b. EC-IC bypassで高次脳機能は改善するか?(図2, 図3)

Bypassにより脳血流(CBF), 脳血管予備能(CVRC), OEFは改善した。WAIS-Rではperformance, verbal, full scale IQ(FIQ)ともに術後有意に改善した。

c. どのような症例でbypass後の高次脳機能が改善するか?(図4, 図5, 表2)

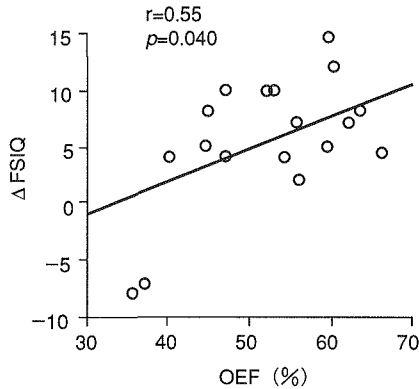


図5 術前後のfull scale IQの変化とOEFとの相関

表2 術前後のfull scale IQと術前parameterとの相関

Age	FSIQ	CBF	CMRO ₂	OEF	CVRC
NS	NS	+	+	+	NS

術前後のFIQの改善と術前の各症例の年齢, 術前FIQ, CBF, 酸素代謝 (CMRO₂), OEF, CVRCとの相関をみると, 酸素摂取率が強い相関がみられた。酸素摂取率が亢進している症例で, 高次脳機能が改善する。

d. 酸素代謝と高次脳機能との関連は？

(図6, 図7)

術前酸素代謝が障害された症例と, されていない症例を分けて評価すると, 前者はbypassで高次脳機能は改善しないが後者は改善する。また, FIQの改善度と酸素代謝の改善度は強く相関していた。

血行力学的脳虚血で, bypass前に酸素代謝が保たれていた症例では, bypass後高次脳機能は改善し, 酸素代謝も改善する。酸素代謝の改善は, 神経細胞の活動が改善を意味し, それが高次脳機能の改善をもたらしているかもしれない。

以上から, 少なくとも脳虚血症例の一部では

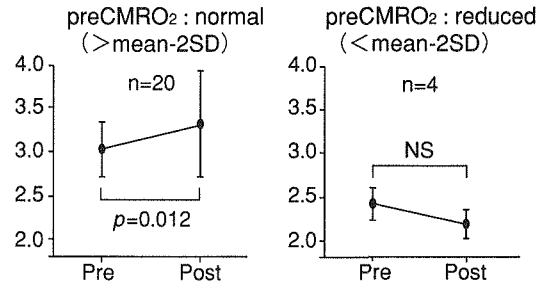


図6 術前CMRO₂の相違による術後のCMRO₂の改善度評価

左: 術前CMRO₂がnormal controlのmean-2SDにとどまった症例群, 右: 術前CMRO₂がnormal controlのmean-2SD以下に低下していた症例群。

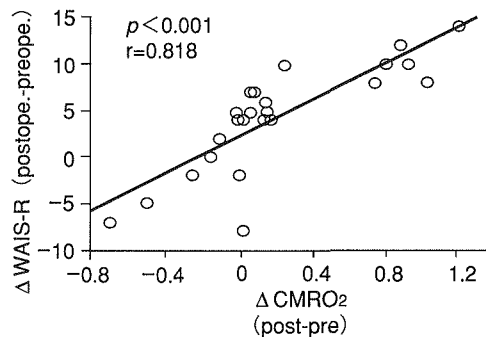


図7 術前後のfull scale IQの変化とCMRO₂の変化との相関

bypassにより知的機能は改善し, 脳血管性痴呆に対する外科的適応を示唆しているものと考えられる。

文献

- 1) Kuribayashi Y, Naritomi H, Nukuzuma S: Multiple cerebral infarcts and white matter changes caused by chronic low perfusion in rats. J Neurol 237: 155-161, 1990
- 2) Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF, et al: Decreased cerebral blood flow precedes multi-infarct dementia, but follows senile dementia of Alzheimer type. Neurology 36: 1-12, 1986

中山町高齢者健康調査について

—痴呆症の地域ケアシステムの構築の試み—

Clinical and Epidemiologic Study on Senile Dementia in the Town of Nakayama —Nakayama Study—

愛媛大学医学部神経精神医学

牧 徳彦^{*1)} 銚石和彦*
池田 学^{*}(講師) 田辺敬貴^{*}(教授)

1. はじめに

平成12年度から介護保険制度が導入され、痴呆をはじめとする高齢者の健康状態への社会的関心が高まっている。われわれは、平成8年から愛媛県伊予郡中山町と協力して、主に痴呆性老人の実態把握と早期発見から有効なケアにいたる地域医療・福祉システムの構築を目的として、中山町高齢者健康調査¹⁾²⁾を行っている。

2. 対象と方法

中山町は愛媛県のほぼ中央部に位置し、中山

間地域で主な産業は農林業である。平成9年1月現在の総人口は5,038人で、高齢者の他市町村への移動はほとんどみられない。65歳以上の割合は、人口の約29%である。平成9年1月1日現在、中山町に住居登録を有する満65歳以上の全住民1,438人を調査対象として、医師の個別面接による悉皆調査を行った。調査の実施手順を図1に示す。座談会による痴呆の啓発活動を各集落ごとに行い、続いて一次調査を実施した。一次調査では、本人に対し、Mini-Mental State Examination (MMSE)、柄澤式「老人知能の臨床

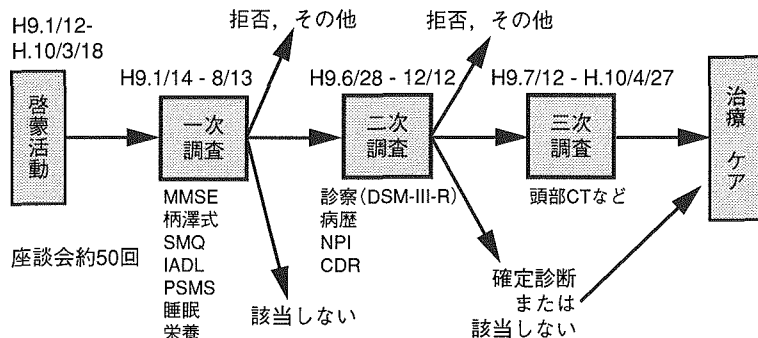


図1 調査の流れ

* Naruhiko MAKI, M.D., Kazuhiko HOKOISHI, M.D., Manabu IKEDA, M.D. (Lecturer) & Hiroataka TANABE, M.D. (Professor and Chairman) : Department of Neuropsychiatry, Ehime University School of Medicine, Ehime. ⁽¹⁾現 医療法人鷲友会牧病院

2001年4月21日、第13回老年期痴呆研究会(中・四国)にて講演

表1 二次調査対象者選択基準(いずれかに該当するもの)

MMSE	≤23	または	3単語再生0点
SMQ	<40		
柄澤式	≥+1		

表2 結果(参加率)

一次調査	参加/対象人数	1,255/1,438
参加率		87.3%
二次調査	参加/対象人数	210/269
参加率		78.1%
三次調査	参加/対象人数	129/153
参加率		84.3%

的判定基準」などを行い、家族に対しては、記憶障害尺度Short-Memory Questionnaire (SMQ) などを実施した。二次調査対象者選択基準は、表1に示す。二次調査では、家族に対して詳細な病歴を聴取するとともに、痴呆の精神症状尺度Neuropsychiatric Inventory (NPI) およびClinical Dementia Rating (CDR)を用いた。二次調査において痴呆の疑いが強かった住民には、三次調査として頭部CT検査および血液検査を全例に施行した。なお、痴呆の臨床診断にはDSM-III-Rの診断基準を、アルツハイマー型痴呆(AD)の診断にはNINCDS-ADRDAのprobable AD、脳血管性痴呆(VD)の診断にはDSM-IVの診断基準をそれぞれ用いた。

3. 結果

参加率：各調査段階での参加率を表2に示す。

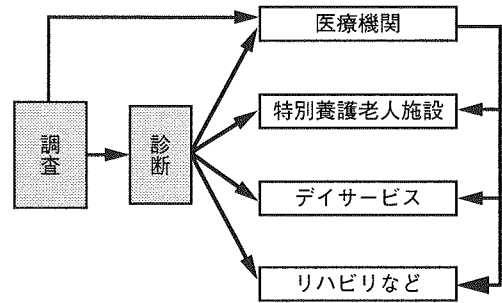


図2 ケアシステムの構築

表4 当時の対応

医療機関受診	39名
(リスクファクター管理目的)	19名含む)
特別養護老人施設入所	29名
ケアハウス入居	6名
ショートステイ利用	13名
デイケア利用	
E型	9名
A型	22名
D型	5名
C型	8名

診断：その内訳を表3に示す。痴呆の有病率は約4.2%で、最近のわが国での在宅高齢者を対象とした調査の結果と大きな差はない。都市部が含まれていない地域性や脱落例の中にADが多く含まれていた可能性は否定できないが、VDが若干多かった。

地域ケアシステム：図2に示すように、調査を通じて、医療機関での治療や特別養護老人施設への入所、あるいはリハビリ教室や訪問看護、ヘルパー派遣、町による住宅改造、入浴

表3 結果(診断)

痴呆性疾患60名		痴呆以外の精神疾患55名	
アルツハイマー病	21	脳血管障害	30
アルツハイマー病+脳血管性痴呆	1	パーキンソン病	1
脳血管性痴呆	28	精神分裂病	1
(含ビンスワンガー病)	(7)	うつ病	7
硬膜下血腫	2	神経症	4
正常圧水頭症	3	アルコール依存症	1
前頭側頭葉変性症	2	アルコール多飲	2
レビー小体型痴呆	1	精神発達遅滞	5
外傷性痴呆	1	硬膜下血腫	2
廃用症候群	1	硬膜外血腫	1
		皮膚寄生虫妄想症	1

サービス、配食サービスなどの各個人に対応したサービスが導入された。表4にサービス利用者を示す。

情報管理システム：一次調査を受けた全員の資料はコンピュータ管理し、二次調査以上の結果は各個人のファイルを作成している。参加者に変化があれば、町の依頼に基づき、調査時の情報を引き出せるシステムを構築した。

他の市町村への情報提供：中山町の結果を記した痴呆の啓発用パンフレットを作成し、各地方自治体、あるいは個人に配付している。

4. おわりに

本調査は、悉皆調査であり、一次調査の段階から専門知識を有する精神神経科医による個別面談を実施した点、また、国際的な評価尺度を用い、痴呆と診断した者に原則としてすべてに画像診断を補助診断として実施した点が、特徴としてあげられる。

当初、痴呆を前面に出しての疫学調査は、住民の抵抗が予想されたが、地域ケアシステムの構築を考えるうえで、住民の理解と協力は不可欠であった。結果として、調査全体を通じて高い参加率が得られたことは、中山町保健福祉課が住民番号制により、従来から高齢者の問題を

的確に把握する努力を続けていたことに加え、調査に先立って行われた痴呆に関する座談会によって、対象となった高齢者のみならず、家族の痴呆に対する関心が喚起されたことが重要であったと思われる。前回の調査から約3年経過するが、前回調査時に脳血管障害と診断された者のうち、再発者が1人も出ていないことが、啓発活動の成果であると、町では評価している。

現在、当教室と中山町では、介護予防生活支援事業として、痴呆の予防事業への取り組みを行っている。極初期の痴呆患者を対象に、有効な日常生活技能訓練を確立し、家族教育プログラムを作成することを目的としている。

文 献

- 1) Ikeda M, Hokoishi K, Maki N, et al : Increased prevalence of vascular dementia in Japan : A community-based epidemiological study. *Neurology* 57 : 839-844, 2001
- 2) Maki N, Ikeda M, Hokoishi K, et al. The validity of the MMSE and SMQ as screening tests for dementia in the elderly general population—a study of one rural community in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 11 : 193-196, 2000

アミロイド前駆体蛋白遺伝子変異 による家族性アルツハイマー病

Familial Alzheimer's Disease due to the Mutations of
Amyloid Precursor Protein

鳥取大学医学部脳神経内科

涌谷陽介¹⁾ 和田健二¹⁾
足立芳樹¹⁾(講師) 中島健二¹⁾(教授)

同 医学部保健学科生体制御学講座/教授

浦上克哉²⁾

渡辺病院

渡辺 憲³⁾

智頭病院神経内科

大島崇文⁴⁾

鳥取赤十字病院神経内科

下田 優⁵⁾

1. はじめに

アルツハイマー病(AD)は、初老期・老年期に進行性の痴呆を呈する疾患である。その病態には、アミロイドベータ蛋白(A β)とその前駆体であるアミロイド前駆体蛋白(APP)が中心的な役割を果たしている。A β およびAPPの発見に引き続き、早発型の家族性アルツハイマー病(FAD)

家系にAPP遺伝子変異が発見され、その後の目覚ましいAD研究の進歩につながった。本稿では、APP遺伝子変異によるFAD家系を概観し、また、筆者らが新たに見出したAPP遺伝子変異(D678N)をもつFAD家系について述べる¹⁾。

¹⁾ Yosuke WAKUTANI, M.D., Kenji ISOE-WADA, M.D., Yoshiki ADACHI, M.D. (Associate Professor) & Kenji NAKASHIMA, M.D. (Professor): Division of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago.

²⁾ Katsuya URAKAMI, M.D.: Professor, Department of Biological Regulation, School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University, Yonago.

³⁾ Ken WATANABE, M.D.: Watanabe Hospital, Tottori.

⁴⁾ Takafumi OHSHIMA, M.D.: Department of Neurology, Chizu Hospital, Tottori.

⁵⁾ Masaru SHIMODA, M.D.: Department of Neurology, Tottori Red Cross Hospital, Tottori.

2001年4月21日, 第13回老年期痴呆研究会(中・四国)にて講演

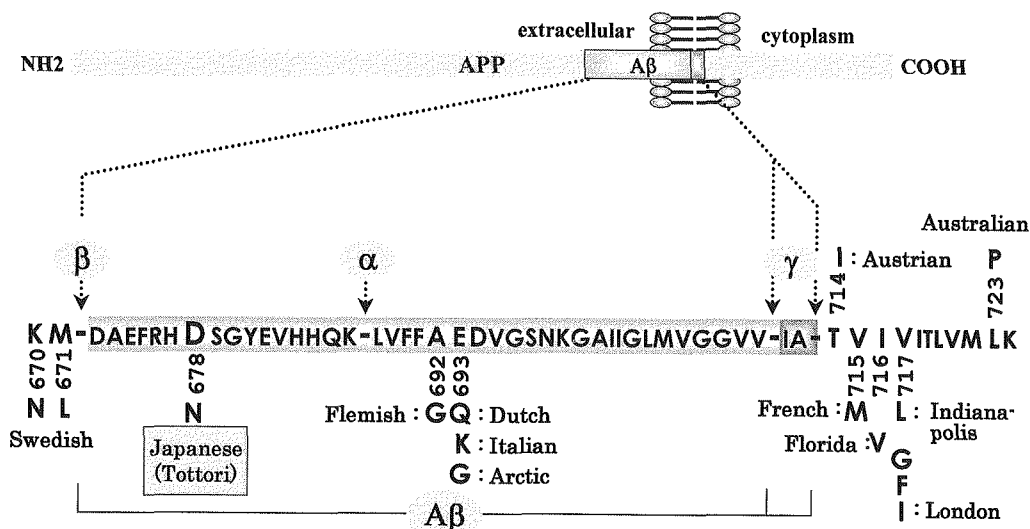


図1 APP・Aβ蛋白の模式図と変異部位

表1 APP遺伝子変異によるFADの臨床的特徴

	発症年齢	臨床型	Aβへの作用
↑ APP670/671KM→NL <i>Swedish</i>	45~61	AD	total Aβ ↑↑
APP678D→N <i>Japanese-Tottori</i>	60	AD	?
↓ APP692A→G <i>Flemish</i>	40~60	AD+stroke	α stub ↓, total Aβ ↑
APP693E→Q <i>Dutch</i>	40~60	HCHWA-D	aggregation ↑↑
APP693E→K <i>Arctic</i>	40~60	AD	?
APP714T→I <i>Austrian</i>	~34	AD	total Aβ →, Aβ _{x-42} ↑↑
APP715V→M <i>French</i>	40~60	AD	total Aβ ↓
APP716I→V <i>Florida</i>	55	AD	↑ Aβ _{1-42/1-40} ↑ ↓
APP717V→I <i>London</i>	50~60	AD	
APP717V→F	42~52	AD	
APP717V→G	45~62	AD	
APP723L→F <i>Australian</i>	56	AD	

2. FADの原因遺伝子について

早発型FAD (EOFAD)の原因遺伝子には、APPのほかPresenilin 1と2(PS1, PS2)がクローニングされている²⁾³⁾。Alzheimer research forum (<http://alzheimer.forum.org>)に登録されているPS1の遺伝子変異は70カ所を越えており、FADの原因としてはもっとも多い。PS2の遺伝子変異はきわめて稀である。APPの遺伝子変異は、明らかに病因に関与していると考えられている変異が約10カ所報告されている。遅発性のFADではApoEが重要である。しかし、まだFADには同定されていない遺伝子の異常による家系が数多く存在すると考えられている。

3. APP遺伝子変異(図1, 表1)

EOFADの原因遺伝子としてAPP遺伝子変異が最初に報告されたのは、1990年にGoateらが報告したV717I(London変異)である⁴⁾。その後、KM670/671NL(Swedish変異)が見出された⁵⁾。これら二つの変異はその後のAD研究の発展に大きく寄与するところとなった。KM670/671NLは、AβのN末側に位置し、分子細胞学的な検討からβセクレターゼによる切断効率が増加しAβの産生を著明に増加させる効果が明らかとなった⁶⁾。また、V717IはAβのC末側に位置するが、この変異はAβの主たる2種類の分子種(Aβ₁₋₄₀, Aβ₁₋₄₂)のうち、γセクレターゼに作用してより凝集しやすいと考えられているAβ₁₋₄₂を増加さ

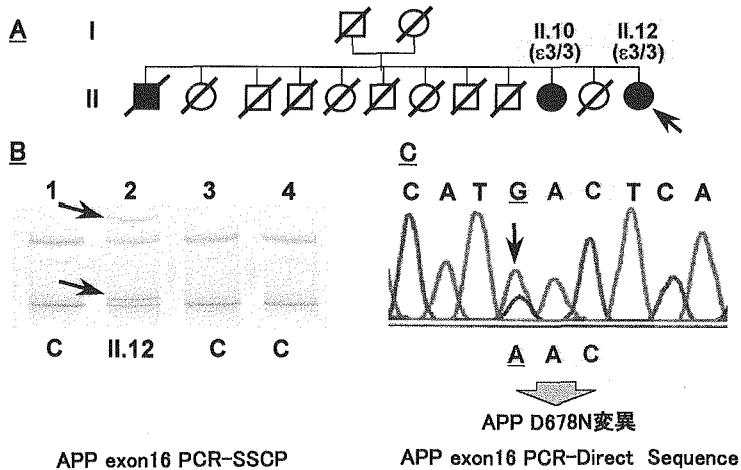


図2 D978N家系の遺伝子解析

- A: D678N家系図。矢印は発端者を示す。
 B: APP遺伝子エクソン16のSSCP解析。異常なバンドが発症者にみられた(矢印)。
 C: APP遺伝子エクソン16のPCR-Direct sequence解析。APP遺伝子コドン678にGACからAACへの遺伝子変異を認めた(矢印)。

せる働きがある⁷⁾。V717Iは日本においても見出されている。AβのC末側には、他にも遺伝子変異が報告されており、いずれもγセクレターゼ活性に影響を与えられられている。E693Q(Dutch変異)は、Aβの内部の内部に存在する遺伝子変異であるが、オランダ型脳血管性アミロイドーシスの原因遺伝子である⁸⁾。病理学的にはAβは主として脳血管に沈着し脳出血を起こすが、大脳実質においてもびまん性老人斑をきたす⁹⁾。E693Q変異をもつAβは、*in vitro*での凝集性が高いことが示されている¹⁰⁾。同じ部位にあるE693Kは、E693Qと異なり脳血管アミロイドーシスはきたさず臨床的にはADの像をとる¹¹⁾。そのFAD発症メカニズムは明らかとなっていない。A692G(Flemish変異)は、αセクレターゼの活性に影響を与えAβを増加させる働きがあるほか¹²⁾、病理学的には高度のアミロイドアンギオパチーに加えて大きな核を有する老人斑が出現し、ADの病理像を呈する¹³⁾。Lippaらの検討によると、APP変異によるFAD家系の発症年齢はPS1家系に比べ遅いといわれている¹⁴⁾。APP変異家系でもっとも発症年齢が早いのはV717L家系でPS1変異家系と変わらない¹⁵⁾。これまでに同定されたAPP遺伝子変異の特徴(病型、

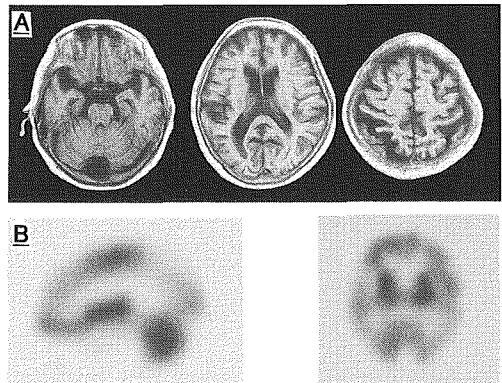


図3 APP D678N家系の発端者のMRI・SPECT所見
 A: MRI T1強調画像；側頭葉内側面と頭頂葉後部を中心とした大脳萎縮を認める。血管障害像は認めない。
 B: SPECT；大脳全体のびまん性血流低下を認め、とくに側頭葉内側面と頭頂葉後部に強い。

発症年齢、Aβへの作用)を表1に示す。

4. 新たなAPP遺伝子変異を認めたFAD家系 (APP D678N変異)

最近われわれは、これまでに報告のないAPP遺伝子変異を日本人FAD家系において見出したので¹⁾、以下に症例を提示する。

症例1：発端者(図2:II-12)。69歳、女性。59

歳ごろから、物忘れが出現した。物忘れは徐々に進行し64歳ごろには家事がこなせなくなり、外出もほとんどしなくなった。65歳ごろから暴力的な言動が増加した。68歳時痴呆は高度となり、日常生活ではほぼ全介助が必要なレベルとなった。神経学的所見では、痴呆以外には錐体路症状、錐体外路症状、小脳症状はみられなかった。脳卒中を思わせる病歴はなかった。68歳時の頭部MRI上大脳皮質のびまん性萎縮を認め、側頭葉海馬周囲および頭頂葉に萎縮が強くみられた。血管性の病変はみられなかった(図3-A)。頭部SPECTでは、大脳に著明な血流低下がみられた。小脳、基底核、大脳皮質運動野・運動前野、視覚野では比較的血流は保たれていた(図3-B)。髄液中のAβとタウ蛋白濃度はそれぞれ295pg/ml(正常範囲；>700)、738pg/ml(正常範囲；<250pg/ml)であり、ADの所見に一致するものであった。

症例2：75歳、女性。発端者の姉(図2：II-10)。60歳ごろから、物忘れが出現し、徐々に痴呆症状が進行した。67歳ごろから痴呆症状に加え暴力的な言動が増加した。74歳時の頭部MRI上大脳皮質のびまん性萎縮がみられたが、血管性の病変はみられなかった。75歳時、痴呆は高度で寝たきりである。

家族歴：長兄が60歳ごろから痴呆症状を呈し69歳時に死亡。

方法：家族からの同意を得た後患者末端血単核球よりDNAを抽出した。既報に従いAPP遺伝子エクソン16をPCR法にて増幅した。得られたPCR産物をsingle strand conformational polymorphism(SSCP)法で解析した。症例1において異常なバンドが検出された(図2-B；矢印)。SSCP上の異常なバンドを再増幅しダイレクトシーケンス法にて塩基配列を決定した。APP遺伝子コドン678においてGACからAACへの変異が明らかとなった(図2-C；矢印)。この変異はコドン678のアスパラギン酸(Asp, D)がアスパラギン(Asn, N)に置換するミスセンス変異であった(D678N)。D678N変異は、症例1および2においてのみ検出され、孤発性アルツハイマー病患者200名、および痴呆のない対照群105名ではみ

つからなかった。D678N変異は、本家系において特異的であると考えられた。また、Aβ内部のD678N変異はこれまでに報告がない新たな部位の変異である(図1)。

D678N家系の臨床的な特徴は、発症年齢が60歳前後と他のAPP変異に比べ高齢であり、進行も比較的緩やかであることである。D678N変異によりAβの7番目のAsp(Asp-7)がAsn(Asn-7)に変化する異常なAβ蛋白(Asn7-Aβ)が産生されることになる。DutchやFlemish変異のようなAβ蛋白内部にアミノ酸置換があり高度のアミロイドアンギオパチーを呈する変異と異なり、D678N家系では脳血管障害は、病歴上も画像上も伴わないことが特徴的である。Aβ内部にアミノ酸置換が生じる変異の場合、変異Aβの性質の変化が臨床型を決定する重要な因子と考えられる。Dutch変異では、変異Aβの凝集性の亢進のほかに、血管内皮細胞のアポトーシスを促進することが報告されている¹⁰⁾。D678N家系でも変異Aβ(Asn7-Aβ)の性質の変化がAD発症に関連していると考えられ、今後、合成ペプチドを用いた凝集性の変化などを検討していく必要がある。また、D678N変異がαおよびβセクレターゼの活性に影響を及ぼす可能性もあるため、他の変異でも検討されているAβの産生に対する影響を確認する必要がある。

5. おわりに

今回われわれが見出したAPP D678N家系は、アミノ酸置換がAβ蛋白の内部にありながら臨床症状・経過ともに孤発性のアルツハイマー病とほぼ変わらない病像を呈する。D678N変異によって産生されるAsn7-Aβの性質を検討することは、多くの孤発性アルツハイマー病の発症機序を解明する上で重要な知見をもたらすものと期待される。

文 献

- 1) 涌谷陽介, 浦上克哉, 足立芳樹, 和田健二, 中島健二: アミロイド前駆体蛋白遺伝子にAsp 678Asn変異を認めた家族性アルツハイマー病の1家系(会). 臨床神経 40: 775, 2000

- 2) Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al : Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375 : 754-760, 1995
- 3) Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, et al : Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 376 : 775-758, 1995
- 4) Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al : Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349 : 704-706, 1991
- 5) Mullan M, Crawford F, Axelman K, et al : A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of β -amyloid. *Nat Genet* 1 : 345-347, 1992
- 6) Citron M, Oltersdorf T, Haass C, et al : Mutation of the β -amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increase beta-protein production. *Nature* 360 : 672-674, 1992
- 7) Suzuki N, Cheung TT, Cai XD, et al : An increased percentage of long amyloid β protein secreted by familial amyloid β protein precursor (β APP717) mutants. *Science* 264 : 1336-1340, 1999
- 8) Levy E, Carman MD, Fernandez-Madrid IJ, et al : Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science* 248 : 1124-1126, 1990
- 9) 山口晴保 : オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血. *Clin Neurosci* 18 : 736-737, 1999
- 10) Wisniewski T, Ghiso J, Frangione B : Peptides homologous to the amyloid protein of Alzheimer's disease containing a glutamine for glutamic acid substitution have accelerated amyloid fibril formation. *Biochem Biophys Res Commun* 179 : 1247-1254, 1991
- 11) Kamino K, Orr HT, Payami H, et al : Linkage and mutational analysis of familial Alzheimer's disease kindreds for the APP gene region. *Am J Hum Genet* 51 : 998-1014, 1992
- 12) Haass C, Hung AY, Selkoe DJ, Teplow DB : Mutations associated with a locus for familial Alzheimer's disease result in alternative processing of amyloid β -protein precursor. *J Biol Chem* 269 : 17741-17748, 1994
- 13) Cras P, va Harskamp F, Hendriks L, et al : Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy and large amyloid core type senile plaques in the APP 692Ala \rightarrow Gly mutation. *Acta Neuropathol (Berl)* 96 : 253-260, 1998
- 14) Lippa CF, Swearer JM, Kane KJ, et al : Familial Alzheimer's disease : site of mutation influences clinical phenotype. *Ann Neurol* 48 : 376-379, 2000
- 15) Murrell JR, Hake AM, Quaid KA, et al : Early onset Alzheimer disease caused by a new mutation (V717L) in the amyloid precursor protein gene. *Arch Neurol* 57 : 885-887, 2000
- 16) Davis J, Cribbs DH, Cotman CW, et al : Pathogenic amyloid β -protein induces apoptosis in cultured human cerebrovascular smooth muscle cells. *Amyloid* 6 : 157-164, 1999

ポリグルタミン病の 病態機序

Molecular Mechanisms of Neurodegeneration in Polyglutamine Diseases

東京大学大学院医学系研究科神経内科／教授
新潟大学脳研究所神経内科／教授

辻 省 次*

1. はじめに

わが国における脊髄小脳変性症の頻度は10万人当たり約7~10人程度であり、そのうち約60%は孤発性すなわち非遺伝性症例で、40%が遺伝性症例である。遺伝性疾患の中では、わが国においては常染色体優性遺伝性のものが多く、常染色体劣性遺伝性ものは稀である。分子遺伝学の発展により、遺伝性の脊髄小脳変性症の病因遺伝子が続々と発見されてきている。最初に病因遺伝子が発見されたものは、脊髄小脳失調症1型(spinocerebellar ataxia type 1, SCA1)であるが¹⁾、その後、歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症(dentatorubral-pallidoluysian atrophy, DRPLA)²⁾³⁾、Machado-Joseph病(MJD, SCA3と呼ばれることもある)⁴⁾、SCA2⁵⁾⁻⁷⁾、SCA6⁸⁾、SCA7⁹⁾と続々と病因遺伝子が発見されている。わが国においては、MJD, SCA6, DRPLAが多く、病因遺伝子が未解明のものは全体の20%程度と考えられている¹⁰⁾。

興味深いことに、常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症のほとんどは、ポリグルタミン鎖をコードするCAGリピートが異常に伸長することが病因となっている(図1)。CAGリピートの異

常伸長は、常染色体優性遺伝性脊髄小脳変性症だけでなく、ハンチントン病¹¹⁾、球脊髄性萎縮症¹²⁾を含めて、現在9疾患が見出されている。

2. ポリグルタミン病の分子遺伝学

ポリグルタミン病の臨床遺伝学的特徴は、表現促進現象や、発症年齢に依存して臨床像が大きく変わるなど、従来からのメンデル遺伝学では説明しがたい現象が観察されることである。DRPLAを例にとると、発症年齢は小児期から成人期までと幅が広いが、発症年齢に応じてその臨床型が大きく変化することである¹³⁾⁻¹⁵⁾。DRPLAの基本的な臨床症候は、①小脳失調、②ミオクローヌス、③てんかん発作、④痴呆(発症年齢が早い場合は精神発達遅滞を含む)、⑤舞踏アテトーシス、⑥euphoric、あるいは児戯的と表現される性格変化や幻覚、妄想などを含む精神症状、などである。DRPLAの臨床病型は、発症年齢に応じて、①若年型(juvenile type, 20歳未満)、②早期成人型(early adult type, 20歳から40歳未満)、③遅発成人型(late adult type, 40歳以降)の3型に分類されることが多い。若年型では、てんかんやミオクローヌスと呼ばれる不随

* Shoji TSUJI, M.D.: Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, and Professor, Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata.

2001年4月21日、第13回老年期痴呆研究会(中・四国)にて講演

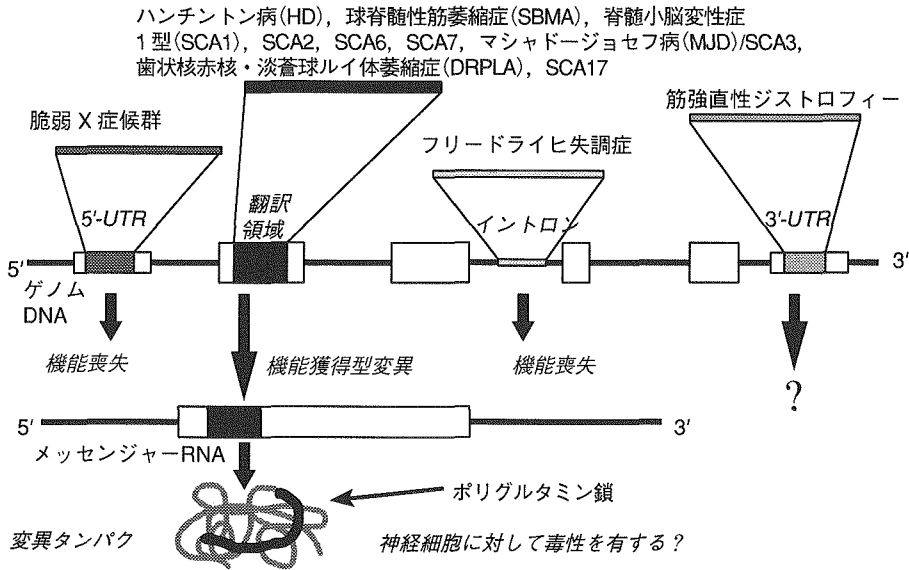


図1 トリプレットリピート病の病因遺伝子

意運動を示す症例が多く、逆に遅発成人型では、歩行時のふらつきなど小脳性失調を主症状として、舞蹈病様不随意運動が加わる。早期成人型は、若年型と遅発成人型の中間型を示す。このような臨床病型の多様性は、伸長CAGリピート長に依存して変化するものであることが確認された²⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。すなわち、伸長CAGリピートが大きければ大きいほど発症年齢が若年化するという傾向がある。

臨床遺伝学的な観点からは、CAGリピート病の特徴として表現促進現象(世代を経るに従い発症年齢が早発化する現象)をあげることができる。表現促進現象をきたす分子機構は、CAGリピートの不安定性に基づくもので、世代間でCAGリピートがさらに伸長することにより、その子孫の発症年齢が若年化する現象である。一般、CAGリピート病の場合、父親から変異遺伝子が伝えられる場合に、表現促進現象の程度がより顕著になる。父系遺伝で、CAGリピートがより不安定になるかという点については、伸長CAGリピートを導入したトランスジェニックマウスの解析で、精子の形成過程において精原細胞が生涯にわたって分裂を続けるために、CAGリピートの不安定性が蓄積する結果であろうと考えられている¹⁸⁾。

3. 病態機序—神経細胞死 vs. 神経細胞の機能障害

最近の研究では、ポリグルタミン鎖が凝集体を形成し、強い細胞障害を示すことが明らかにされている¹⁹⁾²⁰⁾。培養細胞に伸長したポリグルタミン鎖を有する部分DRPLAタンパクを発現させると、核内および核周囲に凝集体が生じ、このような細胞はTUNEL法で陽性となりアポトーシスを生じることが示されている。とくに注目すべきは、huntingtin遺伝子exon 1(伸長したCAGリピートがエクソン1に存在する)を用いたトランスジェニックマウスで神経細胞内に核内封入体が観察されたことである²¹⁾。この核内封入体はその後、ハンチントン病、Machado-Joseph病、DRPLA、SBMA、SCA7などで続々と確認され、CAGリピート病に共通する現象として注目されている^{20)22)–24)}。

このような観察結果から、伸長ポリグルタミン鎖の発現→核内凝集体の形成→アポトーシスというパラダイムが有力視されてきたが、最近のトランスジェニックマウスの解析からは、神経症状を示すにもかかわらず細胞死が観察されない²⁵⁾ことから、最近では、細胞死というよりは神経細胞の機能障害という考え方が有力になってきている。私たちの研究室では、伸長ポ

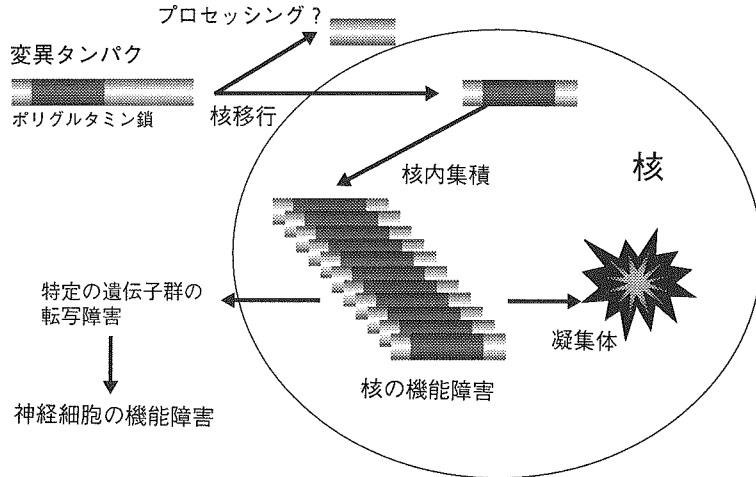


図2 ポリグルタミン病における病態機序(仮説)

リグルタミン鎖が核内において転写因子などと結合することによって核の機能障害がもたらされるのではないかとこの考えにたち、検索をしたところ、TAF130(TATA-binding protein associated factorの一つ)と伸長ポリグルタミン鎖が結合することを見出した。TAF130は、CREB(cyclic AMP-responsive element-binding protein)依存性の転写活性化に関与するタンパク質で、実際に伸長ポリグルタミン鎖を共発現させてみると、CREB-依存性転写活性化が強く障害されること、TAF130の共発現によりこの阻害が回復することを見出している。さらに、伸長ポリグルタミン鎖によって誘導される細胞死についても、TAF130の共発現によって明らかに緩和されることを見出している²⁶⁾。さらに最近の研究では、CBP(CREB-binding protein)も伸長ポリグルタミン鎖を有するhuntingtinやDRPLAタンパク(atrophin-1)によって、核内分布を変え凝集体にco-localizeすることが見出されている²⁷⁾²⁸⁾。CREB-依存性の転写の活性化は、神経細胞の生存維持、可塑性にとって必須であるとされているので、CREB-依存性の転写の活性化の阻害は、神経細胞の重大な機能障害をひき起こしうるものと考えられる²⁹⁾。この他にもNco-Rとの結合によって転写障害が生じる可能性なども指摘されている³⁰⁾。

以上のことから、ポリグルタミン病において

は、変異タンパクの核移行と蓄積、その結果としての核の機能障害、中でも特定の遺伝子群のdown regulationが重要であると考えられる。これまでは、伸長ポリグルタミン鎖の発現→凝集体の形成→アポトーシスという図式が考えられたが、むしろ、変異タンパクの核移行と集積→核の機能障害、転写の障害、というパラダイムがより重要であると考えられる(図2)。最近のトランスジェニックマウスを用いた研究で、変異huntingtin遺伝子の発現を遮断すると、凝集体が消失し、表現型まで改善することが示された³¹⁾。この結果は「神経細胞変性」が可逆的なプロセスであることを示したもので、アポトーシスという現象はポリグルタミン病には当てはまらないと考えられる。神経細胞が生存しながらも機能障害に陥っている時期が長いということは、治療によって反応できる期間が長いことを意味しており、治療法の開発が大いに期待される場所である。

文 献

- 1) Orr HT, Chung MY, Banfi S, et al : Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. Nat Genet 4 : 221-226, 1993
- 2) Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, et al : Unstable expansion of CAG repeat in hereditary denta-

- torubral-pallidolusian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 6 : 9-13, 1994
- 3) Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K, et al : Expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p in dentatorubral and pallidolusian atrophy. *Nat Genet* 6 : 14-18, 1994
 - 4) Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, et al : CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 8 : 221-228, 1994
 - 5) Sanpei K, Takano H, Igarashi S, et al : Identification of the spinocerebellar ataxia type 2 gene using a direct identification of repeat expansion and cloning technique, DIRECT. *Nat Genet* 14 : 277-284, 1996
 - 6) Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, et al : Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 14 : 269-276, 1996
 - 7) Imbert G, Saudou F, Yvert G, et al : Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet* 14 : 285-291, 1996
 - 8) Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, et al : Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1a-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 15 : 62-69, 1997
 - 9) David G, Abbas N, Stevanin G, et al : Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nat Genet* 17 : 65-70, 1997
 - 10) Takano H, Cancel G, Ikeuchi T, et al : Close associations between the prevalence rates of dominantly inherited spinocerebellar ataxias with CAG repeat expansions and the frequencies of large normal CAG alleles in Japanese and Caucasian populations. *Am J Hum Genet* 63 : 1060-1066, 1998
 - 11) The Huntington's Disease Collaborative Research Group : A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72 : 971-983, 1993
 - 12) La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH : Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 352 : 77-79, 1991
 - 13) 内藤明彦, 伊沢 清, 黒崎孝則, ほか : 優性遺伝型進行性ミオクロームステんかんの二家系. *精神誌* 74 : 871-897, 1972
 - 14) Naito N, Oyanagi S : Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis ; Hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy. *Neurology* 32 : 789-817, 1982
 - 15) 内藤明彦 : 歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) の臨床像と分類. *神経内科* 32 : 450-456, 1990
 - 16) Ikeuchi T, Koide R, Tanaka H, et al : Dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA) : clinical features are closely related to unstable expansions of trinucleotide (CAG) repeat. *Ann Neurol* 37 : 769-775, 1995
 - 17) 池内 健, 辻 省次 : Triplet repeat異常と遺伝性神経筋疾患. *Annual Review神経* 1-12, 1995
 - 18) Sato T, Oyake M, Nakamura K, et al : Transgenic mice harboring a full length human mutant DRPLA gene reveal CAG repeat instability. *Hum Mol Genet* 8 : 99-106, 1999
 - 19) Ikeda H, Yamaguchi M, Sugai S, Aze Y, Narumiya S, Kakizuka A : Expanded polyglutamine in the Machado-Joseph disease protein induces cell death in vitro and in vivo. *Nat Genet* 13 : 196-202, 1996
 - 20) Igarashi S, Koide R, Shimohata T, et al : Suppression of aggregate formation and apoptosis by transglutaminase inhibitors in cells expressing truncated DRPLA protein with an expanded polyglutamine stretch. *Nat Genet* 18 : 111-117, 1998
 - 21) Davies SW, Turmaine M, Cozens BA, et al : Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell* 90 : 537-548, 1997

- 22) Difiglia M, Sapp E, Chase KO, et al : Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science* 277 : 1990-1993, 1997
- 23) Paulson HL, Perez MK, Trotter Y, et al : Intracellular inclusions of expanded polyglutamine protein in spinocerebellar ataxia type 3. *Neuron* 19 : 333-344, 1997
- 24) Hayashi Y, Kakita A, Yamada M, et al : Hereditary dentatorubral-pallidolucylian atrophy—ubiquitinated filamentous inclusions in the cerebellar dentate nucleus neurons. *Acta Neuropathol (Berl)* 95 : 479-482, 1998
- 25) Mangiarini L, Sathasivam K, Seller M, et al : Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell* 87 : 493-506, 1996
- 26) Shimohata T, Nakajima T, Yamada M, et al : Expanded polyglutamine stretches associated with CAG repeat diseases interact with TAFII 130, interfering with CREB-dependent transcription. *Nat Genet* 26 : 29-36, 2000
- 27) Nucifora Jr FC, Sasaki M, Peters MF, et al : Interference by huntingtin and atrophin-1 with cbp-mediated transcription leading to cellular toxicity. *Science* 291 : 2423-2428, 2001
- 28) Steffan JS, Kazantsev A, Spasic-Boskovic O, et al : The Huntington's disease protein interacts with p53 and CREB-binding protein and represses transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 : 6763-6768, 2000
- 29) Walton MR, Dragunow I : Is CREB a key to neuronal survival? *Trends Neurosci* 23 : 48-53, 2000
- 30) Boutell JM, Thomas P, Neal JW, et al : Aberrant interactions of transcriptional repressor proteins with the Huntington's disease gene product, huntingtin. *Hum Mol Genet* 8 : 1647-1655, 1999
- 31) Yamamoto A, Lucas JJ, Hen R : Reversal of neuropathology and motor dysfunction in a conditional model of Huntington's disease. *Cell* 101 : 57-66, 2000

高齢者の神経心理学

Neuropsychology of the Elderly Patients

東京女子医科大学脳神経センター／所長

岩 田 誠*

1. はじめに

加齢とともに脳が縮小することはよく知られている事実である。脳の重量が減少し、脳室が拡大し、また、脳回が細くなり脳溝が広がる。このような現象は、生前の知的能力がどうであったかには関係なく、“脳萎縮”と呼ばれている。そのような“脳萎縮”は、X線CTスキャンやMRIなどの画像診断技術の発展とともに臨床の場においても言及され、年齢相応の“脳萎縮”というような表現がなされている。しかし、加齢による脳と容積と重量の減少が病的な過程であるとする証拠はないし、また、アルツハイマー型痴呆のような、真に病的な過程が存在するかどうかということを、脳重や脳の肉眼的な縮小度からだけで判定することはできない。それにもかかわらず、画像診断の結果、医師が患者に対して“脳萎縮”があると告げることは、好ましいことではない。このような安易な画像診断所見を告げられた高齢者は、しばしば“萎縮”という言葉のもつ病的なイメージによって悲観的になり、自信喪失やうつ状態、ひきこもりに陥ることが少なくないからである。萎縮という用語は、あくまでも病的な過程に基づく縮小に対してのみ使用されるべきであり、安易に口にすべきものではない。高齢者の神経心理学の基本は、対象となる患者の知的能力の評価であり、脳の肉眼的形態ではないということを、忘れてはならないのである。

2. 神経心理症候学

高齢者の神経心理学的異常を検討するには、患者との間に十分な人間関係を形成することと、患者の生活の背景をよく知ることが必須である。また、患者本人に時間をかけて問診することはもとより、家族や友人からも詳細な情報を得ておくことも必要であろう。このような準備をした上で、まず全般的な知能・意識の状態、見当識や記憶の能力、あるいは注意力などについて観察し、その後言語や行為、認知などの局所症状の有無を観察する¹⁾²⁾。神経心理学テストというものは、このようにして神経心理学的な異常に関するある程度の情報が得られた後に行うべきであり、たとえスクリーニングテストであっても、初対面の時にいきなり行うべきものではない。

3. 神経心理学テスト

神経心理学的異常を詳細に検討するためには、神経心理学テストが必要である³⁾。しかし、それぞれのテストの意味と、実際的な特徴をよく知っていないと正しい評価はできない。神経心理学テストにおいてまず重要なことは、それが何を意図して作られたか、ということである。神経心理学テストには、大きく分けて2種類のものがある。すなわち、健常者の能力を評価するために作成されたものと、神経心理学的な異常を検出するためのスクリーニングテスト

* Makoto IWATA, M.D.: Director, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University, Tokyo.
2001年4月21日、第13回老年期痴呆研究会(中・四国)にて講演

である。前者の代表としてはWAIS-Rがあげられるし、後者の代表としてはHSD-Rがあげられよう。どちらも、いわゆる全般的な知能の評価に用いられるテストではあるが、評価の目標はまったく異なっている。第二の問題は、テストの得点の定量性である。WAIS-Rのような標準化されたテストでは、一般健常者における総得点が正規分布をするように、各課題の得点に重みづけがされており、総得点には正規化された得点としての定量的意義があるが、スクリーニングテストのほとんどは、得点の分布が正規分布曲線にはのらず、得点には定量的な意義はない。神経心理学テストにおける第三の問題は、テストの練習効果である。ほとんどのテストでは、健常人に繰り返し施行すると、得点の増加がみられるのが普通である。練習効果の持続は、場合によっては1年以上にもわたることがある。したがって、短期間の経過を正確に評価するためには適していない。薬剤や訓練の効果の判定にこれらの心理学テストを利用する場合には、このことに充分注意を払う必要がある。

4. おわりに

神経心理学テストでの高齢者における得点は、ほとんどの場合健常者においても低い。これは加齢による高次大脳機能の低下によるものと解釈されている。しかし、ほとんどの調査は、生活環境も教育環境もまったく異なった世代間の比較調査であって、個人の経時的追跡調査ではない。ごく少数の経時的追跡調査もあるが、この場合には脱落例が多く、長期間にわたる追跡調査ができたというselection biasの存在を否定することができない。これらの要因を無視して、高次大脳機能の加齢現象を論ずることはできない。高次大脳機能が加齢によって低下すると安易に結論することはできないのである。

参考文献

- 1) 岩田 誠：神経症候学を学ぶ人のために，医学書院，東京，1994
- 2) 田辺敬貴：痴呆の症候学，医学書院，東京，2000
- 3) 山鳥 重：神経心理学入門，医学書院，東京，1985

第13回九州老年期痴呆研究会

The 13th Annual Meeting of the Kyushu
Research Group on Senile Dementia

代表世話人
Presidents
名誉会員
Emeritus Member
世話人
Organizers

藤島 正敏
Masatoshi FUJISHIMA, M.D.

村井 由之
Yoshiyuki MURAI, M.D.

朝倉 哲彦
Tetsuhiko ASAKURA, M.D.

北村 俊則
Toshinori KITAMURA, M.D.

佐渡島省三
Seizo SADOSHIMA, M.D.

瀧下 修一
Shuichi TAKISHITA, M.D.

津田 富康
Tomiyasu TSUDA, M.D.

蜂須賀研二
Kenji HACHISUKA, M.D.

三山 吉夫
Yoshio MITSUYAMA, M.D.

事務局
Secretariat

九州大学大学院医学研究院
病態機能内科学
Department of Medicine and
Clinical Science
Graduate School of Medical Sciences
Kyushu University

内村 英幸
Hideyuki UCHIMURA, M.D.

納 光弘
Mitsuhiro OSAME, M.D.

黒田 康夫
Yasuo KURODA, M.D.

庄司 紘史
Hiroshi SHOJI, M.D.

辻 貞俊
Sadatoshi TSUJI, M.D.

西丸 雄也
Katsuya NISHIMARU, M.D.

柗山幸志郎
Koshiro FUKIYAMA, M.D.

宮川 太平
Taihei MIYAKAWA, M.D.

井林 雪郎
Setsuro IBAYASHI, M.D.

(敬称略 五十音順)

□ プログラム □

- 開会の挨拶 内村英幸 (国立肥前療養所 所長)
- 演題 1 座長 辻 貞俊 (産業医科大学神経内科 教授)
 頸動脈病変と高次脳機能
 —頸動脈内膜剥離術(CEA)が脳血流および
 高次脳機能に及ぼす影響— 183
 鴨打正浩 (国立病院九州医療センター脳血管内科 科長)
- 演題 2 座長 三山吉夫 (宮崎医科大学精神科 教授)
 Advanced Glycation End Products
 (AGE)と老化および痴呆 188
 木村武実 (熊本大学医学部神経精神医学講座 講師)
- 演題 3 座長 宮川太平 (熊本労災病院 病院長)
 アルコールと脳障害—大量飲酒に基づく
 脳萎縮と無症候性脳梗塞について— 192
 杠 岳文 (国立肥前療養所神経科 医長)
- 特別講演 1 座長 内村英幸 (国立肥前療養所 所長)
 高血圧と痴呆 196
 藤島正敏 (九州大学 名誉教授)
- 特別講演 2 座長 藤島正敏 (九州大学名誉教授)
 側頭葉と記憶 200
 山鳥 重 (東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻
 高次機能障害学分野 教授)
- 閉会の挨拶 藤島正敏 (九州大学 名誉教授)

第13回九州老年期痴呆研究会

主催 九州老年期痴呆研究会
 福岡県医師会
 日本ケミファ株式会社

日時 平成12年6月24日(土) 午後3時20分～午後7時20分
 会場 アクロス福岡 4階 国際会議場

□ Program □

- Opening Remarks Hideyuki UCHIMURA, M.D.
Director, Hizen National Hospital
- Lecture 1 Chairperson Sadatoshi TSUJI, M.D.
Professor, Department of Neurology
School of Medicine, University of
Occupational and Environmental Health
- The Effect of Carotid Endarterectomy
on Cerebral Blood Flow and Neuropsychological
Test Performance 183
- Masahiro KAMOUCI, M.D.
Chief, Department of Cerebrovascular Disease and
Clinical Research Institute
National Kyushu Medical Center
- Lecture 2 Chairperson Yoshio MITSUYAMA, M.D.
Professor, Department of Psychiatry
Miyazaki Medical University
- Advanced Glycation end Products (AGE)
and Aging or Dementia 188
- Takemi KIMURA, M.D.
Assistant Professor, Instructor of Neuropsychiatry
Kumamoto University School of Medicine
- Lecture 3 Chairperson Tahei MIYAGAWA, M.D.
Director, Kumamoto Rosai Hospital
- Alcohol and Brain Damage—Brain Atrophy and
Asymptomatic Cerebral Infarction
by Massive Alcohol Intake— 192
- Takefumi YUZURIHA, M.D.
Chief, Department of Neuro-psychiatry
Hizen National Hospital
- Special Lecture 1 Chairperson Hideyuki UCHIMURA, M.D.
Director, Hizen National Hospital
- Hypertension and Dementia 196
- Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Emeritus Professor, Kyushu University
- Special Lecture 2 Chairperson Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Emeritus Professor, Kyushu University
- Temporal Lobe and Human Memory 200
- Atsushi YAMADORI, M.D.
Professor, Division of Neuropsychology
Department of Disability Medicine
Tohoku University Graduate School of Medicine
- Closing Remarks Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Emeritus Professor, Kyushu University

The 13th Annual Meeting of the Kyushu
Research Group on Senile Dementia
Sponsored by : The Kyushu
Research Group on Senile Dementia
Nippon Chemiphar Co., Ltd.
Supported by : Fukuoka Prefecture Medical Association
Date : 15 : 20~19 : 20, June 24th, 1999
Place : International Council Room, Across Fukuoka

頸動脈病変と高次脳機能

—頸動脈内膜剥離術(CEA)が脳血流および 高次脳機能に及ぼす影響—

The Effect of Carotid Endarterectomy on Cerebral Blood Flow and Neuropsychological Test Performance

国立病院九州医療センター脳血管内科, 臨床研究部

鴨 打 正 浩* (科長) 岸 川 和 裕*
荒 川 修 治* 岡 田 靖*

同 脳神経外科

井 上 亨**

長尾病院言語療法科

福 永 真 哉*** 橋 田 幸 枝***

同 内科

服 部 文 忠****

1. 緒 言

動脈硬化性の内頸動脈病変は頭蓋外では分岐部に多く, 内頸動脈起始部から2 cm以内に存在することが多い¹⁾。頸動脈病変は種々の因子を介して血行力学的に脳血流に影響を及ぼすが, 狭窄度はその中でもっとも重要である。

頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy: CEA)は米国を中心に以前より多くの症例に行われてきたが, 1991年高度狭窄例に対する有効性が証明されて以来広く行われるようになってきた²⁾⁻⁴⁾。無症候性の高度狭窄に対する有用性も明らかにされ⁵⁾, 本邦でも行われるようになって

きている。

閉塞性頸動脈病変を有する症例の高次脳機能障害については, 古くより報告がある¹⁾⁶⁾⁻⁹⁾。一方, CEA後の高次脳機能の変化に関しての報告は少なく, 欧米人を対象としていくつかの報告が散見されるが, それらの結果は一定していない¹⁰⁾⁻¹⁷⁾。今回われわれは, 頸動脈狭窄症例を対象とし, CEA施行前後の高次脳機能, 脳循環動態の変化について検討した。

2. 対象および方法

国立病院九州医療センターにてCEAを施行

* Masahiro KAMOUCI, M.D. (Chief), Kazuhiro KISHIKAWA, M.D., Shuji ARAKAWA, M.D. & Yasushi OKADA, M.D.: Department of Cerebrovascular Disease and Clinical Research Institute, National Kyushu Medical Center, Fukuoka.

** Toru INOUE, M.D.: Department of Neurosurgery, National Kyushu Medical Center, Fukuoka.

*** Shinya FUKUNAGA, M.D. & Yukie HASHIDA, M.D.: Department of Speech Therapy, Nagao Hospital, Fukuoka.

**** Fumitada HATTORI, M.D.: Department of Internal Medicine, Nagao Hospital, Fukuoka.

2000年6月24日, 第13回老年期痴呆研究会(九州)にて講演

表1 対象症例の背景

年齢	67.2±7.5
性別(男:女)	65:5
狭窄度	78.5%
危険因子	
高血圧	55/70(79%)
糖尿病	26/70(37%)
高脂血症	43/70(61%)
喫煙	59/70(84%)

し、術前後に脳血流シンチ(SPECT)により脳血流を評価した70例、およびその中で同意を得て高次脳機能検査を術前、術後約1カ月で施行した24例を対象とした。高次脳機能検査は、Mini Mental State Examination, 長谷川式知的機能診査スケール, コース立方体組み合わせテスト, 三宅式言語記銘検査, ベントン視覚記銘検査を行った(表1)。脳血流はSPECT(^{99m}Tc-HMPAOまたは^{99m}Tc-ECD)を用いて定性的に評価した。狭窄度と脳循環予備能の関連はMann-Whitney U検定, 術前後の高次脳機能検査のスコアの変化はWilcoxon signed rank testにより検定した。術前後の脳血流の変化は χ^2 乗検定により評価した。 $p < 0.05$ 以下を有意と判定した。

3. 結 果

対象症例の背景：全対象症例の背景を表1に示す。

頸動脈病変と脳血流所見：CEAを施行後、安静時血流低下例、脳循環予備能低下例の頻度は有意に減少した(表2)。NASCET法で測定した狭窄度は、脳循環予備能低下症例で有意に強かった(図1)。

表2 CEA術前後の脳循環動態

脳血流シンチ所見	術前	術後	p
安静時脳血流 低下	36	21	<0.05
正常	34	49	
脳循環予備能 低下	23	0	<0.01
正常	47	70	

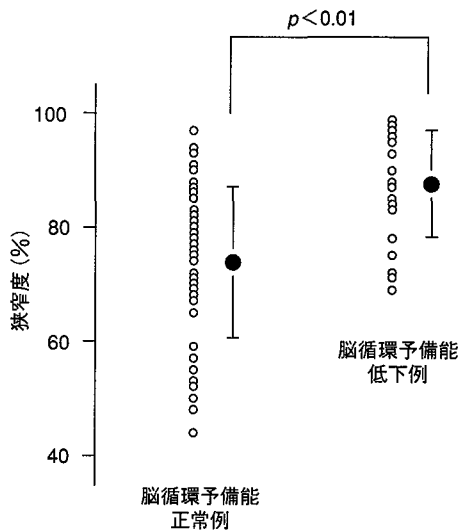


図1 頸動脈病変と脳血流所見

CEA術後の高次脳機能の変化：術前後でMini Mental State Examination, 長谷川式知的機能診査スケール, 三宅式言語記銘検査(3回目)の結果に有意な変化は認められなかった。一方、コース立方体組み合わせテストは術後に有意に点数が高くなった。ベントン視覚記銘検査では、即時再生誤謬数, 遅延再生正解数, 遅延再生誤謬数が術後有意に改善した(表3)。

脳循環予備能と高次脳機能検査の変化：脳循環予備能低下の有無と術前後の高次脳機能の変

表3 CEA術前後の高次脳機能検査

高次脳機能検査	術前	術後	p
長谷川式知的機能診査スケール	25.8±3.4	26.5±3.6	NS
Mini Mental State Examination	25.8±4.1	26.7±3.6	NS
コース立方体組み合わせテスト	80.3±23.1	85.0±21.2	<0.01
三宅式記銘検査	9.2±1.7	9.4±1.4	NS
ベントン視覚記銘検査			
即時再生正確数	4.7±1.7	5.0±2.0	NS
誤謬数	9.4±3.7	7.8±3.9	<0.05
遅延再生正確数	3.5±1.4	4.3±1.7	<0.01
誤謬数	12.6±5.1	10.7±5.1	<0.05

表4 脳循環予備能とコース立方体組み合わせ検査

脳循環予備能	術前	術後	p
低下	65.7±22.1*	74.0±19.2**	<0.01
正常	89.1±19.4	91.7±20.1	NS

* $p < 0.01$ vs 正常例, ** $p < 0.05$ vs 正常例

化を検討した。コース立方体組み合わせテストでは、脳循環予備能正常群は術前後で変化が認められなかったのに対し、予備能低下群では有意に改善していた(表4)。一方、患側と高次脳機能検査の改善度には関連を認めなかった。

4. 考 察

日本人は欧米人に比較し頸動脈病変は少ないとされてきたが、近年増加傾向にある¹⁸⁾。本研究の対象症例である頸動脈高度狭窄例は、動脈硬化の危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙を高率に合併し、多くの症例は複数の危険因子を有していた(表1)。降圧治療の普及とともに主たる危険因子の構造は変化し、本邦でも欧米同様頸動脈病変の頻度が増加してきたものと考えられる。

頸動脈の狭窄は、高度になると血行力学的に血流に影響を及ぼす。断面積比、狭窄の距離、血流速度、血液の粘度などが血流に影響を及ぼすが、中でも断面積比がもっとも重要である。直径比で60%、断面積比で90%の狭窄までは血流の低下がないが、それ以上では有意な血流低下がみられる¹⁹⁾。側副血行路の発達により脳循環予備能は影響を受けるが、今回の対象症例でも脳循環予備能が低下している症例では、狭窄度が有意に強かった。安静時の脳血流は保たれ、acetazolamideに対する反応性が低下したhemodynamic reserve低下状態、さらに安静時の脳血流が低下し、さらにacetazolamideに対する反応性が低下したperfusion reserve低下状態は危険性が高いと考えられる^{20)–22)}。CEAによる脳血流の改善はすでに報告されているが^{23)–25)}、今回の検討症例でも、脳循環予備能低下例では全例CEA後に改善がみられた。

高次脳機能検査では、HDSRおよびMMSEはCEA術前後に有意な数値の変化は認められな

かった。これらの検査では知的機能の軽微な変化の検出は困難であった可能性がある。一方、コース立方体組み合わせテスト、およびベントン視覚記銘検査は術後有意に改善した。コース立方体組み合わせテストは一般知能を評価する検査法で、非言語性構成能力評価に有用でWAISとの相関が報告されている。知的機能、とくに頭頂・後頭葉機能の空間内定位能力あるいは前頭葉機能の全般的活動性、自己制御能力を反映するとされている。また、ベントン視覚記銘検査は、即時記銘力、非言語性構成能力の評価に有用で、とくに視覚認知、視覚構成能力を反映し、とくに頭頂・後頭葉障害を検出すると考えられている。今回の結果はCEAが前頭・頭頂葉のこれらの機能を改善する可能性を示唆している。

本研究では脳循環予備能低下群および正常群の2群に分け、高次脳機能の変化を検討した。コース立方体組み合わせテストの結果は、正常群では術後有意な改善がみられなかったのに対し、脳血管予備能低下群では術後有意に数値が改善した。したがって、脳循環予備能の低下していた症例でCEA後高次脳機能が改善する可能性がある。Jacobsらは、75%以上の高度狭窄例ではCEA後高次脳機能が改善したと報告し、高度狭窄例でのCEAの有用性を明らかにしている²⁶⁾。今回の結果より、CEAは脳循環動態を改善することにより高次脳機能を改善する可能性が示唆された。

5. ま と め

1. 頸動脈高度狭窄病変を有する症例は脳循環予備能が低下している例が多かった。
2. CEAは脳循環予備能を改善させた。
3. HDSR, MMSE, 三宅式言語記銘検査では、CEA術後に有意な変化を認めなかった。
4. コース立方体組み合わせテスト、およびベントン視覚記銘検査はCEA術後有意に改善した。
5. 脳循環予備能低下例は、CEA術前のコース立方体組み合わせテストのスコアが低いが、術後に有意に数値が改善した。脳循環予備

能正常例では術後に有意な変化はみられなかった。

- 6) CEAは脳循環動態を改善することにより高次脳機能を改善する可能性がある。

参考文献

- 1) Fisher CM, Gore I, Okabe N, et al : Atherosclerosis of the carotid and vertebral arteries—extracranial and intracranial. *J Neuropathol Exp Neurol* 24 : 455, 1965
- 2) Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F : Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 266 : 3289, 1991
- 3) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325 : 445, 1991
- 4) MRC European Carotid Surgery Trial : Interim results for symptomatic patients with severe (70~99%) or with mild (0~29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 337 : 1235, 1991
- 5) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 273 : 1421, 1995
- 6) Steel K, Feldman RG : Diagnosing dementia and its treatable causes. *Geriatrics* 34 : 79, 1979
- 7) Fisher M : Senile dementia : a new explanation of its causation. *Can Med Assoc J* 65 : 1, 1951
- 8) Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al : Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 32 : 632, 1975
- 9) Williams CL, Bruetsch WL : Mental deterioration and occlusion of the internal carotid arteries in the neck. *Neurology* 6 : 705, 1958
- 10) Williams M, McGee TF : Psychological study of carotid occlusion and endarterectomy. *Arch Neurol* 10 : 293, 1964
- 11) Owens M, Pressman M, Edwards AE, et al : The effect of small infarcts and carotid endarterectomy on postoperative psychologic test performance. *J Surg Res* 28 : 209, 1980
- 12) Bennion RS, Owens ML, Wilson SE : The effect of unilateral carotid endarterectomy on neuropsychological test performance in 53 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 26 : 21, 1985
- 13) Heyer EJ, Adams DC, Solomon RA, et al : Neuropsychometric changes in patients after carotid endarterectomy. *Stroke* 29 : 1110, 1998
- 14) Vanninen E, Vanninen R, Aikio M, et al : Frequency of carotid endarterectomy-related subclinical cerebral complications. *Cerebrovasc Dis* 6 : 272, 1996
- 15) Gaunt ME, Martin PJ, Smith JL, et al : Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial Doppler ultrasonography during carotid endarterectomy : a prospective study of 100 patients. *Br J Surg* 81 : 1435, 1994
- 16) Kelly MP, Garron DC, Javid H : Carotid artery disease, carotid endarterectomy, and behavior. *Arch Neurol* 37 : 743, 1980
- 17) Bornstein RA, Benoit BG, Trites RL : Neuropsychological changes following carotid endarterectomy. *Can J Neurol Sci* 8 : 127, 1981
- 18) Nagao T, Sadoshima S, Ibayashi S, et al : Increase in extracranial atherosclerotic carotid lesions in patients with brain ischemia in Japan. An angiographic study. *Stroke* 25 : 766, 1994
- 19) Archie JP, Feldman RW : Critical stenosis of the internal carotid artery. *Surgery* 89 : 67, 1981
- 20) Baron JC, Bousser MG, Rey A : Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with ¹⁵O positron emission tomography. *Stroke* 12 : 454, 1981
- 21) Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al : Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 280 : 1055, 1998
- 22) Delmon JM, Bouvard G, Viader F : Impaired ce-

- rebral hemodynamics in internal carotid occlusion. *Cerebrovasc Dis* 2 : 72, 1992
- 23) Boysen G, Ladegaard-Pedersen HJ, Valentin N, et al : Cerebral blood flow and internal carotid artery flow during carotid surgery. *Stroke* 1 : 253, 1970
- 24) Vanninen R, Koivisto K, Tulla H, et al : Hemodynamic effects of carotid endarterectomy by magnetic resonance flow quantification. *Stroke* 26 : 84, 1995
- 25) Powers WJ : Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 29 : 231, 1991
- 26) Jacobs LA, Ganji S, Shirley JG, et al : Cognitive impairment after extracranial reconstruction for the low flow-endangered brain. *Surgery* 93 : 683, 1983

Advanced Glycation End Products (AGE) と 老化および痴呆

Advanced Glycation End Products (AGE) and Aging or Dementia

熊本大学医学部神経精神医学講座／講師

木村 武実*

同 医学部生化学第二講座／教授

堀内 正公*

1. はじめに

Advanced glycation end products (AGE) は還元糖のアルデヒド基とアミノ酸あるいは蛋白質のアミノ基との非酵素的反応(メイラード反応)によって形成される後期生成物である。メイラード反応は前期および後期反応に分かれる。前期反応では還元糖のアルデヒド基がN末端アミノ基やリジン残基のε-アミノ基と反応してシッフ塩基を形成した後、1,2-エナミノールを経てアマドリ転位産物を生成する。後期反応では糖化された蛋白質が脱水・酸化・縮合・転位などの複雑な反応を経て、次第にAGEに変化する(図1)。AGEは物理化学的には褐色、蛍光、架橋形成を、また、生物学的には細胞受容体によってリガンドとして認識される特徴を有する。既知のAGE構造体としてピラリン、ペントシジン、カルボキシメチルリジン(CML)、クロスリン、フルオロリンク、イミダゾロンなどが

あげられる(図1)。AGEは正常の場合でも代謝の遅い蛋白質に徐々に蓄積することが知られており、加齢で誘発・促進される白内障、粥状動脈硬化性病変に貯積することから老化との関連が指摘されている¹⁾²⁾。したがって、脳の老化および痴呆病変形成においてもAGEが関与している可能性が考えられる。本研究では、これを明らかにするために、①脳の神経細胞におけるAGEの局在とその年齢との相関、②脳の老化関連封入体におけるAGEの局在、③痴呆病変である老人斑、神経原線維変化、ピック球、ballooned neuronsにおけるAGEの局在などを免疫組織化学的に検索した。

2. 対象と方法

アルツハイマー病7例(70~91歳)、ピック病3例(70~85歳)、非痴呆者10例(20~85歳)の剖検時ホルマリン固定脳の内側側頭部からパラ

* Takemi KIMURA, M.D.: Assistant Professor, Instructor of Neuropsychiatry, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto.

** Seikoh HORIUCHI, M.D.: Professor, Department of Biochemistry, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto.

2000年6月24日、第13回老年期痴呆研究会(九州)にて講演

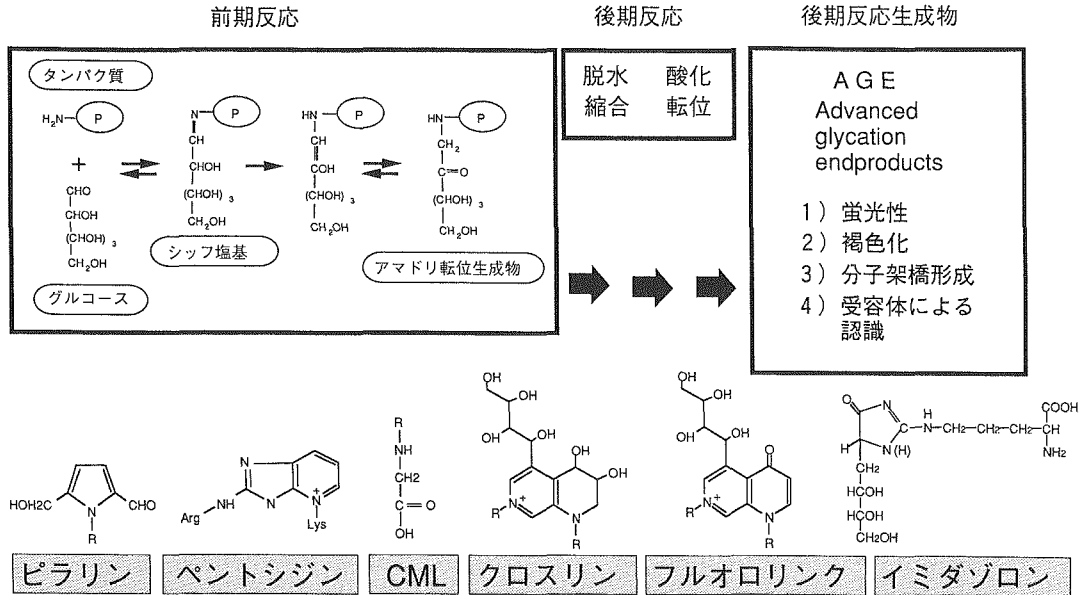


図1 メイラード反応

フィン切片を作成し、ABC法、アルカリフォスファターゼ法などにより免疫染色を行った。これらの染色には、モノクローナル抗AGE抗体(6D12, 1:1,000)(CMLを認識)、モノクローナル抗ペントシジン抗体(1:400)、モノクローナル抗アミロイドβ蛋白質抗体(6F/3D, Dako, 1:100)などを用いた。神経細胞体における免疫反応性はイメージアナライザー(SP500F, Olympus)により定量化した。

3. 結果

対象者の側頭葉および海馬の神経細胞体は6D12, 抗ペントシジン抗体により陽性反応(6D12>ペントシジン)がみられたが(図2), とくに海馬CA3, 4における錐体細胞の反応性がより高かった。そこで, 非痴呆者脳海馬錐体細胞におけるCMLの免疫反応性を定量化すると, この反応性と年齢との間に正の相関が認められた。

脳の老化関連封入体であるアミロイド小体, リポフスチン顆粒やピック球, ballooned neuronsでは6D12, 抗ペントシジン抗体による陽性反応が観察された(図3)。老人斑に関しては抗ペントシジン抗体陽性の老人斑が6D12陽性斑より

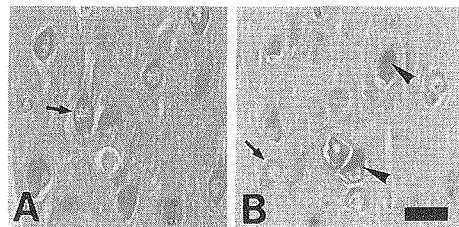


図2 神経細胞内のCML・ペントシジン免疫反応
海馬錐体細胞の細胞体が6D12(A), 抗ペントシジン抗体(B)で陽性(AとBのarrows)。前者が反応性は高く, 神経網における反応も強い。一方, 神経原線維変化は抗ペントシジン抗体だけで陽性(Bのarrowheads)。A-Bは連続切片。
Scale bar : 30µm.

りも多かった。後者は成熟老人斑の一部であり, びまん性老人斑では6D12陽性反応が認められなかった(図4)。神経原線維変化は抗ペントシジン抗体陽性であり, 6D12ではほとんど標識されなかった(図2)。

4. 考察

本研究により, CMLやペントシジンなどのAGE構造体の神経細胞内局在と, CML免疫反応の年齢依存的増加が認められ, さらに脳の老化関連封入体であるアミロイド小体, リポフスチ

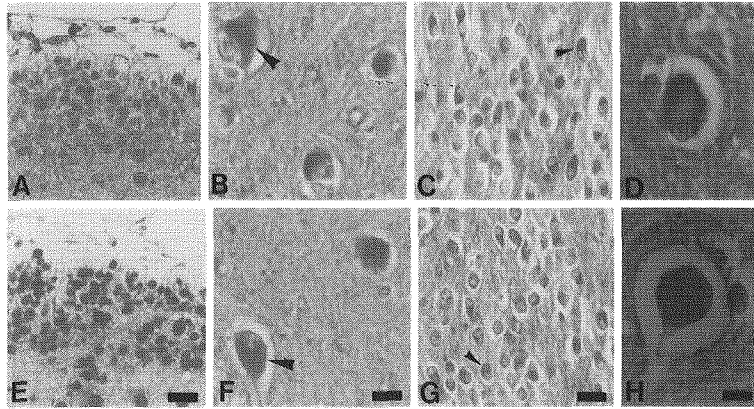


図3 各封入体におけるCML・ペントシジン免疫反応
 アミロイド小体(A, E), リポフスチン顆粒(BとFのarrowheads), ピック球(CとGのarrowheads), ballooned neurons(D, H)が6D12(A-D), 抗ペントシジン抗体(E-H)で陽性. Scale bars: 18 μ m(A, E), 12 μ m(B, D, F, H), 24 μ m(C, G).

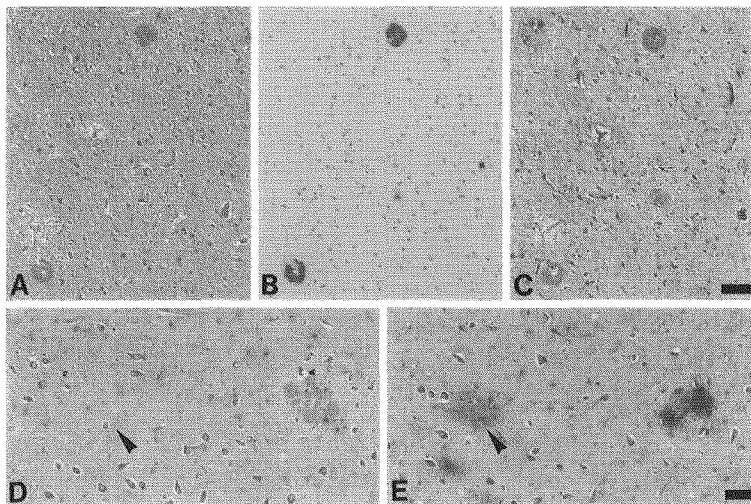


図4 老人斑におけるCML・ペントシジン免疫反応
 老人斑が6D12(A), 抗アミロイド β 蛋白質抗体(B), 抗ペントシジン抗体(C)でそれぞれ陽性. 一方, ペントシジン陽性のびまん性老人斑(Eのarrowhead)が6D12では陰性(Dのarrowhead). A-C, D-Eは連続切片. Scale bars: 60 μ m.

ン顆粒におけるAGE構造体の局在も明らかになった。脳の血管系細胞においてもAGE免疫反応性が加齢とともに増強し³⁾, 他の老化関連封入体である平野小体や顆粒空胞変性でもAGE免疫反応性が観察されている⁴⁾⁵⁾。これらのことから, AGEが脳の老化に密接に関係していることが推察される。

老人斑, 神経原線維変化やピック球, bal-

looned neuronsにAGE構造体が認められたことから, アルツハイマー病やピック病などの病変形成にAGEがなんらかの役割を担っていると考えられる。Ballooned neuronsはピック病以外のいろいろな痴呆疾患でも観察され, また, レビー小体におけるAGEの局在も報告されているため⁶⁾, アルツハイマー病やピック病以外の痴呆性疾患へのAGEの関与も想定される。

老化および痴呆病変におけるAGE構造体の蓄積は、それぞれの病態によって生じた結果という可能性もある。しかし、AGEの形成過程において大量の活性酸素種が発生する。また、AGEはミクログリアに存在するAGEの受容体(receptor for AGE: RAGE)と結合してミクログリアを活性化し、活性酸素種やサイトカインなどの産生を亢進させる。これらの生成物が神経細胞に直接作用する、あるいは付随して産生した一酸化窒素とスーパーオキシドとの反応により形成されたパーオキシナイトライトが作用する、などによって神経毒性をきたすと考えられる。一方、アンフォテリンは神経細胞膜のRAGEと結合して神経突起の伸長を促すが、AGEがRAGEと結合するとその伸長は阻害される。このように、AGEは多角的に神経細胞を傷害し、脳の老化および痴呆の発現に関与しているといえる。

5. おわりに

AGEには既知のAGE構造体のほかにも多くの構造体の存在が予想される。また、AGE受容体にもいくつかの構造体が提唱されている。アルツハイマー病変において本研究が明らかにしたCMLとペントシジンの脳組織における免疫反応性の差異は、ある病態におけるおのおのAGE構造体の関与の相違を示唆するものと思われる。AGEの神経細胞への傷害性が想定されるものの、いかなる構造体が脳における主要構造体なのか、あるいは受容体認識に関与するのかなど、現在のところ明らかではない。今後の脳の

AGE研究を進展させるためには、まずこれらの基本的な問題を解明していく必要がある。

参考文献

- 1) Araki N, Ueno N, Chakrabarti B, et al : Immunohistochemical evidence of advanced glycation end products in human lens proteins and its positive correlation with aging. *J Biol Chem* 267 : 10211-10214, 1992
- 2) Kume S, Takeya M, Mori T, et al : Immunohistochemical and ultrastructural detection of advanced glycation end products in atherosclerotic lesions of human aorta using a novel specific monoclonal antibody. *Am J Pathol* 147 : 654-667, 1995
- 3) Yan S-D, Chen X, Schmidt A-M, et al : Glycated tau protein in Alzheimer disease : a mechanism for induction of oxidant stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 7787-7791, 1994
- 4) Munch G, Cunningham AM, Riederer P, et al : Advanced glycation endproducts are associated with Hirano bodies in Alzheimer's disease. *Brain Res* 796 : 307-310, 1998
- 5) Sasaki N, Fukatsu R, Tsuzuki K, et al : Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Am J Pathol* 153 : 1149-1155, 1998
- 6) Castellani R, Smith MA, Richey PL, et al : Glycoxidation and oxidative stress in Parkinson disease and diffuse lewy body disease. *Brain Res* 737 : 195-200, 1996

アルコールと脳障害

—大量飲酒に基づく脳萎縮と無症候性脳梗塞について—

Alcohol and Brain Damage —Brain Atrophy and Asymptomatic Cerebral Infarction by Massive Alcohol Intake—

国立肥前療養所神経科/医長

杠 岳 文*

1. はじめに

大量飲酒者にみられる脳神経障害の発症機序については、①アルコールあるいはその代謝産物の神経筋への直接作用(毒性)によるもの、②大量飲酒に付随してみられる栄養障害、ビタミン欠乏、電解質異常によるもの、③大量飲酒者に合併する他の臓器障害の影響によるもの、④その他(頭部外傷)があげられる。この中でも、アルコール自体の神経への直接の毒性によるものか、二次的な栄養障害などを介したもののかは、しばしば議論となるところで、いずれの機序によるものか明確にできないものも多い。また、実際の診療場面では、さらに離脱症候群や臓器障害の影響によるものも複合してみられることが多く、神経症状の評価、診断はさらに難しい問題となっている。現状では上記のごとく明確な分類をすることが困難な面もあるが、これまでの知見を整理し、大量飲酒者にみられる脳神経障害を発症機序によりまとめてみたものが表1である。ここでは、とくにその出現頻度の面でも重要な大量飲酒に基づく脳萎縮と脳血管障害(無症候性脳梗塞)について述べる。

2. 大量飲酒者にみられる脳萎縮

大量飲酒者の脳萎縮については、気脳写が用いられた時代から知られていたが、とくにCTスキャンやMRIが出現してからは多くの報告がある¹⁾²⁾。図1は、アルコール依存症者と通常飲酒者の脳萎縮の差をみるために、頭蓋腔内に占める脳実質の割合を頭部CT画像と画像解析装置を用いて%表示したものである。アルコール依存症患者では、通常の飲酒者に比べて20歳代から明らかな脳の萎縮を認めている。脳萎縮の機序については、アルコール自体の神経毒性によるものか栄養障害によるか明らかではない。また、大量飲酒に伴う神経細胞の脱落については、Harperら³⁾が上前頭回で大形神経細胞数が減少していると報告、最近ではKrilら⁴⁾も上前頭回連合野での神経細胞密度の減少を報告している。さらに、大量飲酒者の脳萎縮については、可逆性があること、すなわち断酒後徐々に脳萎縮が改善されることが知られている⁵⁾。図2に示したのは脳萎縮が断酒後に著明に改善した例の頭部CT像である。このように明らかな脳萎縮の改善は、筆者が断酒後6カ月以上の経過を追えた12例のうち4例に認めた。このような可逆性のため萎縮とは呼ばず、収縮(shrinkage)ある

* Takefumi YUZURIHA, M.D.: Chief, Department of Neuro-psychiatry, Hizzen National Hospital, Saga.
2000年6月24日、第13回老年期痴呆研究会(九州)にて講演

表1 大量飲酒に関連してみられる脳神経障害

- ①アルコール自体の神経への直接の作用(毒性)によるもの
 - ・急性アルコール中毒(単純酪酐, 複雑酪酐, 病的酪酐)
 - ・アルコール依存症
 - アルコール離脱症候群(振戦, けいれん発作, 振戦せん妄など)
- ②大量飲酒に付随してみられる栄養障害, ビタミン欠乏, 電解質異常がアルコール自体の神経毒性より重視されているもの
 - ・Wernicke脳症
 - ・ペラグラ脳症
 - ・中心性橋髄鞘融解(central pontine myelinolysis)
 - ・アルコール性ニューロパチー
 - ・アルコール性ミオパチー
 - ・亜急性連合性脊髄変性症
 - ・低血糖脳症
- ③アルコール自体の神経毒性の可能性を含めた複合的な要因が考えられるもの, あるはいまだ発症機序が明確でないもの
 - ・Marchiafava-Bignami病
 - ・アルコール性層性皮質硬化症
 - ・アルコール性小脳変性症
 - ・アルコール性脊髄症
 - ・脳萎縮
- ④アルコール症者に合併する他の臓器障害の影響によるもの
 - ・肝性脳症
 - ・糖尿病性ニューロパチー
 - ・糖尿病性昏睡
 - ・脳血管障害(脳出血, クモ膜下出血, 脳梗塞)
- ⑤その他
 - ・頭部外傷(脳挫傷, 慢性硬膜下血腫など)

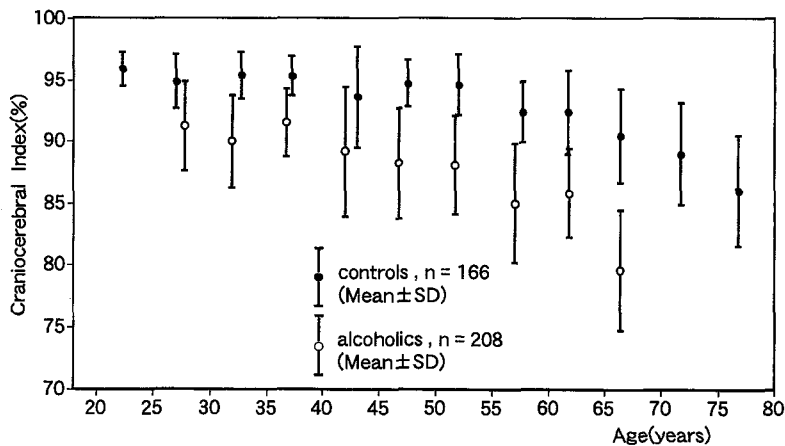


図1 アルコール依存症患者の脳萎縮(通常飲酒者との比較)

アルコール依存症患者では, 通常飲酒者に比較して20歳代から明らかに脳萎縮がみられる。この図でみると, 45歳くらいアルコール依存症患者の脳萎縮の程度は, 70歳くらいの通常飲酒者のものに相当することがわかる。

いは仮性萎縮(pseudoatrophy)と呼ぶこともある。また, このような(可逆性)脳萎縮が知的機能の低下と直結しないことにも注意を要する。

3. 大量飲酒と脳血管障害

大量飲酒は, 脳梗塞, 脳出血, クモ膜下出血のいずれも増加させることが, 数多くの疫学調査で明らかになっている⁶⁾⁻⁸⁾。大量飲酒が比較

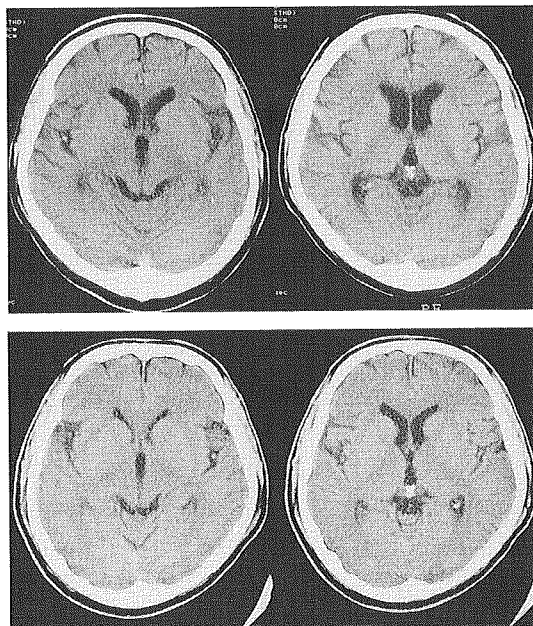


図2 断酒により脳萎縮の回復をみた1例
48歳，男性．アルコール依存症．上段は3年前入院時の頭部CT画像．下段はその後3年間完全断酒した時のもの．

的大きな血管の動脈硬化を促進することや，高血圧をもたらすことがこの要因として考えられ

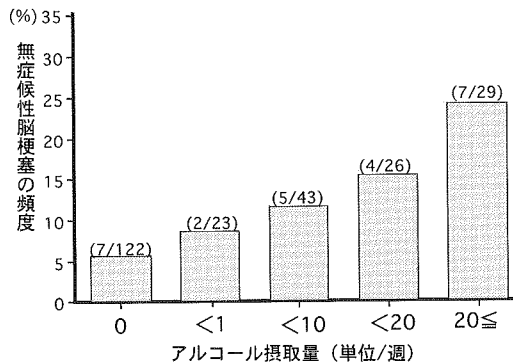


図3 飲酒量別の無症候性脳梗塞出現頻度

ている。一方で，どのくらいまでの飲酒であれば脳血管障害のリスクが少ないか，果たして少量の飲酒であれば脳梗塞の危険を低下させるかなどについてのわが国での疫学データは少ない⁹⁾。

われわれは，平成9年よりある地域の飲酒実態調査と脳MRI健診を行っており，このうちの74歳以下の健常者243名について1週間のアルコール消費量(1単位はエタノール10gに相当，缶ビール500mlは約2単位)と脳MRI画像所見との関連を検討した。この結果，図3に示す通

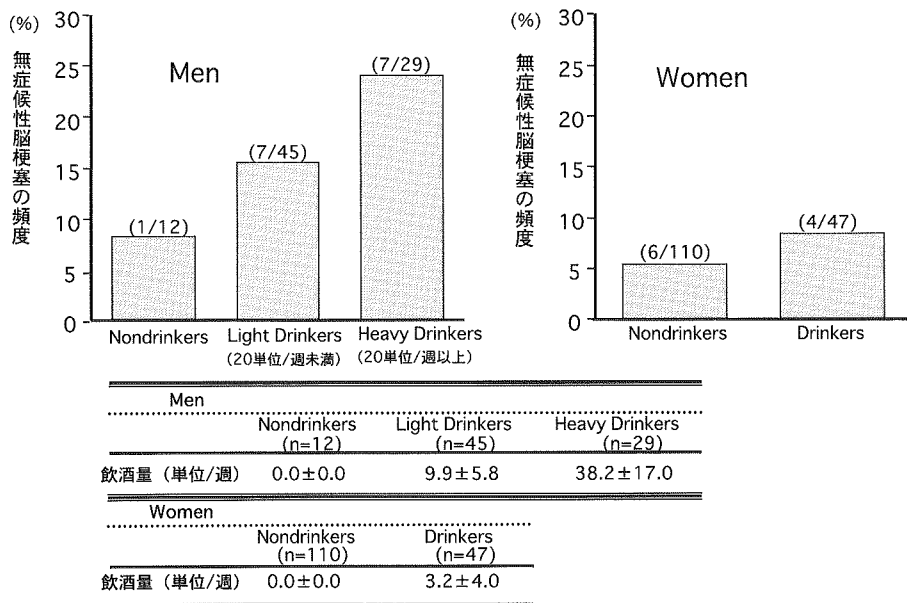


図4 男女別の飲酒量と脳梗塞出現頻度の関係

り、1週間で10単位未満、すなわち1日に缶ビール500ml 1本程度の比較的少量の飲酒でも無症候性脳梗塞の頻度が増加することがうかがえる。男女別に分析しても、同様の結果である(図4)。これまでの結果では、無症候性脳梗塞においては、飲酒量と出現頻度との関係はJカーブを描かず、少量の飲酒から直線的な増加を示すものと考えられる。少量の飲酒は脂質代謝異常の改善などにより頸動脈や冠動脈の動脈効果を予防するといわれているが、今回検討した無症候性脳梗塞の多くは細動脈硬化を基盤とするラクナ梗塞であるため、症候性の脳出血にみられるような直線的な増加パターンをとった可能性が考えられる。今後、症例数を追加し解析を行い、その機序についても検討の予定である。

4. まとめ

大量飲酒に関連した脳障害のうち、可逆性脳萎縮と無症候性脳梗塞を中心に述べた。可逆性脳萎縮の機序についてもまだ不明な点が多く、アルコール性痴呆の存在についてはさらに詳細な臨床病理学的検討が求められているところである。一方、脳血管障害に関しては、一般住民の無症候性脳梗塞の出現頻度が比較的少量の飲酒でも増加するとすれば、適量飲酒とは何かをあらためて問われる重要な知見になると考える。

文 献

- 1) Ron MA, Acker W, Shaw GK, et al : Computerized tomography of brain in chronic alcoholism : a survey and follow-up study. *Brain* 105 : 497-514, 1982
- 2) Jernigan TL, Butters N, DiTraglia G, et al : Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcohol Clin Exp Res* 15 : 418-427, 1991
- 3) Harper CG, Kril J, Daly J : Are we drinking our neuron away? *Br Med J* 294 : 534-536, 1987
- 4) Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, et al : The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 79 : 983-998, 1997
- 5) Carlen PL, Wortzman G, Holgate RC, et al : Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans. *Science* 200 : 1076-1078, 1978
- 6) Camargo CA : Moderate alcohol consumption and stroke : the epidemiologic evidence. *Stroke* 20 : 1611-1626, 1989
- 7) Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ : Heavy drinking, but not moderate or intermediate drinking, increases the risk of intracerebral hemorrhage. *Epidemiology* 10 : 307-312, 1999
- 8) Hillbom M : Alcohol consumption and stroke : benefits and risks. *Alcohol Clin Exp Res* 22 : 352-358, 1998
- 9) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, et al : The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population : the Hisayama study. *Stroke* 26 : 368-372, 1995

高血圧と痴呆

Hypertension and Dementia

九州大学／名誉教授

藤 島 正 敏*

1. はじめに

高血圧は脳血管障害の重要な危険因子であると同時に、血管性痴呆のリスクでもある。本邦では高血圧の管理・治療によって脳卒中の死亡率・発症率が低下し¹⁾、血管性痴呆も減少傾向にある²⁾。一方、この間アルツハイマー病には大きな時代的变化はなく、高血圧との関係はむしろ否定的である。なぜならば、血圧とアルツハイマー病との因果関係は、血圧の上昇あるいは逆に低下が一因であるとの相反する報告がなされており、両者の関係は明確ではない。

2. 痴呆の有病率

本邦の痴呆有病率を1990年を境にして、それ以前(1981～90年, 6研究)と以降(1991～95年, 4研究)に分けてみると、全痴呆は4.3% (3.4～5.8)から4.9% (3.7～6.7)と微増している。病型別では血管性痴呆(VD)は1.8% (1.3～3.0, 1.5～2.3)とまったく同値で、一方、アルツハイマー病(AD)は1.3% (0.9～2.4)から1.9% (1.3～3.1)と増加し、結果的にVD/AD比は1.4 (1.0～2.3)から0.9 (0.7～1.8)へと低下した³⁾。

久山町痴呆研究は65歳以上の住民(受診率95～97%)を対象に1985年, 92年, 99年に計3回行った。前2期の有病率は、1985年の全痴呆6.7%, VD2.4%, AD1.4%は7年後にはおのおの5.7%, 1.9%, 1.8%で、全痴呆とVDの有病率は低

下した²⁾。VD/AD比は男性4.5から1.9へ、女性は1.2から1.0へといずれも低下したが、これはVDが減少した結果と考えられる。

3. 痴呆の発症率

発症率に関する研究は少ない。久山町1985年の調査で非痴呆と診断された828名のうち826名を7年間追跡し、この間612名は1992年の再調査で45名(7%)が痴呆と診断され、一方、214名の死亡例では58名(27%)が剖検(剖検率82%)、頭部画像、診療録、家族調査により痴呆と診断された⁴⁾。その結果、全痴呆の発症率(/1,000人年)は男性19.3, 女性20.9%で、両者にほとんど差がみられない。このうちVDは男性61%, 女性42%と男性に多く、一方、ADは女性51%で男性24%よりはるかに多い。VDの内訳は、42%が多発小梗塞性痴呆でもっとも多く、かつその半数は多発性梗塞にもかかわらず生前に脳卒中の発病歴がなく、無症候性ラクナ梗塞からの発症といえる。年齢階級別発症率を欧米の調査と比較すると、全痴呆はほとんど変わらないが⁵⁾、ADは各年齢群ともに日本人の発症率は低い⁴⁾。

4. 痴呆の危険因子

久山町研究によれば、痴呆発症の独立した有意な危険因子は16項目中、VDは年齢、血圧、脳卒中既往、飲酒であり、一方、ADは年齢のみで

* Masatoshi FUJISHIMA, M.D.: Emeritus Professor, Kyushu University, Fukuoka.
2000年6月24日、第13回老年期痴呆研究会(九州)にて講演

表1 血管性痴呆およびアルツハイマー病の発症危険因子(多変量解析, 久山町男女826名, 1985~1992年)

Risk Factors	Vascular Dementia	Alzheimer's Disease
Age ^a	1.6**	1.9**
Systolic blood pressure ^b	1.6**	
Stroke	3.1*	
Alcohol consumption	2.2*	
Hasegawa's dementia scale ^c	0.9*	0.9**
Physically active		0.2**
Sex (women vs. men)	0.9	1.4
Diabetes	2.1†	

Stepwise Cox's proportional hazards analysis, **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$, †: $p < 0.1$

a: risk for an increase of 5 years, b: risk for an increase of 1SD, c: risk for an increase of 1 point. (文献⁴⁾)

表2 高血圧と痴呆の関係

Study	Subjects	Association
1. Case-control study		
Hisayama, Japan	50 Dement, 837 Cont	Hx of HT: OR=3.1 (VD)*
MRC, UK	50 Dement, 223 Cont	SBP > 190mmHg: OR=1.3
Chicago, USA	61 MID, 86 Cont	Hx of HT: no difference
Minneapolis, USA	78 AD, 76 Cont	Hx of HT: OR=0.9
Rochester, USA	415 AD, 415 Cont	Hx of HT: OR=0.7*
Stockholm, Sweden	202 Dement, 1440 Cont	SBP ≤ 140mmHg: OR=2.9* (AD) DBP ≤ 65mmHg: OR=3.2* (AD)
2. Longitudinal study		
Hisayama, Japan	828 ND, 103 incident	1SD ↑ in bSBP: RR=1.5*
New York, USA	251 stroke, 66 incident	HT at entry: no association
Göteborg, Sweden	382 ND, 18 incident	BP at 70 yrs: Dement > ND at 79~85 yrs
Rotterdam, Netherlands	6668 ND, 134 incident	bSBP: AD > ND
Stockholm, Sweden	1270 ND, 218 incident	bSBP > 180mmHg: RR=1.6* Decrease in SBP: RR=2.5* (≥20mmHg)
3. Blood pressure level of dementia		
Malmö, Sweden	24 AD, 54 Cont	BP level: AD < Cont
Taipei, Taiwan	23 AD, 23 Cont	BP level: AD < Cont
Göteborg, Sweden	38 AD, 14 VD, 19 Other	BP level: AD < VD, Other

AD: Alzheimer's disease, MID: multi-infarct dementia, ND: non-dementia, Hx of HT: history of hypertension, (b)SBP: (baseline) systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, OR: odds ratio, RR: relative risk, *: statistically significant (文献⁵⁾)

ある(表1)⁴⁾。なお、身体活動の相対危険(RR)は0.2と強力な抑制因子である。身体活動とは毎日の定期的な運動、あるいは中等度以上の労働を指す。男女ともに長谷川式テストの高得点はRR0.9と抑制的に作用する。

5. 高血圧と痴呆

過去の報告から、血圧と痴呆の関係をみる事ができる⁵⁾。久山町研究では表1に示すように、高血圧はVD発症の危険性が3倍高い。一方、ADと血圧との関係はむしろ血圧がより低い方に関連が強い(表2)。Skoogら⁶⁾は、382名の非痴呆者を70歳から85歳まで追跡すると、79~85歳時に痴呆を発症した者は70~75歳時の血圧

表 3 Syst-Eur Vascular Dementia Projectにおける痴呆の発症率
(intention-to-treat解析, 治療期間2年, 対象: 痴呆のない60歳以上の収縮期高血圧患者)

Antihypertensive drug	Active	Placebo
Number of patient-years	2,885	2,737
Number of incident cases	11	21
Alzheimer's disease	8	15
Vascular dementia	0	2
Mixed dementia	3	4
Incidence rate*	3.8	7.7 p=0.05
Difference	-50%	(CI: -76.0)

* : per 1,000 patient-years

Active(実薬群) : Ca拮抗薬ニトレンジピン(+エナラプリル+ヒドロクロロチアジド) (文献⁸⁾)

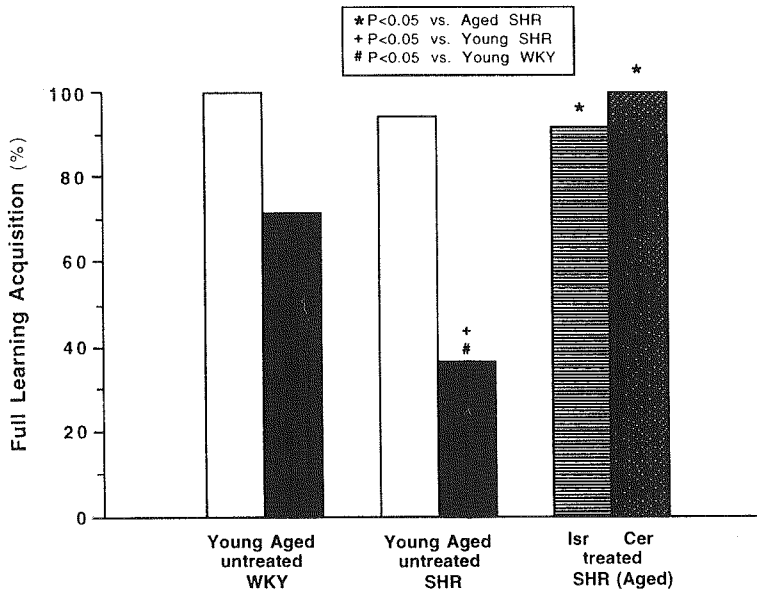


図 1 若齢・高齢ラットの迷路テスト学習能力—長期降圧治療群と対照群
WKY: 正常血圧ラット, SHR: 高血圧自然発症ラット, Isr: isradipine (Ca拮抗薬), Cer: ceronapril (ACE阻害薬).

は高く, 経過中に血圧は下降し, 非痴呆正常者よりむしろ低くなる。地域住民1,270名の3年間追跡では, やはり血圧が高い群と同様に低い群にも痴呆発症が多い。血圧下降自体が痴呆の始まりとも考えられる。

痴呆に対する高血圧の関与は定かではないが, 脳血液関門の高血圧性機能障害により血清成分の脳組織への移行とアミロイド沈着なども一因と考えられている⁷⁾。欧州で行われた収縮期高血圧治療の大規模臨床試験(Syst-Eur試験)の

血管性痴呆プロジェクトでは⁸⁾, 当初の予想に反してCa拮抗薬治療群は痴呆, 主にADの発症率が50%抑制された(表3)。高血圧とADの関連を示唆するものであるが, 機序については明らかにされていない。

6. 高齢高血圧と認知機能

高齢者高血圧では頭部画像で白質病変, 脳室拡大, 大脳皮質部の血流・酸素代謝の低下, 認知機能の低下などが報告されている⁹⁾。つまり神

経学的に無症候であっても、短期記憶を主とした認知機能の低下がみられる。とくに白質病変を伴う高血圧者は多く、深部組織と大脳皮質の連絡路の断絶(disconnection)が原因と考えられる¹⁰⁾。

高齢高血圧自然発症ラット(SHR)は若年SHRあるいは若年・高齢正常血圧ラット(WKY)に比して、八方迷路テストのエラーが多く、学習能力が低い(図1)¹¹⁾。この認知機能低下は脳組織のグルコース代謝と逆相関し、とくに海馬CA1, 内側中隔核, 大脳皮質において相関が顕著である。しかし, Ca拮抗薬あるいはACE阻害薬で長期間降圧治療を行うと, 認知能力は高齢ラットといえども若年WKYとほぼ同程度に保たれる。この実験結果は高血圧と認知機能との関連を示唆し, 適切な降圧治療で予防されることを明らかにした。

7. おわりに

高血圧がADなど変性性痴呆に関与するか否かは明らかでないが, ADの血管性因子を否定するものではない。今後の研究で解明されるであろう。

文 献

- 1) 藤島正敏: 高齢者の心血管病—久山町研究から。日老医誌 36: 16-21, 1999
- 2) Kiyohara Y, Yoshitake T, Kato I, et al: Changing patterns in the prevalence of dementia in a Japanese community: the Hisayama study. Gerontology 40(Suppl. 2): 29-35, 1994
- 3) Fujishima M, Kiyohara Y, Yoshitake T: Prevalence, incidence and risk factors of dementia in a defined elderly population in Japan: The Hisayama Study (Abstr.). Neurobiol Aging 19 (4S): S65, 1998
- 4) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama Study. Neurology 45: 1161-1168, 1995
- 5) Fujishima M, Tsuchihashi T: Hypertension and dementia. Clin Exp Hypertens 21: 927-935, 1999
- 6) Skoog I, Lernfelt B, Landahl S: High blood pressure and dementia. Lancet 347: 1141-1145, 1996
- 7) Skoog I: The relationship between blood pressure and dementia: A review. Biomed Pharmacother 51: 367-375, 1997
- 8) Forette F, Seux M-L, Staessen JA, et al: Prevention of dementia in the double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 352: 1347-1351, 1998
- 9) van Swieten JC, Geyskes GG, Derix MA, et al: Hypertension in the elderly is associated with white matter lesions and cognitive decline. Ann Neurol 30: 825-830, 1991
- 10) Yao H, Sadoshima S, Ibayashi S, et al: Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. Stroke 23: 1673-1677, 1992
- 11) Mori S, Kato M, Fujishima M: Impaired maze learning and cerebral glucose utilization in aged hypertensive rats. Hypertension 25(Pt. 1): 545-553, 1995

側頭葉と記憶

Temporal Lobe and Human Memory

東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻高次機能障害学分野／教授

山 鳥 重*

1. はじめに

海馬・海馬傍回領域を中心とする側頭葉内側面の両側損傷で強い前向健忘(新しい出来事の記銘障害)と逆向健忘(脳損傷発症以前の出来事の想起障害)を生じることは、有名な症例H.M.の登場以来、規定の事実として広く承認されている(Corkin S, 1984)¹⁾。本講演では出来事の記憶と側頭葉の関係を臨床の立場から概観する。

2. 前向健忘と側頭葉内側面損傷

われわれが5例のヘルペス脳炎による純粋健忘例で、MRIによる体積測定を行ったところでは、海馬・海馬傍回が50%以上破壊されると健忘は回復しにくい、50%以下だと意外によく回復するようである。100%とはいえないまでも元の生活に復帰可能である(Yonedaら, 1994)²⁾。94年の論文以降も、画像上両側内側側頭葉に損傷を認め、健忘を生じながら、最終的に前向健忘が消失してしまった例をさらに3例経験している。海馬・海馬傍回領域は記銘力に関してかなりの冗長性を有していると思われる。

また、側頭葉内側損傷では意味記憶は侵されない。このことを反映して知能指数は正常である。

3. 逆向健忘の時間勾配と縮小

側頭葉内側損傷では前向健忘と同時に逆向健忘がみられる。さらに病巣の明らかな側頭葉性

の逆向健忘では健忘に時間勾配が認められる。すなわち、発症時に近い出来事は想起しにくい、発症時期から遠いものはよく想起できる。逆向健忘は前向健忘が完全に回復しても、一部残存することがある(Yonedaら, 1992; Yamadoriら, 1996)³⁾⁷⁾。このタイプの逆向健忘の責任病巣は明らかでないが、海馬周辺領域の可能性が高い(石原ら, 1997)⁴⁾。

この孤立性逆向健忘は、最初、もっと長かった逆向健忘が少しずつ、遠い方から回復した結果と考えられる。逆向健忘の縮小はそれまで機能していなかった想起メカニズムの回復のせいかもしれない。ただ、想起メカニズムで説明するには、なぜ想起メカニズムが記憶時期と関係するのか、という厄介な疑問を解決しなければならない。あるいは、記憶内容自体になんらかの質的変化が起こっていたのが回復したのかもしれない。たとえば、海馬からのなんらかの賦活が停止したため、記憶が想起閾値に達しない状態になっていたのかもしれない。この賦活が復活した結果、想起可能な状態に戻ったとも考えられる。

4. 逆向健忘部分の記憶

われわれは、かなり強い逆向健忘を示す症例でも、想起できない出来事(逆向健忘部分)に関連する語彙を選択枝の中から選ばせると、正し

* Atsushi YAMADORI, M.D.: Professor, Division of Neuropsychology, Department of Disability Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai.

2000年6月24日、第13回老年期痴呆研究会(九州)にて講演

く選択できた症例を経験したことがある。あるいは強制選択にすると、正しい項目が選択できる症例を経験したこともある。これらの事実は、たとえ自発的には想起できなくても、そのことをもって記憶が消失しているとは判断できないことを教えている。逆向健忘の範囲内の出来事についても断片的には追想が可能なおことは多い。それも誘導するとうまく思い出す場合がある。想起できない記憶が実際どのような状態に置かれているのかについては、まだよくわからない部分が多い。

5. 海馬・海馬傍回の役割：貯蔵か回収か

海馬健忘では即時記憶は保存される。つまり、入力・把持・再生が干渉を入れずに即時に行われるならば、海馬損傷はその過程になんらの影響を与えない。入力と再生の間に間隔が空き、かつそこへ別の入力が入り込んできた場合に、強い健忘が起こる。さらに、海馬健忘の逆向健忘は比較的短く、多くの場合、長くても5年くらいである(Yonedaら, 1994)⁸⁾。しかし、長期にわたる逆向健忘を残す場合もある。たとえば、われわれの最近経験した例は10年に及んでいた(Fujiiら, 1999)²⁾。

この差は病巣の大きさによるのかもしれない。いずれにせよ、海馬・海馬傍回領域は一定の期間、いったん登録された記憶に対してなんらかの役割を果たし続けていると考えられる。その役割が何であるかはなお不明であるが、各領域の連合野に別々に蓄えられている記憶成分を一つの出来事に結び合わせる役割を担っているとか、記憶全体を意識に浮上させるためのある種の「賦活」作用を担っているなどの説がある。

われわれは海馬損傷がなく、脳弓柱や前脳基底部を含む限局病巣で行動的には強い健忘を示していたにもかかわらず、回復後調べてみると、健忘期間中の出来事が登録・把持されていた症例を経験したことがある(Fukatsuら, 1998)³⁾。一方で、海馬領域限局病巣で逆向健忘がほとんど認められない例がある(Yamadoriら, 1996)⁹⁾。海馬領域以外のシステムが記憶回収にかかわって

いる可能性を示唆して興味深い。

6. 側頭葉外側新皮質と記憶

Pick病のうち左側頭葉先端から強い萎縮が始まるタイプでは、ある時期から語義失語と呼ばれる病態が現れる。患者は単語の意味(語義)を失い、話し掛けられると、意味がわからない言葉が混じっているのに戸惑い、敏感に反応する。「ジユウショを書いて」と言われ、「ジユウショってなんのこと?」などと反問する。語の音韻形式(名前)は保たれているが、語の意味(語義)が喚起されないのである。語義には左側頭葉前方から中・下側頭回後方まで広範囲の領域が関与する。最近の機能画像研究も語義と側頭葉の強い関係を明らかにしている。

さらに形態はわかるがその形態の意味はわからない、いわゆる連合型視覚失認の報告例はほとんどが後頭葉底面から側頭葉底面に広がる病巣をもっている。非言語的な形態の意味記憶も側頭葉で組織化されている可能性が高い。

よく知られているようにPenfieldはてんかん患者の大脳皮質の直接電気刺激によって複雑な心理経験が喚起されることを発見し、その内容を詳しく記録している。こうした経験反応experiential responseは大脳の中でも外側側頭葉の一定領域に集中している(Penfieldら, 1963)⁵⁾。刺激で喚起されるこの種の経験(歌が聞こえるときか、誰か知っている人と話をしてしているなど)がPenfieldが主張したように記憶表象そのものであるかどうかは議論があるとしても、一つのシーンのごとき複雑な心理表象が断片的にはあるが、かなりコンスタントに再生された事実は重要である。視覚性・聴覚性の複合性心理表象は側頭葉に蓄えられている可能性が高い。

7. まとめ

以上から明らかなように、側頭葉は出来事の記憶および各種の多様式表象の処理に重要な役割を果たしている。側頭葉外側面のほとんどは感覚連合野、とくに聴覚・視覚の連合野を形成し、複雑な心理表象の処理にかかわっている。出来事のように一つの感覚属性を超え、多様式

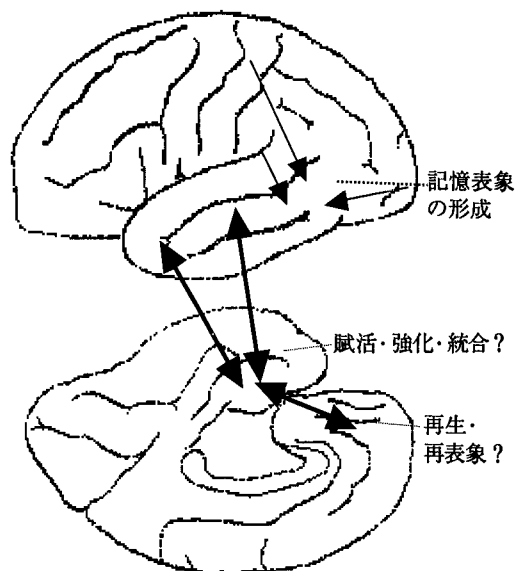


図1 情報の流れ

属性をもつ複合的表象の処理は、主に側頭葉外側面を中核に行われている可能性がある。これらの複合表象は海馬・海馬傍回を含む側頭葉内側面の活動によって統合され、あるいは把持される。これらの経験の記録が、再び自らの記憶として想起できるのは、前脳基底部から前頭葉につながる諸構造の働きの結果であろうと考えられる(図1:情報の流れ)。

参考文献

1) Corkin S : Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy : clinical course and experimental findings in H.M. *Semin Neurol* 4 :

249-259, 1984

- 2) Fujii T, Yamadori A, Endo K, Suzuki K, Fukatsu R : Disproportionate retrograde amnesia in a patient with herpes simplex encephalitis. *Cortex* 35 : 599-614, 1999
- 3) Fukatsu R, Yamadori A, Fujii T : Impaired recall and preserved encoding in prominent amnesic syndrome : a case of basal forebrain amnesia. *Neurology* 50 : 539-541, 1998
- 4) 石原健司, 石川博雄, 竹内 透, 河村 満, 杉田幸二郎 : ウイルス性脳炎回復期に認められた孤立性逆行性健忘の1例. *臨床神経* 37 : 509-513, 1997
- 5) Penfield W, Perrot P : The brain's record of auditory and visual experience—A final summary and discussion. *Brain* 86 : 595-696, 1963
- 6) Yamadori A, Yoneda Y, Mori E, Yamashita H, Fujii T : Further fractionation of human memory? A problem of retrograde amnesia. In *Perception, Memory and Emotion : Frontiers in Neuroscience* (edited by Ono T, McNaughton BL, Molotchnikoff S, Rolls ET & Nishijo H), Pergamon Press, Oxford, 1996, pp 137-143
- 7) Yoneda Y, Yamadori A, Mori E, Yamashita H : Isolated retrograde amnesia. *Eur Neurol* 32 : 340-342, 1992
- 8) Yoneda Y, Mori E, Yamashita H, Yamadori A : MRI volumetry of medial temporal lobe structures in amnesia following herpes simplex encephalitis. *Eur Neurol* 34 : 243-252, 1994

老年期痴呆研究会

会 長 後藤 文男
名 譽 会 員 祖父江逸郎 沓沢 尚之 長谷川恒雄 浦澤 喜一
山口 成良 山下 格 井形 昭弘 高橋 和郎
世 話 人 高畑 直彦 田代 邦雄 上村 和夫 佐々木英忠
大友 英一 小澤 利男 田崎 義昭 赫 彰郎
長谷川和夫 平井 俊策 福内 靖男 保崎 秀夫
柳澤 信夫 井口 昭久 太田 龍朗 廣瀬源二郎
吉田 純 阿部 裕 尾前 照雄 亀山 正邦
西村 健 半田 肇 池田 久男 中村 重信
内村 英幸 藤島 正敏

(敬称略 地区別五十音順)

事 務 局 慶應義塾大学病院神経内科
足利赤十字病院 福内 靖男

老年期痴呆研究会誌 Vol.13 2003

発行日 平成15年12月25日
監 修 老 年 期 痴 呆 研 究 会
発 行 会 長 後 藤 文 男

編 集 慶 應 義 塾 大 学 病 院 神 經 内 科
足 利 赤 十 字 病 院
責任者 福 内 靖 男

企 画 日 本 ケ ミ フ ア 株 式 会 社
製 作 学 術 情 報 部 門
事務担当 阿 部 範 子

〒101-8678 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号
TEL. 03-3863-1225 FAX. 03-3861-9567

The Japanese Research Group on Senile Dementia

President	Fumio GOTOH, M.D.	
Emeritus Member	Itsuro SOBUE, M.D.	Takashi KUTSUZAWA, M.D.
	Tsuneo HASEGAWA, M.D.	Kiichi URASAWA, M.D.
	Nariyoshi YAMAGUCHI, M.D.	Itaru YAMASHITA, M.D.
Organizers	Akihiro IGATA, M.D.	Kazuro TAKAHASHI, M.D.
	Naohiko TAKAHATA, M.D.	Kunio TASHIRO, M.D.
	Kazuo UEMURA, M.D.	Hidetada SASAKI, M.D.
	Eiichi OTOMO, M.D.	Toshio OZAWA, M.D.
	Yoshiaki TAZAKI, M.D.	Akiro TERASHI, M.D.
	Kazuo HASEGAWA, M.D.	Shunsaku HIRAI, M.D.
	Yasuo FUKUUCHI, M.D.	Hideo HOSAKI, M.D.
	Nobuo YANAGISAWA, M.D.	Akihisa IGUCHI, M.D.
	Tatsuro OHTA, M.D.	Genjiro HIROSE, M.D.
	Jun YOSHIDA, M.D.	Hiroshi ABE, M.D.
	Teruo OMAE, M.D.	Masakuni KAMEYAMA, M.D.
	Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.	Hajime HANDA, M.D.
	Hisao IKEDA, M.D.	Shigenobu NAKAMURA, M.D.
	Hideyuki UCHIMURA, M.D.	Masatoshi FUJISHIMA, M.D.
Secretariat	Department of Neurology Keio University Hospital, Tokyo Ashikaga Red Cross Hospital, Ashikaga	

Proceedings of the Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia Vol.13 2003

Published :	December 25th, 2003
Edited & Published by :	President : Fumio GOTOH, M.D. The Japanese Research Group on Senile Dementia
Editoring Secretariat :	Supervisor : Yasuo FUKUUCHI, M.D. Department of Neurology Keio University Hospital, Tokyo Ashikaga Red Cross Hospital, Ashikaga
Supported by :	Secretariat : Noriko ABE Scientific Information Division Nippon Chemiphar Co., Ltd.
For Further Information :	Scientific Information Division Nippon Chemiphar Co., Ltd. 2-3, 2-Chome, Iwamoto-Cho Chiyoda-Ku, Tokyo 101-8678, Japan PHONE : 03-3863-1225 FAX : 03-3861-9567 (Domestic & International)