老年期痴呆研究会誌

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

Vol.14 2007

監修・発行 老年期痴呆研究会

老年期痴呆研究会誌 Vol.14 2007

目　次

掲載研究会

第15回老年期痴呆研究会－中央－

The 15th Annual Meeting of the Japanese
Research Group on Senile Dementia－National－

老年期痴呆研究会誌－中央－ Vol.14 2007

□プログラム□

老年期痴呆研究会誌－中央－ Vol.14 2007

第15回老年期痴呆研究会
主催　老年期痴呆研究会
日本ケミファ株式会社
日　時　平成13年7月28日（土）　午後0時40分～午後5時30分
会　場　経団連会館　11階　国際会議場

痴呆脳における
グリア細胞の病理

Glial Pathology in Dementing Diseases

弘前大学医学部附属脳神経血管病態研究施設分子病態部門／教授
若 林 孝 一*

1. はじめに

Alzheimer病(AD)脳に出現する神経原線維変化(NFT)の一成分としてリン酸化タウが見い出されたのは1986年のことである[1]。その後，AD以外の多くの痴呆性疾患においてタウの異常蓄積が示され，神経細胞死の鍵を握る分子としてタウに関する研究が展開された。そして，1998年には家族性の前頭側頭型痴呆(FTDP-17)においてタウ遺伝子の変異が同定され，タウ遺伝子の異常そのものがタウの蓄積と神経細胞死を生じさせるための必要十分条件となることが明らかにされた。現在では遺伝性，孤発性を問わずタウの異常を呈する病態を総称しタウオパチーと呼ぶようになってきている。一方，1997年に家族性Parkinson病(PD)においてα-synuclein(αS)が原因遺伝子として同定され，次いでαS蛋白がレビー小体の構成成分であることが明らかにされた。さらに，多系統萎縮症(MSA)に出現するglial cytoplasmic inclusion(GCI)がαS陽性であることが報告されるに至り，シヌクレイノパチーという新たな疾患概念が誕生した。本稿ではタウとαSをキーワードに，痴呆脳に認められるグリア細胞の変化について述べてみたい。

2. Alzheimer病におけるグリア細胞の変化

老人斑の主成分であるβ-peptideがわずかに沈着し始めた状態，つまり「びまん性老人斑」においてβ-peptideを取り込んだ小型のアストロサイトを認めることがある(図 1-A)。このような像はADではむしろ稀であり，非痴呆老人脳にみることが多く，アミロイドを除去している像と考えられる[2]。また，AD脳に認められる典型的な老人斑の周囲にはアミロイド芯を取り囲むアストロサイトが観察される(図 1-B)。

3. タウオパチーにおけるグリア細胞の変化

抗リン酸化タウ抗体を用いウエスタンブロットを行うと，バンドのパターンからタウオパチーは三つに大別される(図 2)[3]。これらの多くは痴呆を主症状とするか，または痴呆を呈しうる疾患であり，神経細胞に加えグリア細胞にもタウの異常蓄積が認められる。まず，オリゴデンドロサイトの胞体および突起内におけるタウの蓄積としてcoiled bodyとthreadsが知られている(図 3-A, B)。これらは電顕的に異常フィラメントの集積から成る構造物である(図 3-C)。次にアストロサイトにおけるタウの蓄積として，astrocytic plaque(図 3-D)，tufted astrocyte(図

---

* Koichi WAKABAYASHI, M.D.: Professor, Department of Neuropathology, Institute of Brain Science, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki.

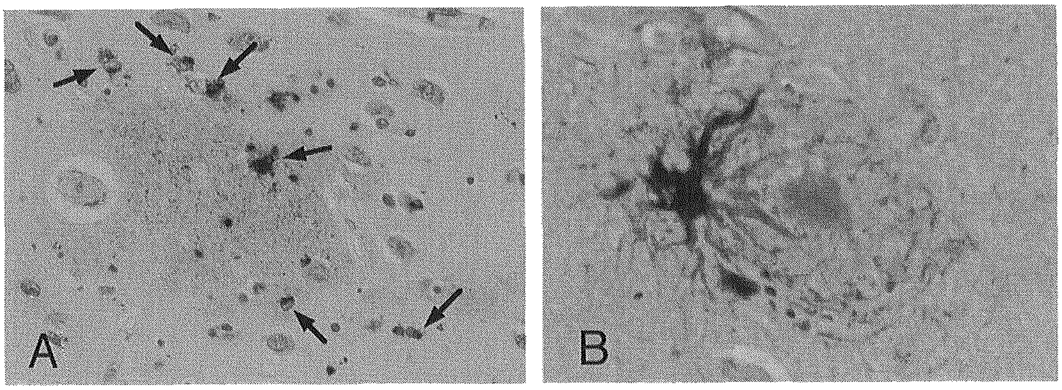


図１　老人斑におけるグリア細胞の関与
A：びまん性老人斑に重畳してアミロイドを取り込んだ小型のアストロサイト(矢印)が認められる．非痴呆老人(72歳)の前頭葉皮質．β-peptide免疫染色．
B：老人斑アミロイド(中央)を取り囲む反応性アストロサイト．Alzheimer病の側頭葉皮質．GFAP免疫染色．

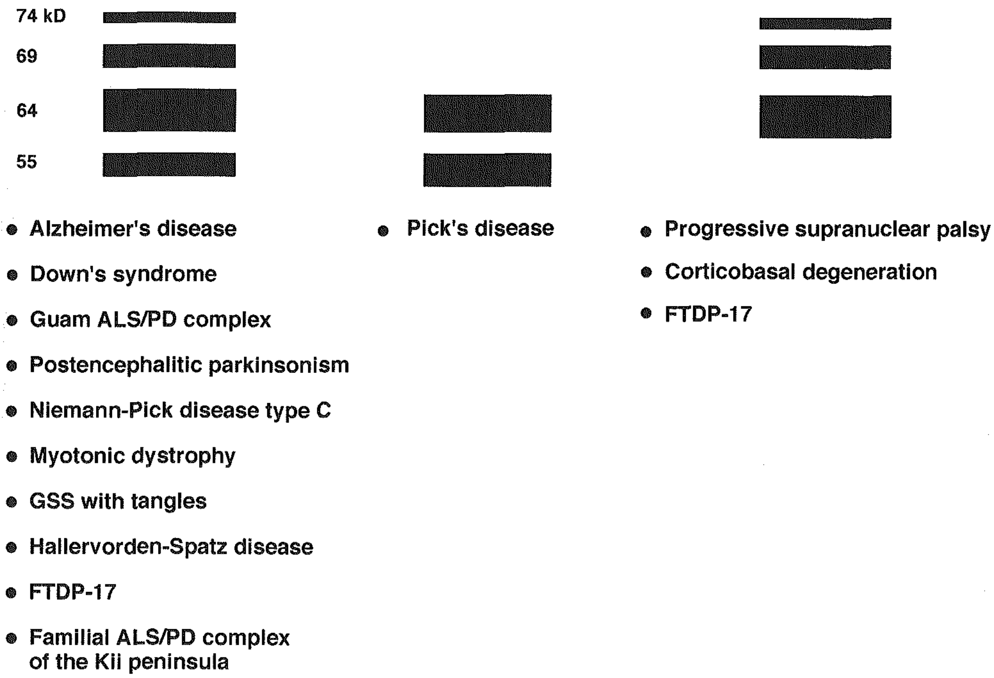


図２　ウエスタンブロットのパターンによるタウオパチーの分類
抗リン酸化タウ抗体による(文献[3]より改変)．

3-E)，thorn-shaped astrocyte(図 3-F)の三つがあげられる。特に前 2 者は皮質基底核変性症(CBD)と進行性核上性麻痺(PSP)の鑑別に重要であり，astrocytic plaqueがCBDに特異的であるのに対し，tufted astrocytesは，PSPでは皮質下を主体に多数認められる。さらに，アストロサイトにおけるタウの蓄積はPick病やグアム島のパーキンソン痴呆複合にも認められる。

最近，著者らは進行性失語の１剖検例において興味ある所見を認めた。症例は経過６年の緩徐進行性の非流暢性失語を呈した死亡時78歳の男性である[4]。本例では肉眼的に前頭葉の軽度の萎縮を認め，組織学的には両側前頭葉，特に運動野を含む前頭葉後方領域に軽度の神経細胞脱

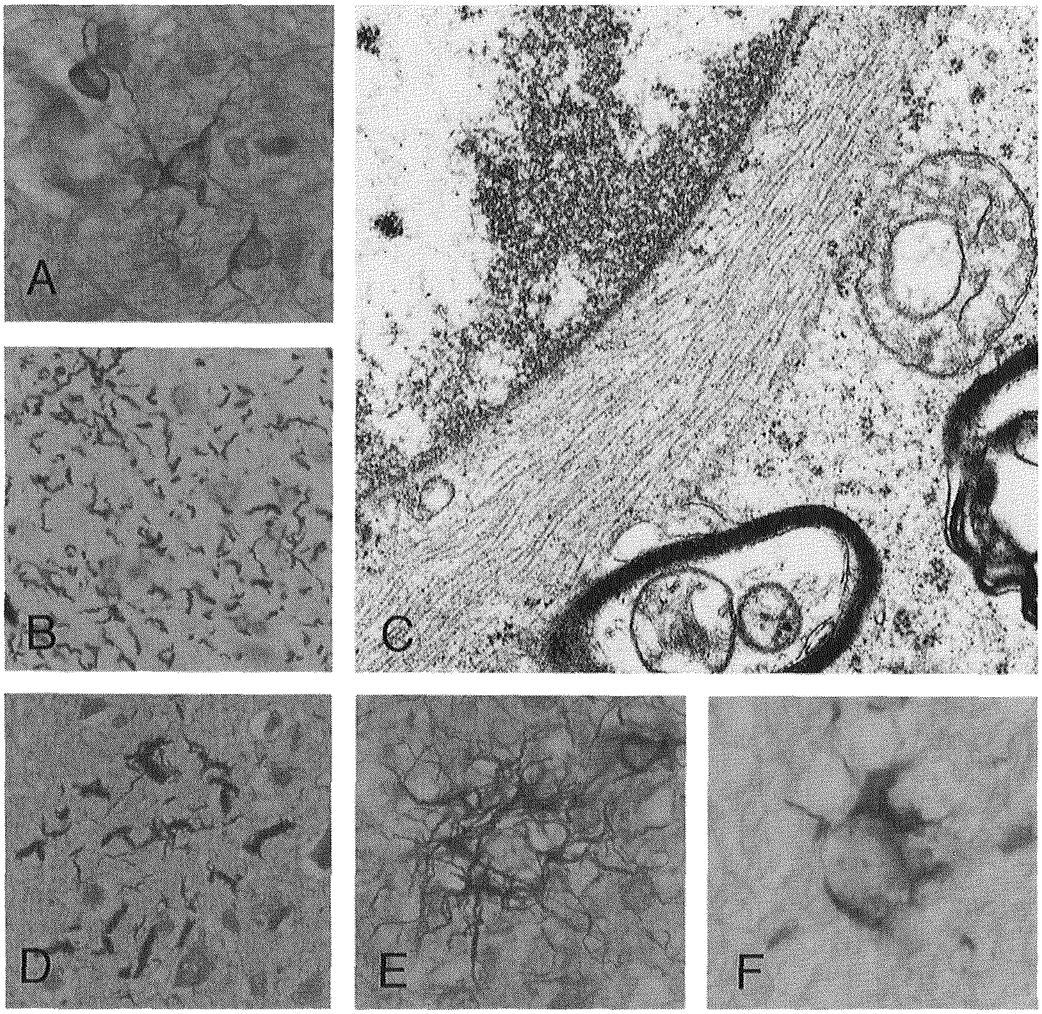


図3　グリア細胞におけるタウの異常

CBDの大脳白質に認められたCoiled bodies(A)と多数のthreads(B). Coiled bodyの電顕像(C). CBDの大脳皮質に認められたastrocytic plaque(D). PSPの中脳に認められたtufted astrocyte(E). 非痴呆老人(87歳)の軟膜直下に認められたthorn-shaped astrocyte(F). A, B, D〜F : Gallyas-Braak染色.

落を伴う海綿状変化が認められた。さらに，これらの大脳皮質には多数のタウ陽性グリア封入体(tufted astrocyteならびにcoiled body)が認められたが，神経細胞におけるタウの蓄積はごくわずかであった。本例はグリア細胞主体のタウオパチーが存在することを示唆している。

4. シヌクレイノパチーにおけるグリア細胞の変化

MSAでは100%の例でオリゴデンドロサイト内に嗜銀性封入体であるGCIが出現する。GCIはMSAに特異的であり中枢神経系に広範に分布しているが，αSに対する抗体を用いるとすべてのGCIが強陽性を呈する(図4-A)[5]。さらに，MSAの橋核や黒質，下オリーブ核では神経細胞の胞体および核内にもαS陽性の封入体が認められる。

著者らは，αSが注目される以前にPDの中脳にタウ陰性の嗜銀性グリア封入体が出現することを見出していたが，この構造物もαS陽性である(図4-B)[6]。この封入体はアストロサイトとオリゴデンドロサイトの両者に形成され，電顕的

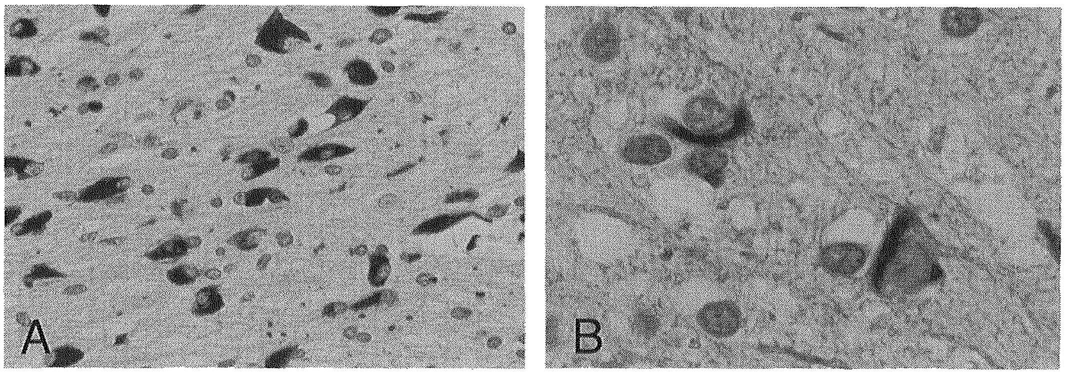


図4　グリア細胞におけるαシヌクレインの蓄積
A：多系統萎縮症の前頭葉白質．B：パーキンソン病の黒質．

にはGCI同様，異常なフィラメント構造から成っている。PDでは黒質の背内側部に好発し，罹病期間が長いほど多発する傾向があり，レビー小体型痴呆ではより広範な出現を認める[7]。

近年，各種の嗜銀性グリア封入体が報告されているが，その構成成分という観点から，これらをタウ陽性とαS陽性の二つに大別することが可能である。タウオパチーとシヌクレイノパチーでは神経細胞に蓄積する物質はグリア細胞内にも蓄積しうると考えておいたほうがよいと思われる。

5．タウとαシヌクレインの関連

αSが脚光を浴びる以前から，青斑核や扁桃体ではレビー小体とNFTが同一の神経細胞内に共存しうることが報告されていた。この場合，青斑核と扁桃体はともにレビー小体とNFTの好発部位であるため，レビー小体の形成とNFTの形成という本来独立した二つの病態が同一の神経細胞内で並立して起こったと考えることが可能である。しかし，稀ながらレビー小体にαSとリン酸化タウが光顕的に同じ部位に局在することがある[8]。さらに両蛋白の共存はグリア細胞でも起こりうる。最近著者らは，全経過19年，死亡時73歳のMSA剖検例において神経細胞内封入体(NCI)およびGCIにαSとリン酸化タウの共存を認めた[9]。この例は高度の脳室拡大(大脳白質の萎縮)に加え大脳辺縁系の萎縮を示し，辺縁系には多数のαS陽性NCIが認められたが，これらの多くはリン酸化タウ陽性であった。さらに，前頭葉および側頭葉白質のGCIにもαSとリン酸化タウの共存が認められた。つまり，MSAの長期経過例ではαSの異常蓄積がタウの過剰リン酸化をひき起こしうるものと考えられる。さらにαSのC末端に対する抗体を用いた免疫組織化学においてproteinase K前処理を行うことにより，ADやPSP, CBDに出現するNFT, Pick病に認められるPick嗜銀球，さらにPSPおよびCBDに出現するグリア封入体などのタウ陽性構造物がαS陽性となることが報告されている[10]。

6．おわりに

タウとαSの両分子の発見は神経変性疾患においてグリア細胞にも一時的障害が起こりうることを示し，衆人の注目を集めたという点でも意義深い。今後，グリア細胞の病理学がますます発展することを期待したい。

文　献

1) Ihara Y, Nukina N, Miura R, et al : Phosphorylated tau protein is integrated into paired helical filaments in Alzheimer's disease. J Biochem (Tokyo) 99 : 1807-1810, 1986
2) Yamaguchi H, Sugihara S, Ogawa A, et al : Diffuse plaques associated with astroglial amyloid β protein, possibly showing a disappearing stage of senile plaques. Acta Neuropathol 95 : 217-222, 1998

3) Buée L, Bussière T, Buée-Scherrer V, et al : Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. Brain Res Rev 33 : 95-130, 2000
4) Wakabayashi K, Shibasaki Y, Hasegawa M, et al : Primary progressive aphasia with focal glial tauopathy. Neuropathol Appl Neurobiol 26 : 477-481, 2000
5) Wakabayashi K, Hayashi S, Kakita A, et al : Accumulation of α-synuclein/NACP is a cytopathological feature common to Lewy body disease and multiple system atrophy. Acta Neuropathol 96 : 445-452, 1998
6) Wakabayashi K, Hayashi S, Yoshimoto M, et al : NACP/α-synuclein-positive filamentous inclusions in astrocytes and oligodendrocytes of Parkinson's disease brains. Acta Neuropathol 99 : 14-20, 2000
7) Piao Y-S, Wakabayashi K, Hayashi S, et al : Aggregation of α-synuclein/NACP in the neuronal and glial cells in diffuse Lewy body disease : an survey of six patients. Clin Neuropathol 19 : 163-169, 2000
8) Arima K, Mizutani T, Alim MA, et al : NACP/α-synuclein and tau constitute two distinctive subsets of filaments in the same neuronal inclusions in brains from a family of parkinsonism and dementia with Lewy bodies : double-immunolabeling fluorescence and electron microscopic studies. Acta Neuropathol 100 : 115-121, 2000
9) Piao Y-S, Hayashi S, Hasegawa M, et al : Co-localization of α-synucleein and phosphorylated tau in neuronal and glial cytoplasmic inclusions in a patient with multiple system atrophy of long duration. Acta Neuropathol 101 : 285-293, 2001
10) Takeda A, Hashimoto M, Mallory M, et al : C-terminal α-synuclein immunoreactivity in structures other than Lewy bodies in neurodegenerative disorders. Acta Neuropathol 99 : 296-304, 2000

老年痴呆における情報伝達系の変化

Alterations of Signal Transduction in Senile Dementia

札幌医科大学医学部神経精神医学講座

橋本恵理*(講師)　山本　恵*

齋藤利和*(教授)　髙畑直彦*(名誉教授)

1. はじめに

人口の高齢化に伴う老年痴呆患者の増加は深刻な社会問題となっており，その病因の解明，治療法の開発が急がれるところである。アルツハイマー型痴呆(DAT)大脳皮質でのアセチルコリン合成酵素活性の低下の報告以来，コリン系神経伝達の増強に働く治療薬の開発が進んだが，真の抗痴呆薬といえるだけの臨床的成果はあげられていない。神経原線維変化やアミロイド沈着の構成分子が次々と明らかにされ，その形成機序や役割について分子レベルで論じられるようになった現在，DAT脳内における情報伝達系の変化に関してさらなる検索が必要と考えられる。そこで，特に近年記憶・認知を担う分子としての役割が明らかにされてきているcAMPに注目し，cAMP関連情報伝達系の変化に関するDAT死後脳を用いた検討について述べる。

2. DAT死後脳大脳皮質におけるアデニル酸シクラーゼ(AC)を介した細胞内情報伝達系の変化

これまでの細胞内情報伝達系に関するDAT死後脳研究では，cAMPの産生を触媒する酵素であるAC活性の低下が知られており，われわれもDAT大脳皮質におけるCa^{2+}/カルモジュリン存在下でのAC活性の低下ならびにtype I ACの頭頂葉での減少を報告した。すなわち，DAT脳ではCa^{2+}/カルモジュリン感受性のACの減弱によるcAMP産生系の障害があることが示唆された。

3. DAT死後脳海馬におけるcAMP関連細胞内情報伝達系の変化

cAMPは代表的なセカンドメッセンジャーであり，産生されたcAMPは，その後Aキナーゼを介してこの系の下流域に存在する転写因子CREB(cAMP応答配列結合蛋白)を活性化し，このCREBが標的遺伝子のプロモーター領域に存在するCRE(cAMP応答配列)に結合することによりcAMP依存性の遺伝子発現が活性化される。実験動物レベルでは，type I ACやCREBのノックアウト動物で空間記憶と海馬における長期増強の障害が報告されており，cAMPシグナルカスケードと学習・記憶との関連が示されて

* Eri HASHIMOTO, M.D. (Assistant Professor), Megumi YAMAMOTO, M.D., Toshikazu SAITO, M.D. (Professor), Naohiko TAKAHATA, M.D. (Emeritus Professor) : Department of Neuropsychiatry, Sapporo Medical University, Sapporo.

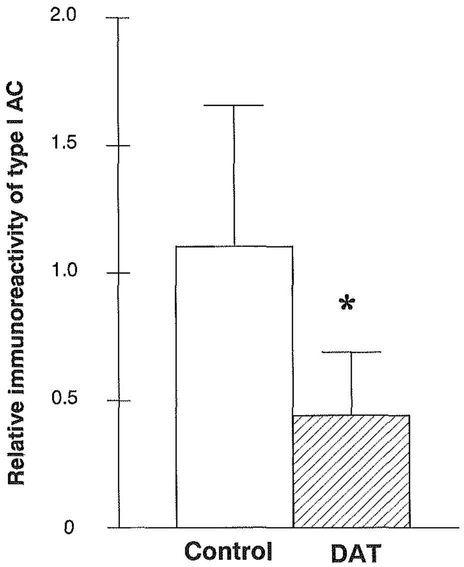


図1　Results of densitometric analysis of immunoreacitivities of type I AC. Data are expressed as mean (±S.E.M.) percentage of control human standard membrane. $*p<0.01$ was accepted as the level for statistical significance by Welch's t-test.

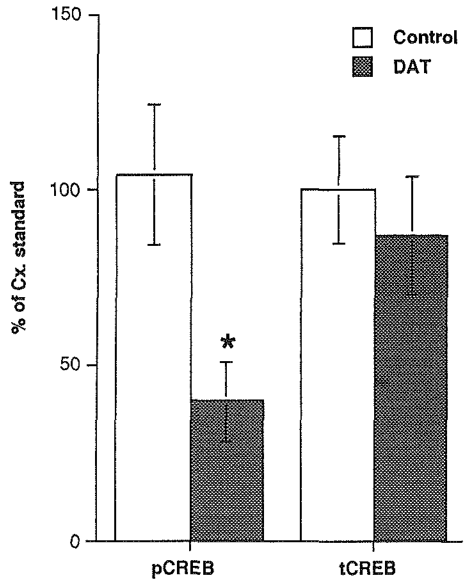


図2　Results of densitometric analysis of immunoreacitivities of phosphorylated CREB (pCREB) and total CREB (tCREB). Data are expressed as mean (±S.E.M.) percentage standard homogenates. $*p<0.02$ was accepted as the level for statistical significance by Welch's t-test.

いる。ヒトにおいてもtype I ACの変化が記憶・認知障害を特徴とするDATの病態生理に寄与している可能性があると考え，われわれは，DAT死後脳の海馬におけるtype I ACおよびCREBの量的変化を検索した。

ドイツ・ヴュルツブルグ大学のブレインバンクより提供されたDAT群と，年齢・性別をmatchさせ臨床および病理組織所見により神経精神疾患の既往のない対照群の死後脳を用いて海馬組織を切り出し，type I・VIIおよびVIII ACに対し，それぞれ特異的な抗体(sc-586, sc-1966, sc-1967 ; Santa Cruz)，全CREBおよびリン酸化CREBのみに対する抗体(anti-CREB, anti-phosphorylated CREB ; upstate biotechnology)を用いてWestern blotを行った。DAT群においてtype I ACが対照群の約40%と有意に減少していた(図1)。type VIII ACは，DAT群において減少傾向であったが対照群と比し有意差は認めず，type VII ACは両群間で変化はなかった。全CREB量は，DAT群と対照群の間で有意な差はみられなかったが，リン酸化CREB量は，DAT群において対照群の約38%と有意な減少を認めた(図2)。

4. cAMP, CREBと神経可塑性

CREBの活性や量を増加させる薬物がショウジョウバエやマウスの長期記憶形成を促進すること，CREB mRNAに対するアンチセンス・オリゴデオキシ核酸による海馬でのCREB蛋白合成の阻害は成熟ラットで長期記憶の障害をひき起こすことなどがこれまでに報告されており，cAMPやCREBが神経可塑性に重要な役割を果たしていることが示唆されている。シナプス可塑性の機能的意義としては，記憶・学習の基礎過程，生後環境への脳機能の適応的変化，脳の部分損傷後に起こる神経回路機能の変化などがあげられるが，特に記憶・学習の点でDATの病態への関与が考えられる。すなわち，転写調節や蛋白質合成などの現象を含む細胞内情報伝達系での分子レベルでの変化が，大脳皮質や海馬などの脳神経系ネットワークにおける神経過疎性

を変化させることにより，記憶や学習機能を調節していることが推測される。上述のようにDAT脳の海馬領域では，type I AC量，リン酸化CREB量の減少が認められたが，転写因子CREBはリン酸化されることで転写活性化能を示すため，リン酸化CREBの減少によりDAT脳ではさらに下流域の情報伝達系の障害が生じている可能性もある。

5. おわりに

DAT脳内におけるcAMP関連情報伝達系の異常に関して報告した。CREBにより転写調節を受ける遺伝子はBDNFなど多数あり，今後このような遺伝子発現の変化も含めて検索を進めることが，DATの病態生理の解明に必要であろう。

参考文献

1) Bourtchuladze R, Frenguelli B, Blendy J, et al : Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-response element-binding protein. Cell 79 : 58-68, 1994
2) Cowburn RF, O'Neil C, Ravid R, et al : Adenylyl cyclase activity in postmortem human brain : evidence of altered G protein mediation in Alzheimer's disease. J Neurochem 58 : 1409-1419, 1992
3) Frank DA, Greenberg ME : CREB : a mediator of long-term memory from mollusks to mammals. Cell 79 : 5-8, 1994
4) Guzowski JF, McGaugh JL : Antisense oligodeoxynucleotide-midiated disruption of hippocampal cAMP response element binding protein levels impairs consolidation of memory for water maze training. Proc Natl Acad Sci USA 94 : 2693-2698, 1997
5) Schnecko A, Witte K, Bohl J, et al : Adenyly cyclase activity in Alzheimer's disease brain : stimulatory and inhibitory signal transduction pathways are differently affected. Brain Res 644 : 291-296, 1994
6) Yamamoto M, Ozawa H, Saito T, et al : Reduced immunoreactivity of adenylyl cyclase in dementia of Alzheimer type. Neuroreport 7 : 2965-2970, 1996
7) Yamamoto M, Ozawa H, Saito T, et al : Ca^{2+}/CaM-sensitive adenylyl cyclase activity is decreased in the Alzheimer's brain : possible relation to type I adenylyl cyclase. N Neural Transm 104 : 721-732, 1997

トランスジェニックマウスを用いたアルツハイマー病発症機序の解析

Analysis of Amyloid Deposition in Alzheimer's Disease Using Transgenic Mice

群馬大学医学部神経内科
瓦林　毅[*1)]（非常勤講師）　針谷康夫[*]（講師）
池田将樹[*]　岡本幸市[*]（教授）
岡山大学大学院医歯学総合研究科神経病態内科学
東海林幹夫[**]（助教授）　松原悦朗[**]

1．はじめに

アルツハイマー病(AD)の発症機序として，アミロイドβ蛋白(Aβ)が凝集沈着して脳Aβアミロイドーシスが起こり，続いて神経原線維変化と神経細胞死が出現するというアミロイド・カスケード説が支持されてきた。しかし，Aβ凝集の解析は合成Aβを用いた*in vitro*の研究がほとんどで，生体内でどのようにAβが凝集してアミロイドを形成するかは未だ解明されていない。従来アミロイド形成は細胞外で起こるものと考えられていたが，近年，細胞内Aβの存在が知られるようになった。Lipid raftsはSimonsらによって提唱された概念で，glycosphingolipidとcholesterolに富み，それらの凝集によって形成されるmembrane microdomainである[1)]。近年，lipid raftsにAβが存在することが示され，AD発症に関わる部位として注目されている[2)]。

APPsw mouse, Tg2576は，1996年にKaren Hsiao，針谷康夫，Steven Younkinらによって確立されたアルツハイマー病のモデル動物である。Hamster prion promotorのもとにSweden型の突然変異をもつヒトAPPを過剰発現し，脳アミロイドーシスと行動異常が再現される[3)]。われわれは，すでにAPPsw mouseのAβ沈着過程を詳細に検討しているが[4)]，このマウスを用いてlipid raftsでAβからアミロイドが形成される機序を検討した。

* Takeshi KAWARABAYASHI, M.D. (Part Time Assistant Professor), Yasuo HARIGAYA, M.D. (Assistant Professor), Masaki IKEDA, M.D. (Instructor) & Koichi OKAMOTO, M.D. (Professor) : Department of Neurology, Gunma University School of Medicine, Maebashi. ([1)]現　岡山大学大学院医歯学総合研究科神経病態内科学)
** Mikio SHOJI, M.D. (Associate Professor) & Etsuro MATSUBARA, M.D. (Instructor) : Department of Neurology, Neuroscience, Biophysiological Science, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama.

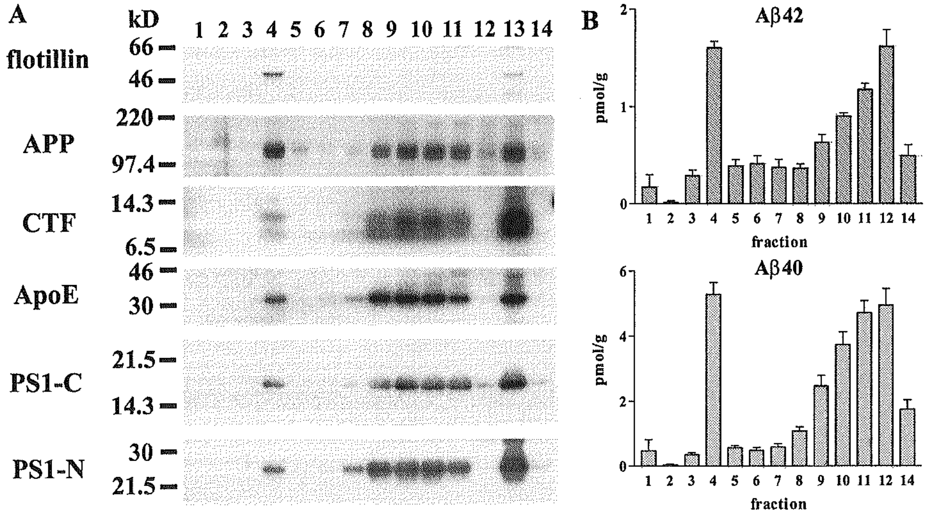


図１　A：3カ月齢マウスの各分画のWestern blotting
B：3カ月齢マウスの各分画のAβ ELISA

2. 対象と方法

3～28カ月齢のAPPsw mouse脳34例とそのnontransgenic littermateの6例を抽出に用いた。脳をprotease inhibitorを含む1％Triton-X MBS-T溶液でhomogenizeし，2,000g, 10分4℃の低速遠心によって上清（第13分画）と沈殿（14分画）に分離した。その上清を5％，38％，40％の非連続ショ糖勾配に加え，100,000g, 19時間4℃で遠心した後に，第1-11のショ糖勾配分画と遠心管の沈殿（第12分画）を得た。各分画をWestern blotting, AβのELISA[5]，電顕によって検討した。さらに合成Aβ40に各分画を加えてincubateし，生成される凝集Aβの量をThioflavin T結合能として測定した。

3. 結　果

まず，アミロイド沈着前の3カ月齢マウスの各分画をWestern blottingとAβのELISAで検討した。脳のlipid raftsのマーカーであるflotillinが第4分画に特異的に検出されることから，ここがlipid rafts分画と同定された（図1-A）。第4分画のlipid raftsにはAβの前駆体APPおよびAPPのC末fragment, gammma-secretaseと考えられているpresenilin-1のN末およびC末fragment, apolipoprotein Eが検出された。Aβの産生および凝集にかかわる因子がlipid rafts上に局在し，Aβ代謝の上で重要な部位と考えられた。ELISA測定ではAβ42およびAβ40とも，全Aβの約20％がlipid raftsに検出された（図1-B）。Lipid raftsは膜全体のごく一部であることから，lipid rafts中でAβは非常に高濃度に濃縮されて存在しているものと思われた。

経時的に各分画のAβをELISAで測定すると，lipid rafts分画である第4分画でAβはアミロイド沈着の初期から上昇しており，加齢とともに急速に上昇した。この増加は他の分画には認められず，lipid raftsはAβの超早期蓄積部位であると考えられた。

28カ月齢の高齢APPswマウスの検討では，Western blottingでlipid raftsの第4分画およびpelletとして回収される細胞外アミロイド分画の12番と14番に特異的にAβのmonomerとdimerのバンドが認められた（図2-A）。電顕ではpelletにはamyloid fibrilおよびamyloid coreを認めたが，第4分画にもamyloid fibrilは存在していた（図2-B）。したがって，lipid raftsでは凝集の最初のstepであるdimerと最終段階であるamyloid fibrilの存在が示されたことから，ここがアミロイドの超早期形成部位と考えられた。

3カ月齢APPswマウス脳のlipid raftsを合成Aβ40に加えてincubateすると，未添加に比べてAβ凝集が著明に促進された。次に各分画で同様

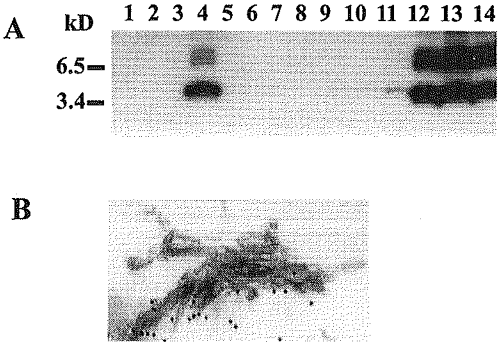


図2 A：28カ月齢マウスの各分画のWestern blotting
B：28カ月齢マウス第4分画の電顕所見

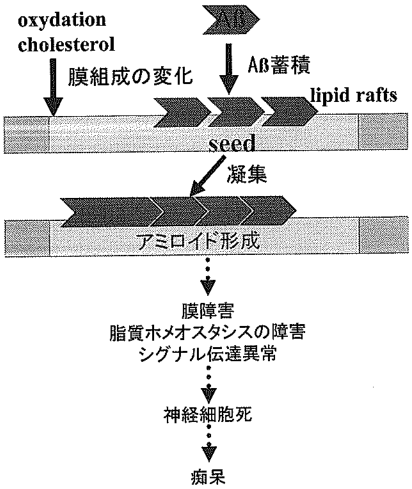


図3 Alzheimer病におけるlipid raftsの役割

にincubationを行い，30分後のAβ凝集を測定するとAβ凝集促進作用は特異的にlipid raftsに認められた。

4．考　　察

以上の検討から想定されるアミロイド形成過程を図3に示す。Aβはlipid rafts上に高濃度に濃縮されており，産生と分解のバランスが崩れてAβ量が増加すると，lipid raftsのAβ凝集促進作用のためにAβは重合し，それが鋳型となって，さらにAβ凝集を促進させてアミロイドを形成すると考えられる。その際に老化に伴う膜脂質の酸化やコレステロール組成の変化などによる膜の障害が，さらにAβ凝集を促進するものと考えられる。一方，凝集したAβの細胞毒性がlipid raftsの機能障害を介して起こる可能性がある。Aβアミロイドはcholesterol homeostasisを変化させるが，lipid raftsは脂質輸送を担う場所である[1]。Lipid raftsにはsignal transduction moleculeが集中しており[1]，Aβアミロイド蓄積は伝達系の異常signalをひき起こす可能性がある。これらのことは，lipid raftsにおけるAβの蓄積がさらなる病的カスケードを促進する可能性を示している。

5．結　　語

以上の検討から，lipid raftは脳Aβアミロイドの超早期形成部位であることが示された。蓄積したAβアミロイドによってlipid raftsの生理的な役割が阻害され，神経細胞死に至るcascadeをひき起こす可能性があり，lipid rafts上におけるAβの産生，分解，凝集を制御することがAlzheimer病の治療の標的として重要と考えられた。

参考文献

1) Simons K, Ikonen E : Functional rafts in cell membranes. Nature 387 : 569-572, 1997
2) Lee SJ, Liyanage U, Bickel PE, et al : A detergent-insoluble membrane compartment contains Aβ *in vivo*. Nat Med 4 : 730-734, 1998
3) Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, et al : Correlative memory deficits, Aβ elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. Science 274 : 99-102, 1996
4) Kawarabayashi T, Younkin LH, Saido TC, et al : Age-dependent changes in brain, CSF, and plasma amyloid β protein in the Tg2576 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci 21 : 372-381, 2001
5) Suzuki N, Cheung TT, Cai XD, et al : An increased percentage of long amyloid β protein secreted by familial amyloid β protein precursor (βAPP717) mutants. Science 264 : 1336-1340, 1994

海馬体損傷による記憶障害

Memory Impairment Produced by Hippocampal Damage

富山医科薬科大学医学部生理学／助教授
田　村　了　以*

1. 緒　　言

老年期の痴呆症の代表例であるアルツハイマー病は，記憶障害を初発症状とするが，このとき海馬体とその周辺の皮質のみに特有の病理学的変化が認められることが知られている[1]。また，難治性てんかんの治療を目的とした外科的切除や脳虚血・低酸素により海馬体が両側性に損傷されると健忘症が起こる[2)3]。本稿では，海馬体損傷による記憶障害の特徴について述べ，記憶障害モデルラットの薬物治療に関する筆者らの最近の知見を紹介する。

2. 記憶の分類と海馬体損傷による記憶障害の特徴

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[4]。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。海馬体損傷患者では，主として長期記憶の形成が障害され，そのため著しい前行健忘を呈する。また，通常，逆行健忘も認められるが，これには時間勾配が見られ，損傷時点に近い記憶ほど重篤に障害されている。

長期記憶は，その記憶内容から，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（図1）[5]。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，古典的条件付けなどに分類される。海馬体が損傷すると，エピソード記憶が強く障害されるが，潜在記憶は障害されない[5]。

3. 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

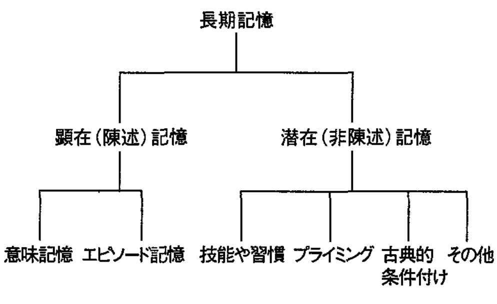


図1　長期記憶の分類

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

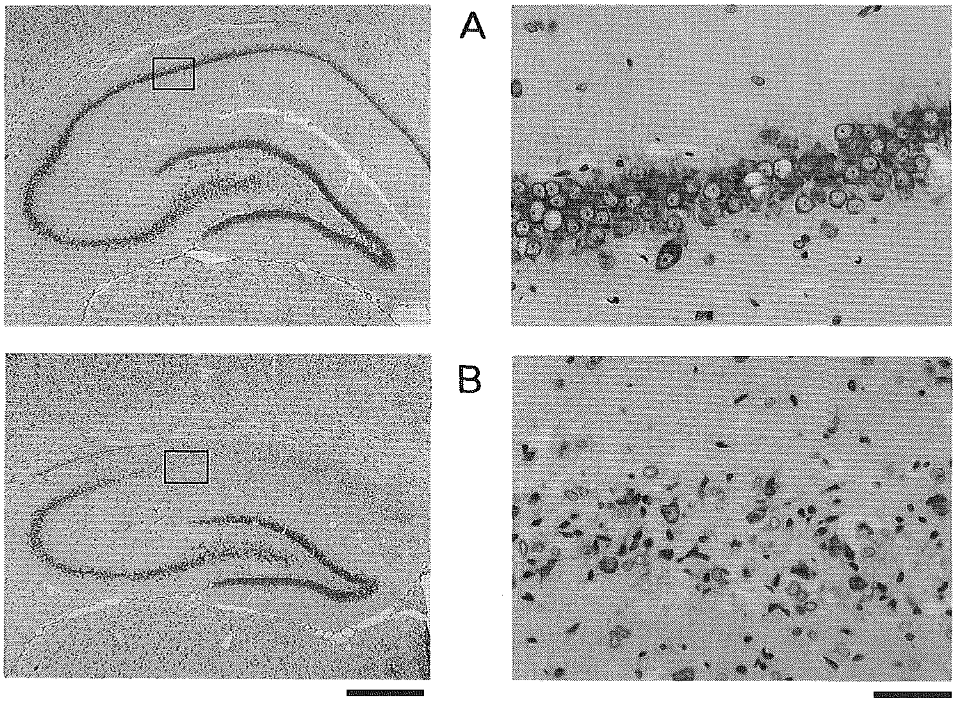


図２　一過性脳虚血による遅発性神経細胞壊死
正常ラット(A)および脳虚血ラット(B)の弱拡大および強拡大の組織所見.

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(脳虚血性疾患モデル)を用いている。ラットの総頚動脈および対骨動脈を閉塞し15分間血流を遮断すると，虚血後数日してから海馬体CA1領域にほぼ限局して神経細胞壊死が起こる(図２：遅発性神経細胞壊死)[6]。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[7][8]。

一過性脳虚血ラットでは，明らかな場所学習・記憶の障害が見られるが[6]，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個所に報酬場所(直径0.4m)を設定し，ラットがこれら２個所の報酬場所を交互に移動して，各場所内に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場所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かりとして，報酬場所の間を最短距離で(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場所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見られず，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)。

さらに筆者らは，この実験系を用いて種々の記憶障害治療薬の評価を行ってきたが，その一

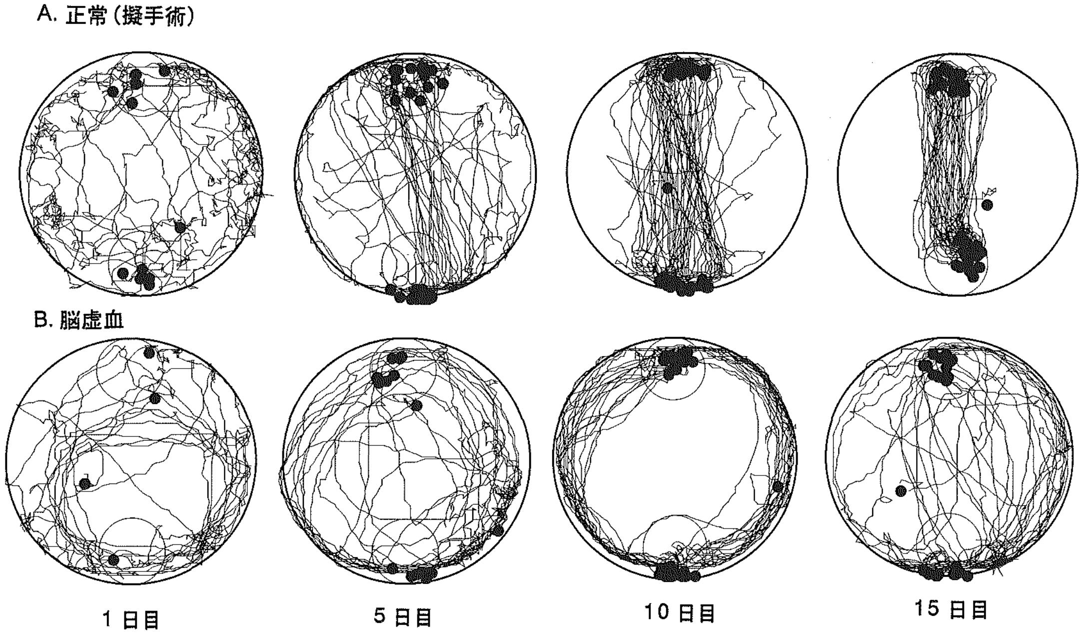


図３　一過性脳虚血ラットの場所学習障害
正常ラット(A)および脳虚血ラット(B)の場所学習課題訓練開始後1, 5, 10, および15日目の移動様式．大きな円：円形オープンフィールド，オープンフィールド内の２個の円：報酬領域，報酬領域内の●：脳内自己刺激報酬獲得地点．

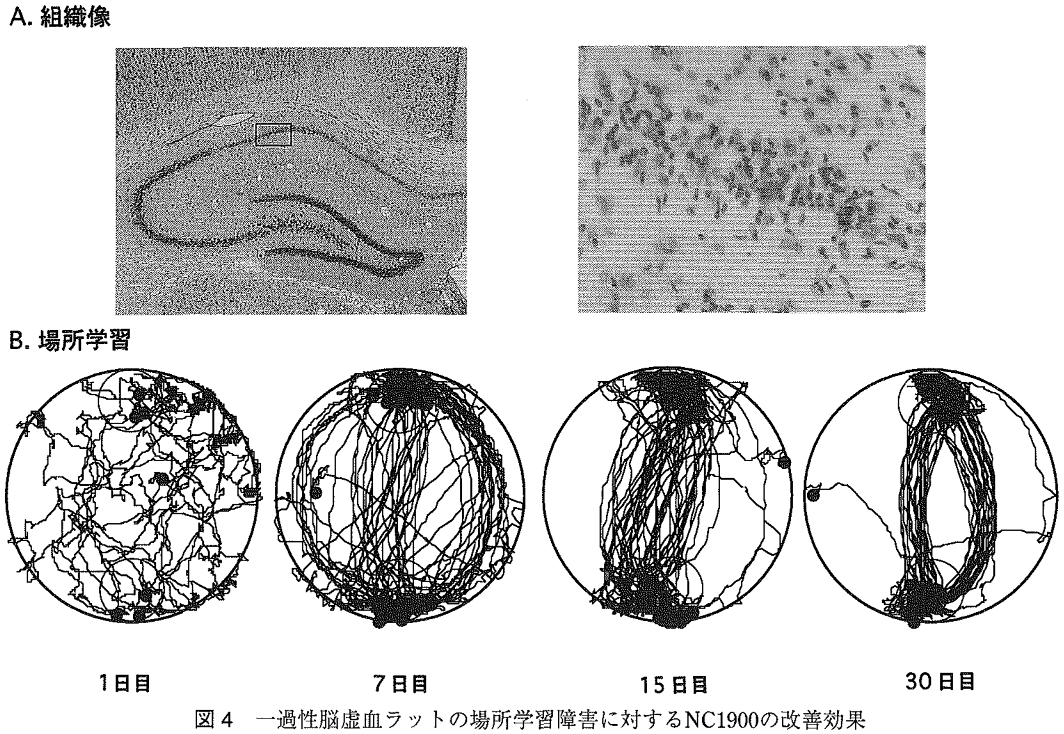


図４　一過性脳虚血ラットの場所学習障害に対するNC1900の改善効果
海馬体CA1領域の神経細胞が脱落していても(A)，課題訓練時にNC1900を投与することにより，効果的な直線往復移動を行うようになった(B)．

つにNC1900(pGlu-Asn-Ser-Pro-Arg-Gly-NH_2，日本ケミファ)の治療効果についての研究がある。バゾプレシンが記憶に重要な役割を果たしていることは以前から示唆されているが，NC1900はバゾプレシン類似の構造を有し，脳機能改善薬として開発された。脳虚血負荷2週間以上経過後，NC1900を連日投与(1 μg/kg, po)しながら場所学習課題を訓練すると，海馬体CA1領域の神経細胞がほとんど脱落しているラットでも(図4-A)，正常ラットに類似した典型的な直線往復移動を行うようになり，場所学習の改善が認められた(図4-B)。

4. 結　語

超高齢化社会に移行しようとしているわが国では，老年期の痴呆症患者の治療やケアが社会的な最重要課題の一つとなっている。こうした中で，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る。

文　献

1) 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 System, Vol V Higher Functions of the Brain, Part 1, 871-898, Am Physiol Soc, 1987
2) Scoville WB, Milner B : Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J Neurol Neurosurg Psyhciatry 20 : 11-21, 1957
3) 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
4) Squire LR : *Memory and Brain*. New York. Oxford University Press, 1987
5) Squire LR, Zola-Morgan S : The medial temporal lobe memory system. Science 253 : 1380-1386, 1991
6) Tamura R, Nakada Y, Nishijo H, et al : Ameliorative effects of tamolarizine on place learning impairment induced by transient forebrain ischemia in rats. Brain Res 853 : 81-92, 2000
7) Fagg GE : L-Glutamate, excitatory amino acid receptors and brain function. Trends Neurosci 8 : 207-210, 1985
8) 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

痴呆と遂行機能障害

Dementia and Disorder of Executive Function

慶應義塾大学医学部精神神経科学教室／教授
鹿　島　晴　雄*

1. はじめに一遂行機能障害とは一

現在よく用いられている操作的診断基準であるDSM-IVでは，「記憶障害があり，失語，失行，失認，実行機能障害のうちの一つが存在する」ことが，まず痴呆の診断に必要な条件とされ，以前はあまり聞き慣れなかった"実行機能障害"という症状が記載されている(実行機能とは"executive function"の訳であるが，遂行機能とされることがより一般的である)。遂行機能障害は神経心理学領域で頻繁に使用されている用語であるが，比較的新しい概念ということもあり，研究者間の見解もさまざまで，何をもって遂行機能とするのかはなお議論がある。従来の概念では前頭葉機能，特に前頭前野機能が遂行機能に近いものといえるが，必ずしも前頭葉損傷例に遂行機能障害が認められるわけでなく，また，遂行機能障害のある人が，従来の前頭葉機能検査上では正常となるようなこともしばしばある。確かに前頭葉損傷例において，遂行機能障害の典型的な症候や，検査成績の低下が認められることは多い。しかし，全般性の脳機能障害である痴呆においても，もちろん遂行機能障害はよく認められるし，時には後部脳損傷例で遂行機能障害が起こることもある。また，脳炎，コルサコフ症候群，パーキンソン症候群など，さまざまな脳疾患により遂行機能障害が起こりうる。遂行機能障害は脳の損傷局在よりも障害機能そのものに着目した概念といえる。

遂行機能に初めて明確な定義を与えたLezak[1]によれば，遂行機能はvolition, planning, purposive action, effective performanceの4つのコンポーネントからなり，人が能率的，社会的，自立的，創造的に行動をするうえで欠くことのできない重要な機能である。行動を計画，開始し，自己の行動を監視し，それらの情報を利用して行動を調整することで，目的を持った一連の行動の適切な遂行を保証するものである。また，遂行機能の障害としては，行動の開始困難や発動性低下，認知ないし行動の転換の障害，すなわち保続や固着，行動の維持困難や行為の中断，行動の中止困難，衝動性や脱抑制，誤りの修正障害，具体的行動などがあげられる。一般に遂行機能障害を示す人は，気が散りやすく，行動修正に問題があり，しばしば社会生活上不適当な振る舞いをする。しかしながら，一見したところは異常がないようにも見え，臨床上見過ごされやすい障害である。

2. 遂行機能検査法一BADS(The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome)

遂行機能障害を定量的に評価するための新しい包括的バッテリーとして，BADS(The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome：遂行機能障害症候群の行動評価法)

* Haruo KASHIMA, M.D.: Professor, Department of Neuropsychiatry, Keio University, School of Medicine, Tokyo.

がある。これは1996年に英国のWilsonら[3]によって開発されたもので，種々の問題解決課題を有機的に組み合わせた，遂行機能に関する実際的かつ包括的な検査バッテリーである。BADSは，Rule Shift Cards Test, Action Program Test, Key Search Test, Temporal Judgement Test, Zoo Map Test, Modified Six Elements Testという6種類の下位検査と，遂行機能障害質問紙から構成されている。各下位検査は課題の達成度と所要時間に関し0～4点の5段階で評価される。全体の評価は各検査の合計点(24点満点)で行う。なお，筆者らによる日本語版BADSが刊行されている[2]。

3. BADSの施行結果

【症例1】64歳，男性。高校卒業後，営業などの仕事をしていた。5年前から記憶，見当識障害が徐々に目立つようになり，会社を解雇される。4年前から精神科病院に入院，アルツハイマー型痴呆の診断を受ける。頭部CT上，全体的な脳萎縮を認め，WAIS-Rの総IQは62であった。IQの低下とともに遂行機能障害が認められる。

Rule Shift Cards Test	1/4点
Action Program Test	0/4点
Key Search Test	1/4点
Temporal Judgement Test	1/4点
Zoo Map Test	0/4点
Modified Six Elements Test	0/4点
Total	3/24点

【症例2】68歳，女性。6年前に左前頭葉皮質下出血。現在，麻痺もなく，失語，失行，失認なども認められていない。WAIS-Rの総IQは90で，記憶などにも目立った障害はない。現在単身で生活しながら，リハビリ病院に通院している。IQの低下なしに遂行機能障害が認められる。

Rule Shift Cards Test	0/4点
Action Program Test	3/4点
Key Search Test	1/4点
Temporal Judgement Test	0/4点
Zoo Map Test	1/4点
Modified Six Elements Test	1/4点
Total	6/24点

4. まとめ

DSM-IVにおける痴呆の診断基準に含まれる，実行機能(遂行機能障害)について，概念，検査法，実際の検査結果につき紹介した。遂行機能障害はより後部脳の機能障害を反映するWAIS-RでのIQの低下なしにも認められる。痴呆を含む高次脳機能障害の評価において，遂行機能障害は認知機能障害に対峙するものとしてきわめて重要なものといえよう。

文献

1) Lezak MD : The problem of assessing executive functions. Intern J Psychol 17 : 281-297, 1982
2) 鹿島晴雄(監訳)，三村　將，田渕　肇，森山泰，加藤元一郎(訳)：BADS遂行機能障害症候群の行動評価 日本版．新興医学出版社，東京，2003.
3) Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, et al : *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Thames Valley Test Company, 1996

アルツハイマー病の発症機序とリスク遺伝子

Pathogenetic Mechanism of Alzheimer's Disease Through the Identification of Its Genetic Factors

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
紙野晃人* 田中稔久*
工藤 喬*(助教授) 武田雅俊*(教授)
甲子園大学人間文化学部人間行動学科／教授
西村 健**

1. はじめに

痴呆は，脳血管性痴呆とアルツハイマー病(アルツハイマー型痴呆を含む，以下，ADと略す)とが二大原因である。家族性ADの原因遺伝子はすでに同定され，現在多遺伝子型ADのリスク遺伝子解析が，罹患同胞対解析，患者コントロール間での関連解析により進められている。

2. 若年発症型アルツハイマー病の原因遺伝子

若年発症型家族性ADの原因遺伝子として，アミロイド蛋白前駆体(APP)遺伝子が代表的である。13種の変異が報告され(図1)，Aβ配列のN端(β部位)，C端(γ部位)近傍の変異はAD特異的である。一方，α部位の変異は脳血管アミロイドーシスにみられ，ADを合併する場合もある[1]。プレセニリン1,2(PS1,PS2)遺伝子は若年発症型家族性ADの主要な原因遺伝子で，文献上75種類の変異が報告されている[2]。その変異は膜通過ドメイン，第1ループ及び第6ループに集中している(図2)。

3. アルツハイマー病のリスク遺伝子多型の分類

これまでに40種類以上の遺伝子についてADとの関連解析の報告がある。これらのリスク遺伝子は，表1のごとく12項目に分類される。これらの中で，アミロイド蛋白代謝関連，アポリポ蛋白Eと脂質代謝，ミトコンドリア局在蛋白は大規模解析にて関連が示されている。

4. βアミロイドとアミロイド蛋白代謝関連

APPをβ部位，γ部位，α部位にて切断する酵素は，それぞれβセクレテース，γセクレテース，αセクレテースと総称される(図3)。PS1,2遺伝子変異によりγセクレテース活性が亢進す

* Kouzin KAMINO, M.D. (Research Associate), Toshihisa TANAKA, M.D. (Research Associate), Takashi KUDO, M.D. (Associate Professor) & Masatoshi TAKEDA, M.D. (Professor): Department of Psychiatry and Behavioral Science, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka.
** Tsuyoshi NISHIMURA, M.D.: Professor, Department of Human Behavioral Studies, College of Humanities, Koshien University, Takarazuka.

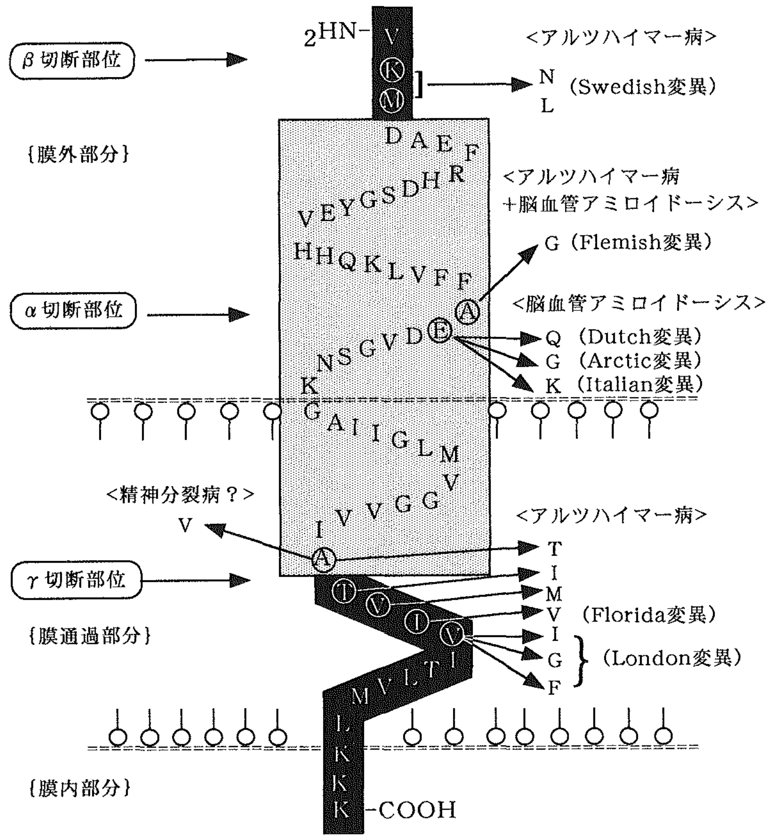


図1　アミロイド蛋白前駆体遺伝子の変異

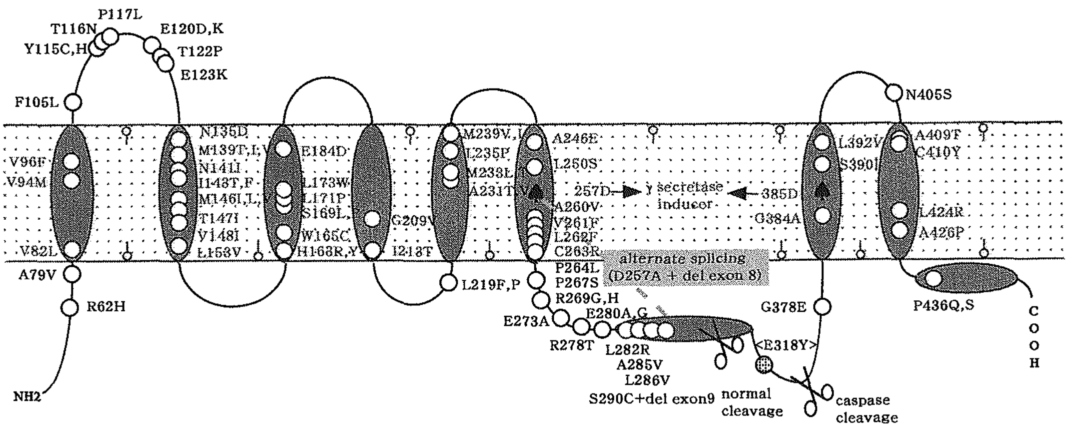


図2　プレセニリン1, 2 遺伝子の変異

ることから，PS1遺伝子はγセクレテース活性化との関係で注目されている[3]。βセクレテースとしてBASE遺伝子が報告されているが，ADとの関連は否定的である。他にカテプシンD, ブレオマイシン水解酵素遺伝子との関連が報告されている。第10染色体に位置するリスク遺伝子座位(DNA多型性マーカーD10S583)の近傍には，αセクレテース作用のあるインスリン分解酵素(IDE)遺伝子が位置している[4)5)]。

表1 アルツハイマー病リスク遺伝子の発症機序による分類

1. アミロイド蛋白代謝(PS1)
2. アポリポ蛋白Eと脂質代謝(APOE, LRP1)
3. ミトコンドリアDNAとミトコンドリア局在蛋白* (ALDH2)
4. 性とエストロゲン
5. 血管性因子(ACE)
6. 免疫系(HLA-DR)
7. アミロイド凝集関連蛋白(AACT)
8. 鉄，葉酸，シアノコバラミン代謝
9. タウ蛋白と細胞骨格
10. アポトーシスと神経栄養因子
11. 神経伝達物質
12. 薬剤代謝

5. アポリポ蛋白E遺伝子と脂質代謝

アポリポ蛋白E(APOE)遺伝子のε4対立遺伝子(APOE-ε4アレル)はADリスク遺伝子として同定されている[6]。APOE-ε4キャリヤーの特徴は，①頭部外傷後のアミロイドの沈着が多い[7]，②血漿HDL/LDLコレステロール比が低い[8]，③心筋梗塞[9]，骨粗鬆症[10]のリスクが高い，④百寿者では頻度が低い[11]，などが報告され，老化促進形質と考えられている。

APOEのレセプターであるLDLレセプター関連蛋白(LRP1)はLRP遺伝子ファミリーを形成している(図4)。LRP1遺伝子は脳，特にグリア細胞に発現している。LRP1遺伝子のエクソン3にあるサイレント多型はメタ解析にてADと関連すると報告された[12)13]。LRP1はα1マクログロブリン(A2M)のレセプターでもあり，A2M遺伝子もADと関連すると報告されたが，追試では否定的である。

6. アルデヒド脱水素酵素欠損

日本人には遺伝的にミトコンドリア型アルデヒド脱水素酵素(ALDH2)欠損型の頻度が高く，この欠損型はALDH2遺伝子の最後から14番目のコドンのGlu->Lys置換に起因する。筆者は，老人ホームにて高齢者では御神酒を飲んでも顔が赤くなる人が少ないことに気づいた。そこで，遺伝的ALDH2欠損の関連解析を行ったところ，高齢発症型ADではALDH2欠損型が非痴呆コントロールの約2倍で，APOE-ε4の遺伝的リスクを倍加させていた(**表2**)。メタ解析では，日本人ではAPOE-ε4キャリヤーでのAD発症リスクが白人の約2倍と報告されている。欧米人には遺伝的ALDH2欠損が稀なことを考慮すると，ALDH2欠損型の影響を考慮すれば，白人と日本人との比較と良く一致している[14]。

7. アルツハイマー病の発症過程

ADにおける遺伝的リスクに疫学的病理学的事実を加味すると，

・中枢神経細胞ストレス
・βアミロイド産生の亢進
・βアミロイドクリアランス低下
・脂質代謝障害による細胞膜成分再構築障害

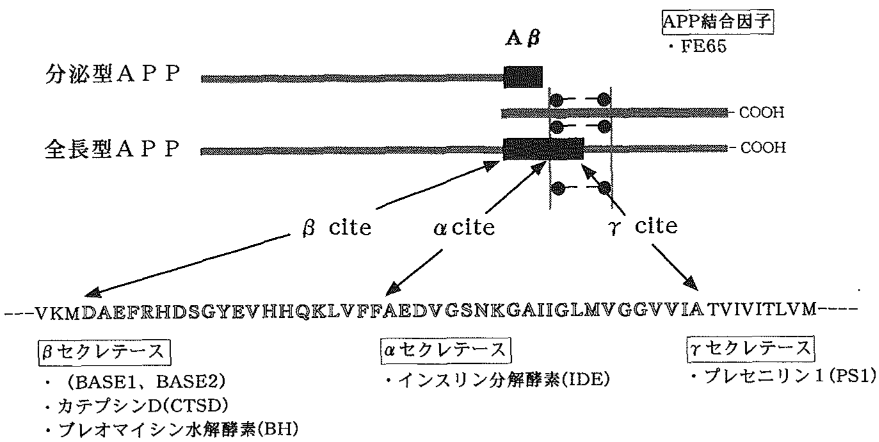


図3 アミロイド蛋白前駆体のプロセシングとセクレテース

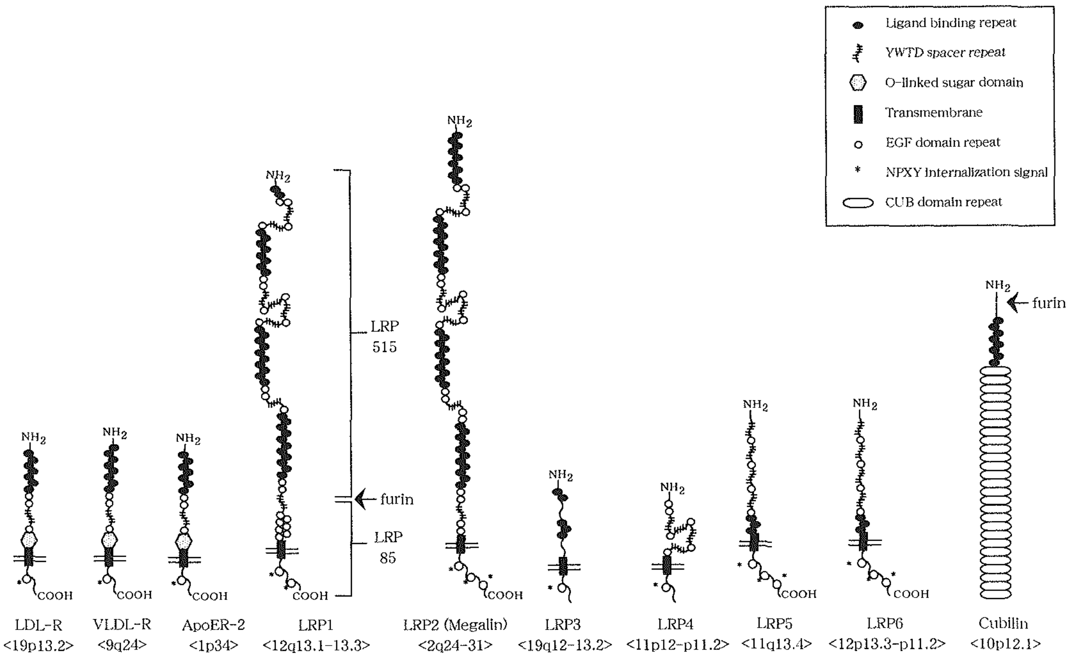


図4　LRP遺伝子ファミリーと染色体座位

表2　アポリポ蛋白Ｅ遺伝子型別でのアルツハイマー病のオッズ比

A．民族別でみたオッズ比

	Caucasian	Japanese	Hispanics	Afro-Americans
ε2/ε2	0.6* (0.9)#	1.1	2.6	2.4
ε2/ε3	0.6 (0.6)	0.9	0.6	0.6
ε3/ε3	1.0 (1.0)	1.0	1.0	1.0
ε2/ε4	2.6 (1.2)	2.4	3.2	1.8
ε3/ε4	3.2 (2.7)	5.6	2.2	1.1
ε4/ε4	14.9 (12.5)	33.1	2.2	5.7

*Clinic/Autopsy Studies, #Population-based studies

B．ALDH欠損の有無により分類した日本人でのオッズ比

	全体	ALDH2正常型	ALDH2欠損型
ε2/ε2	n.d.	n.d.	n.d.
ε2/ε3	0.6	0.8	0.8
ε3/ε3	1.0	1.0	2.0
ε2/ε4	2.3	5.5	n.d.
ε3/ε4	3.6	3.4	6.1
ε4/ε4	14.0	12.1	31.0

アルツハイマー型痴呆447名，非痴呆コントロール447名．
n.d.：n の不足により検定不能

・ミトコンドリア機能障害とアセチルコリン産生低下

の過程がAD発症を導くと考えられる(図5)。

8．おわりに

ADでの痴呆レベルは，神経原線維変化密度ともっとも相関することが示されているものの，変異APP, PS1遺伝子では過剰リン酸化タウ，神

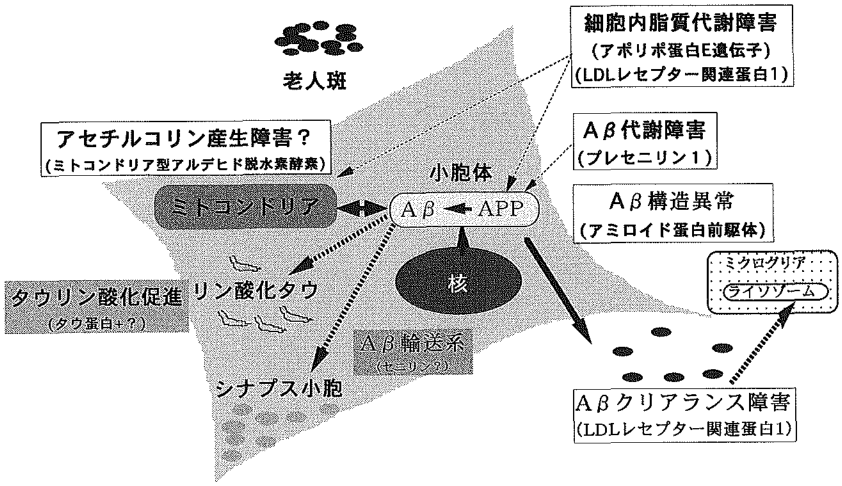


図5　アルツハイマー病の分子病理と遺伝因子

経原線維変化が誘導されない。その後，第10染色体において血漿Aβ42濃度と相関を示す遺伝子座位では，α-Tカテニン遺伝子が報告されている[15]。リスク遺伝子解析がAD発症機構解明の突破口となることが期待される。

引用文献

1) Kamino K, Orr HT, Payami H, et al : Linkage and mutational analysis of familial Alzheimer disease kindreds for the APP gene region. Am J Hum Genet **51** : 998-1014, 1992

2) Rohan de Silva HA, Patel AJ : Presenilins and early-onset familial Alzheimer's disease. Neuroreport **8** : i-xii, 1997

3) Wofle 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

4) Bertram L, Blacker D, Mullin K, et al : Evidence for genetic linkage of Alzheimer's disease to chromosome 10q. Science **290** : 2302-2304, 2000

5) Myers A, Holmans P, Marshall H, et al : Susceptibility locus for Alzheimer's disease on chromosome 10. Science **290** : 2304-2305, 2000

6) Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al : Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA **278** : 1349-1356, 1997

7) Nicoll JA, Roberts GW, Graham DI : Apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with deposition of amyloid beta-protein following head injury. Nat Med **1** : 135-137, 1995

8) Hoshino T, Kamino K, Matsumoto M : Gene dose effect of the APOE-ε4 allele on plasma HDL cholesterol level in patients with Alzheimer's disease. Neurobio Aging **23** : 41-45, 2002

9) Tiret L, de Knijff P, Menzel HJ, et al : ApoE polymorphism and predisposition to coronary heart disease in youths of different European populations. The EARS Study. European Atherosclerosis Research Study. Arterioscler Thromb **14** : 1617-1624, 1994

10) Cauley JA, Zmuda JM, Yaffe K, et al : Apolipoprotein E polymorphism ; a new genetic marker of hip fracture risk－The study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res **14** : 1175-1181, 1999

11) Schachter F, Faure-Delanef L, Guenot F, et al : Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. Nat Genet **6** : 29-32, 1994

12) Kang DE, Saitoh T, Chen X, et al : Genetic association of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene (LRP), an apolipoprotein E

receptor, with late-onset Alzheimer's disease. Neurology 49 : 56-61, 1997

13) Beffert U, Arguin C, Poirier J : The polymorphism in exon 3 of the low density lipoprotein receptor-related protein gene is weakly associated with Alzheimer's disease. Neurosci Lett 259 : 29-32, 1999

14) Kamino K, Nagasaka K, Imagawa M, et al : Deficiency in mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases the risk for late-onset Alzheimer's disease in the Japanese population. Biochem Biophys Res Commun 273 : 192-196, 2000

15) Ertekin-Taner N, Ronald J, Asahara H, et al : Fine mapping of the alpha-T catenin gene to a quantitative trait locus on chromosome 10 in late-onset Alzheimer's disease pedigrees. Hum Mol Genet 12 : 3133-3143, 2003

脳血管性うつ病の最近の話題から

Current Topics of Vascular Depression

広島大学医学部神経精神医学講座／教授
山　脇　成　人*

1. はじめに

うつ病は，憂うつな気分，集中力欠如，思考力低下，意欲低下，精神運動制止などの精神症状に加え，不眠，食欲低下，頭痛などさまざまな自律神経症状を呈し，放置しておくと自殺という最悪の結果に至る可能性のある疾患である。近年の高齢化社会を反映して，老年期うつ病が急増している。従来，老年期うつ病の発症には退職，子育ての終了など役割の喪失や孤独などの心理社会的要因が重要な役割を演じていると論じられてきたが，近年，脳器質変化，とくに脳血管の虚血変化との関連性が注目されている。

2. 無症候性脳梗塞は本当に無症候か？

National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) の分類によれば，神経学的に臨床症状がなく，MRI画像所見で脳梗塞所見が認められるものを，無症候性脳梗塞と定義しているが，1993年，筆者らのグループのFujikawaら[1]は，初老期(50～64歳)発症のうつ病の約半数，老年期発症(65歳以上)のうつ病の大多数にMRI検査で脳梗塞所見の合併を認めることから，精神医学的には無症候ではなく，うつ病症状が存在するので，潜在性脳梗塞と呼ぶべきであると報告し，このうつ病をpre-stroke depressionと命名した。

3. 脳血管性うつ病の概念の提唱

1980年代後半から，老年期うつ病患者には深部白質病変(deep white matter lesion : DWML)が多く認められることが報告されており，筆者らの研究成果も含めて，1997年にAlexopoulosら[2]，Krishnanら[3]は，臨床所見あるいは検査所見で脳血管障害もしくは脳血管障害危険因子が認められ，うつ病の発症やその臨床経過に脳血管障害の関与していると思われるうつ病を脳血管性うつ病(vascular depression)と提唱した。この中で，従来から報告されていた脳卒中後のうつ病(post-stroke depression)に加えて，筆者らが提唱していたpre-stroke depressionはMRI-defined vascular depressionとして定義された。この概念の提唱後，老年期うつ病における脳血管性障害の重要性が広く認識されるようになった。

4. Post-stroke depressionについて

脳卒中後にうつ状態がしばしば見られることは臨床場面ではよく知られたことであったが，これを系統的に研究したのがRobinsonら[4]のグ

* Shigeto YAMAWAKI, M.D.: Professor, Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima.

ループであり，post-stroke depression (PSD) と命名した。彼らの別の研究[5]によると，PSDは，①右半球脳梗塞に比べて左半球脳梗塞に多いこと，②左半球の脳梗塞の中では病変が前方に位置するものが多いとされている。近年の内因性うつ病に関するPET, SPECT, fMRI, MRSなどを用いた脳機能画像研究でも，左前頭葉機能の低下を報告しているものが多いことを考え合わせると，脳血管性うつ病と内因性うつ病の発症機序の共通性が推測され興味深い。

5. MRI-defined vascular depressionについて

Fujikawaら[6]は，MRI-defined vascular depressionの特徴について，高齢で初発の例が多いこと，うつ病を含む感情障害の家族歴が少なく，高血圧などの脳血管障害危険因子の合併が多いこと，発症の誘因として心理社会的因子の関与が小さく，より器質因の関与が大きいことを報告している。また，臨床症状についてKrishnanら[3]は，罪業感などの抑うつ思考が乏しく，興味・関心の低下が目立つ例が多いこと，性欲低下，精神運動制止が強く，精神病像を伴わない例が多いことなどを特徴としてあげている。

治療反応性について，脳血管障害を伴わないうつ病に比べて，抗うつ薬，電気けいれん療法によるせん妄が生じやすい，sulpirideによる薬剤性パーキンソニズムを生じやすい，などの特徴があり[7]，MRI-defined vascular depressionの治療には，抗コリン性副作用の強い三環系抗うつ薬やドパミン阻害作用のあるsulpirideは不適切であり，近年やっと導入された副作用の少ないとされる選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン阻害薬(SNRI)などの使用が推奨されるが，その効果については今後の検討が必要である。

退院後の経過については，MRI-defined vascular depressionの患者では脳血管障害を伴わないうつ病に比べて，痴呆やせん妄などの精神症状や脳卒中や血管性パーキンソニズムを併発する割合が高く，長期予後は比較的不良であることが明らかにされている[8]。

6. おわりに

脳血管性うつ病に関する筆者らの研究と最近の話題についてまとめた。この概念が1997年に提唱されて以降，広く認知されつつあるが，その発症機序や治療法などについてはまだ不明な点が多く，今後の研究の成果が期待される。

参考文献

1) Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y, et al : Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. Stroke **24** : 1631-1634, 1993
2) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al : Vascular depression hypothesis. Arch Gen Psychiatry **54** : 915-922, 1997
3) Krishnan KRR, Hays JC, Blazer DG : MRI-defined vascular depression. Am J Psychiatry **154** : 497-501, 1997
4) Robinson RG, Starr LB, Kubos KL, et al : A longitudinal study of post-stroke mood disorders : findings during the initial evaluation. Stroke **14** : 736-741, 1983
5) Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al : Mood disorder in stroke patients : importance of location of lesion. Brain **107** : 1018-1020, 1984
6) Fujikawa T, Yokota N, Muraoka M, et al : Response of patients with major depression and silent infarction to antidepressant drug therapy, with emphasis on central nervous system adverse reactions. Stroke **27** : 2040-2042, 1996
7) Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y : Background factors and clinical symptoms of major depression with silent cerebral infarction. Stroke **25** : 798-801, 1994
8) Yanai I, Fujikawa T, Horiguchi J, et al : The 3-year course and outcome of patients with major depression and silent cerebral infarction. J Affect Disord **47** : 25-30, 1998

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

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について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たものが表1である。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なのかは，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。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。

ここでは，特にその出現頻度の面からも臨床的に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，特に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)]。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%表示したものが図1である。ここで見られるように，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。

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。一方で，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には，

表1　大量飲酒に関連してみられる脳障害

1. アルコールの神経への直接作用(毒性)によるもの：急性アルコール中毒(単純酩酊，複雑酩酊，病的酩酊)，アルコール依存症＝アルコール離脱症候群(振戦，痙攣発作，振戦譫妄など)
2. 栄養障害，ビタミン欠乏，電解質異常が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，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. 大量飲酒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
4. 複合的な要因が考えられるもの，あるい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
5. その他：頭部外傷など

* Takefumi YUZURIHA, M.D.: Chief Psychiatrist, Hizen National Hospital, Saga.

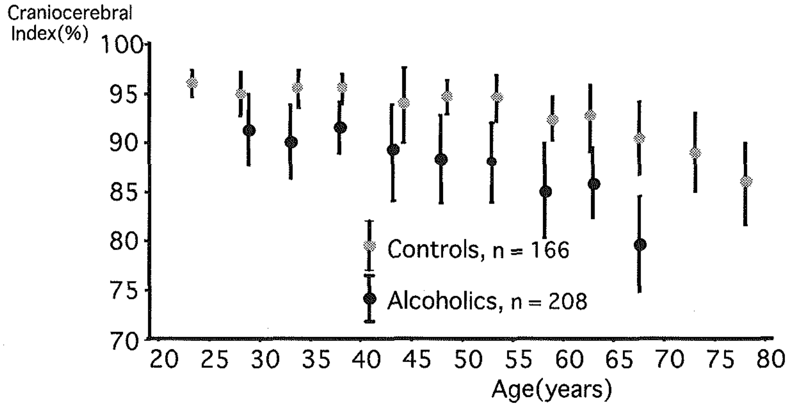


図１　アルコール依存症患者の脳萎縮(通常飲酒者との比較)

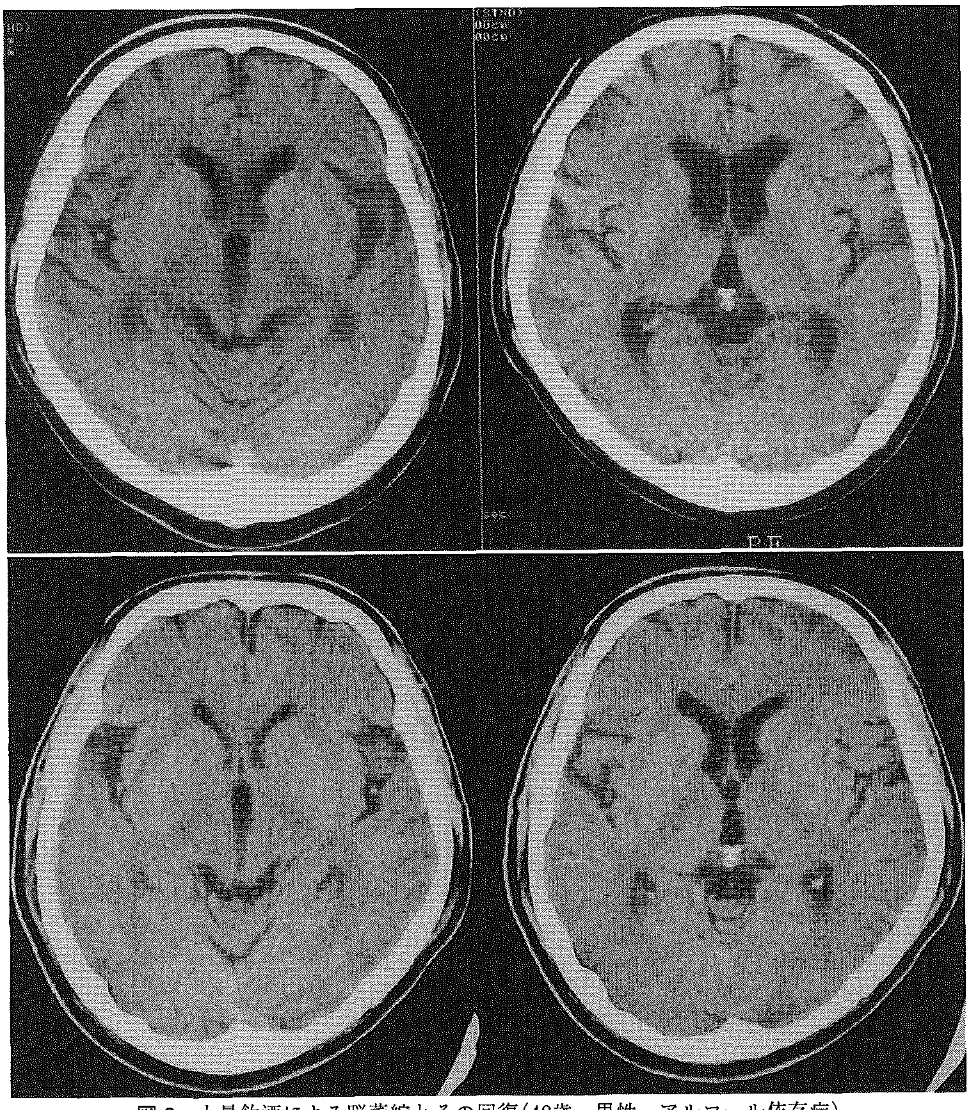


図２　大量飲酒による脳萎縮とその回復(48歳，男性．アルコール依存症)
上：3カ月前，下：3カ月断酒後

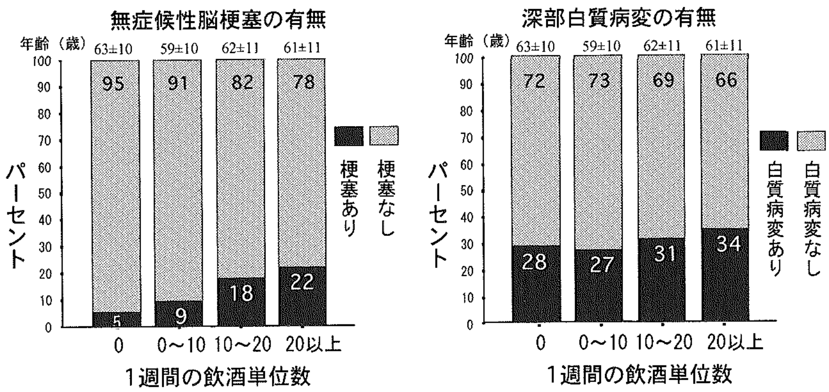


図３　飲酒量と無症候性脳梗塞，深部白質病変の関係

表２　Univariate correlation between patients with and without SBI

	SBI(＋) (n＝35)	SBI(－) (n＝318)	*p*
Age, years	66.9±9.2	61.2±10.3	0.001
Sex, Male/Female, %	57.1	35.5	0.012
Hypertension, %	60.0	22.6	＜0.001
Diabetes mellitus, %	8.6	4.4	0.274
Hyperlipidemia, %	22.9	13.8	0.153
Heart disease, %	11.4	4.7	0.095
Abnormal ECG, %	22.9	7.9	0.004
SBP, mmHg	148.0±23.0	134.2±22.6	0.002
DBP, mmHg	77.2±18.4	78.7±10.2	0.644
FBS, mg/d*l*	96.7±11.3	96.1±27.2	0.795
Total cholesterol, mg/d*l*	193.1±37.6	194.4±32.5	0.853
HDL cholesterol, mg/d*l*	57.5±10.8	60.4±15.0	0.150
Creatinine, mg/d*l*	0.72±0.15	0.66±0.14	0.047
Uric acid, mg/d*l*	5.7±1.6	5.0±1.3	0.014
Body mass index, kg^2/m	23.6±3.7	23.0±3.1	0.352
Smoker, %	22.9	14.5	0.191
Alcohol intake, ≧100g/week, %	45.7	20.1	0.001

SBI : silent brain infarction.

脳萎縮が３カ月間の断酒後に著明に改善した例の頭部CT画像を示した。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)あるいは仮性萎縮(pseudoatrophy)と呼ぶこともある。

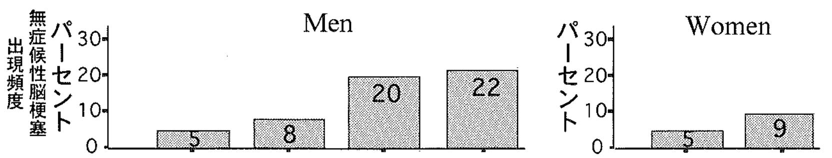
3．大量飲酒と脳血管障害

大量飲酒は，脳梗塞，脳出血，くも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年よりある地域住民をコホートとして脳MRI健診を行っており，同時に飲酒様態に関する調査も行っている。飲酒頻度，量について詳細な情報が得られた353名について１週間のアルコール消費量(１単位は純エタ

表３　無症候性脳梗塞の有無に関わる因子―ロジスティック回帰分析―

	Exp(β) Odds比	95%CI	p 有意水準
年齢(歳)	1.0586	1.011～1.108	0.0164
高血圧	4.1624	1.927～8.990	0.0003
飲酒，≧100g/week	3.8128	1.649～8.818	0.0018
性別			0.6166
心電図異常			0.1994
Creatinine(mg/dl)			0.5745
Uric acid(mg/dl)			0.2925



	Nondrinker	Light Drinker	Moderate Drinker	Heavy Drinker		Nondrinker	Light Drinker
飲酒量（単位/週）	0	0～10	10～20	20以上		0	0～10
平均飲酒量（単位）	0	3.9±2.8	14.8±2.8	36.6±15.7		0	2.2±2.8
例数	19	38	35	41		146	70
平均年齢（歳）	68.6±10.5	61.6±10.2	62.4±10.4	61.0±11.0		62.7±9.7	58.3±10.0
高血圧、%	26.3	15.8	34.3	39.0		28.1	15.7

図４　飲酒量と無症候性脳梗塞の関係

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。

われわれの調査結果では，**図３**に示すごとく，無症候性脳梗塞は１週間の飲酒量が増加するに従って，その出現頻度は直線的に増加する。一方で，深部白質病変は飲酒量との間で明らかな関連を認めない。無症候性脳梗塞の有無により２群に分類したときの臨床および検査データを解析したものが**表２**である。この中で，年齢，性別，高血圧，心電図異常，収縮期血圧，creatinine, uric acidの他に１日10単位以上の飲酒が２群間で有意差を示した。さらに，無症候性脳梗塞の有無を従属変数として，多変量解析を行うと，**表３**に示したように無症候性脳梗塞の出現に影響を及ぼす有意な因子は，年齢，高血圧と１日10単位以上の飲酒であった。男女別の解析を行ったものが，**図４**である。女性では１週間に10単位以上飲酒するものがほとんどないため，非飲酒群と10単位未満の飲酒群の２群に分類してある。男女別に分析しても，飲酒量の増加に伴い無症候性脳梗塞の出現率は直線的に増加して見られている。すなわち，１週間で10単位未満の比較的少量の飲酒から無症候性脳梗塞の頻度が増加することがうかがえる。われわれの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，比較的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硬化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。今後さらに，症例数を追加し，知的機能評価を含めた追跡調査を行うことによって，知的機能への影響も明らかにできるものと期待する。

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，適量飲酒とは何かがあらためて問われる重要な知見になると考える。いずれにしても，脳血管障害の危険因子としての飲酒について検討するには，今後も詳細な飲酒調査を行った上での評価が重要であろう。

参考文献

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. Epidemiol 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

脳血管障害と痴呆
—久山町研究—

Cerebrovascular Disease and Dementia
—The Hisayama study—

九州大学／名誉教授
藤　島　正　敏*

1．はじめに

脳血管障害の死亡率は経年的に減少しているが，発症率は1980～1990年を低値として横這い状態になっている。人口の高齢化に相まって，脳卒中後遺症を有する患者数は今日もなお増加している。同様に，近年わが国の老年期痴呆の有病者数も増え，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。痴呆は根本的治療法がないだけに，その予防対策が重要な課題である。それには痴呆の実態を正確に把握し，その危険因子を明らかにする必要がある。

2．久山町における脳卒中の時代的変化

久山町研究とは，久山町住民(40歳以上)の80％以上が検診を受診し，1961年(第1集団1,621名)，1974年(第2集団2,053名)，1988年(第3集団2,649名)の各集団を追跡調査(追跡率99.8％)し，脳卒中の発症・死亡(剖検率80％以上)を明らかにすることを目的とした疫学研究である[2)]。

脳卒中の死亡率(性・年齢調整，各8年間の追跡)は集団ごとに減少し，とくに脳出血死亡率は第2集団では1/4に，第3集団では1/10へと有意に減少した(表1)。一方，脳卒中の発症率は第2集団で半減(脳出血は1/3に減少)したが，第3集団では脳梗塞，脳出血ともに横這い状態に

表1　脳卒中の死亡率と発症率の時代的変化(久山町，40歳以上，性・年齢調整)

年　代		1961～1969年	1974～1982年	1988～1996年
死亡率	脳卒中全体	4.8	1.6*	1.1*
	脳出血	2.0	0.5*	0.2*+
	脳梗塞	1.8	0.8*	0.5*
	くも膜下出血	0.6	0.2	0.4
発症率	脳卒中全体	10.5	5.0*	4.7*
	脳出血	2.3	0.8*	1.0*
	脳梗塞	7.0	3.7*	3.1*
	くも膜下出血	0.9	0.5	0.7

率：1年間1,000人あたりの人数．*p＜0.05(対1961～1969年)，+p＜0.05(対1974～1982年)

* Masatoshi FUJISHIMA, M.D.: Professor Emeritus, Kyushu University, Fukuoka

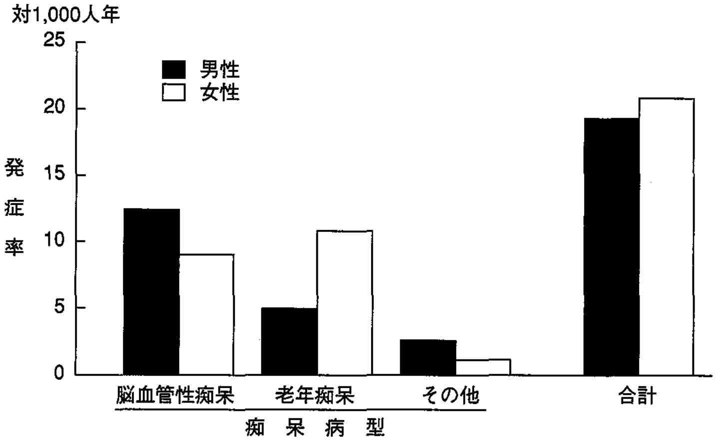


図1　老年期痴呆の病型別発症率
年齢調整，久山町男女826名，65歳以上，1985～1992年

なる。発症率と死亡率の比は第1集団の46%が第3集団では23%へと致死率が低下し，脳卒中が近年軽症化したことを示している。なお，くも膜下出血は死亡率，発症率ともに集団間に有意差を認めない。

3. 久山町における痴呆

a. 痴呆調査

65歳以上の住民を対象にして，1985年，1992年，1999年に痴呆調査を行った。1999年については一部発表済み[3]であるが，ここでは1985年，1992年について述べる。病院や施設入所者をも含む当該人口のうち1985年には887名(受診率95%)，1992年には1,189名(97%)を医師が面接調査した。神経心理テスト低値にて痴呆が疑われた者に，1985年は柄澤らの老人ボケ診断基準と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。なお最近，血管性痴呆の頻度は臨床診断の基準によって一致しないことが多いと報告されたが[4]，この点は留意しなくてはならない。

b. 有病率

1985年の調査[5]では血管性痴呆(VD)21例，アルツハイマー型痴呆(AD)12例，その他26例であった。1992年には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5.4%から3.3%(VD2.6→1.3%，AD0.6→0.7%)に減少した。一方，女性の有病率は7.3%から6.3%(VD2.3→2.0%，AD1.9→1.9%)へと推移した。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92年は半減，一方，ADはいずれの年齢層においても時代的変化はなかった。近年，老年期痴呆の有病率が減少したのは，主に超高齢者男性のVD有病率の減少によるものと考えられる。

c. 発症率

1985年の受診者のうち非痴呆例828名を7年間追跡したところ，103例が新たに痴呆を発症した[6]。詳細な臨床所見，神経心理学的検査，86%の画像診断と剖検により，VD50例，AD42例，混合型2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で男女差はないが(図1)，VDは12.2/9.0(男/女)とやや男性に高く，ADは5.1/10.9と女性の方が約2倍高い。

d. 危険因子

年齢調整後の有意な危険因子[6]は，追跡開始前(解析1)の脳卒中既往歴および7年間の追跡期間中の脳卒中発症(解析2)は年齢，収縮期血圧，飲酒とともにVDの有意な危険因子となり(表2)，脳卒中はVDのきわめて重要なリスクといえる。一方，ADは年齢，長谷川式スケール(HDS)低値が有意な危険因子となり，逆に高い

表 2　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 解析 1 RR(95%CI)	脳血管性痴呆 解析 2 RR(95%CI)	アルツハイマー型痴呆 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	0.93* (0.88～0.99)	0.93† (0.86～1.00)	0.90** (0.86～0.95)
性(女性/男性)	0.86 (0.41～1.80)	1.05 (0.44～2.55)	1.42 (0.64～3.14)
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

表 3　脳血管性痴呆の病型別にみた脳卒中発作既往歴回数の内訳(DefiniteとProbable 43例，65歳以上，1985～1992年)

病　型	脳卒中発作の回数 0(例数)	1(例数)	2～(例数)	合計(%)
多発性小梗塞	9	8	1	18 (42)
ビンスワンガー病	1	1	0	2 (5)
多発性小中梗塞	0	6	7	13 (30)
限局性単梗塞	0	3	1	4 (9)
大梗塞	0	2	0	2 (5)
脳出血	0	3	0	3 (7)
くも膜下出血	0	1	0	1 (2)
合計	10	24	9	43 (100)

身体活動はリスクを80%軽減させた。HDS低値は初期ADの知能低下を反映すると考えられる。なお，高い身体活動とは毎日の定期的な運動または中等度以上の労働を指すが，これがAD発症を抑制する機序は明らかでない。

4. 血管性痴呆とその予防

脳卒中を抑えればVDは減少するので，VDの予防は高血圧，飲酒をはじめ脳卒中の危険因子を管理するとともに，無症候性脳梗塞の早期発見と動脈硬化の進展抑制が不可欠である。とくに多発梗塞性痴呆のうち半数は，無症候性多発梗塞からの発症であることは見逃せない(表 3)。一方，女性のVD頻度に低下傾向はみられない。脳卒中の病型や発症率に男女差があることが知られており[2]，これが影響を及ぼした可能性がある。高血圧とともに，近年増えつづける糖尿病や高脂血症を同時に是正する必要がある。

文　献

1) 国民衛生の動向・厚生の指導．臨時増刊　第46巻(9号)，厚生統計協会，東京，1999, pp121-122
2) 藤島正敏：高齢者の心血管病－久山町研究から－．日老医誌 36 : 16-31, 1999
3) 谷崎弓裕，清原　裕，加藤　功，ほか：最近の地域住民における老年期痴呆の有病率調査．久山町研究．日老医誌 38(Suppl.) : 99, 2001
4) Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, et al : Comparison of different clinical criteria(DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. Stroke 31 : 2952-2957, 2000

5) Kiyohara Y, Yoshitake T, Kato I, et al : Changing pattern in prevalence of dementia in a Japanese community : the Hisayama study. Gerontology 40 (Suppl. 2) : 29-35, 1994
6) 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

第16回老年期痴呆研究会—中央—

The 16th Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia—National—

老年期痴呆研究会誌－中央－ Vol.14 2007

□プログラム□

第16回老年期痴呆研究会
主催　老年期痴呆研究会
日本ケミファ株式会社
日　時　平成14年7月27日（土）　午後0時15分～午後5時40分
会　場　経団連会館　11階　国際会議場

地域住民における老年期痴呆の悉皆調査：久山町研究

The Epidemiology of Semile Dementia in a Japanese Population : the Hisayama Study

九州大学大学院医学研究院環境医学
清 原　　裕* 谷 崎 弓 裕* 久 保 充 明*
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学
加 藤　　功** 飯 田 三 雄**(教授)
九州大学大学院医学研究院神経病理学
脇 坂 義 信*** 古 田 晶 子*** 岩 城　　徹***(教授)

1. はじめに

福岡県久山町の地域住民を対象に，長年にわたり継続している老年期痴呆の疫学調査の成績をもとに，わが国の地域住民における老年期痴呆の有病率の推移，痴呆病型の見直し，老年期痴呆の危険因子について検討した。

2. 対象と方法

1985年，1992年，1998年に，65歳以上の久山町の高齢住民を対象に２段階方式の老年期痴呆の有病率調査を行った[1)2)]。いずれの年も最初のスクリーニング調査では各対象者を医師が面接し，1985年は長谷川式簡易知能評価スケール(HDS)を，1992年は同スケールとその改訂版およびmini-mental state examinationを，1998年はHDSの改訂版を用いて痴呆の有無を調査した。痴呆が疑われる者にはさらに２次調査を行い，家族・主治医から聴取した病歴，神経・理学的所見より，柄沢らの基準で痴呆の有無，重症度，病型を判定した。また，病型診断にはHachinskiの虚血スコアも参考にした。各年の受診者はそれぞれ887名(受診率95%)，1,189名(97%)，1,437名(99%)で，それぞれ59名，68名，102名を痴呆と判定した。

次に，1985年の有病率調査において見出された59名の痴呆例を2000年まで追跡し，剖検所見を中心にその脳病変を形態学的に検討して，痴呆病型の再評価を行った。さらに，この1985年

* Yutaka KIYOHARA, M.D., Yumihiro TANISAKI, M.D. & Mitsuaki KUBO, M.D.: Department of Environmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka.
** Isao KATO, M.D. & Mitsuo IIDA, M.D.(Professor): Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka.
*** Yoshinobu WAKISAKA, M.D., Akiko FURUTA, M.D. & Toru IWASHIRO, M.D.(Professor): Department of Neuropathology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka.

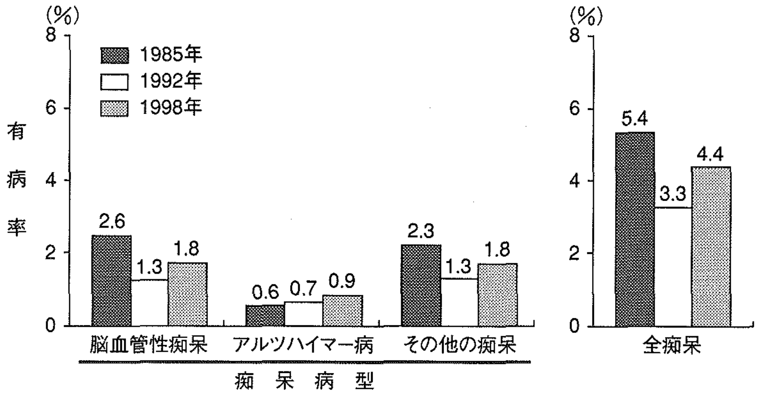


図 1　痴呆の病型別有病率の経年変化
久山町男性，65歳以上，年齢調整.

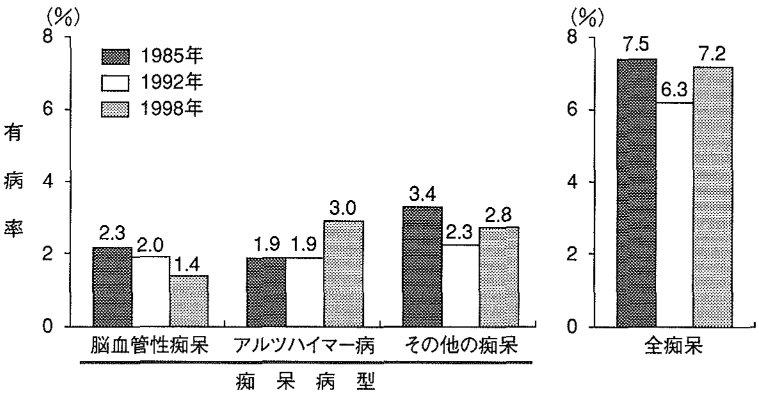


図 2　痴呆の病型別有病率の経年変化
久山町女性，65歳以上，年齢調整.

の調査で痴呆のなかった828名を1997年まで12年間追跡し，脳血管性痴呆(VD)とアルツハイマー病(AD)の発症の危険因子を検討した。追跡調査におけるVDとADの診断は，それぞれ米国国立神経疾患脳卒中研究所の診断基準であるNINDS-AIREN[3]とNINCDS-ADRDA[4]によった。

表 1　アルツハイマー病に対する脳血管性痴呆の有病率比

調査年	男性	女性	合計
1985年	4.5	1.2	1.8
1992年	1.9	1.0	1.3
1998年	2.1	0.5	0.7

有病率比＝脳血管性痴呆/アルツハイマー病

3. 結　果

a. 痴呆有病率の時代的変化

男性の全痴呆の有病率(年齢調整)は，1985年の5.4%から1992年の3.3%に減少したが，1998年には4.4%と再上昇の傾向を示した(図 1)。女性の有病率にも同様の傾向が認められた(7.5%，6.3%，7.2%，図 2)。病型別にみると，男性のVD有病率は1985年の2.6%から1992年の1.3%に半減したが，1998年は1.8%と減少傾向はみられなくなった。一方，女性のVD有病率は時代とともに減少傾向を示した(2.3%，2.0%，1.4%)。

男性のAD有病率はそれぞれ0.6%，0.7%，0.9%，女性は1.9%，1.9%，3.0%で，男女とも若干ではあるが時代とともに増加傾向を示した(図 1, 2)。その他の痴呆の有病率は，男性では1985年の2.3%から1992年の1.3%に減少したが，1998年には1.8%と再上昇の傾向にあった。女性でも

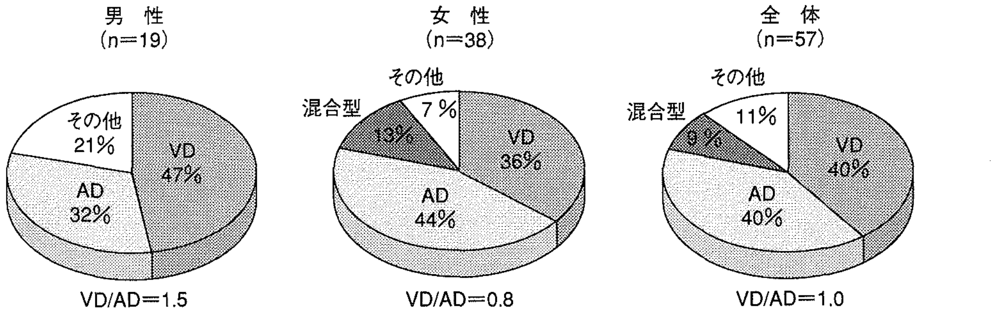


図3 形態学的再評価後の痴呆の病型別内訳
久山町痴呆57例，65歳以上，1985年．VD：脳血管性痴呆，AD：アルツハイマー病．

同様の傾向が認められた(3.4%，2.3%，2.8%)。

その結果，AD/VDの有病率比は1985年から1998年にかけて，男性では4.5から2.1に，女性では1.2から0.5に，男女をあわせると1.8から0.7に低下した(**表1**)。

b．痴呆病型の形態学的再評価

1985年の調査で見出した59名の痴呆例のうち，調査期間中に57例が死亡しそのうち50例を剖検した。残りの9例中7例はCT/MRIでその脳病変を形態学的に検討した。この57例について痴呆の病型を再分類するとVDとADはともに23例(40%)で，両者の所見をあわせもつ混合型は5例(9%)，その他の痴呆は6例(11%)だった(**図3**)。その他の痴呆の内訳はパーキンソン病2例，慢性硬膜化血腫，正常圧水頭症，頭部外傷，低酸素脳症が各1例であった。男女別にみると，男性はVDが47%ともっとも多いのに対し，女性はADの方が44%と高頻度だった。

c．老年期痴呆の危険因子

非痴呆例の追跡調査では，12年の追跡期間中に180例の痴呆発症をみた。追跡開始時の危険因子のうち，年齢調整後の検討で老年期痴呆発症と有意な関連があった危険因子を用いて多変量解析を行った。その結果，VDに対して年齢，HDS低値，脳卒中の既往，収縮期血圧が有意な危険因子となり，血液ヘマトクリットにもその傾向がみられた(**表2**)。ADの危険因子として，VDと同様に年齢とHDS低値が取り上げられ，加えて女性，糖尿病，血清蛋白低値，BMI低値も有意な危険因子となった。

表2 老年期痴呆発症の危険因子の相対危険

危険因子(上昇幅)	脳血管性痴呆	アルツハイマー病
年齢(5歳)	1.9**	2.0**
女性		2.9**
長谷川式スケール(1点)	0.9*	0.9*
脳卒中既往	9.4**	
収縮期血圧(10mmHg)	1.2**	
糖尿病		2.7**
血清総蛋白(1 g/dl)		0.4**
BMI(1 kg/m^2)		0.9*
ヘマトクリット(5%)	1.2†	

Cox比例ハザードモデル，久山町男女826例，1985～1997年．**$p<0.01$，*$p<0.05$，†$p<0.1$．

4．考　察

久山町では，1985年から1998年にかけて全痴呆の有病率に明らかな時代的変化はなかった。病型別にみると，1985年の時点でVDがADより多かったが，時代とともにVDが減ってADが増え，その結果，最近ではADの方が多くなった。その要因の一つとして，高齢者における脳卒中発症率の減少があげられる[1)]。しかし，痴呆例の脳を形態学的に調べて痴呆の病型を見直すと，1985年の時点ですでにVDとADの頻度に差がなかったことから，最近の日本人では，全痴呆に占めるADの割合は考えられている以上に大きいことが示唆される。しかし，男女別にみると，男性はVDの頻度が高く女性はADの方が多いが，この特徴は最近の住民でも認められる。

老年期痴呆の危険因子の解析では，年齢，HDS低値，脳卒中の既往とともに収縮期血圧がVDの有意な危険因子となった。高血圧は脳卒中の全病型の危険因子であるが，VDとも密接な関

係があることがうかがわれ，高血圧管理の重要性が改めて実証されたと考えられる。一方，AD発症に対して糖尿病が有意な危険因子となった。これは，近年両者の関係を指摘した欧米の断面調査の成績と一致している[5)]。また，今回の成績では，血清蛋白とBMI低値がAD発症の危険因子となった。抗酸化作用を有するビタミン類の不足とADとの間に関連があることが指摘されており，栄養障害がADの発症になんらかの係わりをもっている可能性がある。

5. 結　語

久山町では，老年期痴呆の有病率に明らかな時代的変化はなかった。しかし，病型別にみるとVDが減ってADが増えていることが示唆された。追跡調査では，VDに対して収縮期血圧が，ADには糖尿病および血清蛋白とBMIの低値が有意な危険因子となった。他の疫学調査や介入研究によってこれらの関係を検証するとともに，基礎的研究によってその機序を明らかにする必要がある。

文　献

1) 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
2) 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
3) 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
4) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology 34 : 939-944, 1984
5) Ott A, Stolk RP, Hofman A, et al : Association of diabetes mellitus and dementia : the Rotterdam study. Diabetologia 39 : 1392-1397, 1996

アルツハイマー病の遺伝的危険因子

Genetic Risk Factors of Alzheimer's Disease

広島大学大学院医歯薬学総合研究科病態探究医科学講座脳神経内科学／講師

川　上　秀　史*1)

1. 緒　　言

アルツハイマー病の遺伝的危険因子に関しては，APOE4の発見以来，多くの遺伝子において検討されてきた。われわれもいくつかの候補遺伝子を検討してきたので，APOEの結果とあわせて報告する。

2. Cystatin C 遺伝子

Cystatin C は，システインプロテアーゼの阻害物質である。単球/マクロファージから分泌され，刺激によって分泌低下が起こり，細胞内での濃度が上昇することにより凝集しやすくなる。また，アルツハイマー病患者脳では，動脈壁にアミロイドβ蛋白と共存すること，アルツ

表1　Cystatin C 遺伝子多型とアルツハイマー病

	Alzheimer's disease	Control	Values
CST3 −157 G/C alleles			
G	313(87.8%)	401(87.9%)	$\chi^2=0.05$; $p=0.83$
C	45(12.6%)	55(12.1%)	
CST3 −157 G/C genotypes			
GG	140(78.2%)	179(78.5%)	$\chi^2=0.19$; $p=0.91$
GC	33(18.4%)	43(18.9%)	
CC	6(3.4%)	6(2.6%)	
CST3 +73 G/A alleles			
G	308(86.0%)	400(87.7%)	$\chi^2=0.50$; $p=0.48$
A	50(14.0%)	56(12.3%)	
CST3 +73 G/A genotypes			
GG	137(76.5%)	180(78.9%)	$\chi^2=0.26$; $p=0.61$; OD=1.13 ;
AA/GA	42(23.5%)	48(21.1%)	CI=0.70 to 1.83
APOE alleles			
ε2	10(2.8%)	27(5.9%)	$\chi^2=61.2$; $p<0.0001$
ε3	245(68.4%)	391(85.8%)	
ε4	103(28.8%)	38(8.3%)	
APOE genotypes			
ε4陽性	87(48.6%)	38(16.7%)	$\chi^2=44.7$; $p<0.0001$; OD=4.7 ;
ε4陰性	92(51.4%)	190(83.3%)	CI=3.0 to 7.5

* Hideshi KAWAKAMI, M.D.: Assistant Professor, Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Division of Integrated Medical Science, Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University, Hiroshima. (1)現　広島大学原爆放射線医科学研究所放射線分子疫学／教授)

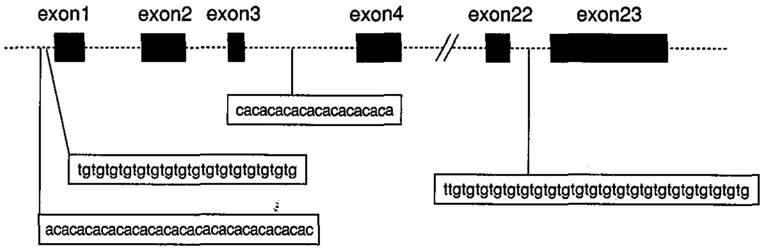


図1 Neprilysinの遺伝子構造

表2 Neprilysin遺伝子多型とアルツハイマー病

Allele : product size	Alzheimer's disease	Control	χ^2	p value
AC repeat in upstream of exon 1				
1 : 234bp	3	7	1.485	>0.999
2 : 236bp	2	6	1.884	>0.999
3 : 238bp	2	9	4.277	0.347
4 : 240bp	354	352	2.052	>0.999
5 : 242bp	21	21	0.013	>0.999
6 : 244bp	15	7	3.278	0.632
7 : 246bp	4	10	2.412	>0.999
8 : 248bp	1	3	0.938	>0.999
9 : 250bp	0	1	0.968	>0.999
TG repeat in upstream of exon 1				
1 : 259bp	1	1	0.001	>0.999
2 : 261bp	6	18	5.767	0.098
3 : 263bp	281	279	0.76	>0.999
4 : 265bp	100	104	0.02	>0.999
5 : 267bp	10	5	1.877	>0.999
6 : 269bp	4	9	1.785	>0.999
CA repeat in the 3rd intron				
1 : 249bp	338	340	0.795	>0.999
2 : 251bp	63	78	1.358	0.732
3 : 255bp	1	0	1.036	0.926
TG repeat in the 22nd intron				
1 : 209bp	55	50	0.505	>0.999
2 : 211bp	1	1	0.001	>0.999
3 : 217bp	0	1	0.968	>0.999
4 : 219bp	12	5	3.194	>0.999
5 : 221bp	10	6	1.165	>0.999
6 : 223bp	26	43	3.962	0.689
7 : 225bp	38	35	0.272	>0.999
8 : 227bp	7	13	1.641	>0.999
9 : 229bp	56	50	0.662	>0.999
10 : 231bp	51	63	1.03	>0.999
11 : 233bp	98	89	1.032	>0.999
12 : 235bp	29	32	0.068	>0.999
13 : 237bp	15	19	0.359	>0.999
14 : 239bp	1	7	4.341	0.632
15 : 241bp	1	0	1.036	>0.999
16 : 245bp	1	2	0.301	>0.999
17 : 247bp	1	0	1.036	>0.999

ハイマー病患者脳では，アストロサイトやニューロンで発現していることが明らかになっている。欧米人では，一部の多型がアルツハイマー病に相関すると報告されている。

われわれの解析結果では，2つの同遺伝子多型はアルツハイマー病と有意な相関を示さなかった(表1)。発症年齢を基に，2群，3群に分けたサブ解析においても，有意差を認めず，特に高齢者において危険因子となる傾向はなかった。

3. Neprilysin遺伝子

アルツハイマー病の発症において，アミロイドβ蛋白の沈着が重要であることは広く認められている。アミロイドβ蛋白の異化の研究において，Neprilysinを含むいくつかの蛋白分解酵素がその候補にあげられてきた。Neprilysinは中性のエンドペプチダーゼで，これまで，enkephalinase, CD10, common acute lymphoblastic leukemia antigen (CALLA)としても知られてきたものである。最近，Neprilysinがアミロイドβ蛋白を異化し，その活性が減少すると内因性のアミロイドβ蛋白が増加し，脳内にアミロイドβ蛋白の沈着をひき起こすことが明らかになってきた。さらに，アルツハイマー病では，海馬や大脳皮質において同酵素が低下していること，この酵素遺伝子を破壊したマウスでは，海馬や大脳皮質においてアミロイドβ蛋白の量が多いことなどより，Neprilysin活性の低下が，アルツハイマー病の発症を促進する可能性が指摘された。

Neprilysin遺伝子およびその周辺には，4つの2塩基繰り返しが存在する(図1)。2つはそのプロモーター領域に，残りの2つは第3イントロンおよび第22イントロンに存在する。これらの多型は遺伝学的なマーカーとなるばかりでなく，直接Neprilysin遺伝子の発現に影響を与える可能性があり，アルツハイマー病患者と正常対象者で，その多型頻度を比較した(表2)。統計学的に有意ではなかった。

4. 結　語

アルツハイマー病の発症に影響を与える候補遺伝子として，Cystatin C遺伝子とNeprilysin遺伝子を検討したが，いづれも有意な結果を得られなかった。

文　献

1) Finckh U, von der Kammer H, Velden J, et al : Genetic association of a cystatin C gene polymorphism with late-onset Alzheimer disease. Arch Neurol 57 : 1579-1583, 2000

2) Crawford FC, Freeman MJ, Schinka JA, et al : A polymorphism in the cystatin C gene is a novel risk factor for late-onset Alzheimer's disease. Neurology 55 : 763-768, 2000

3) Maruyama H, Izumi Y, Oda M, et al : Lack of an association between cystatin C gene polymorphisms in Japanese patients with Alzheimer's disease. Neurology 57 : 337-339, 2001

4) Oda M, Morino H, Maruyama H, et al : Dinucleotide repeat polymorphisms in the neprilysin gene are not associated with sporadic Alzheimer's disease. Neurosci Lett 320 : 105-107, 2002

アルツハイマー病の危険因子としてのミトコンドリアアルデヒド脱水素酵素欠損

Deficiency of Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase as a Risk for Alzheimer's Disease

日本医科大学老人病研究所生化学部門／教授

太　田　成　男*

1．はじめに

孤発性アルツハイマー病の遺伝的危険因子として広く受け入れられているのは，アポリポ蛋白Ｅ遺伝子のε4遺伝子多型（*APOEε4*）である[1)]。演者らは，アルデヒド脱水素酵素２（ALDH2）遺伝子の酵素欠損型が単独でアルツハイマー病の弱い危険因子であること，*APOEε4*と相乗作用によって，アルツハイマー病の頻度を高め，発症年齢を下げることを明らかにした[2)]。そして，その原因は酸化ストレスの防御機構の低下が一つの可能性であることを実験的に示した。

2．ALDH2の遺伝子多型

アルデヒド脱水素酵素（ALDH）は，アルデヒド基を酸化してカルボキシル基にする一群の酵素であり，そのなかのALDH2はミトコンドリア内部に存在し，エタノール代謝を行う。アセトアルデヒドともっとも低濃度で反応するのがALDHファミリーの中ではALDH2であるので，ALDH2酵素活性がないとアセトアルデヒドの分解は非常に遅くなる。アセトアルデヒドはエタノールよりも毒性が強く，飲酒により顔が赤くなったり，頭痛がしたり，二日酔いの原因となる[3)]。モンゴロイド（北アジア人）には，*ALDH2*遺伝子の点突然変異により，コドン487のグルタミン酸がリジンに置換する多型があり，ALDH2の遺伝的欠損をきたす[4)5)]。この遺伝子アリルを*ALDH2*2*と呼ぶ。活性をもつALDH2の遺伝子は*ALDH2*1*である。日本人では約40％の人が*ALDH2*2*アリルをもつ[6)]。ALDH2酵素は４量体を形成して，そのなかの一つでも酵素欠損型であると酵素活性はなくなる。そのため，遺伝子多型が*ALDH2*1*と*ALDH2*2*のヘテロの場合でも酵素活性は16分の１に低下する[6)]。ALDH2酵素はミトコンドリアのマトリクス（内部）に存在する。

* Shigeo OHTA, M.D.: Professor, Department of Biochemistry and Cell Biology, Institute of Gerontology, Nippon Medical School, Kawasaki.

表１　アルツハイマー病患者と対照人のALDH2遺伝子型頻度

Subjects	Number of Genotype[Frequency]			
	1/1	1/2	2/2	1/2 & 2/2
Patients(n=447)	232[.519]	183[.409]	32[.072]	215[.481]*
Controls(n=447)	280[.626]	138[.309]	29[.065]	167[.374]

The frequency of allele ALDH2*1 and allele ALDH2*2 was .724 and .276 in the patients, and .781 and .219 in the controls, respectively(p=0.005). *p=0.001, OR=1.6(95%C.I.=1.19～2.03).

表２　ALDH2遺伝子とAPOEε4の遺伝子型で分類したアルツハイマー病患者数および対照人数

	Number of Patients				Number of Controls			
APOE	*ε4/ε4*	*ε4/-*	*-/-*	Total	*ε4/ε4*	*ε4/-*	*-/-*	Total
ALDH2								
1/1	20	90	122	232	3	48	229	280
1/2	15	71	97	183	1	20	117	138
2/2	2	16	14	32	0	7	22	29
1/2 & 2/2	17	87	111	215	1	27	139	167
Total	37	177	233	447	4	75	368	447

3. ALDH2*2はアルツハイマー病の危険因子である

65歳以上で発症したアルツハイマー病患者472人と対象の*ALDH2*2*頻度を比較した。対象かたよりによってみかけ上の有意差が出現することがあるので，同じ地域，同じ年齢，男女比を一致させた非痴呆人472人を対象として選んだ。*ALDH2*2*アリルはヘテロの場合でも酵素活性が低下することから，*ALDH2*1*のホモ型の人と*ALDH2*2*保有者(*ALDH2*1*と*ALDH2*2*ヘテロの人と*ALDH2*2*ホモの人の合計)の頻度を比較すると，有意にアルツハイマー病患者で*ALDH2*2*保有者が多かった。オッズ比で1.6，p値は0.001であり，統計的に十分有意であった(表１)。

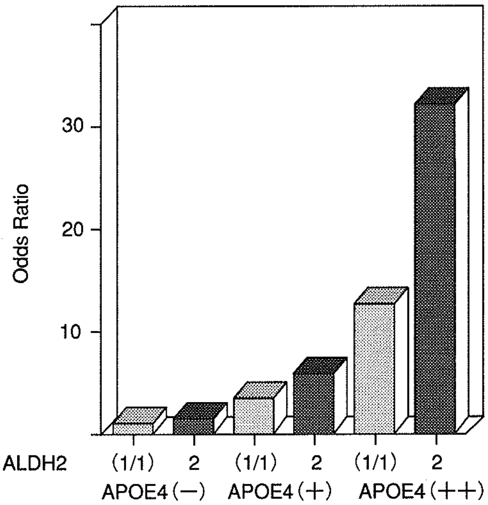


図１　ALDH2遺伝子型とAPOEε4の組合せによる発症頻度の相乗効果(表２より計算した値)

4. APOE4との相乗作用

*ALDH2*2*のオッズ比が1.6であるのに対し，*APOEε4*のオッズ比はほぼ３である。*ALDH2*2*の場合のようにオッズ比が小さい場合には慎重に結論を出す必要がある。そこで演者らは，ALDH2遺伝子多型と*APOEε4*遺伝子多型を組み合わせて比較した。表２にその結果を示す。*APOEε4*と*ALDH2*2*が共存する場合に相乗的にアルツハイマー病発症頻度が高くなることが判明した。たとえば，*APOEε4*を保有せず，*ALDH2*2*も保有しない場合と，*APOEε4*がホモで*ALDH2*2*を保有する人では，30倍のアルツハイマー病発症頻度が高くなるという結果が得られた(図１)。65歳以上では，７％の人はアルツハイマー病を発症していると推定する，単純計算ではオッズ比が14でほぼ発症することになるので，30倍という数字はきわめて大きい危険因子であると言えよう。

5. アルツハイマー病患者間の比較

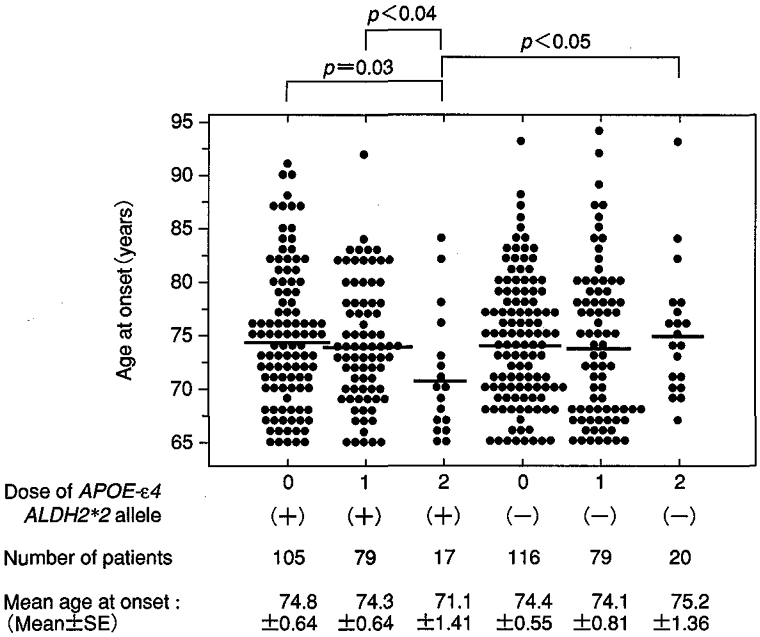


図2　APOE4とALDH2遺伝子型の組合せによるアルツハイマー病患者の発症年齢

ALDH2*2はAPOE4との組合せで発症年齢を低下させる。一方，ALDH2*2をもたない患者ではAPOE4の発症年齢に対する効果はみられない。それぞれの点がそれぞれの患者の発症年齢を示す。

次に患者と対照の比較ではなく，患者間の比較を行った。患者の表現型として，発症年齢を比較した。すると*ALDH2*2*保有者では*APOEε4*の遺伝子量によって有意に発症年齢が低下していた。また，*APOEε4*ホモの患者では，ALDH2酵素欠損型(*ALDH2*2*)によって発症年齢は早まった。すなわち，*APOEε4*と*ALDH2*2*は相乗的にアルツハイマー病を発症させる(図2, 3)。

6. ALDH2酵素欠損が危険因子であるモデルとまとめ

演者らは，ALDH2酵素欠損が，ミトコンドリアの活性酵素の起因するアルデヒドによって，細胞の酸化ストレス防御機構が低下することを実験的に証明した。APOE4蛋白の抗酸化作用が弱いという報告と考えあわせると相乗作用を説明できる。ALDH2酵素活性欠損が酸化ストレス防御を低下させるという考えは，酸化ストレス防御によりアルツハイマー病を予防できる可能性を示唆している。

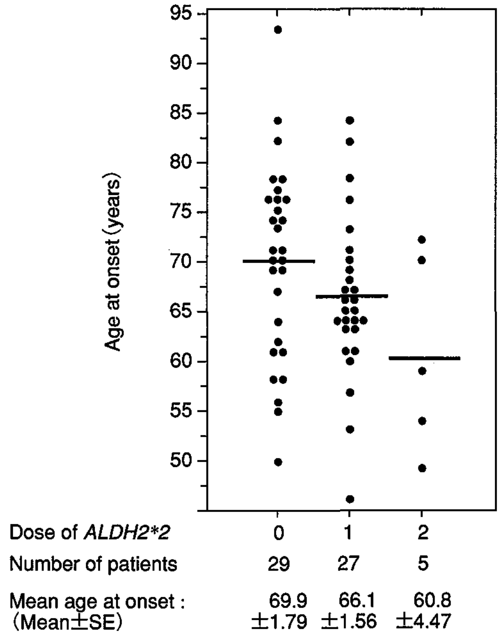


図3　APOE4をホモにもつアルツハイマー病患者の発症年齢とALDH2遺伝子型

ALDH2の遺伝子量効果がみられ，ALDH2*2によって発症年齢が低下する。

文　献

1) Corder EH, Saunders AM, Stritmatter WJ, et al : Gene dose of apolipoprotein-E type-4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late-onset families. Science **261** : 921-923, 1993

2) Kamino K, Nagasaka K, Imgawa M, et al : Deficiency in mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases the risk for late-onset Alzheimer's disease in the Japanese population. Biochem Biophys Res Commun **273** : 192-196, 2000

3) Xiao Q, Weiner H, Crabb DW, et al : The mutation in the mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) gene responsible for alcohol-induced flushing increases turnover of the enzyme tetramers in a dominant fashion. J Clin Invest **98** : 2027-2032, 1996

4) Yoshida A, Huang IY, Ikawa M : Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. Proc Nat Acad Sci USA **81** : 258-261, 1984

5) Crabb DW, Edenberg HJ, Bosron WF, et al : Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2 (2) allele is dominant. J Clin Invest **83** : 314-316, 1989

6) Shibuya A, Yoshida A : Frequency of the atypical aldehyde dehydrogenase-2 gene (ALDH (2)) in Japanese and Caucasians. Am J Hum Gene **43** : 741-743, 1988

アルツハイマー型老年痴呆のMRIにおけるPVH

Periventricular Hyperintensities in MRI in Senile Dementia of the Alzheimer Type

浴風会病院内科
吉田亮一*(副院長)　伊藤嘉憲*　大友英一*(院長)

1. はじめに

MRIのT2強調画像による側脳室周囲に描出される高信号域PVH (periventricular hyperintensities)に関しては，Fazekasがそのgrade分類して以来[1]種々の報告がある。また，その病理所見についても，個々の症例においては，その詳細が述べられている[2]。しかし，PVHの信号変化の発生については，統一的な見解はまだ議論のあるところである。

PVHが正常老年者[3)4)]，アルツハイマー病[1)5)]，脳血管性痴呆[6)]で認められることはすでに多くの報告がある。しかし，それらのPVHが同一なものか？明確にはされていない。

ここでは，アルツハイマー型老年痴呆(SDAT)における，通常のT2強調画像にて認められるPVHの出現状況，さらに類似の大脳白質変化としてT2高信号，T1等信号のwhite matter signal hyperintensities (WMHI)について検証し，それらを正常老年者や脳血管性痴呆と比較することで，一般臨床におけるSDATのPVH，WMHIの存在意義を検討するものである。

2. 対象および方法

対象は，臨床的にNINCDS-ADRDAにてprobable Alzheimer's diseaseと診断される，SDAT 233例平均81.1±7.2歳(65～101歳)である。またその対照としては，臨床的にNINCDS-AIRENにてprobable vascular dementiaの多発性小梗塞と診断される脳血管性痴呆(MID：multi-infarct-dementia) 74例80.9±6.9歳(64～98歳)，精神神経学的に異常を認めない正常老年者150例74.3±9.0歳(60～95歳)を抽出している。

方法は，SDATにおけるPVHやWMHIの出現状況を種々の面から検討し，MIDや正常老年者と比較する。まず病態別の出現頻度，脳萎縮，脳室拡大，痴呆の程度，血管周囲腔との関連，出現部位およびPVHとWMHIの相互関係などについて調査する。

3. 結　果

SDATのPVH出現頻度は，PVH(＋)以上の症例は80.3％に認められ，その値は正常老年者47.3％より有意に多く(p<0.001)，MID 94.5％より有意に少ない(p<0.01)結果である(図1)。

* Ryoichi YOSHIDA, M.D. (Assistant Director), Yoshinori ITO, M.D. & Eiichi OTOMO, M.D. (Director): Department of Medicine, Yokufukai Geriatric Hospital, Tokyo.

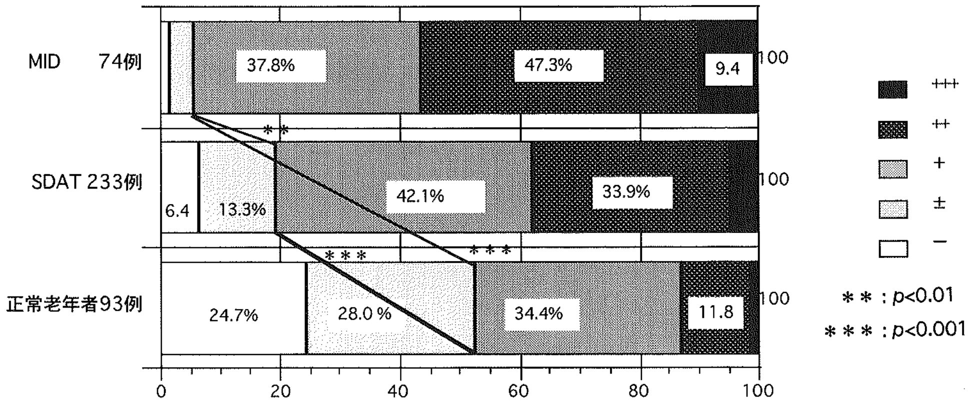


図１ 老年期痴呆におけるPVHの出現状況
SDATにおけるPVH(＋)以上の出現頻度は80.3％で，正常老年者46.3％に比し有意に高く($p<0.001$)，MID 94.5％との比較では有意に低い値であった($p<0.01$)．

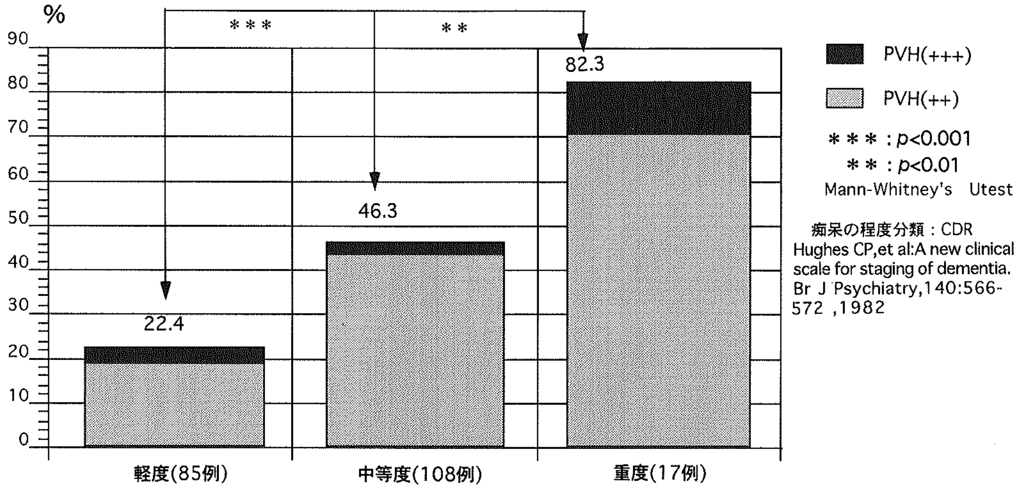


図２ SDATの痴呆程度のPVH出現頻度
痴呆の重症化に伴い，PVH(＋＋)以上の出現頻度は有意に増加しており，痴呆のstagingとPVHの程度では有意の相関が認められている(r＝0.3)．

SDATの痴呆の程度別のPVH(＋＋以上)出現は，痴呆の重症化に伴い有意に増加し，痴呆のstagingとPVHの程度では有意の相関を認めている(r＝0.3)(図２)。

SDATのMRI画像では脳萎縮が進行するに従い，PVHが増強する傾向にあり，PVH(＋＋)以上の出現は，萎縮とともに有意に多くなり，脳萎縮とPVHの５段階分類では，r＝0.3の相関が認められる(図３)。

SDATにおけるWMHIの合併率は79.0％であり，それは正常老年者との比較では有意に高く，MIDにおける合併率94.9％より有意に低い値である(図４)。

WMHIの有無とPVH程度の関連は，WMHI(＋)のPVHの程度は(−)症例に比し，MIDでは有意に高いが，SDATではわずかに高い傾向を認めるのみである(図５)。

クリブレ出現を軽度，中等度，高度に分類し，それぞれにおけるPVH程度を比較すると，MIDでは全体的にPVHの程度が著明であるが，SDATではクリブレの進行するに伴い，PVHの程度上昇が認められる(図６)。

SDATにおけるPVHの出現パターンを，前角周囲，後角周囲，脳室全体的に分類すると，前

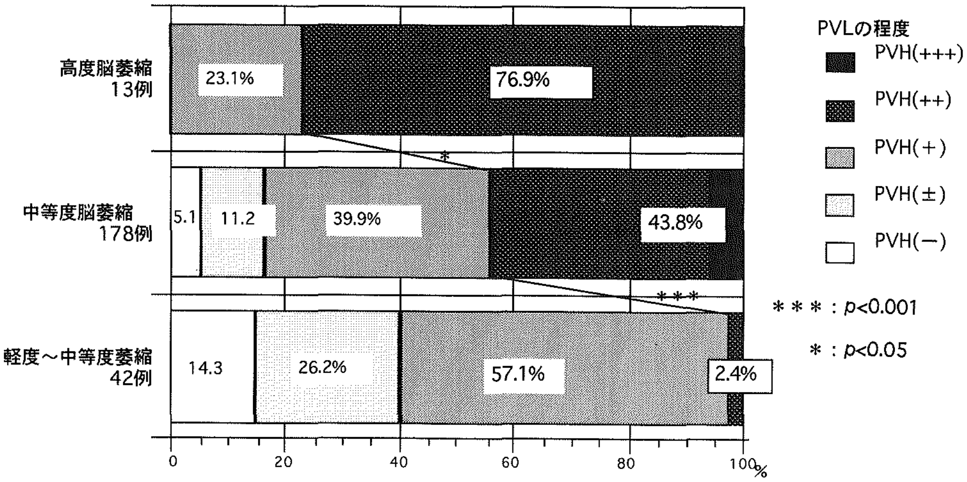


図3　SDATにおける脳萎縮別PVH出現頻度
SDATの脳萎縮とMRI画像で5段階評価し，それぞれの評価群でPVHを見ると，萎縮が進行するに従い，PVHが増強する傾向である．
PVH(＋＋)以上の出現頻度は，脳萎縮評価の段階とともに有意に高くなっている．脳萎縮とPVHの5段階分類では，r＝0.3の相関が認められている．

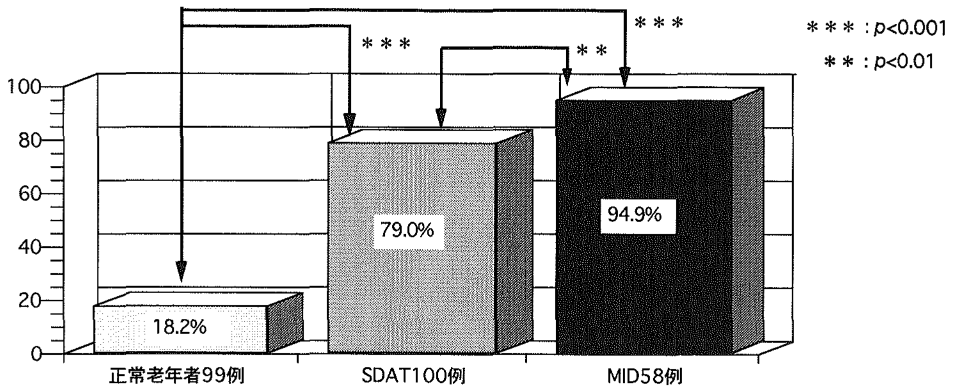


図4　WMHI(White Matter Signal Hyperintensities)とPVHの合併率
WMHIとPVHの合併率は，SDATやMIDは正常老年者に対して有意に高く($p<0.001$)，また，SDATとMIDの比較ではVDが有意に高い値であった($p<0.01$)．

角周囲が目立つ傾向にあり，これは正常老年者と類似する。一方MIDでは，全体的がSDATや正常老年者より有意に多い結果である(図7)。

WMHIの出現頻度は，SDAT 70.3%，MID 77.3%，正常老年者63.1%で，SDATと正常者では，その差わずかであるが，VDは正常者に対して有意に高い値である($p<0.03$)。各病態の年代別出現頻度は，正常老年者およびSDATが，60歳代から80歳代まで年代の進行で出現頻度は高くなり，MIDではむしろ年代の進行で低くなる傾向である(図8)。

WMHIの大きさ別出現頻度においては，正常老年者は点状や小斑状が多く，SDATは小斑状がやや多く，MIDでは中斑状や大斑状が多く認められる。それらの出現頻度について正常老年者とSDAT，SDATとMIDでは有意の差である($p<0.001$, Mann-Whitney's U test)(図9)。

WMHIの分布では，前頭，頭頂の白質に多く認められ，それらの分布に疾患特異性はなく，しかし，MIDでは大脳基底核の出現頻度が他の2群に比し有意に高い値である($p<0.05$)(表1)。

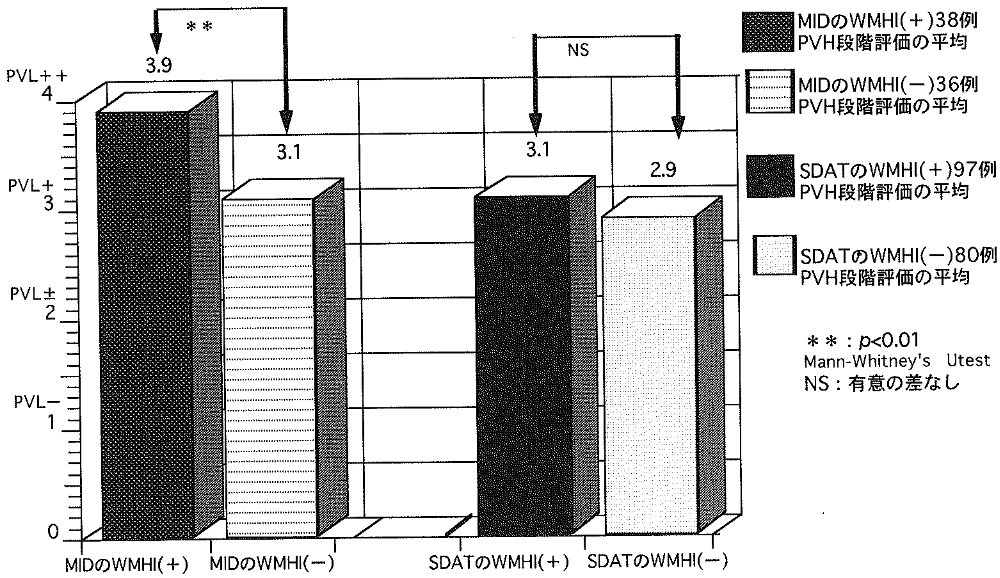


図5 WMHI(白質高信号域)の有無によるPVHのgrade

SDATおよびMIDともに，WMHI(＋)症例のPVHのgradeは，WMHI(−)に比し高い傾向を認めているが，その差はMIDでより顕著で，有意の差であった．

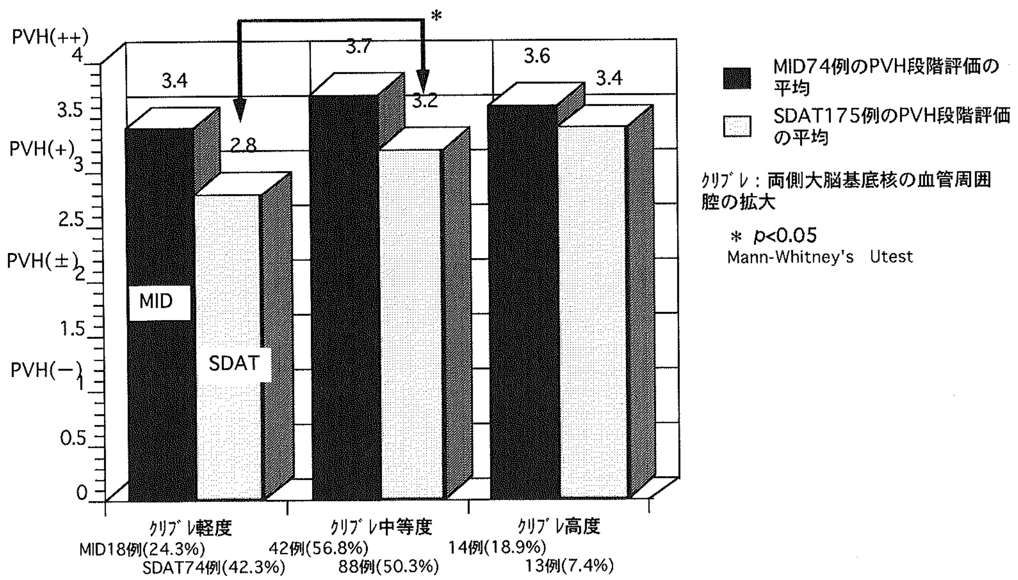


図6 クリブレの程度とPVHの関連

MIDではクリブレ中等度以上が75.7%で，それらの症例ではPVHの程度が著明であった．しかし，クリブレとPVHの関連では一定の傾向は示されず，それに対してSDATではクリブレが進行するに伴い，PVHの程度の上昇が認められた．

脳萎縮の程度別にWMHIの出現率を各病態(正常老年者，SDAT, MID)で調査すると，WMHIの有無と脳萎縮の程度とは，関係ない傾向である(表2)。

4. 考　察

PVHや大脳白質の病変が，アルツハイマー病で認められることはよく知られているが[1)5)]，その成因については明確でない。今回の研究で

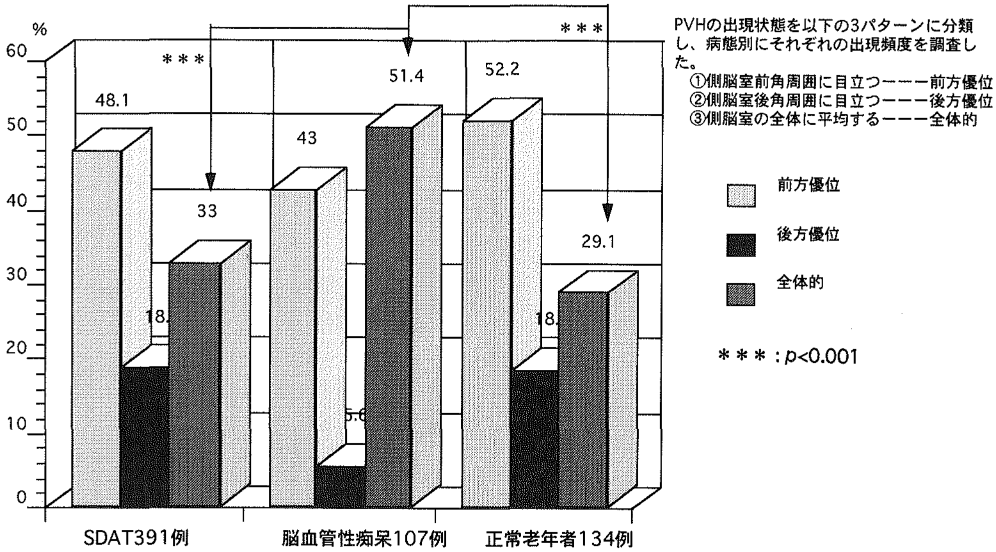


図７　SDATにおけるPVH出現部位の優位性

老年期痴呆におけるPVH出現部位の優位性を，前方優位，後方優位，全体的に分類すると，SDATと正常老年者では前方優位が目立つ傾向であり，SDATと正常老年者は類似する出現パターンである．しかし，脳血管性痴呆では脳室の全周性(全体的)がSDATや正常老年者より有意に多い割合を認めている($p<0.001$)．

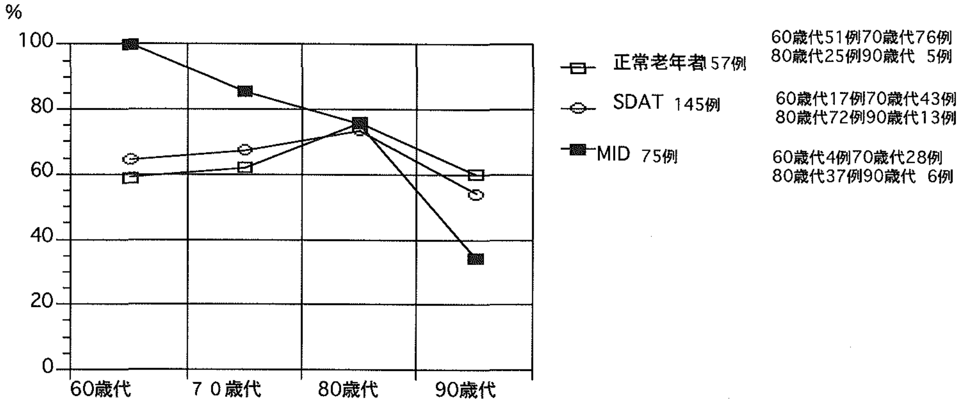


図８　病態による年代別WMHIの出現頻度

正常老年者およびSDATは60歳代から80歳代まで年代の進行で，WMHIの出現頻度は高くなる傾向が認められたが，MIDではむしろ年代の進行で低くなる傾向であった．

60歳代と70歳代では，SDATが正常老年者よりWMHIの出現頻度は高く，80歳代では正常老年者とSDATの出現頻度はほぼ同様であった．

は，PVH出現頻度がnormal＞SDAT＞MIDの順で有意の差を認め，またSDATでは，痴呆のstagingや脳萎縮の程度とPVH程度が相関しており，これらは病態別における発症機序の特殊性を示唆するものである。しかし一方では，病理解剖の報告[7]や臨床所見からも[8]，PVHは生理的な現象でも出現することより，その特異性は低いとする報告もある。

クリブレとPVHの程度の関連，PVHの出現パターン，WMHIの年代別出現頻度などについては，正常老年者とSDATが類似の傾向を認め，MIDではPVHやWMHIの程度が著しく，前者２群とはその出現状況は異なっている。これは白質変化の画像所見の背景には，少なくとも老化

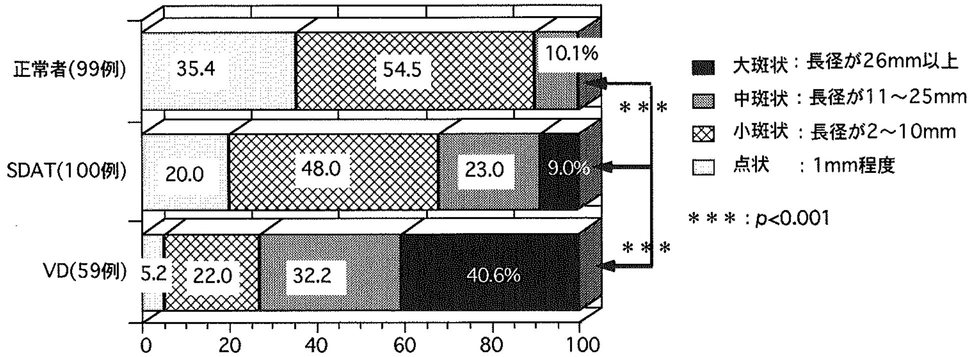


図9　各病態におけるWMHIの大きさ別出現頻度

WMHIの大きさ別出現頻度を3群で比較した場合，正常老年者では点状や小斑状が多く，SDATでは小斑状がやや多く点状と中斑状が同様であり，VDでは中斑状や大斑状が多く認められた．その出現頻度について，正常老年者とSDAT, SDATとVDでは有意の差が認められた($p<0.001$, Mann-Whitney検定)．

表1　各病態におけるWMHIの分布

	正常老年者 99例	SDAT 100例	VD 58例
前頭葉白質	58例（58.6%）	64例（64%）	36例（62.1%）
頭頂葉白質	84例（84.8%）	94例（94%）	51例（87.9%）
側頭葉白質	19例（19.2%）	21例（21%）	11例（19.0%）
後頭葉白質	6例（6.1%）	0例（0%）	0例（0%）
大脳基底核	4例（4.0%）	5例（5%）	8例（13.8%*）
脳幹	0例（0%）	9例（9%）	3例（5.2%）

WMHIの分布は，いずれの群も前頭，頭頂の白質に多く認められ，それらの分布に疾患特異性は認められなかったが，VDにおける大脳基底核の出現頻度は，他の2群に比し有意に高い値であった($p<0.05$)．

現象と脳血管障害による虚血の発症機序が考慮されるものである。

WMHIの分布は，いずれの病態でも前頭・頭頂の白質に多く，MIDでは基底核でも多く認めている。WMHIのPVHとの合併はSDATとMIDで高く，さらにSDATと比べてMIDでは有意に高い結果である。また，WMHIの出現はPVHと異なり，脳萎縮との関連は少なく，これは，PVHの発症機序がWMHIより生理的老化の反映を示唆するものである。深部白質に関しては，PVHを中心とするFazekas Scale[2]よりWMHIの独自の半定量的な評価の必要性を述べている報告もある[9]。

老年者のMRIにおける白質障害については，認知機能の低下[10]や歩行やバランス障害[11]などとの関連を述べている報告がある。それらは種々の老化現象と白質障害の関連を述べているものであり，痴呆症状に発展する前段階と考察されている。

老年者の白質障害の病理所見としては，Balohらは細動脈硬化がblood brain barrierの障害を生じ，それが結局小梗塞に通ずると述べており[12]，Brunらはastrocytosis, reactive gliosisの段階を不完全軟化と称している[5]。

また，アルツハイマー型老年痴呆に最近の20年間のprobable ADの報告で，periventricular white matter lesionの有無により有意の相違を認めたのは，年齢，Hachinski Rating Scale, 高血圧などが報告されている[13]。現状ではアルツハイマー型老年痴呆の白質変化を臨床病理学的に明確にすることはできていないが，老化現象によるなんらかの虚血変化であるとする説[5)12]と，一方では神経細胞の脱落によるワーラー変性[14]と考える説もある。

表2 各病態における脳萎縮度別のWMHI出現頻度

	正常老年者		SDAT		MID	
	WMHI(−) 58例	WMHI(+) 99例	WMHI(−) 44例	WMHI(+) 99例	WMHI(−) 19例	WMHI(+) 56例
軽度脳萎縮	18例(31.0%)	23例(23.3%)	0例	1例(1.0%)	0例	0例
軽度〜中等度脳萎縮	36例(62.1%)	63例(63.6%)	9例(20.5%)	28例(28.3%)	3例(15.8%)	6例(10.7%)
中等度脳萎縮	4例(6.9%)	13例(13.3%)	31例(70.5%)	66例(66.7%)	14例(73.7%)	48例(85.7%)
高度脳萎縮	0	0	4例(9.0%)	4例(4.0%)	2例(10.5%)	2例(3.6%)

正常老年者，SDAT, MIDにおいて，WMHIの有無により脳萎縮の程度に大きな差は認められなかった.

5. おわりに

SDATにおけるPVHは，痴呆の程度や種々の老化変化を表すMRI所見と関連し，それらの結果よりPVHは，SDATにおけるMRI所見の一つであると評価される。

また，PVHと同様に大脳白質病変としてのWMHIも，やはり老年期痴呆(SDAT, MID)において高頻度に認められ，SDATではその出現状況が正常老年者と類似するため，正常老年者の延長線上に位置し，老年性の変性の関与が考慮される。

SDATにおけるPVHやWMHIの白質病変の発症機序については，虚血所見[5)12)]やワーラー変性[14)]，アミロイド血管症の関与[15)]など種々の報告がある。

一方，MIDのPVHやWMHIは，老年性変化とは相違し，その出現状況や大きさより，小動脈硬化を主体とする虚血の要素が重視される結果である。

文 献

1) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MRI signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. AJNR Am J Neuroradiol 8 : 421-426, 1987

2) Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al : Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. Neurology 43 : 1683-1689, 1993

3) Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, et al : Cerebral white matter lesions, vascular risk factors and cognitive function in a population-based study : the Rotterdam Study. Neurology 44 : 1246-1252, 1994

4) 山下一也，小林祥泰，小黒浩明：高齢者における無症候性脳血管障害．日老医誌 39 : 261-263, 2002

5) Brun A, Englund E : A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type : a pathoanatomical study. Ann Neurol 19 : 253-262, 1986

6) Hershey LA, Modic MT, Greenough PC, Jaffe DF : Magnetic resonance imaging in vascular dementia. Neurogy 37 : 29-36, 1987

7) Sze G, De Armond SJ, Brant-Zawadzki M, Davis RL, Norman D, Newton TH : Foci of MRI signal (pseudo lesions) anterior to the frontal horns : histologic correlations of a normal finding. AJR 147 : 331-337, 1986

8) 田北昌史：アルツハイマー型老年痴呆における白質病変の臨床的意義に関する研究−MRIを用いて−．九神精 42 : 89-99, 1996

9) Scheltes P, Barkhof F, Leys D, et al : A semiquantative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. J Neurol Sci 114 : 7-12, 1993

10) Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, et al : White matter changes in healthy elderly persons correlates with attention and speed of mental processing. Arch Neurol 50 : 818-824, 1993

11) 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

12) Baloh RW, Vinters HV : White matter lesions and disequilibrium in older people. II. Clinicopathologic Correlation. Arch Neurol 52 : 974-981,

1995
13) Lopez OL, Becker JT, Klunk W, et al : Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer's disease over the last two decades : I. Neurology 55 : 1854-1862, 2000
14) 羽生春夫，新藤博明，柿崎　大，ほか：アルツハイマー型痴呆の大脳白質における拡散異方性．臨床神経 36 : 909-911, 1996
15) 冨本秀和，秋口一郎：アルツハイマー病の神経病理(白質病変)．脳の科学 増刊号：91-94, 2000

加齢とパーキンソン病の記憶機能
―事象関連電位を用いた検討―

Memory Function in Normal Aging and Parkinson's Disease
—An Event-Related Potential Study—

兵庫医科大学総合診療内科学／教授
立　花　久　大*

1．はじめに

N400は視覚的あるいは聴覚的に呈示された単語によって惹起され，いわゆる反復・意味・文脈プライミングに対する効果として，その振幅が減衰する。近年，このN400を語彙判断課題あるいは再認記憶課題により導出し，初回呈示語と反復呈示語によるERP波形の振幅変化から記憶機能を評価する試みがなされている[1)-3)]。本研究の目的は，聴覚的刺激を用いて語彙判断課題および再認記憶課題によりN400成分を導出し，N400成分およびその振幅変化から正常加齢ならびにParkinson病(PD)の記憶機能を評価することである。

2．方　法

a．語彙判断課題

対象は若年正常対照群17例(年齢24.4±1.8歳)，高齢正常対照群14例(年齢62.7±5.5歳)とPD患者21例(年齢63.8±8.6歳)である。Mini-Mental State Examination(MMSE)スコアはそれぞれ29.9±0.2, 29.2±1.0, 28.8±0.7で，3群間に差はなかった。ERP検査は遮音シールドボックス内で行い，ヘッドホーンを介して被験者の両耳に単語あるいは非単語(いずれも清音3音節名詞)を刺激間隔2秒で呈示した。被験者には，時折呈示される非単語に対しボタン押し反応を要請した。それぞれの語は，初回呈示単語，続けて同単語が出現する直後反復呈示単語(lag0, 呈示間隔2秒)，5単語おいて反復する短遅延反復呈示単語(lag5, 呈示間隔12秒)，リスト間で反復する長遅延反復呈示単語(lag11～77, 呈示間隔2～4分)に分類，それぞれに対してERP波形を導出した。

b．再認記憶課題

対象は若年正常対照群17例(年齢25.7±3.5歳)，高齢正常対照群17例(年齢63.6±10.1歳)とPD患者17例(年齢65.8±8.2歳)である。MMSEはそれぞれ30, 28.0±1.8, 27.4±2.4であった。前課題同様，聴覚刺激(3音節名詞)はヘッドホーンを介して被験者の両耳に呈示した。刺激間隔は3秒であった。被験者には初めて呈示される単語に対し右親指で，反復された単語に対しては左親指でボタン押し反応を要請した。それぞれの語は，初回呈示単語，続けて同単語が出現

* Hisao TACHIBANA, M.D.: Professor, Department of General Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya.

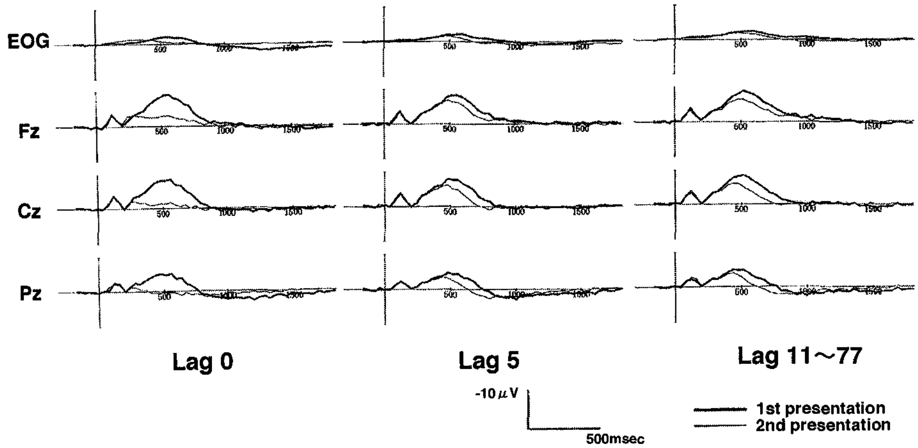


図１　語彙判断課題における若年正常対照群の加算平均ERP波形
N400振幅はいずれの間隔の反復呈示語に対しても減衰している.

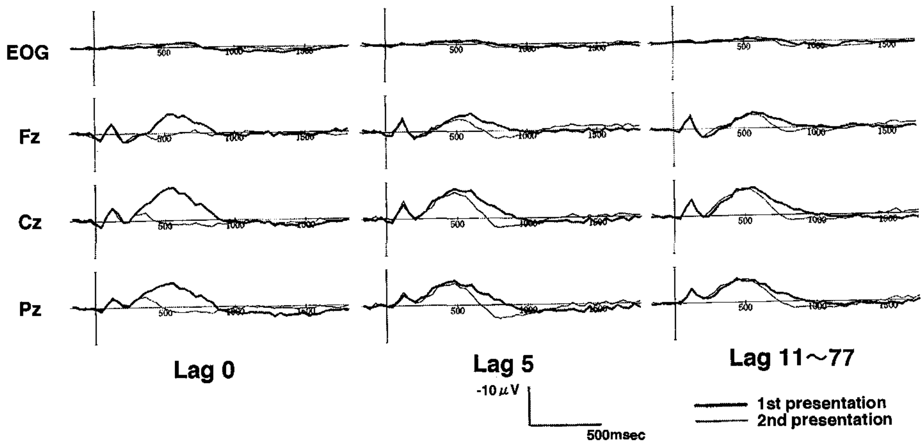


図２　語彙判断課題における高齢正常対照群の加算平均ERP波形
N400振幅はいずれの間隔の反復呈示語に対しても減衰している.

する直後反復呈示単語(lag0, 呈示間隔３秒), １単語おいて反復する短遅延反復呈示単語(lag1, 呈示間隔６秒), ６単語おいて反復する長遅延反復呈示単語(lag6, 呈示間隔21秒)に分類, それぞれに対してERP波形を導出した。

３. 結　果

a. 語彙判断課題

図１〜3 に正常群とPD群における初回呈示語と反復呈示による総加算平均ERP波形を示す。両群とも550msec付近に頂点を有したN400成分が出現し, Cz, PzがFzに比し振幅が低下していた。PD群では正常群に比し振幅が低下していた。両正常群ではlag0, lag5, lag11-77ともN400振幅の減衰がみられたが, PD群ではlag0のみでしかN400振幅の減衰はみられなかった。

b. 再認記憶課題

正答率については表１のように, 対象群間の比較ではlag1, lag6で高齢群の正答率が低下していた。また, 初回呈示語ならびにlag6反復語の正答率は高齢対照群に比しPD群の方が有意に低下していた。図4〜6 に正常群とPD群の単語初回呈示, 反復呈示による総加算平均ERP波形を示す。正常群では約500msecに頂点をもつN400成分がCz, Fz優位にみられた。PD群のN400振幅は他の２群に比し低下していた。若年

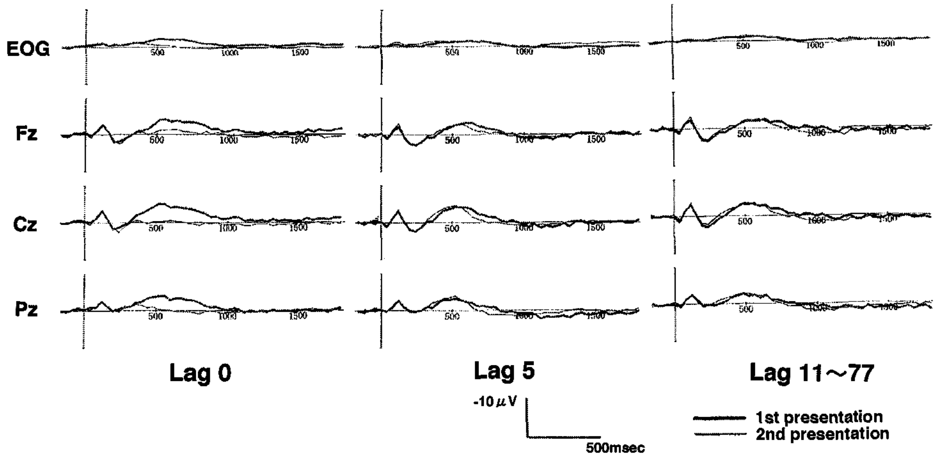


図3　語彙判断課題におけるParkinson病群の加算平均ERP波形
N400振幅は正常群に比し低下しており，直後反復語(lag 0)のみしか振幅減衰がみられない．

表1　正答率(%)

	若年正常群	高齢正常群	Parkinson病群
New words	98.2±2.2	98.3±1.9[1)]	88.8±16.5[1)]
Lag 0	99.6±0.8	99.0±1.3	93.2±14.7
Lag 1	99.9±0.4[2)]	97.2±4.5[2)]	92.0±15.6
Lag 6	88.6±7.4[3)]	76.9±14.3[3)4)]	64.8±18.7[4)]

1) $p<6.001$, 2) $p<0.005$, 3) $p<0.02$, 4) $p<0.05$

対照群では，N400振幅はlag0, lag1, lag6のいずれでも減衰していた。一方，高齢対照群，PD群では，N400振幅はlag0, lag1反復でみられたが，lag6反復では明らかではなかった。

4. 考　　察

a. 加齢の聴覚性N400

N400振幅は語彙判断課題，再認記憶課題とも，高齢群，若年群の間で差はみられなかった。N400単語反復効果については語彙判断課題の方が再認課題より長くみられた。また，高齢群においては，語彙判断課題では再認記憶課題

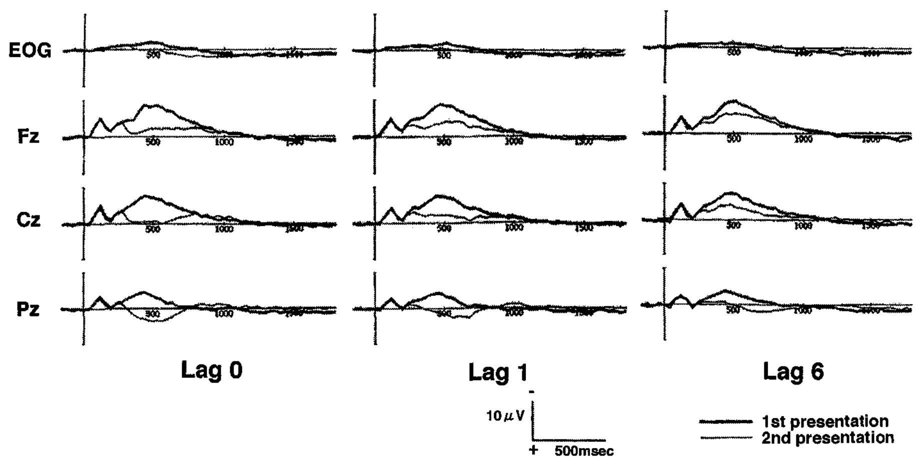


図4　再認記憶課題における若年正常対照群の加算平均ERP波形
N400はlag 0(3秒後)，lag 1(6秒後)，lag 6(21秒後)のいずれにおいても振幅の減衰がみられる．

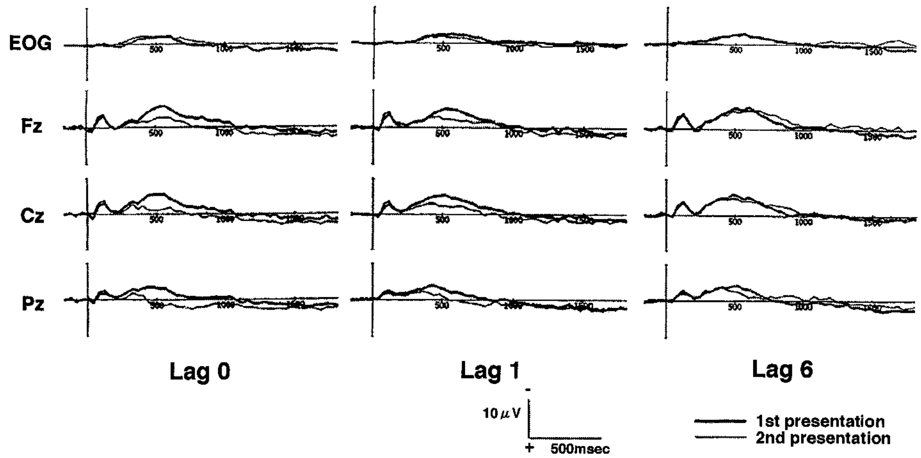


図5　再認記憶課題における高齢正常対照群の加算平均ERP波形
N400はlag 0(3秒後)，lag 1(6秒後)において振幅の減衰がみられるが，lag 6 (21秒後)には減衰は明らかでない．

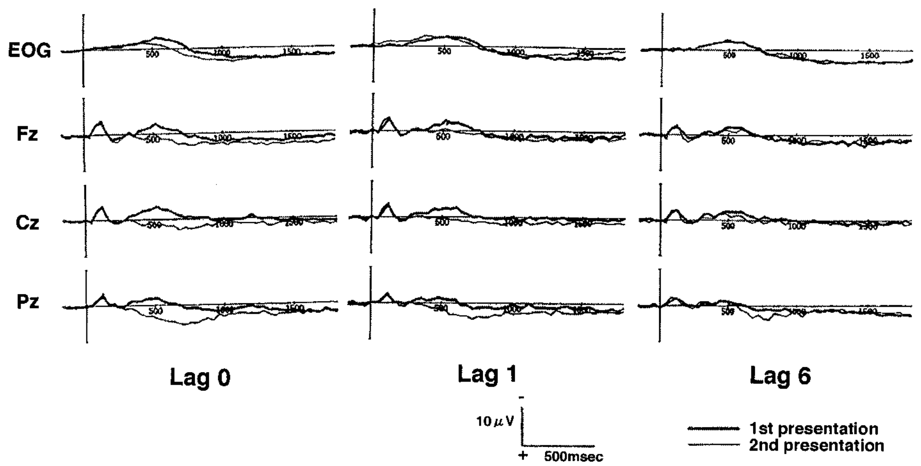


図6　再認記憶課題におけるParkinson病群の加算平均ERP波形
N400振幅は正常群に比し低下しているがlag 0(3秒後)，lag 1(6秒後)において振幅の減衰がみられる．

に比し，N400単語反復効果は長くみられた。語彙判断課題では，反復語は課題と無関係であり，この点本研究で施行された反復プライミング課題でみられるERP反復効果は潜在記憶と関係していると考えられる[3)4)]。以上から健常人において潜在記憶の方が顕在記憶より長く保たれること，および加齢により潜在記憶の方が障害されにくいことが示唆された。

b. PDの聴覚性N400

N400振幅は語彙判断課題，再認記憶課題とも健常対照群に比し低下していた。このことから，PD群では語彙処理過程に障害があることが示唆された[5)]。PD群のN400単語反復効果については，語彙判断課題では対照群に比し低下していた。再認記憶課題については，N400反復効果は対照群同様単語反復6秒後までみられたが，21秒後では消失していた。しかし，PD群では対照群に比し21秒後の反復単語正答率が低下していたことから，再認記憶の障害も示された。以上の結果から，PD群では潜在記憶，顕在記憶ともに障害されることが示唆された。さらにPDの記憶障害の少なくとも一部は文脈統合の障害が

関与していることが示唆された。

5. まとめ

PD群は対照群に比し，語彙判断課題，再認記憶課題ともにN400振幅が低下しており，文脈統合過程の障害が示唆された。正常対照群では，高齢群においてN400単語反復効果は語彙判断課題でより長くみられた。このことは，正常加齢群では顕在記憶に比し，潜在記憶の方が保たれやすいことを示唆する。一方，PD群では顕在記憶，潜在記憶ともに障害されることが示唆された。

文献

1) Friedman D, Hamberger M, Stern Y, et al : Event-related potentials (ERPs) during repetition priming in Alzheimer's patients and young and older controls. J Clin Exp Neuropsychol 14 : 448-462, 1992
2) Rugg MD, Pearl S, Walker P, et al : Word repetition effects on event-related potentials in healthy young and old subjects, and in patients with Alzheimer-type dementia. Neuropsychologia 32 : 381-398, 1994
3) Swick D, Knight RT : Event-related potentials differentiate the effects of aging on word and nonword repetition in explilcit and implicit memory tasks. J Exp Psychol (Learn Mem Cognit) 23 : 123-142, 1997
4) Rugg MD, Mark RE, Gilchrist J, et al : ERP repetition effects in indirect and direct tasks : effects of age and interitem lag. Psychophysiology 34 : 572-586, 1997
5) 沖田庸嵩，治部哲也：注意理論への事象関連脳電位（ERP）アプローチ—N400を用いた分析—．北海道大学教育学部紀要 67 : 13-38, 1995

老年期痴呆の治療ターゲットとしてのミクログリア

Microglia as a Possible Therapeutic Target for Senile Dementia

藤田保健衛生大学総合医科学研究所難病治療共同研究部門／教授
澤　田　　　誠*1)

1. はじめに

神経変性や脳の老化に酸化ストレスが深く関与していることが明らかになりつつあり，脳の活性酸素産生細胞であるミクログリアが注目を集めている。ミクログリアは脳のマクロファージと考えられてきたが，多くの相違点も指摘され，その発生起源も含めて末梢臓器マクロファージとは異なった細胞である可能性も出てきた。われわれは，ミクログリアには複数のサブタイプが存在し，脳内のストレス応答や制御において異なった役割をもっていることを明らかにした。特に活性酸素産生においてはサブタイプ間でその性質が大きく異なり，神経細胞との共培養では正反対の挙動を示すことがわかった。そこで，ミクログリアの特殊な性質の一つとして末梢血管に注入すると脳に特異的に集積することを利用して，酸化ストレスが遅延性の神経細胞死をひき起こすことが知られている一過性の脳虚血を起こした動物にミクログリアを注入したところ，神経保護的に作用することを見出した。したがって，ミクログリアの活性化や機能を調節することによって酸化ストレスによる脳の老化をコントロールできるかもしれない。

2. ミクログリアはマクロファージとは異なっている

これまでミクログリアの細胞起源は周産期に脳内に侵入した単球が特殊化して分化すると考えられてきた。しかし，マクロファージ欠損マウス脳に正常とほぼ同数のミクログリアが存在することや，ミクログリアが骨髄で造血が起こるより早い発生の段階から脳内に存在することが明らかとなり，ミクログリアは骨髄で分化した単球系細胞とは異なる細胞起源をもつと考えられ，したがって，ミクログリアはマクロファージとは異なった脳に特化した性質をもっていると考えられる。さらに，精製したミクログリアを血流中に注入すると脳に特異的に侵入できる性質があることが最近わかった。この性質を利用して精製ミクログリアに外来遺伝子を導入し，これを末梢血管投与して脳に目的遺伝子を発現させることができるようになった。また，GFP恒常的発現ミクログリアを導入した場

* Makoto SAWADA, M.D.: Professor, Institute for Comprehensive Medical Science, Fujita Health University, Toyoake.
(1)現　名古屋大学環境医学研究所脳生命科学)

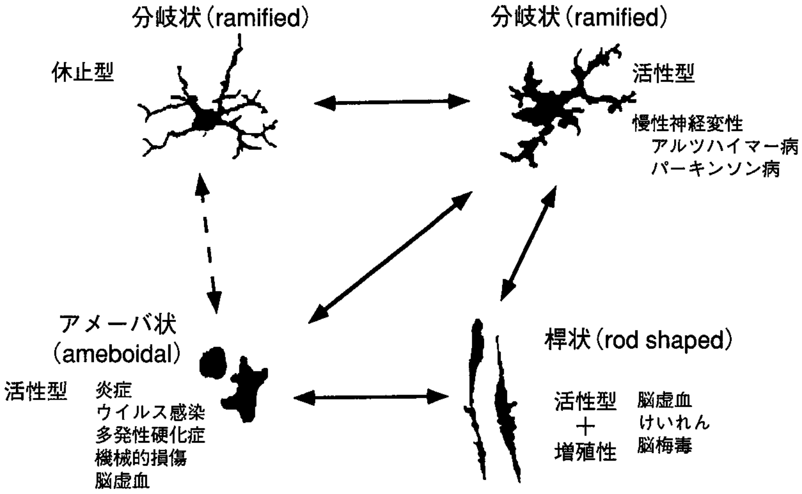


図１　ミクログリアの形態と関連する脳疾患

合，導入後数カ月にわたって脳内にGFP陽性ミクログリアが観察できることから，外来性ミクログリアの一部は脳に侵入後内在性ミクログリアと同様に脳に生着し続けることがわかった。

3．ミクログリアのサブタイプと脳内での役割

脳内でのミクログリアの役割は，神経細胞の変性に伴って活性化ミクログリアの集積や増殖が観察されることや，アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患でミクログリアが活性化していることなどから，変性した神経細胞に対する作用が中心的であると考えられてきた(図１)。実際に末梢血細胞が関与しない脳損傷を起こすと，多くのサイトカイン産生やiNOS発現を伴ったミクログリアの活性化と損傷部位への集積が観察される。われわれはこの時ミクログリアの活性化が２相性であることに着目し，ミクログリアの分画化を行って性質の異なったサブタイプを分離することに成功した。これらのサブタイプの培養下での性質は必ずしもneurotoxicではないことがわかってきた。特に脳の老化に深く関与すると考えられている活性酸素産生においてはサブタイプ間でその性質が大きく異なり，神経細胞との共培養では正反対の挙動を示すことがわかった(図２)。

4．ミクログリアの神経保護作用

そこでミクログリアが脳特異的に移入する性質を利用して一過性前脳虚血を起こしたスナネズミ血管にミクログリア導入を行い，遅延性神経細胞死がみられる海馬CA1領域の錐体細胞層に標識ミクログリアが集積することを見出した。この時，内在するミクログリアも海馬の広範囲にわたって集積活性化が観察できた。さらに，ミクログリアを脳内導入した場合や虚血再還流直後にミクログリアを注入した場合においては有意にCA1錐体細胞の神経細胞死が抑制されることがわかった。したがって，ミクログリアは神経変性に対してこれまでの考えとは反対に保護的に作用している可能性が考えられる。

5．結語―老年期痴呆の治療ターゲットとしての可能性

ミクログリアは脳のマクロファージと考えられており，脳の老化や変性疾患においてどちらかというと悪役としてみられてきた。しかし，実はマクロファージとは異なった脳に特化した性質をもっていることが明らかになりつつある。たとえばミクログリアが神経伝達に積極的に関わっており記憶や学習といった脳の高次機能にも関与している可能性や脳の形態形成にも関わっている可能性さえも示唆されている。し

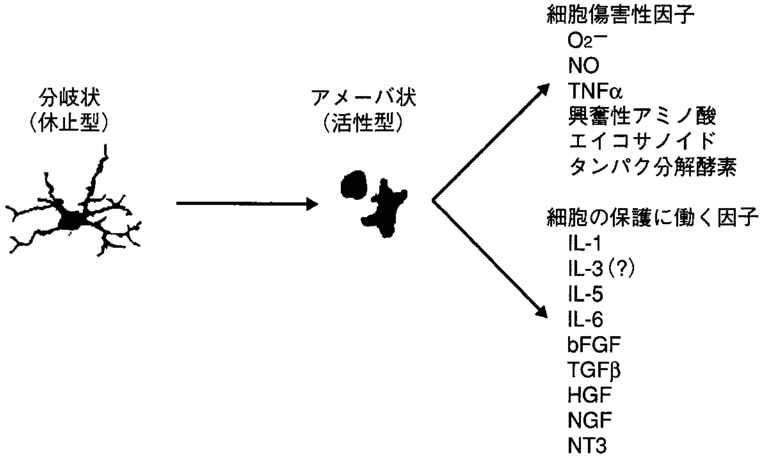


図2 活性化ミクログリアの二相性

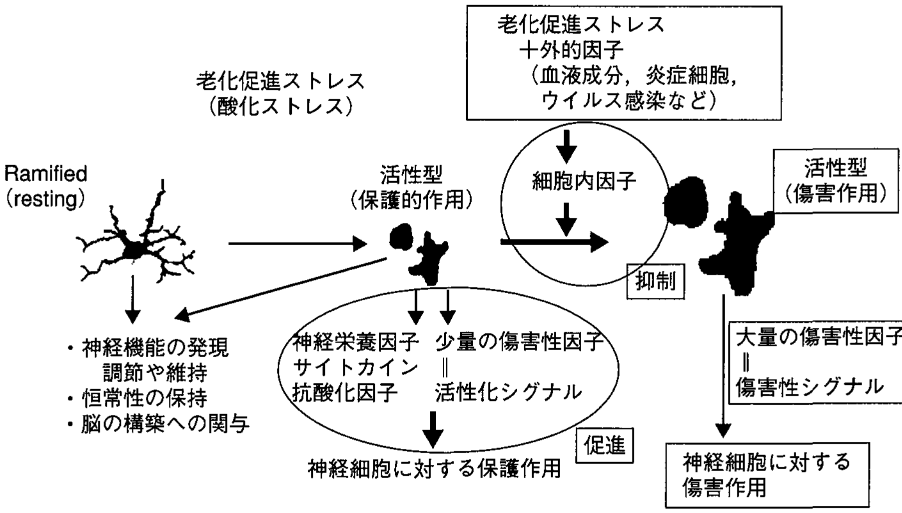


図3 ミクログリアの二段階活性化と毒性転換

たがって，ミクログリアはこれまで考えられてきたような単なる脳のなかの“掃除屋”ではなく，脳の状態を保持しその機能発現にまで関わる重要な役割をもった細胞であると考えられる。脳疾患における脳内免疫反応はミクログリアのもつ性質の一部がみえているにすぎないのであろう。ミクログリアの活性化や機能を調節することによって，酸化ストレスによる脳の老化をコントロールできるかもしれない(図3)。

参考文献

1) 澤田　誠：ミクログリアの新規な性質と脳での役割—ミクログリアは脳で何をしているか．細胞工学 18 : 550-558, 1999
2) 澤田　誠：ミクログリア細胞を用いた脳疾患の治療戦略．神経進歩 45 : 63-72, 2001
3) Sawada M, Imai F, Suzuki H, Hayakawa M, Kanno T, Nagatsu T : Brain-specific gene expression by immortalized microglial cell-mediated gene transfer in the mammalian brain. FEBS Lett 433 : 37-40, 1998
4) Imamura K, Sawada M, Ozaki N, Naito H, Iwata N, Ishihara R, Takeuchi T, Shibayama H : Activation mechanism of brain microglia in patients

with diffuse neurofibrillary tangles with calcification : a comparison with Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 15 : 45-50, 2001

5) Takeuchi A, Isobe K, Miyaishi O, Sawada M, Fan ZH, Nakashima I, Kiuchi K : Microglial NO induces delayed neuronal death following acute injury in the striatum. Eur J Neurosci 10 : 1613-1620, 1998

6) Suzuki H, Imai F, Kanno T, Sawada M : Preservation of neurotrophin expression in microglia that migrate into the gerbil's brain across the blood brain barrier. Neurosci Lett 312 : 95-98, 2001

7) Inoue H, Sawada M, Ryo A, Tanahashi H, Wakatsuki T, Hada A, Kondoh N, Nakagaki K, Takahashi K, Suzumura A, Yamamoto M, Tabira T : Serial analysis of gene expression in a microglial cell line. Glia 28 : 265-271, 1999

α-Synucleinと神経変性
—その細胞モデル構築の試み—

Characterization of a Cellular Model for Synucleinopathies

東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学分野
武　田　　篤*　松　崎　理　子*　長谷川隆文*
菊　池　昭　夫*1)　糸　山　泰　人*(教授)

1. はじめに

α-Synucleinは140アミノ酸からなる可溶性蛋白で主に細胞質に存在する。その生理的機能については不明の点が多いが，神経細胞，特にシナプス前終末に比較的多く局在し，神経可塑性に関係していると想定されている[1)]。これまでに2種類のアミノ酸置換を伴う変異，53番目のアラニン→スレオニン(A53T)と30番目のアラニン

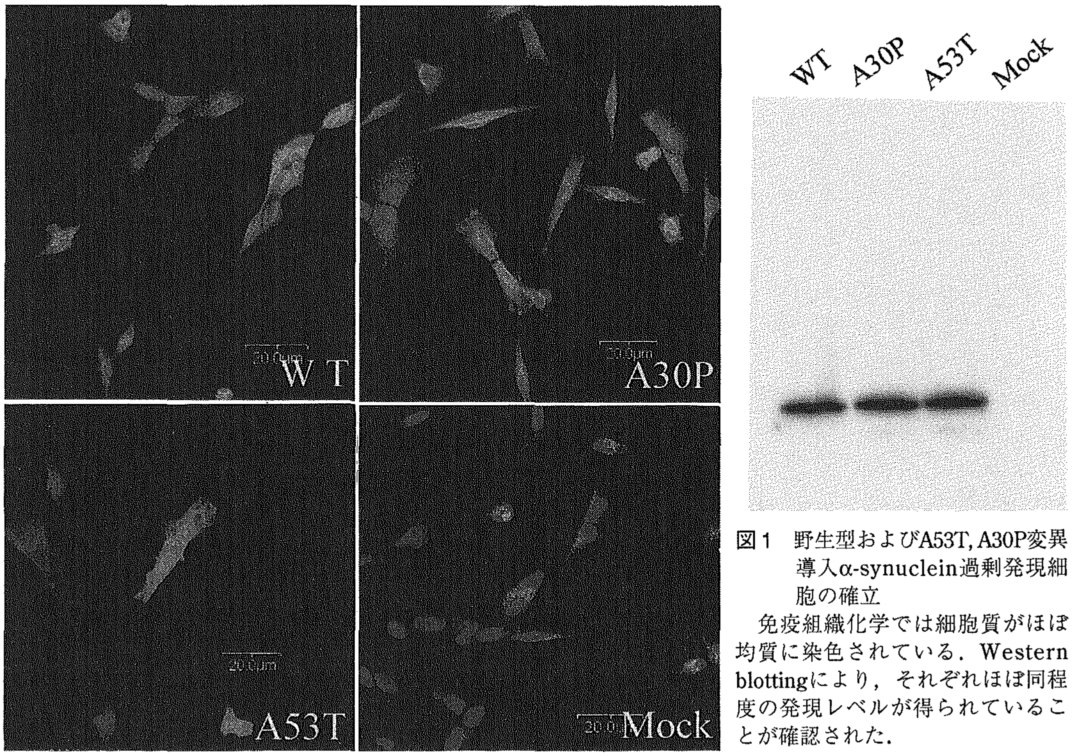


図1　野生型およびA53T, A30P変異導入α-synuclein過剰発現細胞の確立
免疫組織化学では細胞質がほぼ均質に染色されている．Western blottingにより，それぞれほぼ同程度の発現レベルが得られていることが確認された．

* Atsushi TAKEDA, M.D., Michiko MATSUZAKI, M.D., Takafumi HASEGAWA, M.D., Akio KIKUCHI, M.D. & Yasuto ITOYAMA, M.D. (Professor): Division of Neurology, Department of Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai. (1)現　国立病院機構宮城病院)

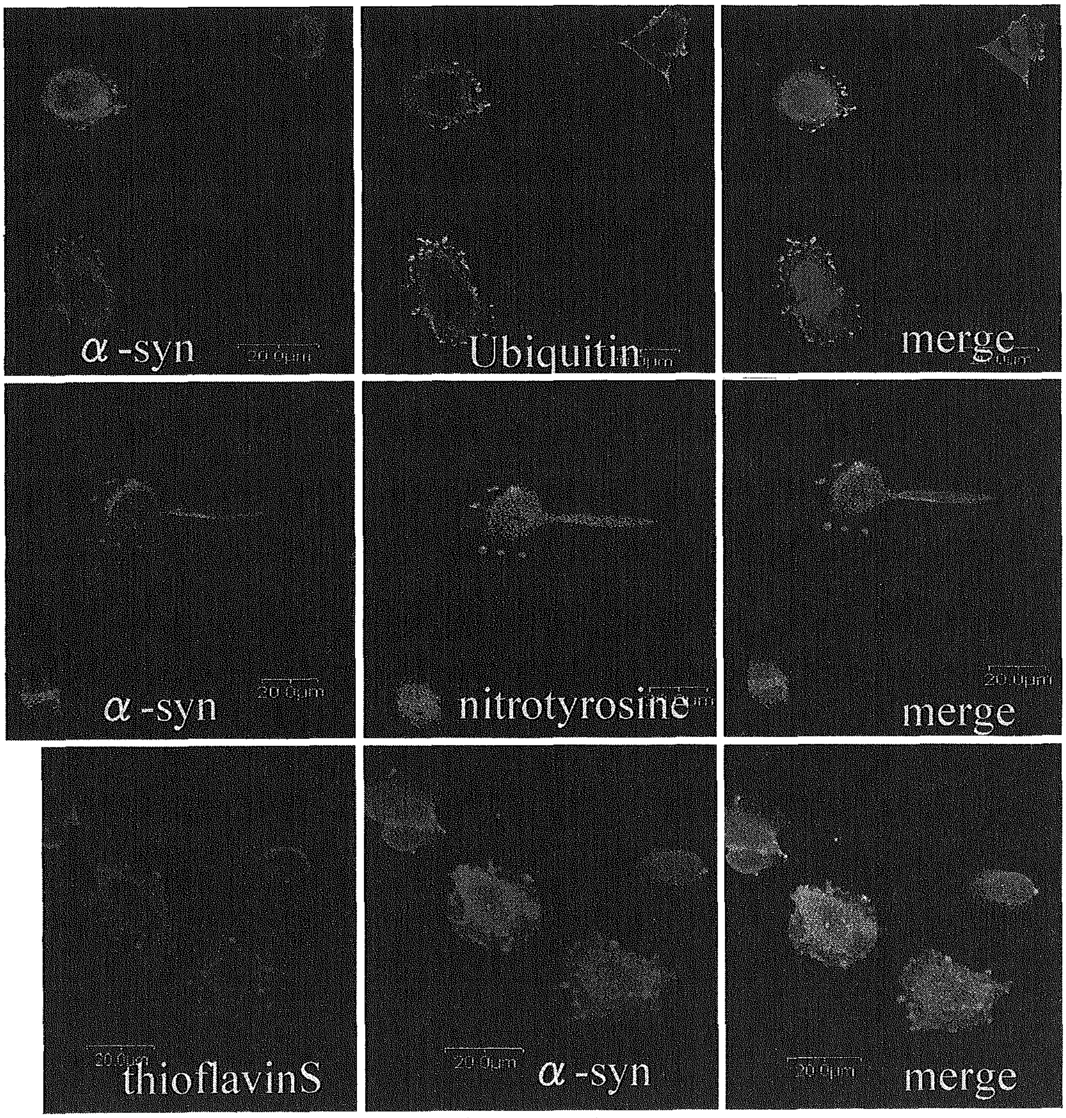


図２　凝集α-synuclein修飾の検討
凝集α-synucleinはニトロチロシン，ユビキチン，thioflavin S 染色陽性であった．

→プロリン(A30P)が家族性パーキンソン病(PARK1)において同定されている[1)]。剖検例の検討から，PARK1ではLewy小体を伴う黒質変性が生じることが判明しており，パーキンソン病の大部分を占める特発性パーキンソン病の病態にもα-synucleinが深くかかわっていることが示唆される[2)]。実際，α-synuclein はLewy小体の主要構成蛋白であるのみならず，多系統萎縮症のpathological hallmarkであるGlial cytoplasmic inclusions(GCI)の構成蛋白であることも判明している[3)]。こうした病態下のα-synucleinは，ユビキチン化，リン酸化，ニトロ化などのさまざまな修飾を受け，特有の高次構造をとって凝集体を形成すると考えられている。すなわちα-synucleinは，本来特定の高次構造をもたないnatively unfolded proteinとして細胞内に存在すると考えられているが，これらの病態下ではβシート構造をもった折りたたみ構造(β-pleated sheets)に変化し，multimerとして存在している。こうしたα-synuclein代謝過程の変化はパーキンソン

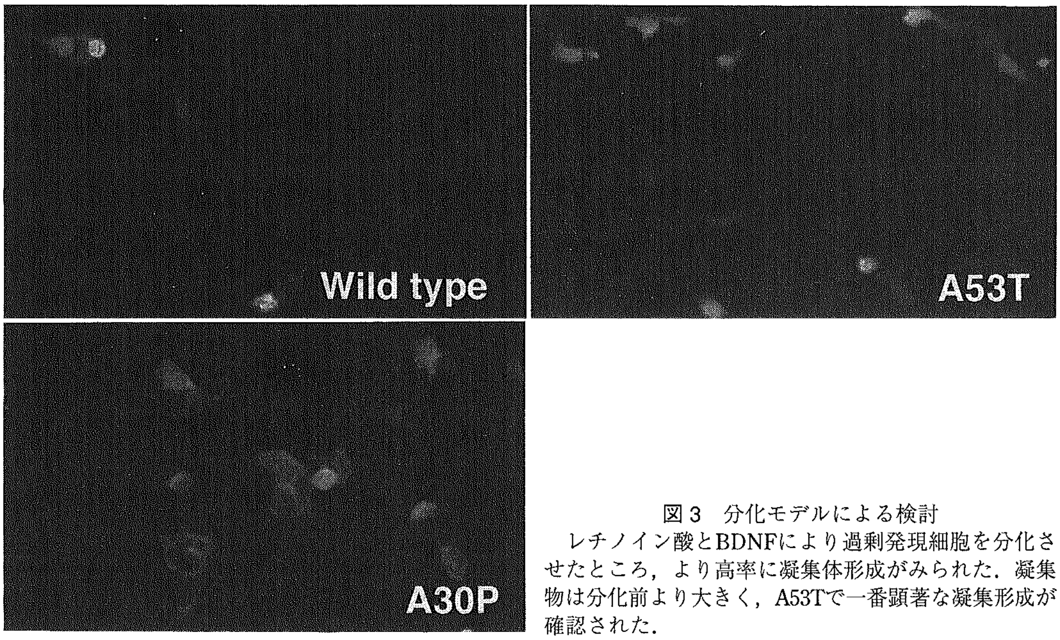


図 3　分化モデルによる検討
レチノイン酸とBDNFにより過剰発現細胞を分化させたところ，より高率に凝集体形成がみられた．凝集物は分化前より大きく，A53Tで一番顕著な凝集形成が確認された．

病，Lewy小体を伴う痴呆，多系統萎縮症などのいわゆるsynucleinopathyにおける神経変性機序の根幹をなすと考えられる。われわれは細胞内にα-synucleinを過剰発現させ種々の環境に曝露することにより，synucleinopathyの細胞病態モデル構築を試みた。

2. 方　法

SH-SY5Y細胞にpCEP4発現ベクターを用いてヒトα-synucleinを過剰発現させた。A53TとA30P変異をもつ発現系も同時に構築した。確立した細胞(図 1)を鉄，NO donor (SIN1やPAPA/NO)やミトコンドリア酵素阻害剤(rotenone)などの酸化的ストレス誘発剤に曝露し，抗α-synuclein抗体を用いて凝集物形成の程度を検討した。分化誘導モデルにおいてはさらに過剰発現細胞をレチノイン酸とBDNF存在下に神経様細胞に分化させ，同様の検討を行った。

3. 結　果

鉄の曝露によりもっとも高率にα-synuclein凝集物の形成がみられた。また，A53T変異を導入した発現系では，野生型やA30P変異よりも有意に多くの細胞内凝集形成が認められた。共焦点レーザー光顕微鏡を用いた検討から，凝集α-synucleinはニトロチロシン化されており，ユビキチン陽性，thioflavin S 染色陽性であった(図 2)。また，凝集部にはmolecular chaperoneとして知られるαB-crystallineやHSP27が共在していた。分化細胞モデルではより大きな凝集物が細胞内に 1～2 個観察された(図 3)。凝集物の性状は通常の過剰発現系での結果と相違なかった。いずれの細胞モデルとも，α-synuclein凝集体はMTOC(microtubule organizing center)のマーカーであるγ-tubulin陽性であった(図 4)。

4. 考　察

酸化的ストレスは種々の神経変性疾患において重要な役割を担っていると考えられる[4)5)]。実際パーキンソン病でも全身的な酸化的ストレスの増大が示唆されており[6)]，病変部の神経細胞は常に酸化的ストレスにさらされていると想定される。本細胞モデルにおけるα-synuclein凝集物は，Lewy小体やGCIと組織化学的性状がよく類似しており，実際のsynucleinopathyにおける細胞内封入体形成機序とある程度共通の病態基盤をもつものと推定できる。α-Synuclein凝集体がγ-tubulin陽性だったことは，凝集形成にあたっ

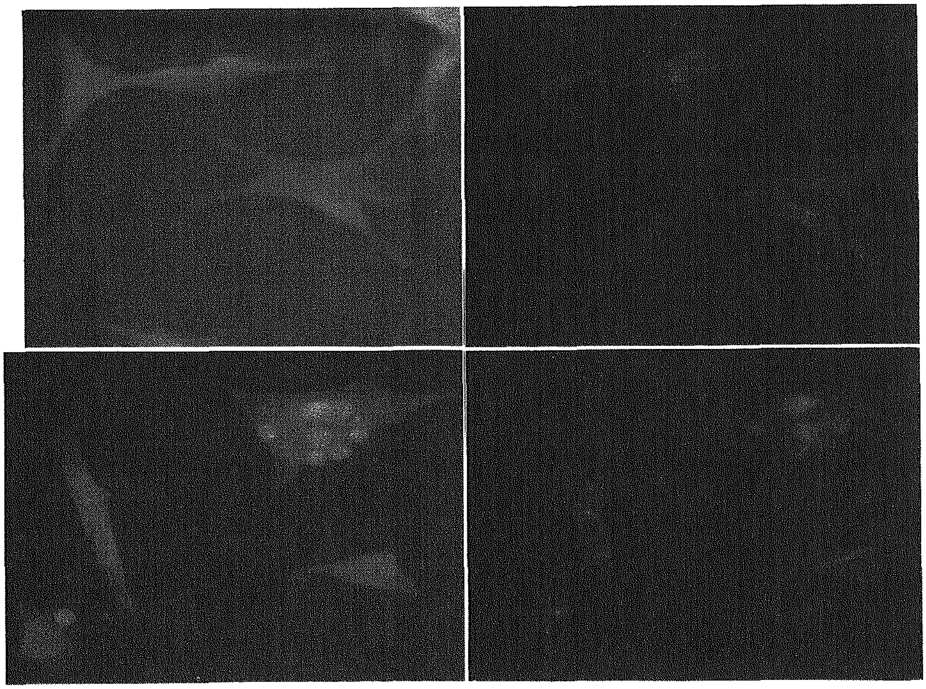


図4　細胞内微小管輸送との関連
蛋白凝集物はγ-tubulin陽性であった．

て微小管輸送によるaggresome形成機序[7]が関与することを強く示唆する。Aggresomeは細胞内での変異蛋白処理系の一つであり，cytoprotectiveな反応と考えられる[7]。このことはα-synuclein凝集体形成そのものは変性蛋白処理の結果としての細胞防御反応であることを示唆する。実際，最近の複数の報告は凝集体(fibril集合体)形成に至る前のprotofibrilが主要な細胞毒性を担っていることを示唆している[8)-11)]。Lewy小体やGCIは，実は生き残ることのできた細胞のhallmarkなのかもしれない。

5. まとめ

本細胞モデルはsynucleinopathyの病態を反映していると考えられ，その病態の理解のみならず，根源的な治療薬の開発においても有用であると考えられる。

文　献

1) Murray IVJ, Lee VMY, Trojanowski JQ : Synucleinopathies : a pathological and molecular review. Clinical Neuroscience Research 1 : 445-455, 2001
2) Kimpara T, Takeda A, Okita N, et al : The familial Parkinsonism locus on chromosome 4 and idiopathic Parkinson's disease in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry 64 : 416-417, 1998
3) Giasson BI, Duda JE, Murray IV, et al : Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitration in synucleinopathy lesions. Science 290 : 985-989, 2000
4) 武田　篤，菊池昭夫，布村明彦：酸化的ストレスと神経変性：特集 神経疾患の分子医学/神経細胞死の基礎．医学のあゆみ 198 : 349-352, 2001
5) Takeda A, Smith MA, Avila J, et al : In Alzheimer disease, heme oxygenase is coincident with Alz50, an epitope of tau induced by 4-hydroxy-2-nonenal modification. J Neurochem 75 : 1234-1241, 2000

6) Kikuchi A, Takeda A, Onodera H, et al : Systemic increase of oxidative nucleic acid damage in Parkinson's disease and multiple system atrophy. Neurobiol Dis 9 : 244-248, 2002
7) Johnston JA, Ward CL, Kopito RR : Aggresomes : a cellular response to misfolded proteins. J Cell Biol 143 : 1883-1898, 1998
8) Uversky VN, Li J, Fink AL : Evidence for a partially folded intermediate in alpha-synuclein fibril formation. J Biol Chem 276 : 10737-10744, 2001
9) Conway KA, Rochet JC, Bieganski RM, et al : Kinetic stabilization of the alpha-synuclein protofibril by a dopamine-alpha-synuclein adduct. Science 294 : 1346-1349, 2001
10) Auluck PK, Chan HY, Trojanowski JQ, et al : Chaperone suppression of alpha-synuclein toxicity in a Drosophila model for Parkinson's disease. Science 295 : 865-868, 2002
11) Lashuel HA, Hartley D, Petre BM, et al : Neurodegenerative disease : Amyloid pores from pathogenic mutations. Nature 418 : 291, 2002

アルツハイマー病
原因遺伝子発現下の
神経細胞死と生存

Neuronal Cell Death and Survival under the Expression of Alzheimer's Disease Genes

慶應義塾大学医学部薬理学教室／教授
西　本　征　央*

1. はじめに

アルツハイマー病(AD)は世界でもっとも高頻度に発生する神経変性疾患であり，進行性の痴呆症と認知障害，および，広範な神経細胞死による大脳萎縮を主徴とする。ADには，99%以上を占める孤発性ADと，遺伝子変異が原因となる家族性AD(FAD)がある。FADの遺伝子変異が惹起する原因病態は解明されておらず，事情は孤発性ADでも同様であり，Aβ前駆体APPからのAβの切り出しが亢進していること以外手掛かりのない状況が続いてきた。その結果，現在まで，ADに対する根治薬や根治療法は見い出されていない。ADは，病理学的には，脳にAβを主体とする老人斑や，神経原線維変化が観察されるが，中心的臨床病態は神経細胞死である。私達はこの神経細胞死に注目し，神経細胞死の分子機構を解明し，それを抑制する分子や化合物を同定することがAD根治への道と考えた。私達は以前から，FAD遺伝子を神経細胞株に導入することにより細胞死がひき起こされる事実を見い出していたので，FAD遺伝子発現による神経細胞死の分子機構を解析し，抑制因子を明らかにすることを目的として研究を始めた。

2. FAD原因遺伝子が誘導する神経細胞死の分子機構

主要なFAD原因遺伝子である，V642I-APP, K595N/M596L-APP(NL-APP)，M146L PS1, N141I-PS2らの発現による神経ハイブリッド細胞であるF11細胞の細胞死に対して，正確に発現量を制御できるシステムを作成し，各遺伝子の低発現(内因性counterpartの発現量に匹敵する発現)，高発現(内因性counterpatの発現量の3倍以上の発現)での細胞死と細胞死機構の解析を実施した[1)-3)]。その時点で，V642I-APPとN141I-PS2は神経細胞死が誘導されることはすでに見い出されていたが，NL-APPとM146L PS1の細胞死誘導は未知であった。結果，まず第1に，これらすべてのFAD遺伝子は，神経細胞死を低発現から誘導することが明らかとなった。第2に，V642I-APP, NL-APP, N141I-PS2は，低発現でGoとNADPH oxidaseを介するアポトーシスを誘導する。一方，低発現M146L PS1は，未知の百日咳毒素PTX標的分子とNOSを介する非アポ

* Ikuo NISHIMOTO, M.D.: Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Keio University, Tokyo.

トーシスを誘導する。第3に，各FAD遺伝子に対応する野生型遺伝子は，APP, PS1, PS2のいずれも細胞死は誘導できるが，高発現が必要である。高発現では，いずれも，アンチオキシダント抵抗性の非アポトーシスを誘導する。第4に，高発現では各FAD遺伝子産物は，各々が野生型コンストラクトとして有する細胞毒性に加えて，固有の細胞死機構を活性化する。たとえば，V642I-APPは，低発現と同様に，NADPH oxidaseを介するアポトーシスを誘導するが，NL-APPは低発現との細胞毒性とは異なり，野生型APPがもつアンチオキシダント抵抗性の非アポトーシス型細胞死を増強する。N141I-PS2は，高発現ではxanthine oxidaseを介する非アポトーシスを誘導し，M146L-PS1は高発現でも低発現と同じNOSを介する非アポトーシスを誘導する。結局，一つのFAD遺伝子が活性化する神経細胞死機構は発現レベルによって異なることと，異なるFAD遺伝子が活性化する神経細胞死機構は全体として異なっていることが，きわめて重要な知見として見い出された。これが示唆する内容は重大である。たとえば，カスペース阻害剤にしても，抗酸化剤にしても，仮に，FAD遺伝子の活性化する一つの細胞死機構を阻害することができても，FAD遺伝子が活性化する他の細胞死機構を抑制できない。結果的に，最終的な細胞死は，阻害剤存在下でも誘導されてしまうと考えられる。このため，ある特定の細胞死機構に特異的な阻害剤を基に開発した治療薬は，広くADはいうに及ばず，原因遺伝子の明確なFADに対象を特定しても，有効に最終的な神経細胞死を阻止し根治的治療薬となる可能性が高いと見積もることができない。

3. 新規抗AD分子ヒューマンHNの同定

そこで私達は，細胞死の分子機構を離れて，まったく異なる発想から，疾患特異的デストラップスクリーニング法という独創的な方法を構築した。この方法の詳細は他の総説に譲るとして，私達は，この方法を用いて，世界で初めて，既知のすべての種類のFAD遺伝子とAβが誘導する神経細胞死を抑制できる短鎖ペプチドHNを同定した[4]。HNは分泌蛋白で，細胞内で合成された後，細胞外へ分泌される。しかも，HNが作用を発揮するには，細胞外に分泌されなければならない。HNの機能は一次構造に厳密に依存し，たとえば，第8 CysをAlaに置換すると神経細胞保護作用は完全に失なわれる。なかでも，HNの第14SerをGlyに置換すると，その活性が約1,000倍上昇し，低nMで完全な細胞死抑制活性を発揮する事実は，HN誘導体の臨床応用の可能性を示している。さらに，HNGの第4 Argと第6 PheをAlaに置換した誘導体AGA-HNGは，100 pM前後で完全な細胞死抑制作用を発揮する[5]。これは，AGA-HNGが，細胞死誘導に用いられたAβの濃度に対して十万分の一以下の濃度で有効であることを意味している。最近，HNが神経栄養因子除去による神経細胞死にも有効であることも報告された[6]。

HNの発揮する神経細胞保護作用がどのような分子機構を使って発揮されるかは今後明らかにされなければならないが，①神経細胞表面にHN特異的な高親和性結合部位が存在すること[4]，②HNの構造機能相関が，すべてのFAD遺伝子とAβについて，ほぼ同一であること[5]，③HNの細胞死抑制作用が，genisteinで阻害されて，wortomanninやPD98590で抑制されない[4]などの理由で，HNはなんらかのチロシンキナーゼにリンクした受容体に結合することにより作用を発揮するが，HN受容体は典型的な受容体チロシンキナーゼとは異なると考えられる。HNは，Aβ産生機構には影響せずに神経細胞死を防ぐ[7]。また，μM以下の濃度ではHNやHNGはAβ凝集に影響を与えない[5]。したがって，HN誘導体は，Aβ産生阻害剤やAβワクチンを用いた抗Aβ療法とまったく異なる作用標的をもつため，これらの療法と安全で有効な併用が可能であると期待される。

HNの特異抗体を作成し，生体でのHN産生を検討した結果，HNペプチドは，3週齢のマウスの大腸と睾丸に，ヒトAD患者の後頭葉の神経細胞，海馬のグリア細胞に発現していることが明らかとなった[8]。12週齢のマウスでは睾丸のみに発現しているため，HNは年齢依存性発現調節

を受けると考えられる[8)]。

4. おわりに

異なるFAD遺伝子が異なる分子機構で神経細胞死を誘導することができるという知見はまったく予想を越えたものであった。そこで，戦略を変更して同定したHNは，細胞死機構に縛られない有効性を発揮するという，やはり予想を越えた分子であった。これは一重に同定戦略の功績であると考えられる。HNは細胞外から作用し，その有効な神経細胞死は，これまで調べた限りではすべてADに関連しており，他の神経変性疾患の原因遺伝子による神経細胞死には無効である。また，HNは基礎レベルで誘導される細胞死には影響を与えない。これらの特徴は，HNをAD治療薬として発展させる上できわめて有利な要素であると考えられる。HNの*in vivo*の作用を示す初の検討として，Mamiyaらにより，マウスにおいて，HNGが，スコポラミンで誘導した健忘症を抑制することが報告されている[9)]。

各種FAD遺伝子のみならず，Aβ，抗APP抗体により誘導される神経細胞死をも抑制するHNとHN誘導体は，AD全体の99％以上を占める原因不明の孤発性ADに対しても根治的な作用を発揮することが期待される。それゆえ，1日も早くAD治療薬としての開発の可能性が検討されなければならない。

文　献

1) Hashimoto Y, Niikura T, Ito Y, et al : Multiple mechanisms underlie neurotoxicity by different types of Alzheimer's disease mutations of amyloid precursor protein. J Biol Chem 275 : 34541-34551, 2000
2) Hashimoto Y, Niikura T, Ito Y, et al : Neurotoxic mechanisms by Alzheimer's disease-linked N141I mutant presenilin 2. J Pharmacol Exp Ther 300 : 736-745, 2002
3) Hashimoto Y, Ito Y, Arakawa E, et al : Neurotoxic mechanisms by Alzheimer's disease-linked mutant M146L presenilin 1. J Neurochem 80 : 426-437, 2002
4) Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, et al : A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and Aβ. Proc Natl Acad Sci USA 98 : 6336-6341, 2001
5) Hashimoto Y, Niikura T, Ito Y, et al : Detailed characterization of neuroprotection by a rescue factor humanin against various Alzheimer's disease-relevant insults. J Neurosci 21 : 9235-9245, 2001
6) Kariya S, Takahashi N, Ooba N, et al : Humanin inhibits cell death of serum-deprived PC12h cells. Neuroreport 13 : 903-907, 2002
7) Hashimoto Y, Ito Y, Niikura T, et al : Mechanisms of neuroprotection by a novel rescue factor humanin from Swedish mutant amyloid precursor protein. Biochem Biophys Res Commun 283 : 460-468, 2001
8) Tajima H, Niikura T, Hashimoto Y, et al : Evidence for *in vivo* production of humanin peptide, a neuroprotective factor against Alzheimer's disease-relevant insults. Neurosci Lett 324 : 227-231, 2002
9) Mamiya T, Ukai M : [Gly(14)]-Humanin improved the learning and memory impairment induced by scopolamine *in vivo*. Br J Pharmacol 13 : 1597-1599, 2001

第14回北海道老年期痴呆研究会

The 14th Annual Meeting of the Hokkaido
Research Group on Senile Dementia

老年期痴呆研究会誌－北海道－ Vol.14 2007

□プログラム□

第14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13年11月17日（土）　午後１時20分～午後６時10分
会　場　北海道大学学術交流会館　１階　小講堂

レビー小体型痴呆の臨床と病理
—典型例と非典型例—

Clinico-pathological Features of Dementia with Lewy Bodies
—Typical Case and Atypical Case—

北海道大学大学院医学研究科分子細胞病理
山　本　　　晋*1)

1. は じ め に

レビー小体型痴呆(DLB)はもっとも頻度の高い非アルツハイマー型変性痴呆であるといわれている。近年臨床的に診断される症例が増えているが，実際に病理学的に検索されることは少なく，さらに一般病理医にはあまりなじみのない疾患だけに必ずしも正しく病理診断されているわけではない。したがって，DLBと確定診断された症例は少数にとどまっている。

一方，1995年のレビー小体関連疾患の国際ワークショップでDLBの臨床病理学的診断基準[1]が作成され，このなかでDLBは新皮質型，辺縁型，脳幹型の3亜型に分類された。しかし，DLBのガイドラインの臨床診断基準案では，亜型によって信頼度に差があり，臨床的にDLBと確実に診断できたのは新皮質型(通常型)であり，臨床上DLBとは診断できなかった亜型も存在した[2]という。すなわちDLBは，亜型によっては別の臨床診断であってもDLBの可能性があるということを示唆している。

今回，実際に臨床と病理の両方を経験した2例のDLBを提示する。2例とも病理学的にはDLBと確認されたが，臨床診断は，1例はDLB，もう1例は傍腫瘍症候群疑いであり，今回のテーマであるDLBとは診断されていなかったが，ここでは便宜上前者を典型例，後者を非典型例と呼ぶことにした。なお後者は第41回日本神経病理学会で発表した。

2. 症　　例

a. 典 型 例

臨床経過：死亡時73歳，男性。家族歴・既往歴はとくになし。68歳徘徊，不眠。70歳から記憶障害，理解・判断の低下，物盗られ妄想，被害妄想が出現。以後，せん妄，幻視，興奮を繰り返した。71歳時，繰り返すせん妄により入院。薬物療法などによりせん妄は改善したが，抗精神病薬には明らかな過敏性を示した。知能低下は進行，MMSEは5点以下となった。72歳でパーキンソン症状が加わり，転倒を繰り返した。73歳時肺炎により死亡。全経過5年。臨床診断はレビー小体型痴呆。

病理所見：脳重量は1,450g。レビー小体を脳幹部では黒質，青斑核，迷走神経背側核に，大

* Shin YAMAMOTO, M.D.: Laboratory of Molecular and Cellular Pathology, Hokkaido University, School of Medicine, Sapporo. (1)現　市立札幌病院静療院精神神経科／副医長)

脳では側頭葉，帯状回＞頭頂葉，前頭葉，後頭葉の皮質に広範に認めた。海綿状態が海馬傍回＞側頭葉，帯状回，頭頂葉の皮質にみられた。黒質に明らかな局所的神経細胞脱落およびグリオーシスを認めた。海馬，海馬傍回には年齢相応の老人斑とごく少数の神経原線維変化がみられた。病理診断はレビー小体型痴呆（新皮質型）。

b. 非典型例

臨床経過：死亡時84歳，男性。家族歴・既往歴はとくになし。78歳心気状態。80歳から痴呆症状が出現。妄想，性格変化，自発性低下，知能低下が進行。間欠的に意識障害もみられた。81歳入院。入院直後からせん妄状態が出現。症状は動揺性，日較差や日内変動は顕著であった。薬物療法は効果がなかった。明らかなParkinson症状はみられなかった。寝たきり状態にはならなかったが，同様の状態は死亡まで3年以上遷延した。入院時検査で右肺下葉に直径2 cmの肺癌を指摘されたが，年齢と精神症状のため治療適応にはならなかった。肺癌は局所で増大したが，明らかな転移は認めなかった。頭部MRI上は軽度の大脳萎縮，脳血流SPECT上は左頭頂葉の血流低下を認めた。血清抗Hu抗体，抗Yo抗体は陰性，血液生化学検査上は意識障害の原因となる異常所見はみられなかった。84歳肺炎により死亡。全経過6年。臨床診断は傍腫瘍性症候群疑い。

病理所見：肺癌は中分化型扁平上皮癌，転移を認めなかった。大脳は重量1,240g，辺縁系脳炎の所見は認めず，老人斑・神経原線維変化は海馬や海馬傍回に限局し年齢相応であった。レビー小体を脳幹部では黒質，橋被蓋部，迷走神経背側核に，大脳では帯状回＞頭頂葉，側頭葉＞前頭葉の皮質に少数認めた。レビー小体関連神経突起をαシヌクレイン，ユビキチン免疫染色によりCA2に認めた。著明な海綿状態が側頭葉皮質にみられたが，プリオン免疫染色は陰性であった。橋被蓋部に明らかな局所的神経細胞脱落およびグリオーシスを認めた。病理診断はレビー小体型痴呆（辺縁型）。

3. 考　察

今回報告した非典型例は，痴呆の進行が比較的急速であったこと，せん妄が長期に遷延したこと，肺癌を合併していたことから，傍腫瘍性症候群，とくに辺縁系脳炎の存在を疑った。さらにパーキンソン症状を欠いていたこと，明らかな幻視がなかったこと，抗精神病薬には過敏性を示さなかったことから，DLBの可能性を考えられなかった。同様の経過をとる痴呆例には今後DLBの可能性も考慮すべきであると考える。

典型例と非典型例の臨床像の違いを説明しうる病理学的所見に関する検討を行った。遷延するせん妄を呈した非典型例は，典型例と比較すると，橋被蓋部（網様体）において，神経細胞脱落，グリオーシスがやや目立つ傾向にあった。現時点ではサンプリングとコントロールが不十分であるが，これらの所見が臨床像の違いを説明しうるか否かについては，今後同様の症例の検討を重ね，定量性を評価して検証していく必要がある。

4. 結　語

対照的な2例のレビー小体型痴呆を提示した。限局性の神経細胞脱落とグリオーシスの量的な差が臨床像の違いを一部説明しうるものであることを言及した。

参考文献

1) MaKeith 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
2) 井関栄三，丸井和美，小阪憲司：レビー小体型痴呆の病理診断学的研究－新たな臨床病理学的亜型分類の提唱－．神経進歩 44 : 835-841, 2000

特異な臨床病像を呈した Gerstmann-Sträussler-Scheinker病の１例

A Case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker Disease with a CJD Phenotype

北海道大学医学部附属病院精神科神経科
高橋義人[*1)]　三枝英之[*2)]
森　清[*1)]　小山　司[*](教授)
同　核医学診療科
志賀　哲[**3)]　玉木長良[**](教授)
国立感染症研究所感染病理部
高橋秀宗[***](室長)

1．はじめに

Creutzfeldt-Jakob病(以下CJD)に代表されるヒトのプリオン病は，患者の中枢神経組織やリンパ組織に病原性プリオン蛋白が沈着する，致死性の神経変性疾患である。患者の脳組織には海綿状変性が観察され，患者脳組織乳剤を接種された実験動物が同様な疾患を発症することから，伝達性海綿状脳症と総称されており，近年は牛海綿状脳症(BSE)の関連で注目を浴びている[1)]。

本邦では年間110例前後のプリオン病患者の発生がみられるが，その80～90％は感染経路や感染時期が不明な特発性CJDであり，一方，10～15％が家族性プリオン病である。家族性プリオン病は，遺伝性疾患であると同時に他のプリオン病と同様に伝達性海綿状脳症としての性格を有しており，患者のプリオン蛋白遺伝子には，アミノ酸置換を伴う点変異や挿入変異が認められる。1936年にGerstmann，Sträussler，Scheinkerが認知症に伴う進行性の家族性小脳性運動失調症で脳にアミロイド斑がみられた症例を報告したが，これが今日，Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)と呼ばれる疾患である。プリオン蛋白は20番染色体短腕上の遺伝

* Yoshito TAKAHASHI, M.D., Hideyuki MIEDA, M.D., Kiyoshi MORI, M.D. & Tsukasa KOYAMA, M.D. (Professor): Department of Psychiatry and Neurology, Hokkaido University, School of Medicine, Sapporo. ([1)]現　市立札幌病院静療院，[2)]現　石金病院)
** Toru SHIGA, M.D. & Nagara TAMAKI, M.D. (Professor): Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University, School of Medicine, Sapporo. ([3)]現　函館五稜郭病院PETセンター)
*** Hidehiro TAKAHASHI, M.D. (Director): Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo.

子によってコードされる蛋白質であるが，定型的なGSSの場合，このプリオン蛋白遺伝子のコドン102番のプロリンからロイシンへのアミノ酸置換(P102L)が認められることが明らかとなっている[1)2)]。

CJDとGSSは臨床病像，経過，病理所見ともに異なっている。家族性CJDも存在するが，大部分は孤発例である。GSSの遺伝形式は常染色体優性遺伝であることがわかっている。臨床病像としては，GSSの典型例では，50歳代で発症し，下肢の疼痛・知覚障害や歩行時のふらつきを主訴とする小脳症状で初発する。1～数年遅れて認知症が生じ，その後，四肢失調，構音障害，眼振などの小脳症状と認知症症状が緩徐に進行する。病的反射陽性，腱反射の減弱を伴うこともある。罹病期間は約2～10年であり，末期には無動無言状態，寝たきりとなって感染症などで死亡する。CJDと異なり，ミオクローヌスの出現は半数以下であり，周期性同期性放電(PSD)がみられるのは稀である。画像所見としては，CJDのような著しい萎縮を呈することは少なく，小脳・大脳に軽度の萎縮を認めるのみのことが多い[1)2)]。

今回，GSSでありながらまるでCJD様の急峻な病状の進展がみられた症例を経験したため，その経過を報告し原因について若干の考察を試みる。

2. 症　例

患者：58歳，男性。

主訴：物忘れ。

既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：長年タクシー運転手を続けていた。仕事は精力的にこなし，これまでとくに問題なく過ごしてきた。家族には気づかれていなかったが，職場では受診前年の秋頃から物忘れや場違いな応答を指摘されていた。翌受診年3月某日に，営業車を運転中に左眼から涙が流れるのに気づいた。さらに同日，客を降ろした後もその目的地周辺をぐるぐると何回も回るという行動も自覚していた。翌日，左顔面が歪んでいるのに気づき，北海道大学医学部附属病院(以下当院)耳鼻咽喉科を受診し，唾液中のDNA-PCR検査においてvaricella zoster virus(水痘-帯状疱診ウイルス：VZV)陽性の所見が得られ，左末梢性顔面神経麻痺(zoster sine herpete)と診断された。アシクロビルとプレドニゾロンを十分量投与され，この時点で発熱，頭痛，悪心，嘔吐などの感染および髄膜刺激症状は認められなかった。左顔面神経麻痺の症状は若干改善されたが，4月末頃から食事したことを記憶していないという記銘力障害，会話中やテレビを見ながらもうとうとするなどの傾眠傾向が増悪してきたため，5月1日に当科外来を受診した。

当科初診時，診察には協力的であるが，注意力は低下していて聞き返しが多く，日時・場所に対する見当識障害が認められた。計算・数唱の誤りや保続傾向があり，長谷川式簡易知能スケールでは10点であった。5月23日に当科に入院となり，ヘルペス脳炎および帯状疱診脳炎による意識障害を疑って，引き続きアシクロビル，ビダラビンなどの抗ウイルス剤を投与したがまったく効果なく，急激に記銘力障害が進行，さらに易刺激性の増強とともに精神運動興奮を呈するようになった。しかし，6月にはいると，むしろ茫乎として活動性が低下し，自分の名前が言えなくなってきた。入院23日目に右下肢にミオクローヌスが初発，徐々に四肢に拡がり，随意運動が困難となった。入院3カ月目頃からは疎通性も悪化，刺激に対して顔を向けたり処置を嫌がったりする程度の反応しかみられなくなり，ほとんど呻吟のみがみられるようになって，完全な無動無言状態に移行，除皮質肢位を呈するようになった。

以上の経過からプリオン病を想定，家族に問い直したところ，これまで語られなかった濃厚な家族歴が初めて明らかとなり，プリオン蛋白遺伝子のシークエンス検索を国立感染症研究所に依頼して行った。そこで，コドン102のプロリンからロイシンへのアミノ酸置換が明らかとなり，Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(probable)と診断された。

家族歴：同胞10名の第8子で次男。母親の死因は不明であるが，数10年にわたり，下肢の疼

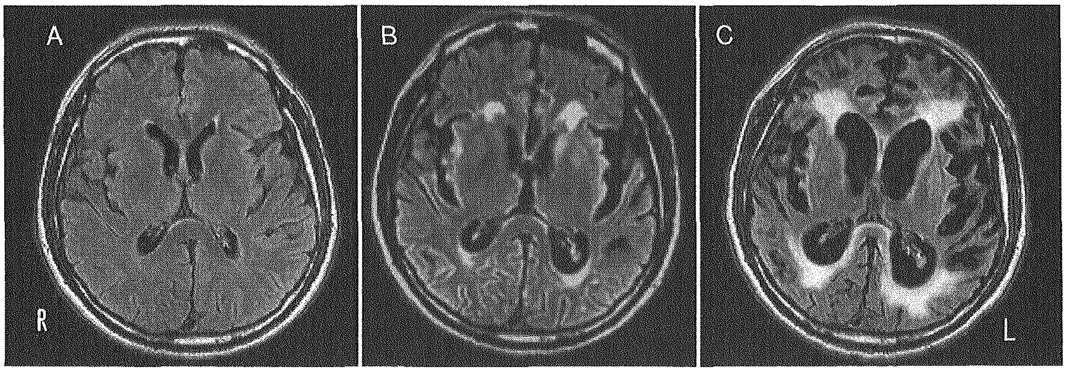


図１　MRI FLAIR像
Ａ：入院時，Ｂ：入院５カ月目，Ｃ：入院９カ月目．

痛を訴えていたことがわかっている。67歳で死亡した３女は63歳頃から歩行障害で発症，剖検時に診断確定できなかったが，その後の検査でP102L変異が検出されている。兄は61歳時に歩行障害で発症，「脊髄小脳変性症」と言われている。弟は現在健康であるが，その娘が22歳時に突然下肢の疼痛のために起立不能となり，「脊髄小脳変性症」と診断された後，遺伝子検索でP102Lが明らかとなっている。末子の妹は45歳頃から下肢の疼痛のために車いすを使用，一時「脊髄小脳変性症」と言われていたが，その後の遺伝子検索でP102Lが明らかとなった。このように，同様の遺伝子異常を呈する者が同胞内に少なくとも４例存在しているが，本症例を除く３例は，いずれも歩行障害で発症し，しかも病状の進展は緩徐で，車いす生活が長く，認知症症状が希薄であるかまたは後から出現しており，GSSとしてきわめて定型的であるといえる。

検査所見：血液中のVZV IgG抗体価は，発症から２週間後に２倍以上の上昇が認められているが，髄液中の抗体価は正常上限を上回ってはいるものの，発症直後のデータがないため比較困難である。また同様に，髄液中のVZV DNA-PCR検査も発症から時間が経過しているため，検出できなかった。髄液中の14-3-3蛋白濃度は，国立感染研によるインムノブロット法検査により34.1ng/ml(カットオフポイント：15ng/ml)と上昇が認められた。

遺伝子変異と遺伝子多型：コドン102のCCG→CTG(シトシン→チミン)への点変異により，プロリン→ロイシンへのアミノ酸置換が生じていることが検出された。遺伝子変異について認められたのはコドン102がヘテロになっていた点のみであり，105, 117, 145, 178, 180, 188, 198, 200, 210, 217, 232, 238は正常。96, 144, 168における他の挿入，繰り返しの挿入は認められず，遺伝子多型において報告されている129, 171, 219の多型はすべてホモであった。

脳波所見：入院時所見では，9～10Hzのα波が基礎波として認められ，時に単発性の4～5Hzの徐波が両側前頭部を中心に出現していた。入院３カ月目の脳波では，基礎波はほぼ消失し，3～4Hzの徐波が右優位に出現するのみである。経過として，基礎波が次第に遅くなり，α波が消失。その後左側から律動波が減少した。徐波は一旦びまん性に拡がったものの，やがて逆に減少した。PSDは光刺激時に何度か類似の所見が出現したものの，再現性に乏しく，明らかな所見とは考えにくかった。

画像所見：MRI FLAIR像(図１)では，入院時，年齢相応の萎縮の他は大脳深部白質に高信号が散在し，多発小梗塞の所見。入院５カ月目では，脳室・脳溝ともに拡大し，また脳室周囲の高信号領域が明らかに拡大しているのが認められる。島皮質が右側に比べてわずかに高信号であるほか，左側の尾状核頭および被殻がやはり右側と比べて高信号を呈しており，異常所見

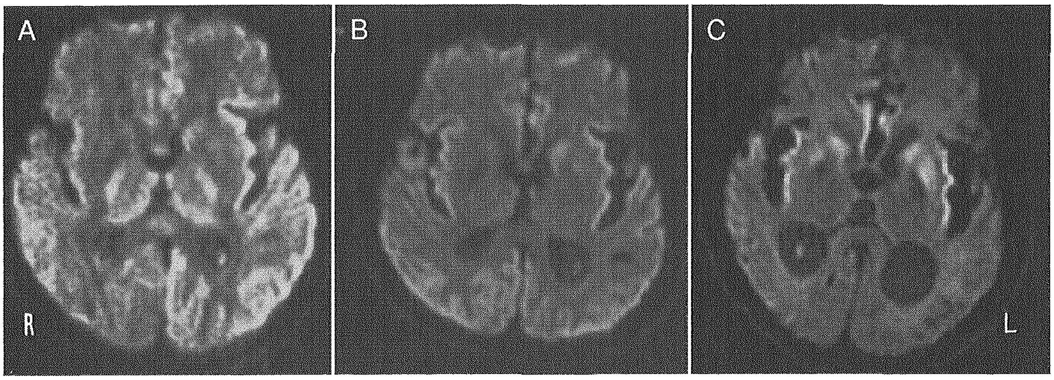


図２　MRI拡散強調像
A：入院２カ月目，B：入院５カ月目，C：入院９カ月目

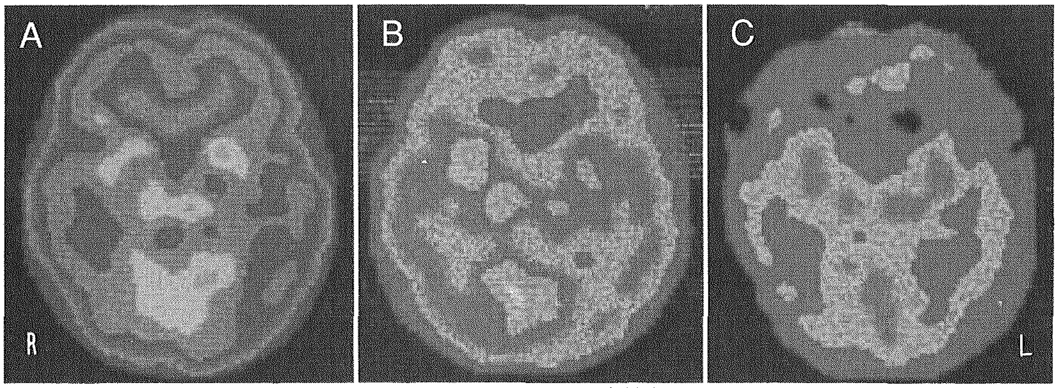


図３　^{123}I-IMP SPECT定量像
A：入院時，B：入院２カ月目，C：入院９カ月目

は左側優位であることがわかる。入院９カ月目では，脳室・脳溝がさらに拡大し，急激に脳萎縮が進行していることがわかる。大脳皮質深部白質はびまん性に高信号を呈しているが，この時点では，もはや左右差は明らかではない。

MRI拡散強調像(図２)では，入院２カ月目で左側側頭葉および頭頂葉皮質が高信号を呈している。これは，血管支配領域に一致せず，脳炎やプリオン病を示唆するといえる。また，左尾状核頭がわずかに高信号を示している。入院５カ月目では，左尾状核頭の高信号が増強しているのがわかる。また，側頭葉・頭頂葉皮質の高信号は，すでに両側に及んでいる。入院９カ月目では，尾状殻，被殻ともに両側が高信号を呈しており，大脳皮質の高信号域は逆に低下し始めており，むしろ右側の方が高信号にみえる。

^{123}I-IMP SPECT(図３)では，入院時すでに大脳皮質の血流が全般的に低下している所見が認められるが，中でも左大脳半球で低下しているのがわかる。入院５カ月目，９カ月目では，全般的な血流低下がさらに進行し，左右差は消失している。

^{18}F-FDG PETでも，同様に大脳皮質全般のグルコース代謝が低下しており，中でも右側に対して左側での低下が著しい。

以上の画像所見は，いずれも病変が左側の側頭葉・頭頂葉および大脳基底核から始まり，経過とともに右側に進展して全般化していったことを示唆している。

まとめると，診断としてはGSSが考えられるが，確定診断には脳の病理所見が必要である。

3．考　察

近年，分子遺伝学的研究の発展により，異な

るアミノ酸置換を有するGSSの亜型が多数報告されている。さらに，コドン102の変異を有するいわゆる古典的GSSについても，他のアミノ酸置換や遺伝子多型を合併する症例においては，同一家系内でもCJD様の病像を呈する症例の報告も散見される[2]。とくに，コドン51-91領域のペプタイド反復配列部への４～９回のオクタペプタイドの挿入やコドン129（本症例のメチオニンホモは日本人の95％）やコドン219の遺伝子多型がよく知られている。しかしながら，本症例においては，前述したように，他のアミノ酸置換および遺伝子多型がまったく認められず，このような症例において，非定型的な病像を呈した症例は，われわれが調べた範囲では認められていない。以上のことから，われわれは，このような特異な臨床病像を呈した原因として，遺伝学的背景とは別の要因を考えるに至った。

ヘルペスウイルスとプリオン病との関連を示唆する報告が少数であるがみられる（図４）。そのうちの１編は，Brecherら[3]が報告したもので，CJDの患者の剖検において，単純ヘルペスウイルス（HSV）によるヘルペス脳炎を合併していたことが明らかとなり，プリオン感染が潜在性のヘルペスウイルスを活性化する可能性があるのではないかというものである。もう１編は，今磯らによるコドン102の変異を有するGSS孤発例の症例報告[4]で，高体温，頻脈，発汗過多などの多彩な自律神経症状を伴う致死性家族性不眠症（FFI）様の非定型的な臨床症状を呈した症例である。この症例において髄液中のHSV抗体価が高値であることが示されている。興味深いのは，Harris-Jonesらによる，英国およびウェールズにおける大規模なケースコントロールスタディであり，VZVへの感染がCJD発症に有意に高い危険因子となりうることを報告している[5]。

以上から，多少の論理の飛躍を承知しつつも，GSSが非定型的な経過をたどった要因として，VZVの活性化の可能性を考えた。その根拠として，以下のような症候学的特徴があげられる。まず第一に，左末梢性顔面神経麻痺の発症直後から行動異常が明らかとなり，しばらくしてから急激に認知症症状が進行したことである。潜行性に軽度の認知症症状が認められていたものの，顔面神経麻痺の発症と同時に意識障害様のまとまりない行動が出現し，その後急速に記銘力低下が顕在化している。第二に，脳波・画像所見上，発症初期はVZV感染側である左側の大脳半球の病変が優位であったこと。そして第三に，ミオクローヌスなどの神経学的異常所見が右側から始まりその後に左側に波及するなど，右側優位であったことである。したがって病状の経過から，VZVの活性化が本症例の非定型的および急激な進行に何らかの影響を及ぼした可能性が否定できない。今後，ヘルペスウイルスとプリオン病との相互関係について基礎的研究も含め発展することを期待したい。

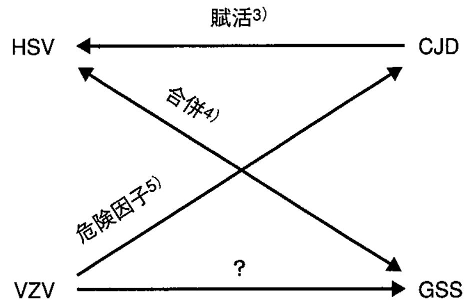


図４　プリオン病とヘルペスウイルス群との関係

４．まとめ

CJD様の臨床経過を呈したGSSの一症例について報告した。本症例では，GSSの非定型化に寄与するといわれるP102L以外のプリオン蛋白遺伝子変異・多型は認められなかった。病状の経過より，VZVの活性化が本症例の非定型化および急激な病状進展に関与している可能性について言及した。

文　献

1) 堂浦克美：《痴呆性疾患》家族性プリオン病 ― 発症遅延薬剤開発研究の現状．内科 87：649-655, 2001

2) Gambetti P, Petersen RB, Parchi P, et al：Inherited Prion Diseases. In *Prion Biology and Diseases* (edited by Prusiner SB), Cold Spring Har-

bor, NewYork, 1999, pp 509-583
3) Brecher K, Stopa EG, Kenney K : Concurrent herpes simplex virus encephalitis and Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 64 : 418-419, 1998
4) 今磯泰幸，光尾邦彦：高体温，頻脈，発汗過多を呈し，特異なMRI所見をみとめたコドン102点変異をともなうGerstmann-Sträussler-Scheinker症候群の１例．臨床神経 38 : 920-925, 1998
5) Harries-Jones R, Knight R, Will RG, et al : Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984 : a case-control study of potential risk factors. J Neurol Neurosurg Psychiatry 51 : 1113-1119, 1988

アミロイドによる神経細胞死に関する研究：アミロイド前駆体蛋白質による細胞死誘導

Study on Neuronal Death Induced by Amyloid β Peptide : Amyloid Precursor Protein Triggers Neuronal Death *In Vitro*

旭川医科大学生命科学／教授

林　要喜知*

1. はじめに

この10年間に数千にも及ぶアルツハイマー病(AD)研究が論文発表されており，多くの知見が得られた。いくつかの優れた発見をもとに臨床応用も進んでいる。ここでは，これまでのAD基礎研究や最近のトピックス，あるいは，演者らの研究成果を紹介しながら，ADについて一つの考察を紹介したい。

2. 老人斑は細胞死の原因か？

老人斑(SP)形成や神経原線維変化(PHF)はADの特徴的な病理所見として良く知られている。孤発性AD発症にいたる時間経過の中では，加齢に伴い危険因子や遺伝的要因などが働き，アミロイド前駆体蛋白質(APP)からアミロイドペプチド(Aβ)生産にいたる代謝パターンなどが変化する。その結果，Aβの細胞外放出や蓄積が進み，凝集したAβを中心にSP形成が進行する。PHF形成がニューロン内におこるケースもある。このような脳内微小環境が続く過程で，ニューロンが大量に死滅し，ADに特徴的な機能障害が生じると考えられている。

PHF形成と死滅ニューロン数は罹病期間と対応するが，PHFによらない細胞死がその何倍もあると推測される。そのため，SP形成に関わる細胞内ストレスと細胞死の関連に注目する研究者は多い。Aβが培養ニューロン死を誘導する主旨の発表がなされて以来[1]，同様な報告が多数発表された。その結果，今日，SPとAD発症の関連性が広く受け入れられている。

しかしながら，近年，AD病態動物におけるニューロン死とSP形成の部位は必ずしも一致しないという発表がなされた[2]。この場合，ニューロン死に直接的に関わっているのは，SPではなく，SP形成にいたるまでの中間産物(たとえば，Aβオリゴマーや微小線維)であると推定されている。また，筆者の結果では，培養ニューロンに対する細胞毒性はAβ添加から1～2日間によく認められるが，細胞接着のAβ凝集塊にはその後細胞死を誘導しにくいことを観察してい

* Yokichi HAYASHI, M.D.: Professor, Department of Life Science, Asahikawa Medical College, Asahikawa.

る(未発表)。SP形成が少ないAD脳のケースにも，この状況を反映しているものがあるのかもしれない。

3. 臨床応用に向けた最近の話題

近年，ADの臨床研究にとり注目すべき成果がいくつか得られている。一つには，Aβのワクチン研究がある[3]。AD病態モデル動物を用いた実験では，投与したAβに対する抗体(抗Aβ)が産生され，それらの一部が血液脳関門を通過するという。それらがSP形成を阻害したり，マイクログリアによるAβ除去を亢進させ，学習行動が改善された。現在，臨床試験段階ではあるが，強い副作用があらわれている。

一方，わが国では，西本ら(慶大)によるHumaninの発見が興味深い[4]。これは24残基をもつペプチドであり，Aβによる細胞毒性や変異型APP遺伝子による培養細胞死の阻止に働いた。彼らは百ピコモルのオーダーで働く改良型の作製にも成功している。また，西道ら(理研)のグループは，Aβ分解酵素であるneprilysinを同定し，ADにおいて本酵素の低下を示した[5]。Neprilysinが正常に働けば，Aβから中間産物を経由してSP形成にいたる過程を低下させる可能性が見込めるため，本発見はきわめて重要である。ADの進行遅延には，neprilysin活性化や遺伝子導入による活性分子数の増加が考えられるが，活性低下をもたらす原因物質を排除することも有効かもしれない。これらの研究成果は，いくつかの組み合わせが可能であることから，臨床応用上きわめて興味深いと思われる。

4. 筆者らの研究

細胞外に放出されたAβが細胞毒性を発揮するとみなされている。しかし，それらが細胞内に再度取り込まれたり，あるいは，APPからAβが産生される中で，細胞内ストレスを生み出す可能性も存在する。これらがニューロンの変性や細胞死の引き金になっているかもしれない。この考えを調べるため，筆者らはアデノウイルスを用いて長期培養海馬ニューロンにAPP遺伝子導入を行った。その結果，数日間後に顕著なニューロン死が観察された。Aβを除いた改変型APP遺伝子では細胞死が低下し，Aβ分泌をおさえる薬剤処理では細胞死が増大した。これらのことから，細胞内Aβが本実験系のニューロン死誘導の分子群の一つであるとすれば，その作用点は細胞内(小胞体やミトコンドリアなど)にも存在する可能性が強く示唆される。また，サイトカイン生産増大がAβにより誘導されることが知られている。本実験系でもIL-8発現上昇などの作用が認められ，炎症状態がAD病態モデル細胞の死を加速することを示した(発表準備中)。

5. おわりに

アルツハイマー病病態の全容の解明には，まだまだ多くの解決すべき問題点が残されている。それらの解決には，斬新で独創的な発想にもとづく研究が今後も精力的になされなければならない。反面，これまでの膨大な研究から得られたいくつかの小さな矛盾点にも焦点をあて，地道に解きあかすことも必要であろう。

文　献

1) Loo DT, Copani A, Pike CJ, et al : Apoptosis is induced by beta-amyloid in cultured central nervous system neuron. Proc Natl Acad Sci USA 90 : 7951-7955, 1993
2) Mucke L, Masliah E, Yu GQ, et al : High-level neuronal expression of Aβ1-42 in the wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice : synaptotoxicity without plaque formation. J Neurosci 20 : 4050-4058, 2000
3) Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al : Immunization with amyloid-beta atenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. Nature 400 : 173-177, 1999
4) Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, et al : A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and Aβ. Proc Natl Acad Sci USA 98 : 6336-6341, 2001
5) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al : Metabolic regulation of brain A beta by neprilysin. Science 292 : 1550-1552, 2001

Leukoaraiosis
—画像所見と発生機序について—

Leukoaraiosis
—Its MRI Finding and Pathophysiology—

札幌医科大学医学部脳神経外科学講座／助教授
田　邊　純　嘉*

1．はじめに

近年，MRIの普及は著しく，多数の医療機関において施行されたMRI検査によって無症候性脳梗塞が診断されるようになってきた。MRIのT2強調画像(T2WI)における大脳白質内の高信号を一括表示すると**表1**の通りである。しかし，これらの高信号がすべて病的所見とは考え難く，T2WIにみられる高信号が脳梗塞かもしくは生理的加齢によって発生したものであるかの鑑別が必要となる。

表1　T2強調画像において大脳白質内にみられる高信号

1. 深部白質に円形の高信号
2. 大脳基底核に円形の高信号
3. 大脳基底核に点状に散在する高信号
4. 皮質下白質に規則性に散在する高信号
5. 側脳室前角・後角周囲の高信号
6. 側脳室外側縁に沿う帯状の高信号
7. 深部白質に点状，斑点状に散在する高信号
8. 深部白質に斑紋状，帯状に散在する高信号
9. 外包に沿う線状の高信号

2．MRI所見

Leukoaraiosisの画像所見はT1強調画像で等信号かあるいは大脳皮質と同程度の軽度低信号を示し，T2WI, FLAIR画像はともに高信号を示す(**図1**)。形態は辺縁不鮮明で，点状，斑点状，斑紋状，線状，帯状と種々の形と大きさを示し，ほぼ左右対称性であり，発生部位は大脳白質長連合線維が走行する皮質下白質と深部白質に発生する。

3．分　類

図2はT2WI, FLAIR画像で観察される高信号を様式化したものであり，その発生部位により以下のように分類する。

①Periventricular hyperintensityは側脳室前角，後角周囲のwatershed zoneに発生する。②white matter hyperintensityは皮質下白質，半卵円中心，放射冠に発生する。③subinsular hyperintensityは外包，被殻と淡蒼球に介在する外側髄板に発生する。④sagittal stratum hyperintensityは側脳室三角部，後角周囲を走行する視放線近傍に発生する。⑤posterior fossa hyperintensityは橋，小脳半球に発生する。

T2WIおよびFLAIR画像における高信号の形態と広がりにより，grade 1 点状(spotty)，grade 2 斑点状(punctate speckled)，grade 3 線弧状(curved linear)，grade 4 斑紋状(patchy)，

* Sumiyoshi TANABE, M.D., Ph.D.: Associate Professor, Department of Neurosurgery, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo.

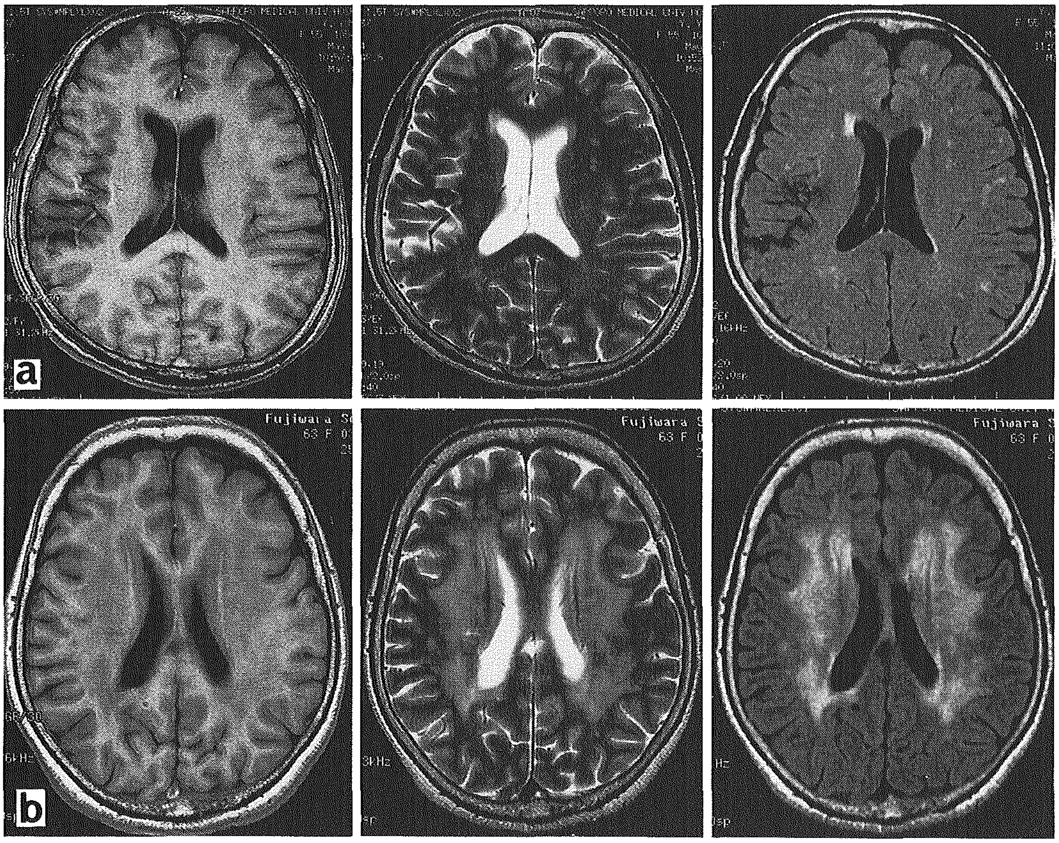
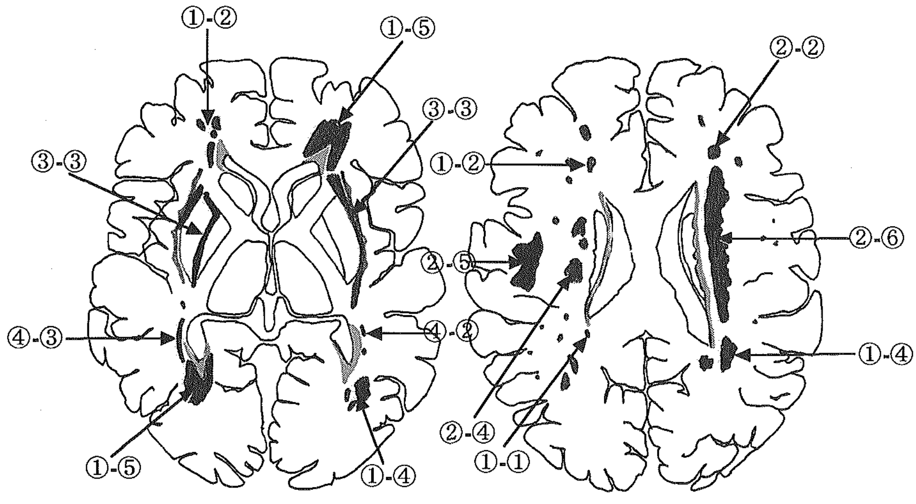


図1　MRI(T1, T2WI, FLAIR)(a：55歳女性，b：63歳女性)



① periventricular hyperintensity　② white matter hyperintensity ③ subinsular hyperintensity
④ sagittal stratum hyperintensity　⑤ posterior fossa hyperintensity
① grade 1 spotty　② grade 2 punctate speckled　③ grade 3 curved linear
④ grade 4 patchy　⑤ grade 5 partially-confluent　⑥ grade 6 diffuse-confluent

図2　Leukoaraiosisの分類

grade 5 島状(partially-confluent), grade 6 帯状(diffuse-confluent)に分類する。

4. 加齢変化(表 2)

Leukoaraiosisは50歳代前半に一側大脳半球白質に単発性の点状，斑点状の高信号が出現し(図 3)，その後加齢に伴って両側大脳白質に出現し，多発性となる(図 4)。60歳代には斑点状が融合して斑紋状となり，斑紋状の高信号も加齢とともにその数は増加する(図 5, 6)。70歳代後

表 2　Leukoaraiosisの加齢変化

50歳代前半	一側半球白質に単発性の点状，斑点状の高信号出現
50歳代後半	両側半球白質に高信号が出現し，多発性となる
60歳代前半	斑点状高信号が融合して斑紋状になる
60歳代後半	斑紋状高信号が多発性となる
70歳代後半	斑紋状高信号が融合して帯状となる その後加齢とともに，斑紋状，帯状高信号が増大する

(加齢所見は女性に顕著にみられる)

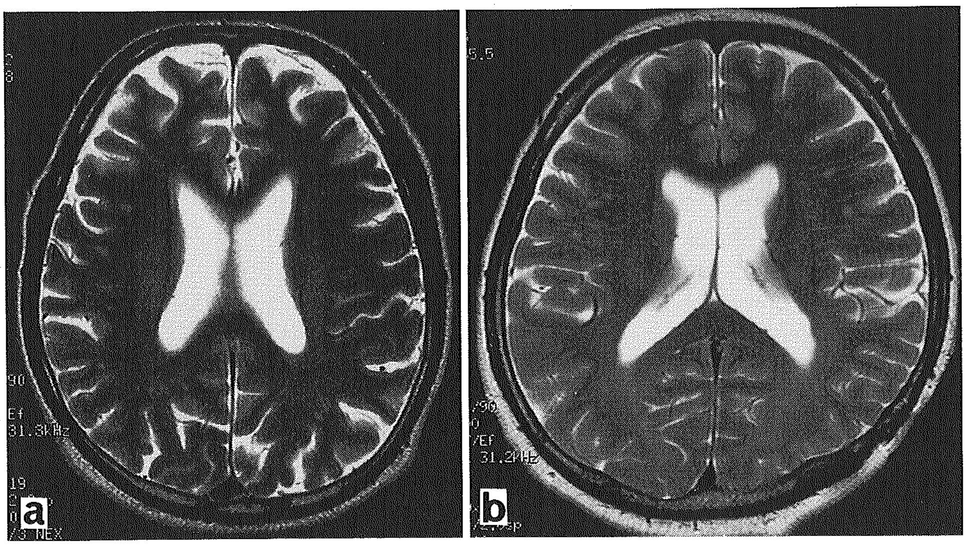


図 3　MRI(a : 50歳男性，b : 50歳女性)

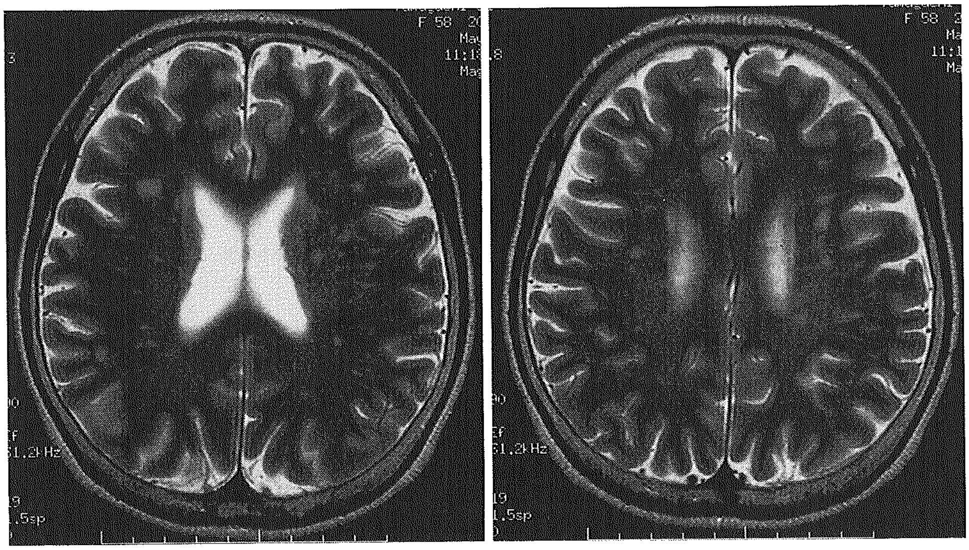


図 4　MRI(58歳女性)

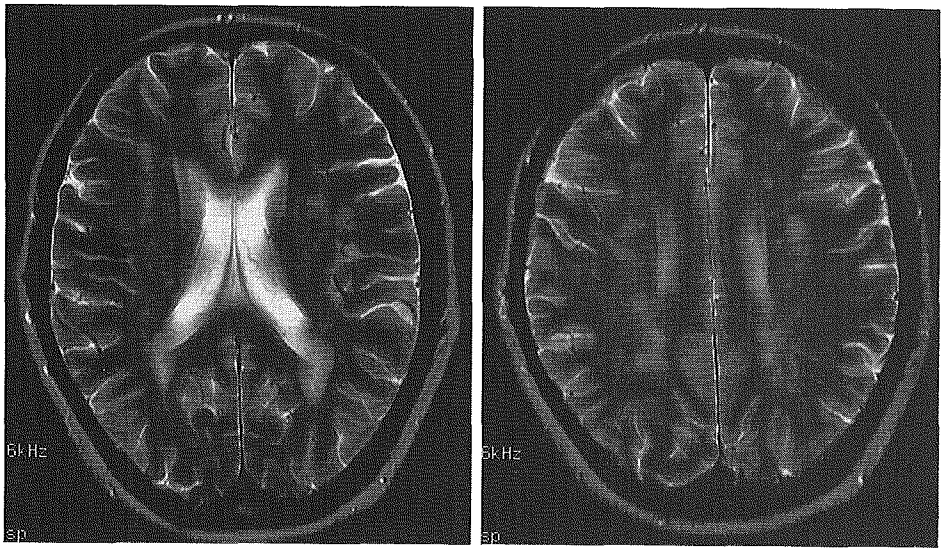


図５　MRI（63歳女性）

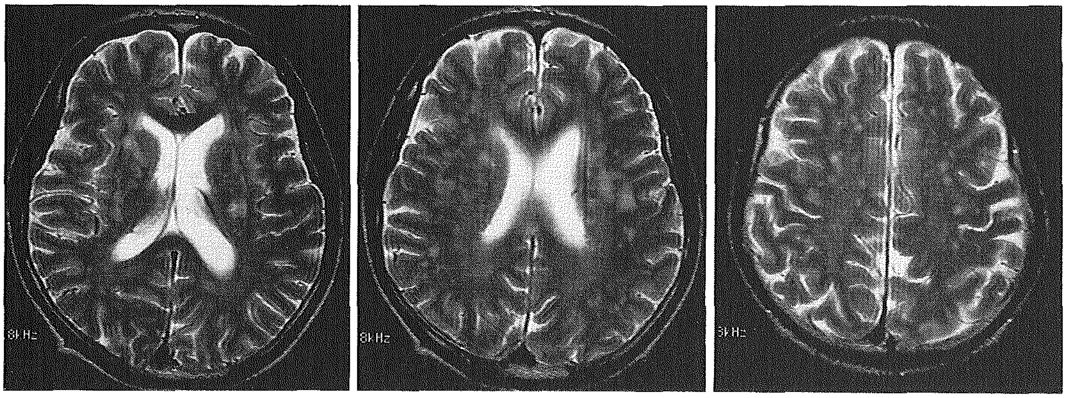


図６　MRI（67歳男性）

半には斑紋状の高信号が融合して帯状の形態を呈し，高信号の数も著明に増加する（図７,８）。

5. 病　態

T2WIにおける高信号と病理所見との比較検討については諸家の報告があるが，共通して観察される病理所見は，①血管周囲腔の拡大[1]であり，②血管の病変[2)3]は髄質動脈の線維性肥厚による狭窄・閉塞と内腔拡張である。③白質内の病変[4)5]は有髄線維の変性・消失と基地組織の粗鬆化，オリゴデンドログリアの変性，反応性アストロサイトの増加であり，これらの病理所見が同じ部位にみられるのが特徴である。

近年の高性能MRI装置は髄質動脈の微細な血管周囲腔をも描出できるようになり，髄質動脈の走行に沿って斑点状の高信号が観察されるようになった。また，この高信号の発生部位を詳細に観察すると，この高信号は髄質動脈の分岐部に発生しており，この画像所見はまさに病理所見を裏づけるleukoaraiosisの所見と思われる（図９）。

6. 発生機序（表３）

髄質動脈の硬化性病変は30歳代より出現し，加齢とともに進行して行く[6]（図10）。加齢が50歳以上になると髄質動脈外膜の線維性硝子様肥

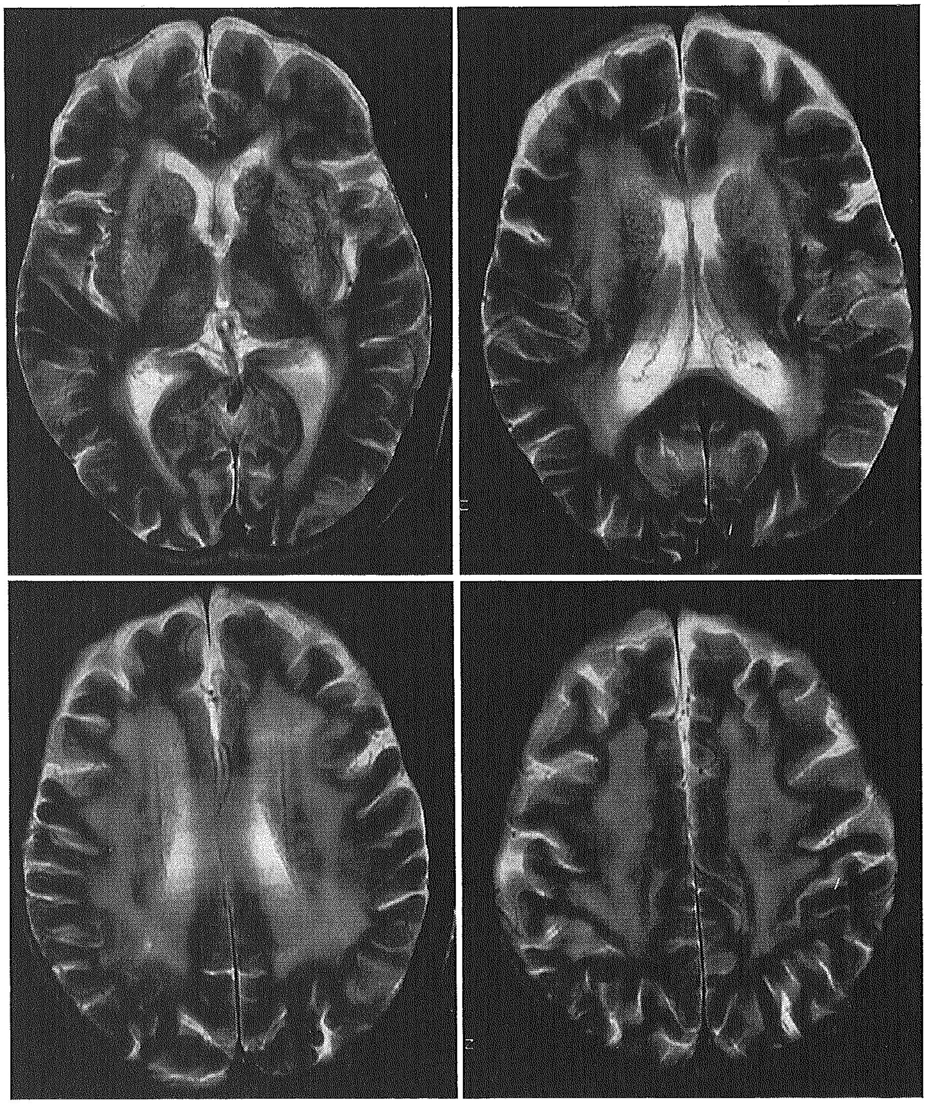


図７　MRI（76歳女性）

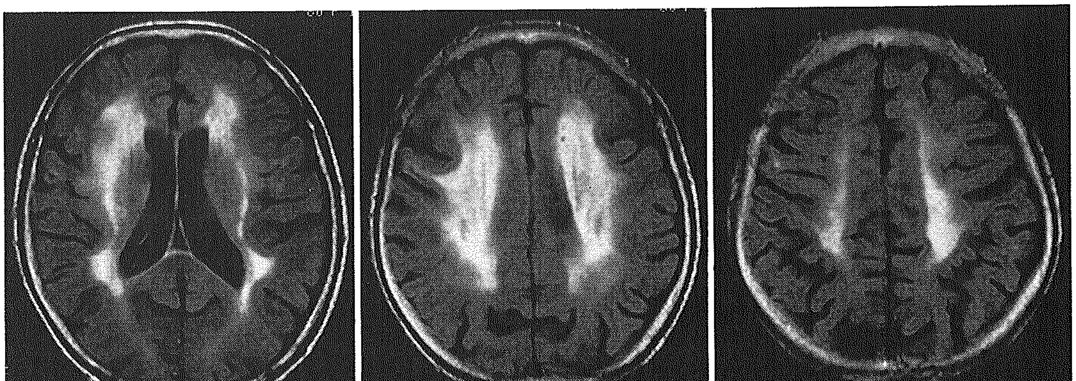


図８　MRI（82歳女性）

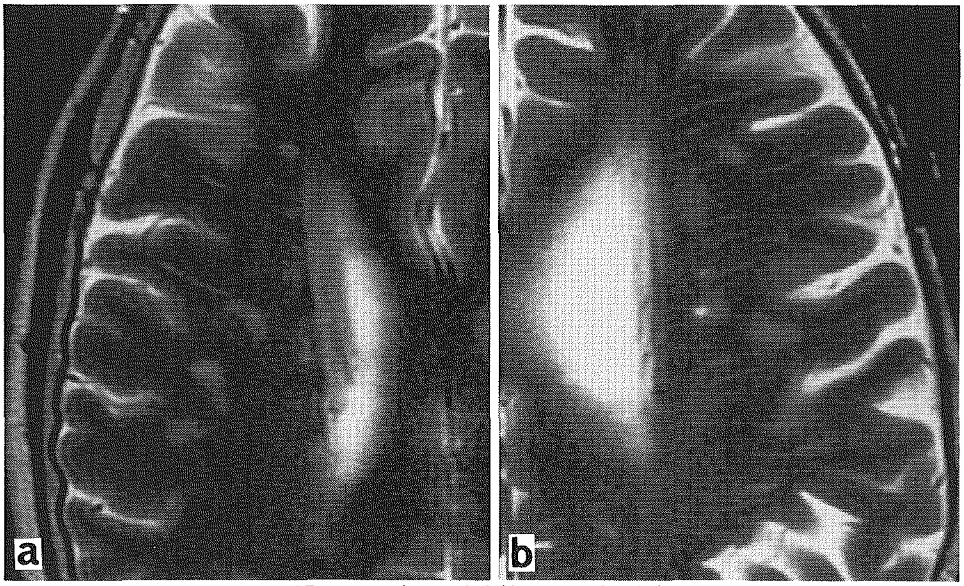


図9　MRI(a：63歳女性，b：83歳男性)

表3　Leukoaraiosisの発生機序

髄質動脈の硬化性病変
↓
髄質動脈外膜の線維性肥厚
内膜の狭窄・拡張
↙　　　↓
髄質動脈の屈曲・蛇行　　自動循環能不全
↓　　　↓
血管周囲腔の拡大　←　血管周囲腔の膠原線維増加
↓
血管透過性亢進
組織間液循環不全　←　venous collagenosis
↓
慢性的低灌流状態
↓
大脳白質有髄線維の変性
オリゴデンドログリアの変性
反応性アストロサイトの増加

厚と内膜の狭窄・拡張が増強し，髄質動脈の自動循環能不全が出現する[7]。これにより血管周囲腔に膠原線維が増加するとともに，髄質動脈の硬化性病変により血管の屈曲・蛇行が出現し，血管周囲腔が拡大する。髄質動脈の自動循環能不全による血管透過性亢進とvenous collagenosis[8]による組織間液循環不全が慢性的低灌流状態を大脳白質内に惹起した結果，大脳白質有髄線維の変性が出現したものと思われる。

T2WIとFLAIR画像における高信号は血管周囲腔近傍の白質内に貯溜した結合水を描出しているものと思われる。

7．Leukoaraiosisとラクナ梗塞，血管周囲腔との鑑別

ラクナ梗塞と加齢によって発生する血管周囲腔の拡大，leukoaraiosisとの鑑別は**表4**の通りである。

8．おわりに

大脳白質は加齢によって種々の変化が出現す

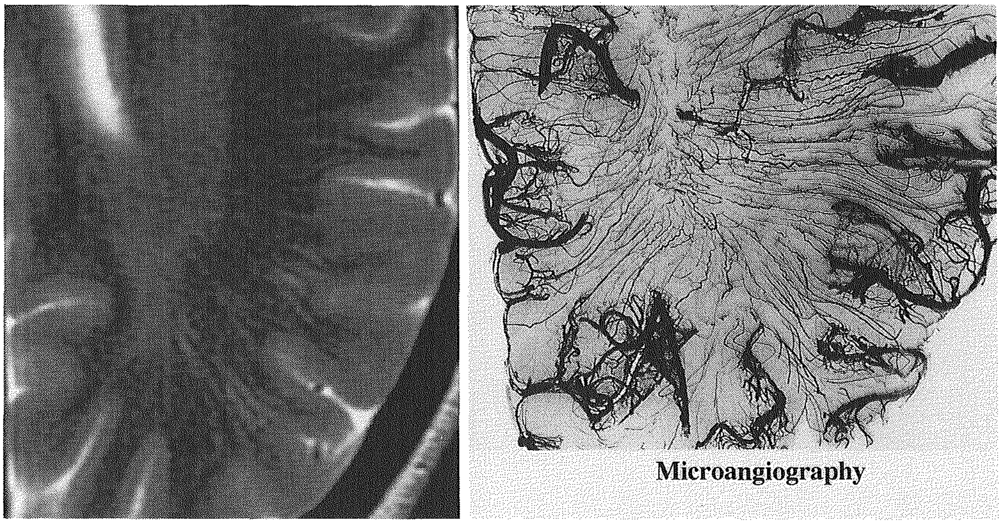


図10　MRI(44歳女性)とmicroangiography(右)

表4　ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大，leukoaraiosisとの鑑別

	ラクナ梗塞	血管周囲腔拡大	Leukoaraiosis
形　態	卵円形，円形，不整形 境界不鮮明，左右非対称	卵円形，円形，線状，整形 境界鮮明，左右対称	斑点状，斑紋状，帯状，不整形 境界不鮮明，ほぼ左右対称
部　位	大脳基底核上部2/3 深部白質	大脳基底核下部1/3 皮質下白質，側脳室周囲	皮質下白質 深部白質
大きさ	3 mm以上	3～5 mm以下	さまざま
T1強調画像	低信号	低信号	等～軽度低信号
T2強調画像	高信号	高信号	高信号
プロトン密度画像	高信号	低信号	高信号
FLAIR画像	辺縁部　高信号 中心部　低信号	低信号	高信号

る。すなわち加齢によって，髄質動脈・静脈の硬化性病変による血管壁肥厚と閉塞，血管周囲腔の拡大，軸索や髄鞘の脱落・菲薄化などが出現するので，脳ドックやスクリーニング検査において，T2WIやFLAIR画像でみられる高信号を直ちに病的所見と診断せず，加齢現象を加味して診断することが重要である。

文　献

1) Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, et al : Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in elderly. II. Postmortem pathological correlations. Stroke 17 : 1090-1097, 1986
2) Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, et al : Medullary arteries in aging and dementia. Stroke 22 : 442-446, 1991
3) 吉田洋二，渡辺正樹，正和信英：無症候性脳血管障害の病理．2．脳血管病変．日内会誌 86 : 740-745, 1997
4) Chimowitz MI, Estes ML, Furlan AJ, et al : Further observations on the pathology of subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging. Arch Neurol 49 : 747-752, 1992
5) Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al : Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. Neurology 43 : 1683-1689, 1993
6) 常安晶子，石井惟友，堀江昭夫，ほか：髄質動脈の硬化性変化－加齢性変化および脳血管性痴

呆例との対比－．九州神経精神医学 33：196-202, 1987

7) 竹林茂夫，藤光和宏：ビンスワンガー型痴呆の血管病理－血管の土管化現象－．Geriatric Medicine 35 : 547-553, 1997

8) Moody DM, Brown WR, Challa VR : Periventricular venous collagenosis : Association with leukoaraiosis. Radiology 194 : 469-476, 1995

前方型痴呆

Anterior-type Dementia

愛媛大学医学部神経精神医学講座／教授
田　辺　敬　貴*

1. はじめに

前方型痴呆とは，前頭-側頭葉の障害を中心とする広義のPick病に代表される脳の前方症状が前景に立つ痴呆の総称で，病因は問わない。ここでは広義のPick病に含まれる前頭側頭葉変性症(fronto-temporal lobar degeneration：FTLD)を通し，前方型痴呆の臨床の実際を概説する。前頭側頭葉変性症は神経行動学的に，前頭側頭型痴呆(fronto-temporal dementia：FTD)，意味性痴呆(semantic dementia：SD)，進行性非流暢性失語(progressive non-fluent aphasia：PA)に分けられるとされる[1)2)]。早期からみられる中核症状はそれぞれ，脱抑制，意味記憶障害，非流暢性失語である。萎縮中心は，それぞれ前頭葉，側頭葉，左中心回ないしシルヴィウス裂後枝周囲領域にある。前頭側頭型痴呆は従来の前頭葉優位型Pick病に，一方，意味性痴呆と呼ばれる臨床概念はほぼ側頭葉優位型Pick病に相当する。ここではアルツハイマー病と比べても決して稀ではない[3)]前頭側頭型痴呆と意味性痴呆の2病態に的を絞り，臨床症状を解説する。

なお，前頭側頭型痴呆は早期からみられる人格・行動面の障害から精神疾患と，意味性痴呆は早期からみられるその独特の語の意味の障害が通常の物忘れとみなされアルツハイマー病と，しばしば臨床的に混同されているので注意されたい。

2. 臨床の実際

臨床解剖学的対応を大まかに述べておくと，前頭葉の穹窿面の障害では自発性の低下が，眼窩面の障害では脱抑制症状が目立つ。側頭葉の障害では言語や認知に関わる意味的側面が侵される。側頭葉と前頭葉両者に萎縮が及ぶと常同症状が目立つ。**表1**に症候のまとめと萎縮中心の相違による症状の差異を示す。

以下，人格や行状の変化といった全体的な行動の変容と記憶，言語，認知といった単位的な機能の変容という観点から，両者でみられる症状をまとめてみる[4)5)]。

a. 全体的行動の変容

被影響性亢進(stimulus-bound behavior)：この症状は前方連合野が障害され後方連合野への抑制がとれ，後方連合野が本来有している状況依存性が解放された結果と理解できる。

臨床的には，検者が首をかしげるのを見て同じように首をかしげる反響ないし模倣行為，何かの文句につられて即座に歌を歌いだす，他患への質問に応じる，あるいは検査課題の図形をいちいち指でなぞる，なぞり行為といった形で表れる。

わが道を行く行動(going my way behavior)：

* Hirotaka TANABE, M.D., Ph.D.: Professor, Department of Neuropsychiatry, Ehime University School of Medicine, Ehime.

表1　ピック病の症候

全体的行動の変容：
　解放症状；被影響性亢進(後方連合野)
　　　　　　わが道を行く行動(辺縁系)
　　　　　　常同症(基底核)
　脱落症状；発動性低下
単位的機能の変容：意味記憶障害・失語・稀に失行

	人格・行動障害	意味記憶障害
前頭葉優位型	+	−
側頭葉優位型	+	+

	発動性低下	脱抑制	常同症	意味記憶障害
前頭葉型	+	+	−	−
前頭優位型	+	+	+	−
側頭優位型	−	+	+	+
側頭葉型	−	−	−	+

反社会的あるいは脱抑制(disinhibition)とも称される本能のおもむくままのこの行動は，前方連合野から辺縁系への抑制がはずれた結果と理解できる。

本人は別に悪気はないが，欲しいから店先の羊羹を勝手にとって食べたり，勤務時間中にパチンコに行ったり，無賃乗車などといった反社会的行為，あるいは診察中に鼻歌を歌う，関心がないと検査にまともに取り組まず自分の好きなようにいいかげんに答えるといった従来から考え不精(denkfaulheit)と呼ばれてきた症状，診察中でも，気に入らない，あるいは関心が他に向くと勝手に出ていこうとする立ち去り行動(running away behavior)などの表現をとる。次の常同症状とも関係するが，食行動の異常として甘い物をむやみに食べる場合がある。

元々の性格ないし人格は百人百様であり，したがって，わが道を行く行動といっても，あまり周囲を困らせない，許容できるような行動から，何とも手に負えない，困った行動までさまざまであり，まさに痴呆になると地が出る，である。

常同症状(stereotypy)[6]：固執性，あるいは常同症状は前方連合野から基底核への抑制が外れた結果と理解できる。

一定の速さで同じ言葉を続けて繰り返す反復言語(palilalie)，反復書字(paligraphie)，何度も続けて大腿をさするといった反復行為(palikinésie)など間代性保続に相当する要素的なものから，何を尋ねても生年月日を答えるといった滞続言語(stehende redensart)，同じ語りを会う度に始めるオルゴール時計症状，滞続笑いなど意図性保続に相当する比較的まとまった症状。さらには，毎日同じおかずをつくる，毎日味噌汁の具が同じ，毎日同じ時間に同じコースを散歩するといった時刻表的(clock watch)行動など，日常生活上に現われる症状がある。ローマに巡礼で赴くという意味の古フランス語romierに由来するroamingと呼ばれる毎度同じコースを散歩するという症状を，筆者はアルツハイマー病でみられる徘徊(wandering)に対して周徊と呼んでいる。

最近の動物研究は，主として背側基底核系が要素的な反復行動に，腹側基底核系がよりまとまった常同行動に関わる可能性を示唆しているが，ヒトでもどちらかというと前頭葉優位型Pick病では反復行動が，側頭葉優位型Pick病ではまとまった常同行動が目立つ。

自発性の低下(aspontaneity)：自発性の低下は前頭葉自体の障害の結果として理解できる。

この症状は前頭ないし前頭優位型例で比較的早期からみられ，とくに前頭葉穹隆面の萎縮が強い例で目立つ。

b．単位的機能の変容

意味記憶障害：側頭葉優位型の萎縮例でみられ，言語優位半球の左側頭葉病変により語の意味記憶が，右側頭葉病変により顔や物品の意味記憶が障害される。“利き手はどちらですか”という問いに，“利き手って何ですか”と聞き返したり，道で息子と会ってもわからない，物品の意味記憶が障害され，物品が使えない，別個の物品のように使ってしまう，といった症状として表れる。予約に行って下さいといっても，予約という言葉の意味が分からないため予約がとれず，それが物忘れとみなされしばしばアルツハイマー病とされたり，あるいはその症状のあまりのドラマティックさにヒステリーとさえされていることがある。なお顔および物品の認知障害は連合型視覚失認と呼ばれている場合があ

るが，声を聞いても，あるいは物品の音を聞いても，物品に触っても認知は改善されず，厳密な意味では失認という表現には問題がある[7]。建造物の認知が障害されることもある。

この際立った意味記憶の障害に対し，エピソード記憶は保たれアルツハイマー病とは異なり記銘力障害は明らかでない。ただし，上記の考え無精などのため，一見通常の物忘れがあるかのようにみえる場合があるので注意されたい。

失語：上述の語の意味記憶障害は，わが国では語義失語とも呼ばれ，失語の範疇で捉えられる場合もあるが，Pick病による語義失語像はきわめて特異的である[4]。前頭葉優位型の萎縮例で，とくに左半球が障害されると自発話が乏しくなり，超皮質性運動失語ないし力動失語(dynamic aphasia)と呼ばれる病像を呈する。前頭側頭型痴呆でも語健忘(anomia)や軽い了解障害は生じるが，いくら側頭葉の萎縮が目立ってきても側頭葉優位型Pick病でみられるような顕著な語義の障害はみられない。

c. 精神症状

うつと多幸：初期症状としてうつ病ないしうつ状態が指摘されることがあるが，悲哀感など抑うつ気分は目立たず，むしろ自発性低下がうつ状態として捉えられていることが多く，自発性の低下は前頭葉背外側面の障害例で目立つ。一方では，前頭葉眼窩面の障害と対応して，多幸あるいは反社会的行動から躁状態が問題とされることがあるが，多幸的と言っても表層的でヘラヘラしており，本来の躁状態のような感情爽快感を伴う自我感の高揚とは異なる。逆に軽躁状態がPick病と誤られる場合もあるので注意されたい。

精神病様症状：初老期あるいは老年期発症の精神疾患が前頭側頭型痴呆と間違われている場合があるが，精神疾患では常規を逸した言動がみられても，少なくともそれに対してなんらかの心的葛藤があり，表情の硬さ，冷たさあるいは一種独特の異様さ，陰鬱さなどが感じられる。一方Pick病は淡々としており，本人の行動を制止しようとすると抵抗し怒ることはあっても，心的葛藤は感じられず，周囲への気遣いは示さない。逆に，前頭側頭型痴呆が機能性精神障害と診断されている場合もあるので注意されたい。

3. 前頭側頭型痴呆と意味性痴呆の病理背景は同じか？

はじめにも述べたように，萎縮中心が前頭葉にある前頭側頭型痴呆では早期から病識が失われ上述の人格・行動面での障害が前景に立ち，進行すると自発性低下が目立ってくる。側頭葉前方部に萎縮中心がある意味性痴呆では意味記憶障害が前景に立ち，変性が前頭葉に拡がると人格・行動面の障害が加わってくる。すなわち，前頭側頭型痴呆と意味性痴呆に共通した全体的行動の変容がみられる。ところが上述したように，前頭側頭型痴呆ないし前頭葉優位型Pick病病態では萎縮が側頭葉前方にまで拡がっても意味性痴呆でみられるような際立った意味記憶の障害はみられない。つまり，単純に萎縮部位による症状の組み合わせとはならない。

最近，前頭側頭型痴呆と意味性痴呆ないし前頭葉優位型Pick病と側頭葉優位型Pick病は，臨床的な意味記憶障害の有無だけではなく，tauopathy[8]あるいはubiquitinopathy[9]という分子生物学的観点からも分けられるのではないか，という指摘がある。そして，Pick bodyがみつかった，つまりtauopathyである側頭葉優位型Pick病では意味記憶障害は明らかでない[10]（東京都精神医学総合研究所・池田研二先生の私信も含め）。そうなると，前頭側頭型痴呆と意味性痴呆を呈する変性性病態は異なる疾患単位である可能性が出てくる。

4. おわりに

以上，前頭側頭型痴呆と意味性痴呆の前景症状，共通症状などについて解説したが，言葉で記述しても臨床の実際を把握することは困難である。そこで，これらの病態にご関心がある方にはCD-ROMで生の臨床像[4)5)]を見ることを是非ともお勧めする。

文　献

1) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al : Frontotemporal lobar degeneration : a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 51 : 1546-1554, 1998
2) 田辺敬貴：前頭側頭型痴呆の臨床概念. 老年精神医学雑誌 11：1263-1266, 2000
3) Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H : Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration (FTLD). Dement Geriat Cogn Disord 17 : 265-268, 2004
4) 相馬芳明，田辺敬貴：失語の症候学-CD-ROM付．医学書院，東京，2003
5) 田辺敬貴：痴呆の症候学-CD-ROM付．医学書院，東京，2000
6) Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, et al : The stereotypy rating inventory for fronto-temporal lobar degeneration. Psychiatry Res 110 : 175-187, 2002
7) 田辺敬貴：会長講演：会長のひとりごと—坂の上の雲—．神経心理学 20：5-12, 2004
8) 田辺敬貴：痴呆の症候学—Semantic dementia (意味性痴呆)について—．神経進歩 46：907-911, 2002
9) Andersen C, Österberg P : Semantic dementia or frontotemporal dementia : a matter of semantics? Dementia Issue 2 : 4-8, 2004
10) Graff-Radford NR, Damasio AR, Hyman BT, et al : Progressive aphasia in a patient with Pick's disease : a neuropsychological, radiologic, and anatomic study. Neurology 40 : 620-626, 1990

老年期うつ病の特性
—診断と治療の視点から—

The Characteristic of Senile Depression
—from the View Points of Diagnosis and Therapy—

獨協医科大学／学長
大　森　健　一[*1)]

1. はじめに

老年期のうつ病の有病率は比較的高い。また身体疾患，脳器質疾患などの合併もあり，診断，治療に苦慮することも稀ではない。一方で，高齢者の自殺率は昭和初期からみれば半減しているが，なおすべての世代の中でもっとも高い。この事態とうつ病の関連も注目すべきと考える。最近の抗うつ薬の発展，mECTなど，さらにさまざまな精神療法とうつ病に対する治療的接近は進歩しており，したがって治せるという確信のもとに診療すべき重要な病態であると思う。

2. 老年期うつ病の有病率

老年うつ病がとくに注目されるようになったのは，1950年代からであった。その頃から疫学的調査も行われ，当初は通常の精神医学的診断で2％，1.3％，0.9％といった数字が報告されている。その後はDSMⅢを使用して，3.7％，6.3％，0.7％などのかなり開きのある結果が報告されている。わが国でもそれらの報告は地域によって異なり8.7～0.3％ぐらいまでの結果であった。われわれの栃木県大平町の調査では，1989年がmajor depressionが0.4％，その基準を満たさないうつ状態が2.4％，1992年にはそれぞれ0.1％，1.6％であった。高齢者のうつ病の出現に地域社会の状況，文化的背景，生活条件などがかなり関係していることを考えさせられた。

3. 老年期うつ病の症例と症状の特徴

うつ病としての基本症状はほかの世代のそれと変わりないと考えるが，高齢者の脳の変化，身体因子，心理的特長，社会文化的因子が，その症状にも経過・転帰にもさまざまな影響を与える。病像は多彩であり，強迫・恐怖症状や妄想が前景に立つもの，意識障害あるいはヒステリー傾向を伴うもの，Post, Fのいう，「不可逆性の脳不全」とよく似た無感動，身体的愁訴，各種神経症状，記憶困難，集中力低下，睡眠障害と共通する症状が出現し，その鑑別が問題となる場合もある。

86歳の女性。従来元気で活動的であったが，2か月前に風邪に罹患，以来早朝覚醒，倦怠感，抑うつ・焦燥感，興味・関心の減退，外出も友人に会うのも億劫という訴えで来院した。長谷川式簡易知能検査スケールで28点，脳波も正常，抗うつ薬の効果を認め，中途で軽いせん妄を呈したが4か月ですっかりもとの元気な状態に戻った。ほかの世代と同様の中核的抑うつ症状を示し，痴呆症状は認められず，老年期うつ病の一つの典型例といえよう。

ほかには，初老期に大うつ病の病相をもち，

* Kenichi OHMORI, M.D.: President, Dokkyo University School of Medicine, Tochigi. ([1)]現　至誠会滝澤病院)

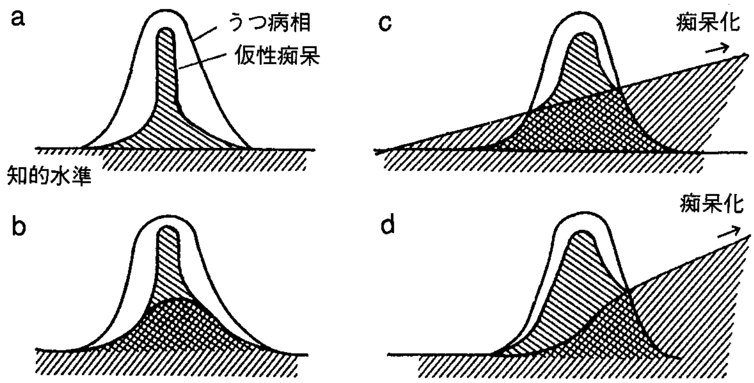


図1　老年期のうつ病相と仮性痴呆と痴呆

その後は元気であったが，老年期に入って今回は確認強迫が前景に立った症状を呈したが，抗うつ薬でその症状は完全に消失した例，あるいは不死，否定，巨大妄想のどの典型的コタール症候群を呈した例，あるいは回復期に人格解離のヒステリー症状でおどけなどの行動異常を呈した例など興味深い症例もみられた。

それら痴呆を伴わない老年期のうつ病に対して，一方で脳血管障害や一次性脳変性疾患とうつ状態の存在がことに老年期のうつ病においては問題となる。

これに関しては印象的な症例を経験した。65歳の女性。半年前に自営業の経理関係の仕事を嫁に移譲し，引退した。その2か月後から，不眠，頭重感，口内乾燥，便秘の訴えで近医を受診，糖尿病を指摘された。その後さらに抑うつ的になり，近所の川に飛び込み入水自殺を企図，某病院に入院したがそこでナイフで首を切り自殺を図った。

精神科入院時，うつ状態，長谷川式簡易知能審査スケールで20点，脳波は4−7サイクルの徐波の混入，CTで軽度の脳皮質萎縮を認めた。抗うつ薬に反応，まもなく活気を取り戻したが，約7か月後に多弁・多動，爽快感，誇大的傾向などが出現，新聞社の文芸係りに俳句投稿の件で電話をかけまくり，再入院した。その後落ち着いた後は発動性減退，無関心，痴呆症状は徐々に進行，SPECTで前頭葉の血流低下を認め，病初期に双極性感情障害を伴った前頭側頭型痴呆が疑われた症例であった。

その他症例の経験も重なり，痴呆性疾患と感情障害の関連を少し組織的に調査してみることにした。詳細は「老年期痴呆の多元的診断・・・・特に老年期うつ病との関連をめぐって」精神経誌，91：770-775, 1989を参照いただければ幸いである。

獨協医科大学精神科病棟にある期間に入院治療を受けた65歳以上の患者は105名であった。試みに分類すると，痴呆のみを呈したものは33名(31.4%)，痴呆に少数のそう状態を含めてうつ状態を呈したもの34名(32.4%)，痴呆の認められなかったうつ病26名(24.8%)，その他の精神疾患12名(11.4%)であった。痴呆を呈した67名の診断内訳は，アルツハイマー型老年痴呆(SDAT)19名(28.4%)，そのうちうつ状態を伴ったもの9名，血管性痴呆(VD)42名(62.7%)，うちうつ状態を伴ったもの22名，その他の痴呆6名(8.9%)，そのうちうつ状態を伴ったもの3名であった。

これらを臨床的に観察して次のような特徴がみられた。①SDAT, VDを問わずうつ病ないしうつ状態の合併する頻度は約半数ときわめて高かった。②それらは単極うつ病あるいは双極型として繰り返すことがみられる。③痴呆が発症する以前にうつ病相が出現し，後に痴呆が出現する場合と痴呆に接近してあるいは痴呆の経過中に出現する場合がある。④抑うつ症状は初期の病相あるいは痴呆軽症のうちは典型的うつ病像を示すが，次第に非定型化を示す。⑤初期の病相は抗うつ薬に良く反応する。⑥55歳以前に

うつ病相を呈したものでも痴呆性疾患を65歳以後に合併すると同様な特徴を示す。⑦これらのうつ病相の重畳は痴呆症状をより重篤なものにみせ，うつ病の治療により全般的精神症状の改善はもとより，症例によっては知能テストの成績も向上する。⑧初期の病相では積極的うつ病治療が全体的症状改善をもたらす。

図 1 は以上をまとめたものであり，症例によっては a−b−c あるいは a−b−c−d といった経過が観察できる場合がある。

4. 治療的視点

老年期うつ病の治療にはまず発症要因の精緻な分析が望ましい。発病前状況としての，身体疾患を含めて身体の具合，脳機能の低下，痴呆の有無，家族関係，生活条件，社会状況などを把握した上で，たとえば上述した視点なども含めて適正で合理的な薬物療法が最重要である。さらに加えて，たとえば役割同一性の再構築といった精神療法的・環境調整的アプローチや回想法なども有効である。

第14回東北老年期痴呆研究会

The 14th Annual Meeting of the Tohoku Research Group on Senile Dementia

老年期痴呆研究会誌－東北－ Vol.14 2007

□プログラム□

第14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13年11月10日（土）　午後0時30分～午後5時55分
会　場　艮陵会館　2階　記念ホール

無症候性脳梗塞と知的機能：地域住民の調査

Asymptomatic Brain Lesions and Deterioration of Intelligence : The Funagata Study

山形大学医学部第三内科
斉 藤 保*[1)]

1. はじめに

脳卒中の危険因子として，高血圧，糖尿病，高脂血症，喫煙などが知られているが[1)-3)]，脳卒中の既往がなくCTやMRIで偶然発見された無症候性脳梗塞の危険因子については，高血圧以外は一定の見解が得られていない[4)-6)]。また，最近，無症候性脳梗塞においても，前頭葉障害，記銘力障害，知能検査低下，鬱状態などの知的機能障害を認めた報告がされている[7)8)]。改訂版長谷川式簡易知能スケール(HDS-R)については，periventricular hyperintensity (PVH)のある例で低下するという報告[9)]や前頭葉病変で低下するという報告[10)]がある。そこで，地域住民を対象に脳MRI検査を施行し，無症候性脳梗塞の危険因子および知的機能との関連について検討した。

2. 対象および方法

農村地帯である山形県舟形町において，1990～1997年に35歳以上の全住民を対象に75gOGTTを含む糖尿病検診を施行した。今回の研究では，検診受診者および同地区の既知糖尿病患者の中で，脳卒中の既往がなく検査の同意を得られた204例を対象とした。1998～1999年に，脳MRI検査(Signa製0.5T：T1, T2, FLAIR法で撮影)，病歴聴取，内科的診察，神経内科専門医による神経学的診察，HDS-R, MMSE, Zungの抑鬱テスト，血液検査，頸動脈エコーを施行した。脳MRI上の虚血性病変は，部位別に大きさと数を指標に表1(脳虚血スコア：山形大学放射線科作製)により定量化した。PVHは必ずしも脳虚血病変とは限らないため，表2に従い別に解析した。無症候性脳梗塞の診断は，脳卒中の既

表1 脳MRIによる虚血性病変の定量化(脳虚血スコア)

	白 質(皮質下，深部)	白質以外(基底核，視床，小脳，脳幹)
0：異常なし	異常なし	異常なし
1：軽度	5mm未満のもの 5mm以上10mm未満のものが5個以下	5mm未満のもの
2：中等度	10mm以上のもの 5mm以上10mm未満のものが6個以上	5mm以上10mm未満のもの
3：重度	びまん性変化	10mm以上のもの

* Tamotsu SAITOH, M.D.: The Third Department of Internal Medicine, Yamagata University School of Medicine, Yamagata. ([1)]現 ものうファミリークリニック／副院長)

表2 脳MRIによるPVHの定量化

	PVHの程度
0	異常なし
1	側脳室前角に限局した薄いもの
2	側脳室全体に沿った滑らかなもの
3	側脳室全体に沿った厚く不規則なもの
4	びまん性で著明なもの

表3 脳虚血性病変別の各群の特徴

		病変なし (n=44)	脳虚血性病変あり (n=145)
年齢(歳)		57±9	63±7**
男/女		23/21	68/77
収縮期血圧	(mmHg)	136±23	144±19*
拡張期血圧	(mmHg)	78±12	82±11
BMI	(kg/m^2)	24.9±3.2	25.2±3.4
T.cho	(mg/dl)	206±29	212±33
FPG	(mg/dl)	110±23	106±20
HbA1c	(%)	6.4±1.2	6.0±0.9
IRI	(μU/ml)	5.7±3.2	5.7±3.7
IMT	(mm)	0.89±0.21	1.00±0.31
高血圧		27%	54%**
高コレステロール血症		32%	48%
耐糖能障害		36%	32%
糖尿病		23%	22%
既知糖尿病		16%	11%
喫煙		20%	15%

mean±SD. $*p<0.05$, $**p<0.01$.

往がなく神経脱落症状を欠き画像上確認された脳実質病変とした。204例中，明らかな有症候性脳梗塞1例，明らかな知的機能低下14例を除外し，189例を検討した。

3. 無症候性脳梗塞の危険因子

全体の76.7%に脳虚血性病変を認めた。脳虚血性病変を認めた群では，年齢，収縮期血圧が有意に高く，高血圧の合併も高率に認めた(表3)。多重ロジスティック解析により脳虚血性病変の危険因子を検討した結果，年齢は1歳増加あたりオッズ比1.10倍，高血圧はオッズ比2.82倍で，有意な独立した危険因子であった。耐糖能異常や他の危険因子では有意な関連を認めなかった(表4)。PVHについては，PVHを認めた群で，年齢，収縮期血圧，拡張期血圧，IMT (intima-media thickness)が有意に高く，高脂血症の合併を高率に認めた(表5)。多重ロジスティック解析の結果，年齢は1歳増加あたりオッズ比1.11倍，高脂血症はオッズ比2.90倍で，有意な独立した危険因子であった。高血圧，耐糖能異常，他の危険因子では有意な独立した関連を認めなかった(表6)。

4. 無症候性脳梗塞と知的機能の関係

表7に，脳虚血スコアとHDS-R, MMSE, Zungの抑鬱テストの関連を示す。脳虚血スコア0～2の群に対し，3～18の群では有意にHDS-Rの総点数が低下していた。HDS-Rの各項目の中では，とくに言葉の流暢性が有意に低下していた。MMSE, Zungの抑鬱テストとは有意な関連を認めなかった。また，脳虚血スコアとHDS-Rとの関連をみると，今回の対象は無症候であり全例が21点以上の正常域に分布していたが，そのなかでも脳虚血スコアが増加すると有意にHDS-Rが低下していた(図1)。HDS-Rは加齢で低下するため，HDS-Rを目的変数とした重回帰分析を施行した結果，HDS-Rの点数の低下に対し脳虚血スコアは年齢とは独立した有意な危険因子であった。同様にPVHとの関連では，

表4 脳虚血性病変の危険因子

		オッズ比	(95%信頼区間)	p
年齢	(Δ1歳)	1.10	(1.05～1.15)	0.0001
性別	(女/男)	1.19	(0.53～2.69)	0.68
高血圧	(あり/なし)	2.82	(1.26～6.33)	0.01
耐糖能障害	(あり/なし)	0.50	(0.19～1.31)	0.16
糖尿病	(あり/なし)	0.53	(0.18～1.54)	0.27
既知糖尿病	(あり/なし)	0.34	(0.10～1.14)	0.08
高コレステロール血症	(あり/なし)	1.86	(0.84～4.08)	0.12
喫煙	(あり/なし)	1.00	(0.33～3.05)	1.00

(脳虚血性病変あり：脳虚血スコア≧1)に対する多重ロジスティック回帰分析.

表5　PVH別の各群の特徴

		PVH 0 (n=33)	PVH 1 (n=89)	PVH 2 (n=64)	PVH 3 (n=3)
年齢	(歳)	55±9	61±8**	65±6**	66±2**
男/女		16/17	43/46	30/34	2/1
収縮期血圧	(mmHg)	139±19	141±20	145±20	168±4**
拡張期血圧	(mmHg)	79±10	81±13	81±11	93±3**
BMI	(kg/m^2)	25.1±3.2	25.3±3.8	25.0±3.1	25.1±0.4
T.cho	(mg/d*l*)	204±24	214±33	210±36	196±19
FPG	(mg/d*l*)	112±28	108±20	103±15	87±10
HbA1c	(%)	6.5±1.4	6.0±0.9	6.1±1.0	5.8±1.0
IRI	(μU/m*l*)	5.8±3.4	5.9±3.6	5.4±3.9	3.9±2.7
IMT	(mm)	0.78±0.14	1.04±0.32**	0.98±0.27*	1.05±0.21
高血圧		39%	45%	55%	100%
高コレステロール血症		24%	52%**	47%*	0%
耐糖能障害		30%	25%	45%	33%
糖尿病		24%	26%	17%	0%
既知糖尿病		18%	11%	9%	33%
喫煙		30%	11%*	16%	33%

mean±SD．$*p<0.05$, $**p<0.01$.

表6　PVHの危険因子

		オッズ比	(95%信頼区間)	p
年齢	(Δ1歳)	1.11	(1.05～1.17)	0.0001
性別	(女/男)	0.61	(0.23～1.63)	0.33
高血圧	(あり/なし)	1.21	(0.50～2.92)	0.67
耐糖能障害	(あり/なし)	0.88	(0.30～2.60)	0.82
糖尿病	(あり/なし)	0.57	(0.18～1.83)	0.34
既知糖尿病	(あり/なし)	0.36	(0.10～1.33)	0.12
高コレステロール血症	(あり/なし)	2.90	(1.12～7.54)	0.03
喫煙	(あり/なし)	0.40	(0.13～1.32)	0.13

(PVHあり：PVHスコア≧1)に対する多重ロジスティック回帰分析.

PVH 0の群に対し，2～の群では有意にHDS-Rの総点数が低下していた(図2)。MMSE, Zungの抑鬱テストとは有意な関連を認めなかった。

5. おわりに

今回の研究では，無症候性脳虚血病変の危険因子として加齢・高血圧，無症候性periventricular hyperintensityの危険因子として加齢・高脂血症が確認された。また，無症候性脳梗塞においても有意にHDS-Rの低下(とくに言葉の流暢性の低下)を認めた。無症候性脳梗塞の追跡調査[4]によると，無症候性脳梗塞の群では長期的には脳卒中発症率が正常群より増加するとされている。また，本研究を含め，無症候性脳梗塞でも知的機能の低下がみられることが知られている[7)8)]。今後は，症候性脳梗塞発症の予防のために，無症候性脳梗塞の段階でいかに発症および進展を予防するかが重要な課題であると思われる。本研究では，無症候性脳梗塞の危険因子として高血圧が強いインパクトを有しており，血圧の管理がもっとも重要であると考えられる。

文　献

1) Kannel WD, McGee DL : Diabetes and cardiovascular disease. the Framingham study. JAMA 241 : 2035-2038, 1979

2) Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, et al : Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan. Diabetes 45 : S14-16, 1996

表7　脳虚血スコアとHDS-R, MMSE, Zungの抑鬱テストの関連

	脳虚血スコア 0~2 (n=135)	脳虚血スコア 3~18 (n=54)
HDS-R(n=189)	26.25±2.54	25.28±2.52*
1. 年齢	1.00±0.00	0.96±0.19
2. 日時の見当識	3.94±0.24	3.91±0.29
3. 場所の見当識	2.00±0.00	1.98±0.14
4. 言葉の記銘	3.00±0.00	2.94±0.23
5. 計算	1.57±0.57	1.57±0.57
6. 逆唱	1.30±0.73	1.30±0.79
7. 言葉の遅延再生	4.93±1.12	4.70±1.30
8. 物品再生	4.73±0.54	4.74±0.48
9. 言葉の流暢性	3.79±1.65	3.17±1.81*
MMSE(n=90)	25.75±2.09	25.33±1.95
1. 日時の見当識	4.95±0.23	4.93±0.26
2. 場所の見当識	4.03±0.37	4.00±0.65
3. 言葉の記銘	3.00±0.00	3.00±0.00
4. 計算	2.57±1.73	2.87±1.60
5. 言葉の遅延再生	2.28±0.89	1.73±1.10
6. 言語機能	8.96±0.20	8.80±0.56
Zung(n=90)	32.53±6.49	33.73±8.92

$^*p<0.05$, $^{**}p<0.01$.

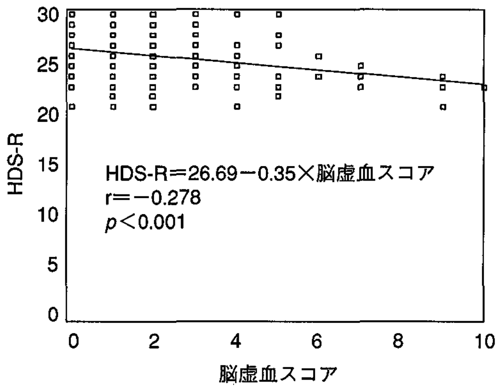


図1　脳虚血スコアとHDS-Rの関係

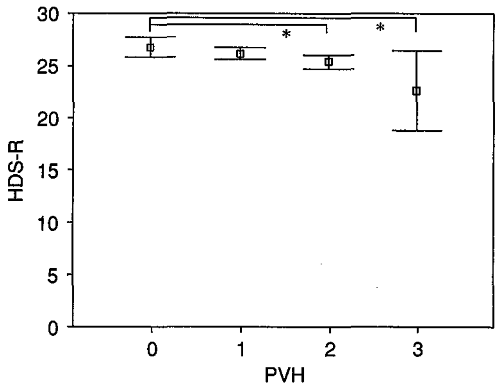


図2　PVHとHDS-Rの関係

3) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al : Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. Diabetes Care 22 : 920-924, 1999

4) Kobayashi S, Okada K, Koide H, et al : Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. Stroke 28 : 1932-1939, 1997

5) Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, et al : Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama Study. Stroke 26 : 380-385, 1995

6) Shintani S, Shiigai T, Arinami T : Silent lacunar infarction on magnetic resonance imaging : Risk factors. J Neurol Sci 160 : 82-86, 1998

7) Breteler MMB, van Amerongen NM, van Swieten JC, et al : Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging, The Rotterdam Study. Stroke 25 : 1109-1115, 1994

8) Steffens DC, Helms MJ, Krishnan KRR, et al : Cerebrovascular disease and depression symtoms in the cardiovascular health study. Stroke 30 : 2159-2166, 1999

9) Matsubayashi K, Shimada K, Kawamoto A, et al :

Incidental brain lesions on magnetic resonance imaging and neurobehavioral functions in the apparently healthy elderly. Stroke 23 : 175-180, 1992

10) Fukuda H, Kobayashi S, Okuda K, et al : Frontal white matte lesions and dementia in lacunar infarction. Stroke 21 : 1143-1149, 1990

もの忘れ外来で行われていること

Outpatient Clinical Forgetfullness of Dementia Suspected

福島県立医科大学医学部神経精神医学講座／助教授
田　子　久　夫*

1. はじめに

高齢者の増加に伴い，老年期の医療ニーズも高まり，痴呆もまた増加している。痴呆に関わる人たちの負担も大きく，痴呆を知る人が『もの忘れ』を自覚したときの不安は大きい。記憶障害は痴呆の主な症状でもあり，アルツハイマー型痴呆では早期に出現することが知られている。『もの忘れ』は記憶障害の症状としては軽度であり，痴呆の他にも多くの原因が含まれている。この症状を調べることで，もし初期の痴呆が発見できれば，早期に治療を開始することもできる。ここでは，痴呆の早期対応をめざした専門外来の開設後の状況を検討し，その意義についてまとめてみた。

2. 『もの忘れ』外来の状況

開設に当たり，その目的や診療内容を周知してもらうために，まず案内ポスターを作成した。ポスターは，院内だけではなく主な病院にも郵送して掲示を依頼した。その結果，ポスターやポスターについてのマスコミ報道，あるいはそれらを見た医療者や知人からの情報などにもとづく受診が多くなった。その後は次第に名前が知られ，直接病院に相談に来て受付で案内される例が多くなった。この外来が，痴呆の専門窓口として理解されるようになったからと思われる。

初診は大部分が『もの忘れ』を主訴とした。初診時にはアンケートを行い，外来に対する家族の率直な意見を取り上げ，今後の『もの忘れ外来』のあり方を考える上での参考とした。また，通院中にも追加してアンケートをお願いし，診療の感想などについても調べてみた。アンケートの内容は，①どのようにしてこの外来を知ったか，②『もの忘れ外来』が精神科にあることを知っていたか，③神経精神科受診についてためらいがあったか，④期待通りだったか，⑤外来の感想についてなどである。以下にその内容をまとめてみた。

『もの忘れ外来』を知ったのは，半数以上の57％がマスコミ情報によるもので，病院のポスターが17％と続き，両者でほぼ４分の３を占めた。マスコミなどの医療情報がきわめて大きな影響をもつことが示された。また，精神科であることをあらかじめ知っている場合は70％以上で受診に迷いを感じた。診療内容は全体的に好評で，痴呆に対する家族の知識が深まり対応が楽になって，患者も心理的負担が軽くなったよ

* Hisao TAGO, M.D.: Associate Professor, Department of Neuropsychiatry, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima.

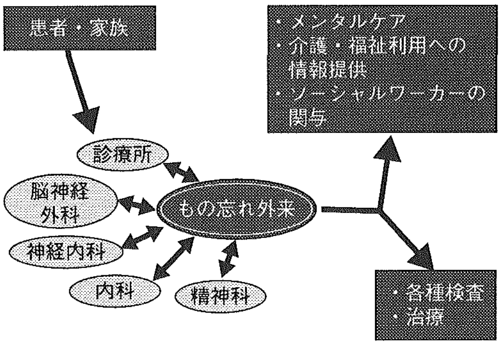


図1　もの忘れ外来の位置づけ
内科，神経内科，脳神経外科，精神科などの連携で診療を行い，各種医療・介護サービスと接続をする．

うだという感想が多くあった。この反面，精神科ということで本人が大変落胆したという意見もあった。さらに，待ち時間の限界や，十分な診察時間が欲しいことなどの要望や，本人のプライドをいかに保ちながら治療を続けていけるかという質問もあった。また，自分の記憶力について悩んで単独に相談受診するケースもあった。その大部分は，日常的な記憶ミスによる失敗を気にしての相談であり，うつ状態や加齢による記憶障害は認めなかった。希望により画像検査や知能検査なども施行している。この場合は「相談したい内容の外来形態であったのであまり迷わず受診することができた」という感想が多いことから，これらの患者は『もの忘れ外来』がなければ精神科を訪れることはなかったと思われる[1)2)]。

3.『もの忘れ外来』に求められるもの

痴呆専門外来としての『もの忘れ外来』に求められる役割としては，①知的機能障害の評価ができること，②非痴呆性疾患や他の精神疾患の鑑別作業ができること[3)]，③治療の総合的な知識と家族指導などの生活指導について知っていること，④介護や福祉の社会資源情報が提供できること，などがある。そこでは内科，神経内科，脳神経外科，精神科の知識が求められ，互いの連携による診療が必須となる。診断後は，患者や家族のメンタルケアが欠かせなくなるので医師や看護者，ソーシャルワーカーなどの関与が求められることになる(図1)。痴呆の対処が主となれば最終的には精神科医が中心となる機会が多くなると思われる。精神科外来で診療をする場合はいかに受診しやすくするかが問題となる。

4. おわりに

『もの忘れ外来』では，適切な医療や対処法，福祉資源などの情報を知りたい人が多い。痴呆を総合的にとらえて評価し，無理のない対応法が選択されて速やかに情報が提供されれば，今後の不安を軽減させ得る。

痴呆は，その予防や早期発見が重要である。近年の研究で，多くの危険因子が見出されており[4)5)]，集団での痴呆検診体制確立も急がれる。『もの忘れ外来』は，痴呆の啓発活動の拠点として，あるいは痴呆検診の窓口として生かされる可能性もある[6)]。

今後は，気軽に相談でき，かつ容易に検査や指導が受けられるシステム作りが課題となろう。一つの診療科に限らない多角的な形態で運営されるのが望ましい。

文　献

1) 井関栄三，小阪憲司，加藤雅紀：精神科老人外来．精神医学 37(8)：833-836, 1995
2) 松下昌雄：精神科クリニックの高齢患者たち．臨床精神医学(増刊号)：270-279, 1998
3) 宇野正威：初期痴呆(もの忘れ)の鑑別診断．老年精神医学 8(12)：1282-1288, 1997
4) Berger A-K, Fratiglioni L, Forsell Y, et al : The Occurrence of Depressive Symptoms in the Preclinical Phase of AD ; A Population-based Study. Neurology 53 : 1998-2002, 1999
5) 宮永和夫：痴呆発症の危険因子．老年精神医学 6(9)：1077-1091, 1995
6) 田子久夫，森　由紀子，黒須貞利，ほか：精神科における『もの忘れ外来』．老年精神医学 11(11)：1203-1209, 2000

レビー小体を伴う痴呆の視覚認知障害と精神症状

Visuocognitive Impairment and Neuropsychiatric Symptom in Dementia with Lewy Bodies

秋田県立リハビリテーション・精神医療センターリハビリテーション科

下　村　辰　雄*

1. はじめに

Kosakaら[1]は，大脳皮質を含む広範な中枢神経系に多数のレビー小体が出現し，進行性の痴呆とパーキンソン症状を主症状とする変性性痴呆症を報告し，びまん性レビー小体病(diffuse Lewy body disease：DLBD)と名づけた。しかし，びまん性レビー小体病では，大脳皮質にアルツハイマー病の病理変化である神経原線維変化や老人斑を伴うことが多く，レビー小体型老年期痴呆(senile dementia of Lewy body type)[2]やアルツハイマー病のレビー小体亜型(Lewy body varient of Alzheimer's disease)[3]とも呼ばれ，名称や概念が混乱していた。1995年，DLB International Workshopにおいてレビー小体を伴う痴呆(dementia with Lewy bodies：DLB)が提唱され，臨床診断基準(表1)が発表された[4]。以後，臨床的にDLBと診断された症例においてさまざまな臨床的検討がなされている。今回，臨床的にDLBと診断された症例の認知機能障害がアルツハイマー病(AD)とどのように異なるの

表1　DLB International Workshopのレビー小体を伴う痴呆の臨床診断基準(McKeith IG, et al 1996)

1)診断に必要な中核特徴
　正常な社会的または職業的に障害をきたす程度の進行性認知機能障害の存在．病初期には記憶障害が目立たないこともあるが，進行すると通常認められる．また，注意や前頭葉・皮質下機能および視空間機能の障害がとくに目立つこともある．
2)次の特徴がある(probable DLBには二つが，possible DLBには一つが必要である)
　(a)注意や覚醒レベルの明らかな変化を伴う認知機能の変動
　(b)詳細で具体的な内容の幻視
　(c)特発性のパーキンソン症候
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)幻視以外の他の感覚様式の幻覚
4)DLBの可能性を低くするもの
　(a)局所性神経徴候や画像所見で裏づけられる脳卒中の存在
　(b)臨床および検査所見で示される，臨床像を説明し得る身体疾患や他の脳病変の存在

* Tatsuo SHIMOMURA, M.D.: Department of Rehabilitation, Akita Prefectural Center of Rehabilitation and Psychiatric Medecine, Akita.

表2 Differences of Neuropsychological TestScores Between Probable Dementia With Lewy Bodies (DLB) and Probable Alzheimer Disease (AD)[8)]

Test	DLB	AD	*p* Value*
MMSE			
Orientation for time	2.2±1.2	1.9±1.5	0.37
Orientation for place	3.0±1.3	2.2±1.5	0.02
ADAS			
Word recall (correct response)	3.6±1.5	3.0±1.3	0.04
Word recognition (correct response)	8.4±2.7	7.6±2.9	0.26
Construction (correct response)	3.3±0.9	4.0±1.1	0.004
WAISR			
Information	6.1±1.1	5.9±1.4	0.43
Digit span	7.8±2.4	8.4±2.8	0.37
Vocabulary	6.1±1.9	6.9±3.8	0.31
Arithmetic	5.9±1.4	6.5±1.5	0.09
Comprehension	4.2±2.3	4.8±2.8	0.32
Similarities	4.6±1.2	5.1±1.7	0.22
Picture completion	5.0±1.7	5.7±2.4	0.18
Picture arrangement	3.9±1.9	5.6±2.3	0.001
Block design	3.1±1.4	5.4±2.9	<0.001
Object assembly	3.6±2.7	5.5±2.9	0.007
Digit symbol substitution	3.1±1.6	4.4±2.6	0.02
Raven Colored Progressive Matrices	13.5±6.9	17.2±6.1	0.02

*Student's *t* test

か，DLBにおいて高頻度に出現する幻視や誤認妄想などの精神症状に視知覚障害が関与しているのかどうかを検討した。

2．DLBの認知機能障害

DLBでは，注意，前頭葉機能，視空間機能がとくに障害され，初期には記憶障害が目立たない症例があることが指摘されていた[5)-7)]。しかし，臨床診断されたDLBの認知機能障害がADとどのように異なるかの検討は十分にはなされていなかったので，臨床的に診断されたDLBとADの認知機能障害について比較検討した[8)]。

対象：Consortium on DLB international workshopのprobable DLBの診断基準を満たすDLB 26例（男10例，女16例，年齢73.6±5.1歳，教育歴8.8±2.0年，MMSE 16.4±4.0）と，NINCDS-ADRDAのprobable ADの診断基準を満たすAD 52例（男20例，女32例，年齢73.7±5.1歳，教育歴9.2±2.1年，MMSE 16.5±4.0）である。両群の年齢，性，教育歴，MMSEは一致させ，1：2の比率でデータベースより抽出した。

神経心理検査：Mini mental state examination (MMSE)の見当識（時，場所），Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)の単語再生，単語再認，構成の下位検査，Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAISR)の言語性下位検査（知識，数唱，単語，算数，理解，類似）と動作性下位検査（絵画配列，積木模様，組合せ，符号，絵画完成），Raven Colored Progressive Matrices (RCPM)の総得点を比較した。

結果：DLB群ではAD群に比し，WAISR PIQ, RCPM, WAISRの下位検査のうち絵画配列，積み木，組み合わせ，符号が有意に低く，MMSEの場所の見当識とADASの再生が有意に高かった（Student's *t* test, $p<0.05$）（**表2**）。

まとめ：DLBはADと比較し，視空間/構成障害，前頭葉機能障害が強く，記憶障害は軽い特徴を有すると考えられた。

3．DLBの視知覚障害と精神症状

臨床的に診断されたDLBとADの詳細な視知覚障害について検討をするとともに，DLBにおける幻視や誤認妄想などの精神症状と視知覚障害の関連について検討した[9)]。

表 3 Result of Visuoperceptual Tasks[9]

	DLB (n=24)	AD (n=48)	χ^2	p Value**
Size discrimination (0-20)	19.5±1.3	20.0±0.0	10.00	0.007
Form discrimination (0-20)	13.0±5.9	17.5±2.7	6.64	0.04
Overlapping figure identification (0-12)	8.1±2.6	10.6±1.8	20.93	<0.001
Visual counting (0-38)	27.9±11.7	35.1±4.6	7.49	0.02

**Friedman 2-way analysis of variance

表 4 Difference in Visuoperceptual Performence Between Patients With Lewy Bodies With and Without Visual hallucinations[9]

	Visual Hallucinations			
	Present (n=18)	Absent (n=6)	U	p Value***
Size discrimination (0-20)	19.4±1.5	19.8	50.0	0.71
Form discrimination (0-20)	12.8±5.6	13.7±7.2	49.5	0.76
Overlapping figure identification (0-12)	7.4±2.5	10.2±1.5	17.5	0.01
Visual counting (0-38)	27.5±12.0	29.0±11.8	49.0	0.74

***Mann-Whitney test

表 5 Difference in Visuoperceptual Performence Between Patients With Lewy Bodies With and Without Television Misidentification[9]

	Television Misidentification			
	Present (n=5)	Absent (n=19)	U	p Value***
Size discrimination (0-20)	18.0±2.3	19.9±0.2	29.0	<0.001
Form discrimination (0-20)	7.0±6.3	14.6±4.8	12.0	0.01
Overlapping figure identification (0-12)	7.2±3.5	8.3±2.4	36.5	0.43
Visual counting (0-38)	15.2±13.5	31.2±8.8	10.0	0.007

***Mann-Whitney test

対象：Consortium on DLB International Workshop criteriaのprobable DLB 24例（男13例，女11例，年齢74.0±5.8歳，教育歴9.1±2.3年，罹病期間24.7±20.4，MMSE 19.1±4.1）と，NINCDS-ADRDAcriteriaのprobable AD 48例（男26例，女22例，年齢74.0±7.2歳，教育歴8.8±2.2年，罹病期間31.9±21.5，MMSE 19.1±3.5）である。全例右利き，視力，視野障害はない。両群の年齢，性，教育歴，MMSEを一致させ，DLB：AD＝1：2の比率でデータベースより抽出した。

方法：Clinical Dementia Rating (CDR)，ADASのWAIS-R block design subtest, Neuropsychiatric Inventory (NPI)[10]による幻視，誤認妄想の有無を検討した。視知覚検査としては，大小弁別，図形弁別，錯綜図，視覚計数を検討した。

結果：ADと比較して，DLBでは大小弁別，形態弁別，錯綜図，視覚計数の障害が強く，より高次の視知覚障害だけでなく，要素的な視知覚障害を認めた（Friedman 2-way analysis of variance, $p<0.05$）（**表 3**）。錯綜図の認知障害と幻視，誤認妄想，とくにTV misidentificationと長短や大小の弁別，形態弁別，視覚計数の障害が有意に関連していた（Mann-Whitney test, $p<0.05$）（**表 4, 5**）。

まとめ：DLBはADと比較し，視知覚障害が強く，視知覚障害は幻視や誤認妄想の発現と関連している。

4. 考察ならびに結語

DLBでは注意，前頭葉機能，視空間機能がとくに障害され，初期には記憶障害が目立たない症例があることが指摘されている[5)-7)]。しかし，臨床診断されたDLBの認知機能障害がADと

どのように異なるかの検討は十分にはなされていない。臨床的に診断されたDLBの認知機能障害の研究においてGnanalinghamら[11)12)]は，Clock face testの障害から視空間障害が強いこと，Walkerら[13)]は，Cambride Cognitive examination subscoreの検討から視空間障害が強く，再生障害が軽いこと，Alaら[14)]は，MMSEのinterloking pentagonsの模写の障害から視空間/構成障害の強いことを報告しており，DLBでは視覚構成，視空間障害が強く，再生障害は軽いというわれわれの研究結果[8)]とも一致していた。

臨床的に診断されたDLBとADの詳細な視知覚障害について検討した報告は少なく，最近，Lambon Ralphら[15)]やCalderonら[16)]が，DLBの視知覚障害について指摘しているのみである。われわれの研究[9)]では，DLBではADに比べ，要素的およびより高次な視知覚機能において有意な障害を認めた。これらの視知覚障害はDLBの視覚構成，視空間障害などの重度の視覚認知障害の基盤になっている可能性がある。また，DLBの機能的画像所見(一次視覚野や視覚連合野の脳循環代謝低下)[17)18)]とも一致していた。

DLBでは幻視，誤認妄想などのvisual behavior symptomを呈することが多い[19)]。要素的およびより高次の視知覚機能障害は幻視や誤認妄想のようなDLBに特徴的な神経精神学的症状の発現にも寄与しており，錯綜図同定に関わるtop-down visual processingの障害が幻視の生成に，視知覚障害は誤認妄想，とくにTV misidentificationの発現に関連している可能性があると考えられた[9)]。

文　献

1) Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, et al : Presenile dementia with Alzheimer-, Pick-, and Lewy body changes. Acta Neuropathol 36 : 221-233, 1976
2) Perry RH, Irving D, Blessed G, et al : Senile dementia of Lewy body type : a clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. J Neurol Sci 95 : 119-139, 1990
3) Hansen L, Salmon D, Galasko D, et al : The Lewy body variant of Alzheimer's disease : a clinical and pathological entity. Neurology 40 : 1-8, 1990
4) 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
5) Galasko D, Katzman R, Salmon DP, et al : Clinical and neuropathological findings in Lewy body dementias. Brain Cognit 31 : 166-175, 1996
6) McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, et al : Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). Psychol Med 22 : 911-922, 1992
7) Salmon DP, Galasko D, Hansen L, et al : Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. Brain Cognit 31 : 148-165, 1996
8) Shimomura T, Mori E, Yamashita H, et al : Cognitive loss in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. Arch Neurol 55 : 1547-1552, 1998
9) Mori E, Shimomura T, Fujimori M, et al : Visuoperceptual impairmant in dementia with Lewy bodies. Arch Neurol 57 : 489-493, 2000
10) Cummings JL, Mega M, Gray K, et al : The Neuropsychiatric inventory : comprehensive assessmebt of psychopathology in dementia. Neurology 44 : 2308-2314, 1994
11) Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A : Clock-face drawing to differentiate Lewy body and Alzheimer type dementia syndrome. Lancet 347 : 696-697, 1996
12) Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A, et al : Motor and cognitive function in Lewy body dementia : comparison with Alzheimer's disease and Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 62 : 243-252, 1997
13) Walker Z, Allen RL, Shergill S, et al : Neuropsychological performance in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. Br J Psychiatry 170 : 156-158, 1997

14) Ala TA, Hughes LF, Kyeouac GA, et al : Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70 : 483-488, 2001
15) Lambon Ralph MA, Powell L, Howard D, et al : Semantic memory is impaired in both dementia with Lewy bodies and dementia of Alzheimer's type : a comparative neuropsychological study and literature review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70 : 149-156, 2001
16) Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW, et al : Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compaired with Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70 : 157-164, 2001
17) Imamura T, Ishii K, Sasaki M, et al : Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease : a comparative study using positron emission tomography. Neurosci Lett 235 : 49-52, 1997
18) Ishii K, Imamura T, Sasaki M, et al : Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Neurology 51 : 413-416, 1998
19) Hirono N, Mori E, Tanimukai S, et al : Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 11 : 498-503, 1999

健康寿命の国際比較

International Comparison of Health Expectancy

東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野／助教授
辻　　一郎*[1)]

1. 緒　　言

人間集団の健康度を測定評価する代表的な指標として，従来，平均寿命が使われてきた。しかし，人口の高齢化とともに痴呆・要介護高齢者が増加するにつれて，生存の量だけでなく，生存の質(健康レベル)への関心が高まっている。健康寿命(Health Expectancy)は，そのような時代的要請にこたえた新しい健康指標である[1)]。

健康寿命とは，あるレベル以上の健康状態での期待生存期間と定義される。具体的には，身体機能面の健康寿命として日常生活活動(ADL)に障害のない平均余命(Disability-free Life Expectancy)，認知機能面の健康寿命として痴呆のない平均余命(Dementia-free Life Expectancy)の二つが主に測定されている。

本稿では，仙台市の高齢者を対象に痴呆の発生率を調査した結果をもとに痴呆のない平均余命を算出し，欧米各国の報告と比較して日本人高齢者における痴呆の問題を検討する。

2. 方　　法

対象は，昭和63年９月時点で満65歳以上であった仙台市民のうち５％の割合で無作為抽出された3,704名であった[2)]。調査員が対象者の居宅(施設を含む)を訪問して，自記式アンケート調査を実施した。調査では，表１に示す痴呆に関わる症状や関連疾患の有無について，同居家族または身近の者に回答を求めた(1次調査)。これら12項目のうち一つ以上で該当すると回答した者を対象に，訓練を受けた保健婦が訪問のうえ，精神機能や身体面に関する検査を実施した(2次調査)。その結果をもとに精神科医による委員会がDSM-Ⅲに基づいて痴呆の診断を行った。

表１　2次調査の対象となる基準

1.	物忘れがひどく，ものを頼んでもすぐ忘れる
2.	夜，寝ぼけて騒ぐ
3.	夜と昼とを勘違いする
4.	外出して，迷子になる
5.	家族の名前がわからない
6.	火の始末で危険なことがある
7.	以前と比べ性格が変わった
8.	徘徊する
9.	不潔行為がみられる
10.	脳出血・脳軟化・脳血栓・脳卒中の既往歴がある
11.	頭部外傷の既往歴がある
12.	うつ病の既往歴がある

昭和63年調査では，回答者3,459名のうち444名(12.8％)が２次調査の対象者となり，363名から協力が得られた。その結果，145名が痴呆と診断された。昭和63年調査の回答者に対して，３年後の平成３年に再び同じ調査を実施した。そ

* Ichiro TSUJI, M.D.: Associate Professor, Department of Public Health, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai. ([1)]現　東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野／教授)

表 2　痴呆の有病率と新規発生率

	有病率*		新規発生率**	
	男性	女性	男性	女性
65～69歳	0.63	0.83	0.50	0.87
70～74歳	2.06	1.32	0.93	0.82
75～79歳	4.04	6.09	2.07	2.44
80～84歳	8.71	13.86	3.13	4.05
85歳以上	20.35	25.78	6.89	9.69

* 昭和63年調査時点の頻度(%).
** 昭和63年では痴呆でないと判定された者のうち，平成3年調査で痴呆と判定された者の頻度(100人年当たり).

の結果，105名が新たに痴呆と診断された。

これら3年間の追跡に基づいて死亡率と痴呆の発生率を性・年齢別に測定し，生命表に当てはめることにより，痴呆のない平均余命を算出した。

3. 結　果

表 2 は，昭和63年調査における痴呆の有病率，昭和63年～平成3年の3年間における痴呆の新規発生率(1年当り)を性・5歳階級別に示したものである。有病率も新規発生率も，年齢とともに指数関数的に増加した[3)]。

痴呆のない平均余命と痴呆を抱えて生存する期間について，65歳，75歳，85歳という三つの代表的な年齢で**表 3** に示す[4)]。すべての年齢に共通して，平均余命も痴呆のない平均余命も女性の方が長かった。しかし，痴呆期間(両者の差)は，女性で2倍以上も長かった。また，余命全体に占める痴呆のない期間の割合も，女性で少なかった。

痴呆のない平均余命について，欧米の報告と比較する[5)-7)]。すべての報告に共通する年齢の最小値が77歳であったため，その結果を**表 4** に示す。仙台の高齢者の平均余命がもっとも長かったのに対して，痴呆のない平均余命はオーストラリア・フランスとの間に差がなかった。痴呆期間は仙台がもっとも長く，平均余命に占める痴呆のない平均余命の割合も仙台でもっとも小さかった。すなわち，仙台の高齢者は平均余命が長いほどには精神機能面の健康余命は長くないことが明らかになった。

表 3　痴呆のない平均余命と痴呆期間(性・10歳別)

	平均余命(年)	痴呆のない平均余命(年)	痴呆期間(年)	割合*(%)
男性				
65歳	17.7	15.8	1.9	89.3
75	10.1	8.6	1.5	85.1
85	4.9	3.8	1.1	77.6
女性				
65歳	22.6	17.8	4.8	78.8
75	14.3	10.0	4.3	69.9
85	7.9	4.6	3.3	58.2

割合*：平均余命に占める痴呆のない平均余命の割合.

表 4　痴呆のない平均余命の国際比較(77歳，男性)

	平均余命(年)	痴呆のない平均余命(年)	痴呆期間(年)	割合*(%)
Australia	8.5	7.3	0.8	85.9
France	8.2	7.6	0.6	92.7
Cambridge	7.4	6.5	0.9	87.8
Liverpool	6.9	6.5	0.4	94.2
Melton Mowbray	7.6	6.5	1.1	85.5
仙台	9.1	7.4	1.7	81.3

割合*：平均余命に占める痴呆のない平均余命の割合.

4. 結　語

仙台の高齢者では，平均余命の長さほど痴呆のない平均余命は長いものではなかった。そして痴呆を抱えて生活する期間は仙台がもっとも長かった。国際比較によると，痴呆の発生率・有病率は欧米よりも日本人で高い[8)]。その要因として，脳血管性痴呆が多いことによる可能性が示唆されている。アルツハイマー性痴呆と異なり，脳血管性痴呆の原因・危険因子には予防可能なものが少なくない。以上の知見は，わが国の痴呆予防対策のあり方に対して有用な示唆を与えるものと思われる。

参考文献

1) 辻　一郎：健康寿命．麦秋社，東京，1998
2) Tsuji I, Minami Y, Fukao A, et al : Active life expectancy among the elderly Japanese. J Gerontol 50A : M173-M176, 1995
3) Minami Y, Tsuji I, Keyl PM, et al : The preva-

lence and incidence of dementia in elderly urban Japanese : the Sendai Longitudinal Study of Aging. J Epidemiol 3 : 83-89, 1993

4) Sauvaget C, Tsuji I, Minami Y, et al : Dementia-free life expectancy among elderly Japanese. Gerontology 43 : 168-175, 1997

5) Ritchie K, Mathers C, Jorm A : Dementia-free life expectancy in Australia. Aust J Public Health 18 : 149-152, 1994

6) Ritchie K, Robine JM, Letenneur L, et al : Dementia-free life expectancy in France. Am J Public Health 84 : 232-236, 1994

7) Ritchie K, Jagger C, Brayne C, et al : Dementia-free life expectancy. Colloques INSERM 226 : 233-244, 1993

8) van Duijn CM : Epidemiology of the dementias : recent developments and new approaches. J Neurol Neurosurg Psychiatry 60 : 478-488, 1996

ここまできた老年期痴呆研究

Incredible Achievement in Senile Dementia Reseach

国立療養所中部病院長寿医療研究センター／センター長
田平　　武*1)

わが国の65歳以上の高齢者は2,100万人を突破し，痴呆患者数は160万人に達した。平成12年度の老人医療費・介護費用は13兆円に達し(図1)，痴呆患者はその重要な要因となっている。老年期痴呆中でもアルツハイマー病(AD)患者の数は年々増大しつつあり，その医学的対策は急務の課題となっている。長寿医療研究センターの下方によると，痴呆の発症を2年遅らせると5,600億円の医療費・介護費の削減ができるという。

AD患者脳の病理は，βアミロイド沈着によって形成される老人斑，タウ蛋白の異常なリン酸化によって形成される神経原線維変化，シナプスや神経突起の変性脱落，ひいては神経細胞死が特徴である(表1)。このなかで，痴呆発症にとってもっとも重要であるのはシナプス・神経突起の変性脱落であることはいうまでもないが，それが老人斑の形成や神経原線維変化の形成のためであるのか，あるいはこれらとは無関係の機序によるのかについて現時点で明確な答えをもっている人はいない。しかし，多くの状況証拠からβアミロイド，あるいはその構成成分であるβ蛋白(Aβ)が病態の中核にあると考える人は多い。その根拠をいくつかあげることができるが(表2)，もっとも有力な根拠は家族性アルツハイマー病(FAD)遺伝子として同定されたアミロイド前駆体蛋白(APP)，プレセニリン1(PS1)，プレセニリン2(PS2)のいずれもが，FAD変異によりAβ産生の増強，とりわけ凝集性が高く毒性が高いとされるAβ42の産生増強が起こることと結びついたことであろう(表3，図

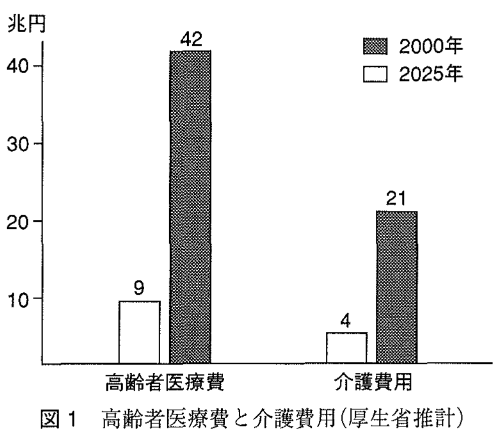


図1　高齢者医療費と介護費用(厚生省推計)

表1　アルツハイマー病の病理学的特徴

1.	老人斑：βアミロイドの沈着
2.	神経原線維変化：異常リン酸化タウ
3.	シナプス・神経突起の変性脱落，神経細胞死

* Takeshi TABIRA, M.D.: Director General, National Institute for Longevity Sciences, Chubu National Hospital, Obu. (1)現　国立長寿医療センター／研究所長)

表２　アルツハイマー病のアミロイド仮説

1. 老人斑はアルツハイマー病に特異的である
2. 老人斑はアルツハイマー病のもっとも早い病理変化である
3. 老人斑の分布とアルツハイマー病変の分布が一致する
4. アミロイド前駆体蛋白，プレセニリン1, 2遺伝子変異は，β蛋白とくに凝集性の高いAβ42の産生を増強する
5. 変異APPトランスジェニックマウスの脳には老人斑ができる
6. β蛋白は*in vitro*で神経毒性を示す

表３　APP遺伝子変異とAβ変化

Codon	Mutation	Aβ change
670, 671	KM→NL(Swedish)	↑Aβ総量
692	A→G(Flemish)	↑Aβ/p3比
693	E→Q(HCHWA-D)*	↑Aβ凝集性
714	T→I	↑Aβ42
715	V→M, A	↑Aβ42
716	I→V(Florida)	↑Aβ42
717	V→F, G, I, L(London)	↑Aβ42

* Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type.

2)。また，APPトランスジェニックマウスはヒトにみられるものと同様の老人斑を形成し，シナプスの変性，学習障害を示した。PS1トランスジェニックマウスでは，老人斑の形成はみられなかったが，脳のAβ42は高値を示し，細胞内Aβ42の沈着，ひいては神経細胞死の促進を示した[1]。さらにAPPトランスジェニックマウスとPS1トランスジェニックマウスをかけ合わせると，老人斑の形成は一層促進された。このように，FAD遺伝子変異は見事にアミロイド仮説に結びついたわけであるが，患者の大部分を占める孤発性ADもβアミロイドで説明できるのか，孤発性ADでβアミロイドの沈着が起こるのはなぜかについてはいまだ十分な説明は得られていない。

孤発性ADの危険因子としては遺伝因子と環境因子がある。遺伝的危険因子として多くの遺伝子が候補にあげられたが，アポリポプロテインE(Apo E)がもっとも確かな危険因子として確立されている。すなわち，Apo Eにはε2, ε3, ε4の3種の遺伝子多型が存在し，ε4をもつとADの発症は数倍高くなる。ε4をもつとなぜADを早期に発症するのかについては多くの仮説があるが，ここでもβアミロイドとの関連が有力となってきている(表4)。すなわち脳に老人斑を生じるPDAPPマウスとApo Eノックアウトマウスをかけ合わせると老人斑は形成されなくなった[2]。したがって，老人斑の形成にアポEが重要な働きをしていることがわかる。このアポEノックア

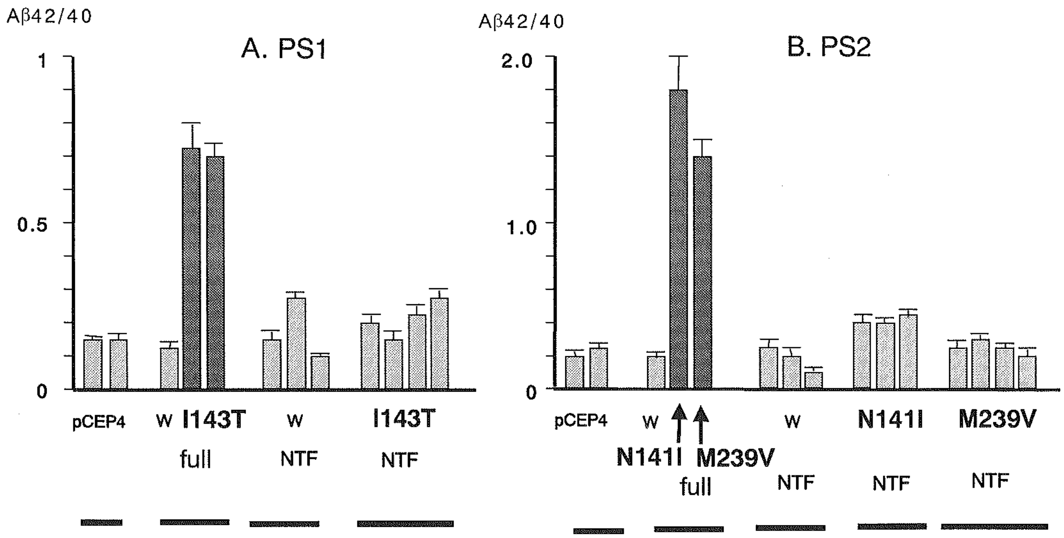


図２　PS1, PS2遺伝子変異によるAβ42/40の上昇
導入遺伝子を安定的に発現するSH-SY5Y細胞の培養上澄のELISA測定．pCEP4：ベクター，w：野生株，full：full length, NTF：N-terminal fragment.

表4　Apo E と老人斑

1. Apo E は老人斑に沈着している.
2. Apo E はAβと結合し，Aβクリアランスに関与する．E3>E4
3. Apo E はAβのアミロイド化を促進する．E4>E3
4. PDAPPマウス×Apo $E^{-/-}$マウスは老人斑が減少する.
5. PDAPP×(Apo $E^{-/-}$＋Apo E3/4)では，若年期には老人斑は減少する．高齢期には老人斑を形成し，E4>E3である.

ウトマウスにヒトアポＥε3あるいはε4遺伝子をノックインしたものを作製し，APPトランスジェニックマウスとかけ合わせると，高齢になると老人斑が出現した。その程度はε4の方がε3より強く，とくにneuritic plaqueに差が大きかった[3)]。このことから，アポＥも高齢となると老人斑の形成促進因子となっているといえよう。最近環境因子の中からADの危険因子が検討されているが，コレステロールが危険因子となることがわかってきた[4)]。コレステロールが高い状態

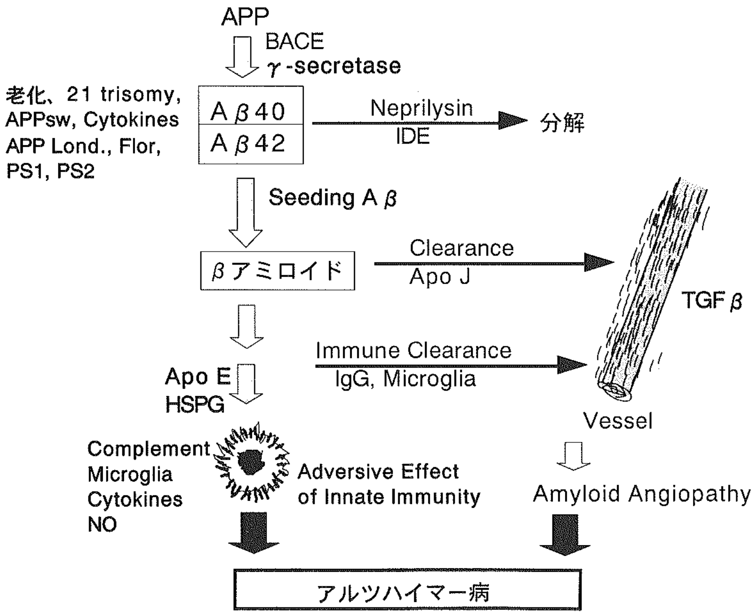


図3　βアミロイドの生成，分解，除去，沈着機序

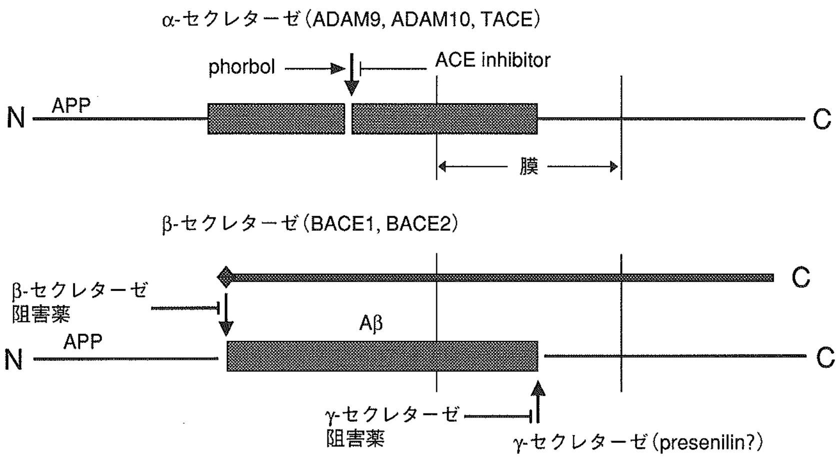


図4　セクレターゼ調節剤によるアルツハイマー病の治療

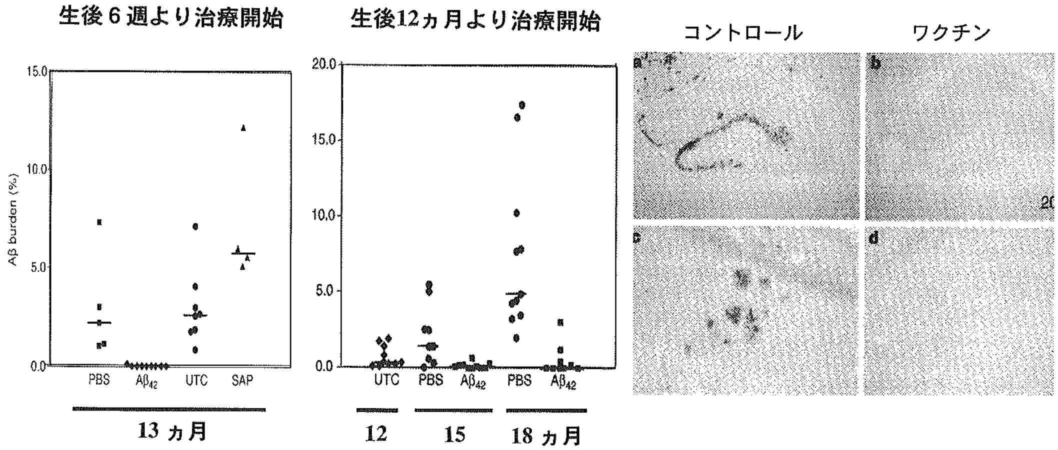


図５　アルツハイマー病のワクチン療法の可能性(Shenk D, et al : Nature 400 : 173-177, 1999)

ではAβの切り出しが増加すること，スタチンを服用している人はADのリスクが下がることなどから，ここでもアミロイド仮説に結びついている。

このようにAβがAD病態の中核をなすとすれば，その切り出しを制御したり分解・除去を促進することで，予防・治療が可能になると推定される(図３)。Aβはアミロイド前駆体蛋白(APP)からβセクレターゼとγセクレターゼにより切り出される(図４)。これらの酵素を阻害する薬剤が開発され，phase 1 studyで安全性が確認され，phase 2 studyに入ろうとしている。また，αセクレターゼの活性を上げる薬のスクリーニングも行われている。分泌されたAβはneprilysinにより分解される[5]。Neprilysinの活性を上げる方法の開発も行われている。さらに，ある程度アミロイドとして沈着したAβはAβ42で動物を免疫することで除去，さらには沈着予防が可能であることがわかった(図５)。ワクチン接種を受けた動物は学習障害が改善した。これはワクチン療法と呼ばれ，半年間のphase 1 studyで副作用は認められず，現在ヒトでphase 2 studyが行われている。ADの根本的予防・治療薬の応用は手の届くところまできている。

文　献

1) Chui DH, Tanahashi H, Ozawa K, et al : Transgenic mice with Alzheimer presenilin 1 mutations show accelerated neurodegeneration without amyloid plaque formation. Nat Med 5 : 560-564, 1999
2) Bales KR, Verina T, Dodel RC, et al : Lack of apolipoprotein E dramatically reduces amyloid beta-peptide deposition. Nat Genet 17 : 263-264, 1997
3) Holtzman DM, Bales KR, Tenkova T, et al : Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA 97 : 2892-2897, 2000
4) Simons M, Keller P, Dichgans J, et al : Cholesterol and Alzheimer's disease : Is there a link? Neurology 57 : 1089-1093, 2001
5) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al : Metabolic regulation of brain Aβ by neprilysin. Science 292 : 1550-1552, 2001

アルツハイマー病とミレニアム・ヒトゲノムプロジェクト

Millenium Human Genome Project for Alzheimer's Disease

東京大学大学院医学系研究科神経内科学／教授
金　澤　一　郎*1)

佐々木先生，ご紹介どうもありがとうございました。

今から5年か6年前の橋本総理のころだったと思いますが，大蔵省がすべて予算を決めているのはけしからん，国会議員，つまり国民から選ばれた国会議員が予算をやはり決めるべきだということをかなり強くいわれた時期がありました。それが小渕総理のころになって突然現実のものになってまいりました。大蔵省にいく前に総理官邸でかなりの方針を立てて，お金の配り方もかなり明確にした上で，それで大蔵省に渡せばいいじゃないか，ある部分をそうすべきだということになってきたようでありまして，今から2年半ほど前に各省庁から財源を求めたわけです。それまでは学問の中心は一応文部省でしたが学者が勝手なことばかりやっている，というようなことをさかんにいわれる経済界の方々がおられまして，その声を吸収した当時の通産省の方々が中心になってそれを促進されたのであります。

たとえば当時の文部省としては400億を供出せざるを得なかった。そうやって各省庁からお金を吸い上げて，ミレニアム・プロジェクトというものをうち立てたのです。

これが平成11年12月に公表されました。内閣内政審議室で，通産から来た人たちが中心になってまとめました。各省庁から100億単位のお金を集めて，トータルで2,500億のお金を官邸で計画をする，配る場所を決めるということになったわけです。

このプロジェクトの中身は，その説明書によりますと，「新しい世紀の始まりを前にして，ミレニアム・プロジェクトという大胆な技術革新に取り組む」のだということをうたっております。そしてここが問題なのですが，「今後の我が国経済社会にとって重要性や緊急性の高い一つまり「経済」ということがでてくるわけです一情報化，高齢化，環境対応，この三つの分野に光を当てる」とされています。その分野に光を当てるということは，裏を返せばほかの分野は闇になるということですから，大変危ないプロジェクトであります。「産・学・官協同プロジェクト」といっていますが，要はある意味で官邸主導の研究です。いま言いましたこの手の紙という

* Ichiro KANAZAWA, M.D.: Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo. (1)現　国立精神・神経センター／総長)

のは，どう書かれているか，ここにどんな言葉が出ているかということがきわめて重要な意味をもっていまして，ここに「高齢化」と出ているということはきわめて大きな意味があります。後々大きくこれが響いてくるわけです。いま申しましたように「平成12年度予算において，特別枠として設定された2,500億円において特段の予算配分を行う」と。つまり特別枠として設定されたというけれども，要するに各省庁から奪ったわけです。新しくわいてきた財源でも何でもないのです。

「各省庁においては」ということがどこかに書いてあると思いますが，「省庁横断的な取り組み」と書いてあります。つまり文部省だけでやるわけにいかない，通産だけでやるわけにもいかない，それを統合した形でやらなければいけないということが指定されたわけです。

先ほど言いましたように「高齢化」という言葉がキーワードとして出てまいります。「生き生きとした高齢化社会を目指して」とまあお題目はいいのですが，高齢化ということに対応する中身ですが，「高齢化社会に対応し，個人の特徴に応じた革新的医療の実現，ヒトゲノム……」ということで具体的なことが書いてあります。「2004年度を目標に，痴呆・癌・糖尿病・高血圧などの高齢者の主要な疾患の遺伝子の解明に基づくオーダーメード医療を実現し，画期的な新薬の開発に着手するとともに，生物の発生などの機能の解明に基づく拒絶反応のない，自己修復能力を利用した骨・血管などの再生医療を実現する」ということが書いてあるわけです。

「ヒトゲノムプロジェクト」というのはここからきているわけですが，こともあろうにこのなかにかなり具体的な数字が出てまいります。これは通産の悪い癖であります。「ヒトの遺伝子約10万個のうち，ヒトの体内で発現頻度が高い約3万個について解析を実施し」これはまあいいかもしれませんが，「ヒトゲノムの中で個人間で異なる部分—SNPsですが—15万個を目標に遺伝子部分に焦点をあてて探索・解析するとともに，どの程度の頻度で多様性があらわれるかの解析を実施する」とされています。要するにSNPs解析をヒトゲノム解析の次の目標として掲げるといった理由はこういうところにあるわけです。

しかも「5大疾患の克服」ということがあげられていまして，その一つが痴呆です。大事なのは「薬剤反応性関連遺伝子の発見」ということが書いてあることです。これは確かにいわゆるテーラーメードとかオーダーメードとかいっていますけれども，各個人の患者さんに合った形で，たとえば抗癌剤などの副作用がないものを選んで差し上げて，いい効果を得ようというような目標には大変合うのではないかと思われますが，だれしもお考えだと思いますが，疾患関連遺伝子を発見してそれでことがすむかどうか，大変難しいところです。「患者個人に対する最適な投薬，オーダーメード医療などによる治療成績の向上，入院患者や死亡数を削減する画期的新薬の開発に着手」ということで，対象疾患として痴呆患者があげられているわけです。

こういう計画が立てられたというだけなら問題はないのですが，あれだけのお金がついているので，どういうことが国家的レベルでやられるかというと，疾患遺伝子プロジェクトチームというのができちゃうわけです。そしてミレニアム・ゲノムプロジェクト実施会議というのがあるようでして，評価・助言会議なんていうのもできるわけです。この親分が，総合科学技術会議の井村先生です。そして疾患遺伝子プロジェクトチームの代表が，自治医科大学の高久先生です。したがって，高久先生のグループが井村先生のグループに監視されて，助言されて，評価されるという構造になっているわけです。

それでこの疾患遺伝子プロジェクトチームの実質的な親分は，がんセンターの研究所長の廣橋先生です。そのなかにいくつかのグループができたわけです。痴呆，癌，糖尿病，高血圧，喘息と。困ったことに私はこの痴呆の責任者を仰せつかってしまいまして，サブリーダーとしてまとめなければいけないことになってしまったのです。えらいことになりまして，確かに私は遺伝子のことは少し勉強しておりましたけれども，ざっくばらんにここだけの話として申し

上げますと，こういう方法でアルツハイマー病が克服できるとは私は思えないのです。しかし必要なデータになるだろうということは理解できますので，そういう範囲でご協力したいと思ったわけです。具体的なことは後でお話したいと思います。

ご承知のとおりアルツハイマー病は基本的に遺伝病ではありません。わが国では遺伝のものの頻度はかなり低いものです。先ほど田平先生のお話にもありましたから，もうここから先はカットしようかと思うぐらいですが，一応スライドを用意してまいりましたので，遺伝子のことに焦点を絞ってお話します。

双生児での一致度からいくと，一卵性双生児と二卵性双生児でどのぐらいの違いがあるかということは大事なことだと思いますけれども，もしも100%遺伝の関与があるならば，一卵性双生児の場合は100%にならなければおかしいですし，二卵性双生児であれば50%ということになります。実際にはそれよりもかなり低い数字になっております。つまり一卵性双生児の一致度をまとめたものをみますと，約50%ですから，遺伝子の関与はあるにしても，きわめて強いものではないということがわかっております。

それでは遺伝子が直接関与しているものと関与していないものとをここでちょっとまとめておきます。家族性アルツハイマー病に関しては，先ほどのお話のように，常染色体性優性遺伝をするものがほとんどで，現在原因遺伝子として確実なものとして知られているものが三つあります。APP—先ほどのお話のとおりです。見つかってきた経過は，連鎖解析です。それからプレセニリンⅠ，第14染色体，若年発症ですが，これは多いのですが，これも連鎖です。それからプレセニリンⅡ，やはり若年発症で非常に稀なものですが，これも連鎖であります。ここまではいい。ところがごく最近，第10染色体に局在するであろう何か未知の遺伝子によって高齢発症のものがあるということがわかってまいりました。第10染色体というのは，わりに最近の出来事なのでどういう経過でこの研究が出てきたかということを，私自身の興味ということもありましてまとめてみました。高齢発症のアルツハイマー病は，家族性のものではわかっていなかったのですが，それが第10染色体に局在するものであろうということがわかってきたのは，実は大変おもしろいことに三つのまったく別なアプローチによるものであります。昨年の「サイエンス」に続けて3報出たのですが，一つは有名なMGHのTanji先生ですが，インシュリン・デグレーディング・エンザイムがAβを分解することからこのエンザイムの遺伝子座周辺のマーカーを用いて検索をしたわけです。しかし対象としては，同じ家系の中で兄弟で発症している人たちを選んで，シブペア解析をされたのです。その結果，第10染色体と連鎖していることを見出したということです。用いたのは435ペアです。非常に多い。

一方，メイヨクリニックのYouたちは，これも非常におもしろいのですが，高齢発症のアルツハイマー病の中でも，弧発例の場合と同じように血中のAβ42の量が多いことがあり，それをマーカーとして，わずか5家系ですけれども対象として，連鎖解析を行った結果，見事に第10染色体のマーカーとの連鎖を見出したのです。

また，ワシントン・ユニバーシティーのゴート—APPの変異でアルツハイマー病が起こるということを見つけた人たちの1人ですが—たちは実は力まかせにやったわけです。高齢発症のアルツハイマー病家系から得た429対のシブペアを対象として，後でも出てきますがゲノムワイド・サーベイをやったのです。これは大変な仕事だったと思います。おそらくこのアイデアで始めたのは彼らが最初ではないかと思います。

つまりこのようにまったく別の三つのアプローチで結論が同じであったというわけです。第10染色体の長腕に局在する高齢発症のアルツハイマー病があるだろうということで，これからおそらく遺伝子が決まる時代がくるだろうと思います。そうなるとまたもう一つ新たな展開が期待されますし，もしかするとまたしても，先ほどの田平先生のお話ではありませんが，老人斑形成と関係しているかもしれません。

さて，そこまでだったらめでたしめでたしな

のですが，われわれミレニアム・ゲノム解析チームに課せられた使命は，弧発性アルツハイマー病と関連する遺伝子を何とかしろということです。私はやむを得ずあることを考えました。まずは結果を少しでも出さなければいけない。そのためには，候補遺伝子を扱う方々の個人的な，つまりそのグループのオリジナリティーを大事にした研究をまずやっていただきたい。その結果を研究の成果の第一歩にしてはどうだろうと思ったわけです。その次に，ゲノムワイドのサーベイによるアソシエーション・スタディをやる余裕がでてくるのではないかと期待したわけです。

ところが，もう一つ上の方からこういうお達しがありました。アルツハイマー病など神経疾患に関連して，疾患関連遺伝子，薬物反応性関連遺伝子をあわせて20以上みつけろというわけです。それから「重症化を遅延させて，痴呆の推計入院患者数を20％削減するなどの画期的な新薬の開発に着手」と。ここまでいわれると本当にやる気を失うわけですけれども。

まあ元気を出しまして，全国の100例以上のアルツハイマー病の患者さんたちから採血をさせていただいて遺伝子をキープしていらっしゃる先生方に声をかけさせていただきました。その結果，日本全国でDNAを保有しているアルツハイマー病だけで3,000を超え，コントロールだけでも6,000を超えるものが存在することがわかりました。そこでお願いしましたのは，お一人でゲノムワイドのサーベイをしようという野望に燃えた方はあまりおられませんで，候補遺伝子に対してリンケージスタディをやろうというお考えでしたので，それはぜひ続けていただきたいと申しました。そのかわりに，ご自分のもっていらっしゃる範囲でポジティブな結果がでたならばこのコンソーシアムに教えていただきたい。もちろん発表されてアクセプトになった後ですけれども。そしてもしもそれが見つかったら，それをコンソーシアムの皆さんにお話をして，同じプローブで，それぞれの施設で結果をだしていただきたい。そうすれば，アナリシスの手は違うかもしれないけれども，全国的な意味での非常に大きなスケールでの結果が出るのではないかということを期待したわけです。そして実際にそれはいま進んでいるはずですが，不幸にも今のところまだポジティブという結果をいただいておりません。一つはそれで進めております。

ところが，評価・助言会議の方から，それではだめだといわれてしまいました。候補遺伝子だけではだめだというわけです。ゲノムワイドのサーベイをしろというわけです。実は文部省でもやむを得ず，それならば将来のことを考えて，文部省の関連のどこかに，ゲノムワイドで探索できる場所をつくりましょうということで，新潟大学の遺伝子実験施設の中に解析センターをつくってくれました。そのためにどういう方法をとろうかということが次に問題になります。ご承知の方も多かろうと思いますが，遺伝子マーカーというのはいろんな種類がありまして，たとえばCA・CA・CAというような意味のないダイヌクレオタイドのリピートがありますが，その数に多型があります。それを使って連鎖解析をする。あるいはアソシエーション・スタディをやるということが可能でして，それがマイクロサテライト・スタディです。

一方，中村祐輔氏などが今もすごいきおいで進めておられるSNPs解析があります。つまり1塩基置換も一つの多型ですから，それを利用したやり方で，やはり同じような連鎖解析です。そのどちらを選ぶかということですが，1塩基置換の多型というのは非常にスペシフィックなその場所だけの問題ですから，当たれば大変すばらしいのですが，当たらないと，少し離れたところの情報はほとんど得られない。一方，マイクロサテライトの多型というのは頻度としては結構あるわけですし，まわりの多型との関係もありますのでマイクロサテライトの方がいいのではないかという意見もあります。そのどちらをとるべきかということで考えたのですが，とりあえずはマイクロサテライトでいこうということになりました。

たしか3台だったと思いますがシークエンサーを入れていただきまして，そこで新潟大学

の遺伝子実験施設の木南施設長のご了解を得て，助教授の桑野先生が担当してくださいまして，セットアップができました。今年の初めぐらいから始めて，夏ぐらいには大体データがだせるようにしていただきました。

こんなわけで今ちょうど実際の解析が始まろうとしているところです。マーカーの数は約800,そして一度に解析できる数が98ではなかったかと思います。その2倍の190いくつのサンプルから多型を見出して，それぞれアルツハイマー病の方かコントロールかということで後でマッチングをして，家系と病気との関連を見ようとしているところです。

まずはアポEというのが，先ほどの話にもありましたようにこの病気ではアソシエーションが確定していますので，アポEに関連する家系を，連鎖あるいはアソシエーションを見出せるかどうかをチェックすることにしています。うまくいくことを期待しているところであります。

ところがマイクロサテライトでのこういうゲノムワイドの解析をやっているという状況を知っているにもかかわらず，また評価・助言会議からSNPsでやらなければいけないという命令が下ったのであります。これはどこに下ったかといいますと，厚生省に対してやれということであります。ご承知の方もあるかもしれませんが，中村祐輔先生がとにかくSNPs発見プロジェクトというのをやっていまして，それを使って病気とのアソシエーションをやらねばならないというわけです。

それで厚生省の主導でSNPsによるタイピングセンターをつくることになったわけです。それを中村祐輔先生がおられる理化研と，がんセンターの中につくるのだということです。そしてそれぞれの施設からサンプルを集めて，ここで解析して，それぞれの大学に返して，SNPsとの連鎖を解析してあげましょうということになったわけです。したがってマイクロサテライトの解析とSNPsの解析と同時に行うことになってしまって，大変困っているところです。なぜそういう方法まで規定しなければいけないのか，さっぱりわからないのですが。

一方，ご承知の方もあるかと思いますが，ごく最近"Trends in Genetics"にペーパーが出ていまして，アルツハイマー病に関してのSNPsによるアソシエーション・スタディにはさまざまな問題がある，ということです。

たとえばSNPsにかかわるマーカーには色々あり，アミロイドに関連したもの，さきほどにもありましたBACE,あるいはアポトーシス，あるいは炎症に関係したもの，あるいは酸化ストレスに関係したものなどがあるわけです。こういうものを60個調べたのですが，ゲノムワイドで調べてみても，あまりポジティブにならないということです。

とくに，たとえばα2マクログロブリンについていうならば，SNPsでやる範囲においては，ポジティブに出しているデータもあるけれども，再現性がない。つまりそのとおりだといっているのが4ペーパー，そうではないといっているのが16ペーパーあるというわけです。しかもADでは29.5%にこういうディビジョンがあるのに，コントロールでは19.3%。確かに差はあるかもしれませんが，どうもすべてが同じ結論にはならないようです。たとえばアポEなどについても，SNPsに関していうならばですが，たくさんのサンプルを使ってもなおそのとおりだといってくれているのが4,そうでないといっているのが6ペーパーもあるわけです。つまりSNPsはあまりにもワンポイントであるために，それが病気との連鎖あるいはアソシエーションを本当にヒットしているかどうかということには疑問があるわけです。

アルツハイマー病の本質的なところを明らかにしていくのに，こういうゲノム・プロジェクト，つまりアソシエーション・スタディで関連するかもしれない遺伝子を見つけていくというのは，確かに一つの方法ですし大事なことだとは思うのですが，それならたとえばナルコレプシーのHLAのDR2が強く連鎖しているということは昔から知られていたけれども，ではそこから本質的なことが見つかったかというと見つかっていないわけです。たまたまオレキシンと

いうものが見つかり，もっといえばオーファンレセプターを解析する結果としてオレキシンが見つかり，オレキシンのノックアウトのマウスの行動を夜中まで観察した人間の努力によってナルコレプシーは解明されつつあるわけです。決してHLA-DR2というアソシエーション・スタディから出たものではない。サポーティブではあったかもしれません。

つまりこの手の研究というのは国家プロジェクトになるべきものかどうかということにはきわめて問題がある。もちろんSNPsを全体的に把握するということ，これは単純にはできませんから，ロケットを上げるのと同じようにプロジェクトでいいかもしれません。しかしそれをどう利用するかについては，研究者の判断ではないかと私は思っておりまして，ミレニアム・プロジェクトの中で責任を負わされる立場でありながら(ここはまったくの内々の会だとみて勝手なことを言わせていただきますが)こういうのはやめたほうがいいと思います。しかし中でプラスのものがでればそれはそれでありがたいことですが。

ちなみに，各研究者に対してはあまりお金が出ていないのです。お金を出す余裕がないのです。機械をセットするには相当なお金が確かに出ました。しかし，国の予算というのは大体そうなのですが，運転資金はほとんど出ない。ここにおられる先生にもご協力をいただいていますけれども，最初の年は少しは差し上げることができましたけれども，翌年からは差し上げる余裕もなくなってしまっているわけです。

そういう現状であることをご理解いただきまして，あまり期待しないでいただきたいというのが結論であります。田平先生がご紹介になりましたような，いわゆるバイオロジカルな観点からの地道な，しかしアンビシャスな研究にこそ期待をしたいと思っているところであります。もちろん反論もあるかと思いますが，どうぞお聞かせください。ご静聴どうもありがとうございました。

脳梗塞の病態と治療戦略

New Therapeutic Strategy for Cerebral Infarction

慶應義塾大学医学部内科学（神経内科）／教授
福　内　靖　男[*1)]

上村先生，過分なご紹介をありがとうございました。ただいまご紹介いただきました慶應義塾大学神経内科の福内でございます。

本日は脳梗塞のお話をさせていただきます。直接的には，痴呆とは関係のないお話になるかと思いますけれども，先ほどの辻一郎先生からもお話がありましたように，いわゆる健康寿命，健康年齢，障害の期間に関係する現在の日本で一番重要な疾患は脳卒中，とくに脳梗塞であります。老年期の寝たきりの原因の4割は脳卒中，とくに脳梗塞の患者さんで占められております。人口高齢化のますます進行しつつある現状では，発症予防の対策にもかかわらず脳血管障害の発症は決して減少していません。とくに脳梗塞の患者はますます増え，その後遺症の患者さんも増えているわけです。脳卒中は戦後しばらくは死因第1位でありましたが現在では第3位になったということなどにより，行政サイドではすでに解決された疾患であるという印象をもたれていまいます。先ほど田平先生や金澤先生からお話がありましたような，遺伝子を中心とした最先端の話題が脳血管障害ではやや乏しいとの印象をもたれているかもしれません。しかし，CADASILなど遺伝性の脳血管障害もありますし，リスクファクターとしての遺伝子多型の研究も盛んに行われています。先ほど金澤先生がお話になったミレニアム・ヒトゲノムプロジェクトの中の主要神経疾患の中に脳卒中はあげられていませんが，いわゆる痴呆には大いに関係しています。

本日は，脳卒中，とくに脳梗塞急性期の病態について，われわれの研究室の成績を中心にお話しさせていただいて，新しい治療戦略にも触れさせていただきます。

本日は脳梗塞急性期のメインストリームではないのですが，脳虚血に陥った脳が，その障害によって細胞が死んでいく過程のみではなく，脳自身も生き残ろうとする動きもあります。今回は，その部分を強調しすぎるかもしれません。私は本年の日本内科学会総会で宿題報告をさせていただきました。その時に発表したデータを少し視点を変えてお話ししたいと思います。

1．脳虚血急性期の病態

脳梗塞の急性期の病態は次の二つに大別されます。一つは虚血性の細胞障害であり，細胞の種類は神経細胞あるいはグリア，内皮細胞があります。他の一つは循環障害を主体とした病態です。本日は，主に細胞障害に関する部分に焦点をあててお話ししたいと思います。

現在のところ血流低下の高度である虚血中心部の救済はきわめて困難であり，治療のター

* Yasuo FUKUUCHI, M.D.: Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Tokyo. (1)現足利赤十字病院／院長）

ゲットとされているのはその周辺にあるペナンブラと呼ばれる虚血部位です。この部位の細胞をいかに生き続けさせて機能を回復させるかということが，現在のところ治療の中心になっております。今までの基礎的臨床的検討によりある程度効果が認められているのは微小循環障害をターゲットにした治療です。細胞障害と関連しては，グルタメート上昇，虚血性の脱分極，あるいはカルシウム・ナトリウムの恒常状態の破綻とか，最近話題になっている一酸化窒素合成の亢進，シグナル伝達や蛋白合成の障害その他があげられています。しかし，後で申しますようにこのような細胞障害をターゲットとした治療はほとんど成功しておりません。

以前は脳血流の低下によってエネルギー不足になって，細胞がネクローシスになるということが虚血性細胞死では主体であると考えられていました。最近，アポトーシスという細胞死の過程も脳梗塞の病態に関係しているということがいわれております。しかし，アルツハイマー病などの変性疾患でみられる細胞の死に方が脳梗塞の進展にどのように関与しているかははっきりいたしませんが，アポトーシス類似の現象はあります。われわれの研究室でも，caspaseの阻害作用を有するp35をオリゴデンドロサイトに発現するトランスジェニックマウスでは，虚血12時間，あるいは24時間時点のオリゴデンドロサイトの細胞死がワイルドマウスに比べて減少しているということを報告しています。このような細胞死も確かに虚血性細胞死の急性期に関係しているようです。

2. 脳虚血による細胞傷害物質の産生

虚血による細胞障害物質の産生に関しては，多くのものがあげられています。たとえば，ラット細胞外のグルタメート濃度を微小透析法で連続的に検討すると，虚血によって上昇してまいります。また，一酸化窒素の代謝産物であるnitriteを同様の方法で調べますと，虚血では確かに一酸化窒素の産生が亢進しております。

よく話題にされるフリーラディカルの産生を発光法で脳表から観察しますと，虚血中は酸素供給が少ないせいか減少しますけれども，再開通をしますと，スーパーオキサイドの産生が亢進しております。このスーパーオキサイドと一酸化窒素のラディカルは，非常に細胞障害性の強いperoxynitriteとなり，チロシン残基をニトロ化して蛋白の構造を破壊するといわれております。これをニトロチロシン免疫組織で検討してみますと，正常動物ではほとんど免疫反応はみられませんが，60分虚血－30分再灌流をした動物ではニトロチロシンを多く含んだ細胞がみられますし，血管壁にもニトロチロシンが陽性になっております。

急性期脳梗塞治療としては，このような病態増悪因子を阻止しようということで，グルタメートの拮抗薬，カルシウムの流入阻止，細胞の脱分極阻止，ラディカル消去のような治療法が試みられています。しかし，動物実験ではかなり有望な成績が報告されていますが，いざ臨床試験に移行するとほとんどすべてが期待はずれであったというのが現状です。このように組織破壊性の因子そのものに直接的に対処する治療法は今のところ成功していません。そこでわれわれの研究室の成績をご紹介しながら，従来の治療法の開発とはやや視点を変えた治療戦略の可能性について述べせていただきます。

3. 細胞内シグナル異常と虚血細胞死

まず虚血による細胞内シグナル伝達異常について検討いたしました。細胞内シグナル伝達系が正常に機能することは，細胞の生存とその機能発現のために不可欠であります。

まずadenylate cyclase (AC) 系の変化を検討しました。Neurotansmitterに刺激されたACにより産生されるcAMPはprotein kinase A (PKA) を活性化します。活性化されたPKAは核内の転写因子であるcAMP response element protein (CREB) のリン酸化を促進します。CREBのリン酸化はbcl2などの細胞保護物質の産生を促します。スナネズミで一側脳血管を閉塞して，Foskolin結合能を画像化することによりACの活性化の状態をみますと，高度の虚血が起こった領域のAC活性は予想どおり低下しておりまし

た。さらに，cAMPとPKAの結合能を調べてみますと，TTC染色による病理的検討では梗塞性変化があまり出ていない虚血3時間時点で虚血の中心部ではすでにこの結合が低下しています。そして5時間後にはTTCでも変化がみられます。リン酸化CREB，Bcl2の免疫染色，TUNEL染色およびcresyl violet染色により虚血部と正常部の病理学的変化をみますと，虚血の軽いところではCREBのリン酸化，Bcl2の発現がはっきりとみられます。しかし虚血中心部では，CREBのリン酸化やBcl2の産生もなくて，TUNEL陽性細胞が多くみられ，細胞も死んでいます。

この変化を虚血後経時的にみますと，虚血の中心部では虚血直後に一時的にACは活性化されていますが，その後低下に転じ，PKA活性化，CREBリン酸化も減少してBcl2の減少を続けます。これに対して，虚血周辺部においては，AC活性がより高度で長時間持続しますし，PKA活性，CREBリン酸化も続き，Bcl2の産生も持続し，細胞の生存が可能です。虚血が起こったらすべてが細胞死の方向に向かうのではなくて，その周辺部ではその動きに対抗して何とか生き延びようという努力がみられます。すなわち，このように虚血が起こった場合に，この系のように生存蛋白の産生を促す方向に動いている部位もあるということを強調したいと思います。

さらに，神経細胞保護作用があるとされているserine/threonin kinaseの1種Aktの変化も調べてみますと，一過性ではありますけれども，このように虚血1時間後においては一時的に出現してまいります。このように一時的ではあるけれども細胞を生かそうという動きがみられます。リン酸化Aktと神経細胞のマーカーNeuNの二重染色すると神経細胞にAktが出現しています。Aktはcaspaseをモデュレートするといわれています。リン酸化Aktが比較的多くみられる虚血周辺部では活性化されたcaspaseの発現は非常に少なく，虚血部中心部ではリン酸化Aktはなくて，活性化caspaseが強く出ています。

話題をもう一つの主なシグナル伝達系であるphsphinositide系の変化に移したいと思います。種々のトランスミッターによってレセプターが活性化されると，phosphlipase Cが活性化されて，diacylglycerol(DG)とinositol triphosphate(IP3)ができますけれども，このDGはprotein kinase C(PKC)を活性化してさまざまなリン酸化により細胞機能を高めるといわれております。われわれはPKCの活性の指標としてphorbolの結合実験を行いました。IP3は，皆さんご存じのように細胞内の小胞体にあるIP3レセプターに結合して，小胞体の中に多量に貯蔵されているカルシウムを放出いたします。この状態をIP3のレセプターへの結合量で検討しました。

Phorbol結合能からみたPKC活性は血流が低下した部位で先ほどのAC系の変化とは逆に亢進しています。すなわちPKCの活性は，血流低下が強くなるほど上昇するという傾向がみられます。一方，IP3のレセプター結合量は虚血閉塞側の半球で低下しています。これは細胞内のカルシウムの上昇を抑えようとする動き，一種の防衛反応のような状況がみられます。小胞体からカルシウムの放出を行うもう一つのシステムにryanodineセプターがあります。これは細胞内のカルシウムがこのレセプターを刺激して，小胞体内貯蔵庫からカルシウムを放出してますます細胞内のカルシウムを上げます。Ryanodine結合量を虚血脳で測定すると虚血直後より低下しております。これも先ほどのIP3レセプターからのカルシウム放出が抑制と同様にこのシステムにも抑制が起こっていることを示しています。

このように，phosphinisitide系は，虚血直後には細胞保護の方向に働くようにみえます。

4. サイトカインと細胞死

最近，サイトカインと細胞死の問題が提起されています。

脳虚血が起こると，neurokinesとかneurotrophinsが発現いたします。IL-6とleukemia inhibitory factor(LIF)の発現状況を虚血脳で調べてみました。Shamの動物ではほとんどIL-6はみられませんが，90分虚血，24時間再灌流した状況でIL-6を発現している細胞がみられます。ミクログリアとIL-6のマーカーとの二重染色を行いま

すと，ニューロン以外にミクログリアにIL-6が出てまいります。LIFも免疫組織化学ではLIF陽性の細胞がみられ，神経細胞にLIFがみられ，96時間経つとアストロサイトにも発現しています。

これらの時間的変化をまとめてみますと，IL-6はニューロンにもミクログリアにも，3時間半ぐらいからみられて，24時間ぐらいをピークにだんだん減少してまいります。ミクログリアもほぼ同様です。時間が経つとアストロサイトにも出てまいります。LIFの方は主にニューロンに12時間後からみられて，48時間ごろをピークにだんだん低下してきます。こういうものが本当に神経細胞の保護に働いているとするならば，これらの現象も自分の細胞，自分の脳を守ろうという動きと考えられます。

5. 急性虚血脳におけるオリゴデンドロサイト前駆細胞

最近，幹細胞を中心とした再生医療の可能性が研究されています。われわれもオリゴデンドロサイト前駆細胞の変化を虚血の動物で調べてみました。

成熟の動物ではグリア細胞の5～8％を占めていると報告されていまして，正常状態でもゆっくりではありますが分裂して，神経損傷時，炎症，脱髄その他で活性化され分裂すると考えられています。NG2(Neuron-Glial antigen2)を産生し，これをこの細胞のマーカーとして利用しております。また，FGFなどの細胞外シグナルによりニューしアストロサイトにもなりうるマルチポテンシャルの神経幹細胞に戻ることが可能です。

NG2陽性であるオリゴデンドロサイト前駆細胞は正常のラットの皮質やcorpus callosum に多数認められますし，subventricular zoneには非常に多く存在します。アストロサイトやミクログリアのマーカーとNG2の二重染色で調べても共存しておりませんし，成熟オリゴデンドロサイトのマーカーとも共存していないことより，これらの細胞とは異なるものであることが明らかです。

虚血後のオリゴデンドロサイト前駆細胞の変化を虚血中心，虚血から比較的遠隔の部位，そのボーダーゾーンの3つに分けてを検討してみました。遠隔部位の前駆細胞数は虚血前，90分虚血再灌流後24時間，1週間，2週間とほとんど変わりません。しかし，虚血周辺部では，24時間後に上昇傾向があり，1週間，2週間後には有意に上昇しました。虚血後2週間後のNG2ポジティブ細胞を成熟オリゴデンドロサイト，ミクログリア，アストロサイトのマーカーと二重染色してもマージしませんので，まだ幼弱のままでこの細胞は増えていると考えられます。このように虚血周辺部においてこの細胞が脳保護・細胞再生に関係している可能性が示唆されます。

6. おわりに

虚血性細胞障害の病態はすでに皆さんご存じのことと思いますが，本日強調したいことは，ペナンブラにおける細胞を保護する可能性があると思われる内在性機構の存在であります。たとえば，ペナンブラ領域では細胞内シグナル伝達系のadenylate cyclase活性が上昇して細胞保護蛋白の産生が高まっている，あるいはphosphinisitide系ではPKC活性が上昇し，カルシウムの細胞内上昇を抑制するというような機序がみられます。また，細胞保護性のサイトカインの発現もみられます。そして最後に示しましたように，オリゴデンドロサイト前駆細胞の活性化もみられます。

今までは脳虚血病態における悪玉をやっつけようという治療方針が試みられてきましたが，それはあまり成功していません。脳にはかすかな抵抗かもしれませんが，自分を守ろうとする動きがあります。いま世間を騒がせているアフガニスタンの問題にしても，細々とアフガニスタンの中で生きようとしている北部同盟を強くするか，あるいはタリバンそのものをやっつけようとするか，あるいは同時に両方の方策をとるか，そのどれが成功するかわかりません。しかし，今後の治療戦略を考える場合に，こういうことも頭においていただければと思いまして，われわれのデータをお示ししました。

どうもありがとうございました。

第14回中部老年期痴呆研究会

The 14th Annual Meeting of the Chubu
Research Group on Senile Dementia

老年期痴呆研究会誌－中部－　Vol.14 2007

□プログラム□

第14回中部老年期痴呆研究会

主催　中部老年期痴呆研究会
　　　愛知県医師会
　　　日本ケミファ株式会社

日　時　平成14年10月19日（土）午後1時40分～午後6時53分
会　場　愛知芸術文化センター　12階　アートスペースA

住民検診データからみた加齢と認知機能について

Aging and Cognitive Function : Evidence from the Results of Health Examination of Community Dwellers

名古屋大学環境学研究科心理学講座／教授
八　田　武　志*

1. はじめに

実験心理学者は，1970年代に極端な実験至上主義から離脱し，言語，注意，記憶，問題解決，イメージ，などを研究対象として成熟し，高次認知機能メカニズムの解明に一定の成果をあげてきた。しかしながら，30年間に及ぶ研究の歩みを省みると，いくつかの課題が浮かぶ。その代表的なものには，①隣接分野との融合的取り組み，②現実場面での検証，③進化や成人期以降の発達的変化の解明，などがある。本研究はこれらの課題に取り組む試みの一環であり，従来から実施されてきたコホート研究に認知心理学の分野から新たに加わる機会に恵まれたので，その結果の一部を報告する。

本報告の目標は，住民検診で実施した認知機能検査をもとに，前頭葉関連の機能低下がいつ頃から顕在化するのか，筋運動系と認知系機能検査の関係はどのようなものかについて検討することである。あわせて，今後の認知機能検査のあり方についても考える。

2. 方法および結果

住民検診に参加した19～91歳の成人716名（男子176名，女子540名）に前頭葉関連の認知機能診

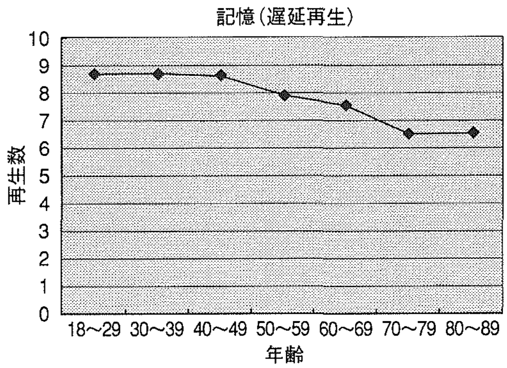


図１　年齢別にみた単語の遅延記憶再生成績

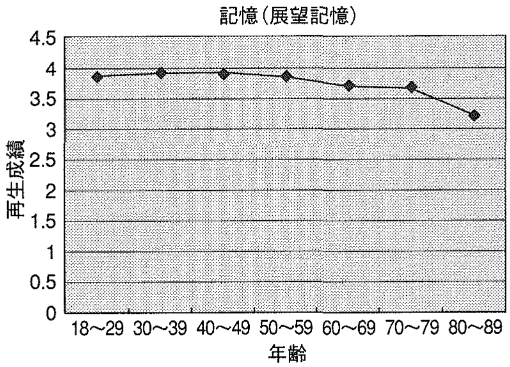


図２　年齢別にみた展望記憶成績

* Takeshi HATTA, Ph.D.: Professor, Unit of Psychology, Graduate School of Environmental Studies, Nagoya University, Nagoya.

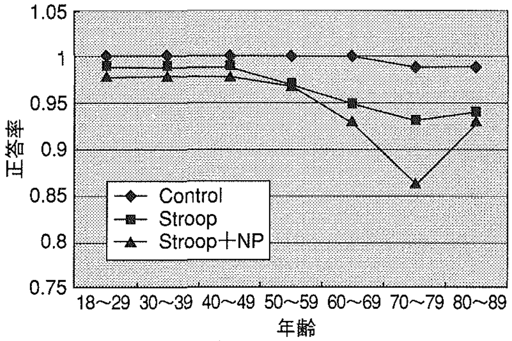


図3　年齢別にみたStroop検査(正答率)成績

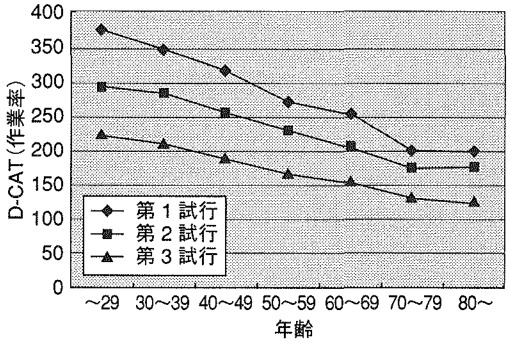


図5　年齢別にみたD-CAT検査成績

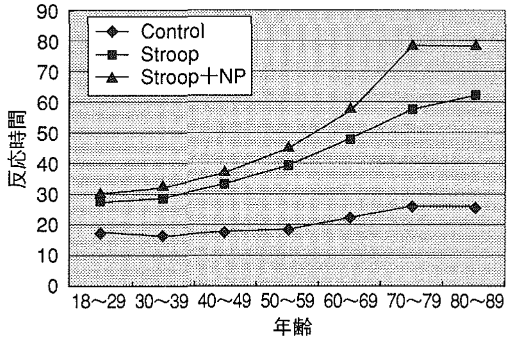


図4　年齢別にみたStroop検査(反応時間)成績

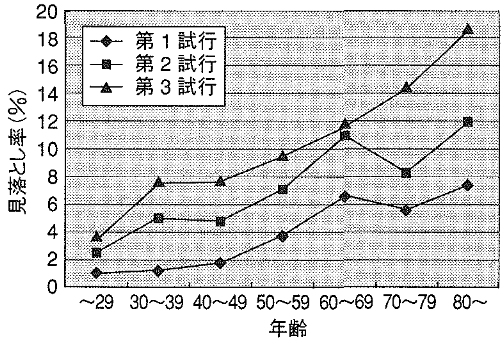


図6　年齢別にみたD-CAT見落とし率

断検査を行った。主たる検査項目は，①記憶機能検査(直後記憶，遅延記憶，展望記憶)，②注意機能検査(D-CAT, Stroop検査)，③言語流暢性検査(LFT, WFT)であり，この他に，④見当識検査，⑤Clock-Drawing検査，⑥日常生活習慣調査，⑦利き手，利き足検査を実施した。

ここでは，われわれ心理学班が2001年夏に実施した検査結果の一部を紹介する。

図1, 2は記憶機能検査，図3, 4, 5, 6は注意機能検査StroopおよびD-CAT, 図7は言語流暢性検査の横断的分析結果である。

いずれの検査結果も50歳代を境にして成績の低下が顕著である。統計学的分析結果は省略するが，分散分析の結果，年齢の効果はすべて有意であった。

3. 考　　察

これまでの住民検診の様態の典型例は医師を主体としたもので，消化器，循環器など内科機能中心の検査であり，健康な身体を育て維持す

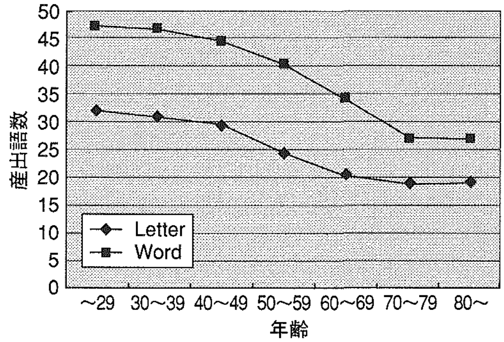


図7　年齢別にみた言語流暢性検査成績

るための生活指導(主に食事，生活習慣への示唆)などに主眼が置かれている。住民の高齢化が飛躍的に進んだ今日では，転倒防止や骨・筋肉の強化など整形外科に関連した検査項目の必要性が指摘できる。しかし，住民検診が，人間が生物学的寿命を健やかに全うするための援助手段であるならば，それだけでは不十分であり，筆者はこれに加えて認知機能検査とくに前頭葉機能検査を加えるべきであると考える。紙数の都合で乱暴な議論になるが，その理由を図8に

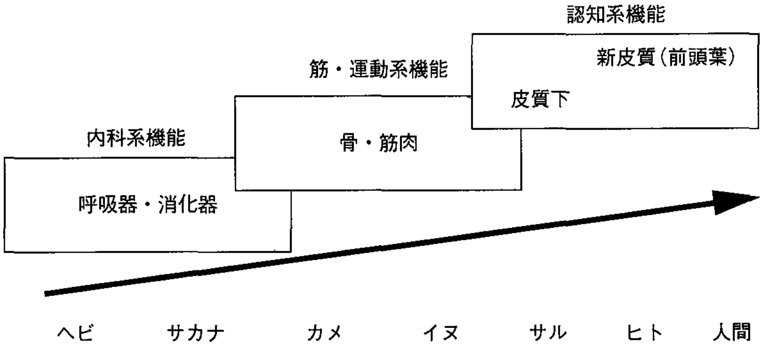


図8　脊椎動物の進化と認知機能との関係

表1　認知系機能検査成績および筋・運動系機能成績とのSpearman相関係数

	Letter Fluency	D-CAT	Stroop Test	最大トルク
Letter Fluency	1.00	0.504	−0.36	0.20
D-CAT		1.00	−0.51	0.28
Stroop Test			1.00	−0.23
最大トルク				1.00

注：Letter Fluencyは3文字での平均値，D-C ATは1文字抹消数，Stroop Testは所要時間，および三菱StrengthErogo240で測定した脚伸展トルク値である．

より説明する。

すなわち，人間は進化の過程でさまざまな機能を獲得したが，他の脊椎動物と根本的な違いをもたらしたものは，言葉など前頭葉に依拠する認知系機能である。このことを視野に入れると，認知系機能は筋・運動系機能や内科系機能を基盤にしていると考えることができる。個体発生が系統発生を繰り返すのであれば，認知系機能は筋・運動系機能を，筋・運動系機能は内科系機能を基盤にして成熟し機能するといえよう。また，進化の後期に獲得したものは前期に獲得したものよりも脆弱であると考えられ，認知系機能の低下が筋・運動系機能や内科系機能の低下よりも先行するはずである。このように考えると，いつから前頭葉関連の認知機能低下が始まるのか，筋・運動系の検査成績と認知系機能検査の相関は高いのかなどが問題となる。**図1,2,3**の結果は50歳頃を境にして機能低下が鮮明化することを示している。**表1**は認知系機能と筋・運動系機能との相関である。最大トルクで表した筋・運動系機能成績と認知機能の成績間には想定通りかなりの相関がある。

さて，今までに認知機能検査が住民検診などで用いられてこなかった理由を考えると，その原因の多くは心理学の側にある。認知機能検査には多くのものが存在するが，住民検診で使用できる要件，たとえば，①集団に実施可能なこと，②短時間で実施できること，③高額の機器購入などの負担がないこと，④評価判定に特別な技能訓練を要しないこと，⑤大量の検査結果のフィードバックが容易なこと(データが質的よりも量的に表現され，基準値があること)，を考慮したものは少なかった。Raskin & Mateer (2000)が指摘するように，心理学研究で開発された認知機能検査は，実用的妥当性(所要時間，検査環境，検査者要件，情報価，時間，コスト)を考慮してこなかった。逆にそれらの検査は，①検査時間が長いために検査結果に疲労，気分(イライラ)などの影響が混じる，②検査実施，評価に時間がかかる，③検査実施，評価に特別な技能学習がいる，④検査終了時にNegative感情を生起させる(負荷を増やしてできなくなるレ

ベルを測定する e.g., Digit span）など，住民検診にはふさわしくない特徴を備えていたものが多い。これらの反省を基にして，住民検診に組み入れ可能な認知機能検査の精選および整備を早急に行う必要がある。

4. おわりに

本報告で紹介した資料の収集の機会を与えていただいた青木國雄（名大名誉教授），伊藤宣則（藤田保健衛生大教授），長谷川幸雄（名大整形外科助教授）および八雲町保健福祉課の諸氏に謝意を表したい。本研究は科学研究費補助金（基盤A ＃14201010：研究代表者八田武志）により実施された。

参考・引用文献

1) StrengthErgo・240．文献集．三菱電機（株），東京，2002
2) Raskin SA, Mateer, C : Neuropsychological management of mild traumatic brain injury, Oxford University Press, 2000
3) シュルツ，D.（村田考次・訳）：現代心理学の歴史．培風館，東京，1986

虚血性神経細胞死救済のための新戦略

Novel Strategies to Rescue Neurons from Ischemia-induced Cell Death

金沢大学大学院医学系研究科脳医科学神経分子標的学講座／教授

小　川　　　智*

1. はじめに

虚血による細胞死は，急激な血流の遮断によるエネルギー不全に起因する不可逆的な細胞死と考えられがちである。しかしながら，虚血負荷には熱ショック蛋白(HSPs)などのストレス蛋白の発現が伴い，あらかじめ非致死的な虚血負荷を加えることにより，虚血に対する耐性を誘導しうることなどが報告されている。

脳を栄養する血管がなんらかの原因によって閉塞する病態が脳梗塞であり，その発生頻度は人口の老齢化に伴ってわが国でも急増しつつある。脳はグリア細胞やオリゴデンドロサイト，血管内皮細胞など，異なった種類の細胞によって構成されるが，中心的存在である神経細胞は虚血に対してとりわけ脆弱である。したがって，長時間に及ぶ虚血では脳を構成するすべての細胞が壊死に陥るが，虚血が短時間である場合，神経細胞だけが死に到る。これに反してアストログリアや血管内皮細胞は虚血に対して強い抵抗性を示すことが知られている。さらに，アストログリアは虚血などの自らの生存すら危うくしかねないような環境下でも神経細胞に対する保護機作を発揮することが知られている。

2. ORP150とアストログリア

ORP150(150 kDa oxygen regulated protein)はアストログリアの初代培養系より精製・クローニングされた新規ストレス蛋白であり，そのcDNA配列はORP150がGRP78やGRP94と同様に小胞体に局在する分子シャペロンであることを示している。ORP150は，アストログリアより単離されたストレス蛋白であるが，げっ歯類の中大脳動脈閉塞後の虚血側でも強い誘導がみられる。また，虚血耐性を獲得したスナネズミ海馬CA1ではORP150の発現が明らかに多い。以上の事実は，低酸素によって発現したORP150が，実際の虚血環境で細胞死を抑制する因子として働いていることを示している。

従来，脳虚血に伴う神経細胞障害は，細胞のエネルギー代謝の瓦解によって発生する不可逆的な現象であると考えられてきた。ところが，虚血巣でのストレス蛋白の発現は，少なくとも虚血に対して，蛋白新生を伴うダイナミックなストレス応答，すなわち虚血に対する防御機構が惹起されていることを示している。実際に，ORP150を強制発現させたマウスでは，神経細胞は急性虚血負荷を生き抜き，また，げっ歯類の遅発性神経細胞死の実験系であらかじめアデノ

* Satoshi OGAWA, M.D.: Professor, Department of Neuroanatomy, Kanazawa University Medical School, Kanazawa.

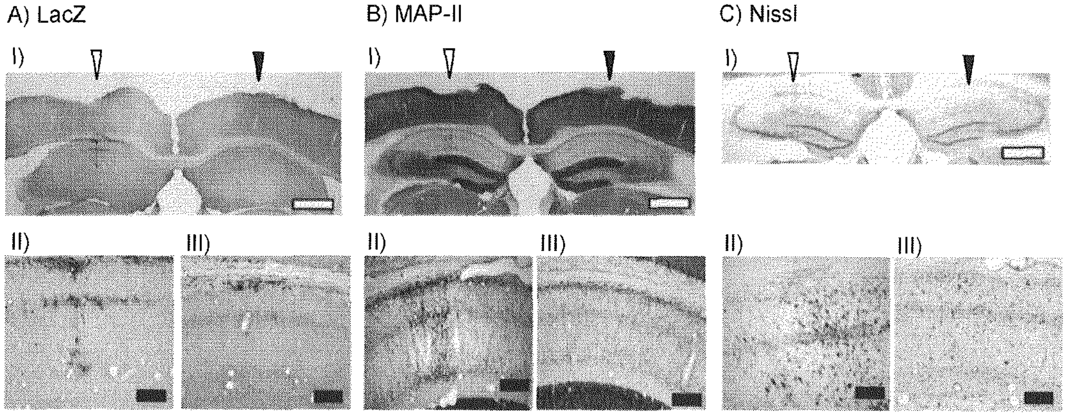


図1　ORP150アデノウイルスによる神経細胞の救済
スナネズミ遅発性神経細胞死において，あらかじめアデノウイルスによりORP150を強制発現しておくと(▼)その部位でのMAP-Ⅱ染色が残り，神経細胞は遅発性神経細胞死が抑制されていることが示されている．

ウイルスベクターによってORP150を強制発現させると，その神経細胞は虚血環境に抵抗性を示す(図1)。

3. 興奮性アミノ酸による神経細胞死とORP150

グルタミン酸塩受容器とグルタミン酸の結合によって開始される一連の生体反応は，細胞内のカルシウム上昇，さらには，細胞内環境の変化をきたし，最終的には神経細胞死に至らしめる。この神経細胞死の経路も，虚血性神経細胞死を説明する重要なメカニズムの一つである。ORP150は興奮性アミノ酸投与によりマウス海馬に誘導され，また，培養海馬培養神経細胞においてもグルタミン酸負荷に応答して発現が上昇する。ORP150を強制発現させたトランスジェニックマウス，およびノックアウトマウスにおいて興奮性アミノ酸による神経細胞死を評価すると，ORP150ノックアウトマウスではカイニン酸に対して海馬CA1細胞の脆弱性が亢進，これに対し，ORP150を神経系に過剰発現させたマウスでは，カイニン酸に対する抵抗性がみられた。以上の事実は，興奮性アミノ酸に対して小胞体ストレスが重要であること，さらにORP150を介した神経細胞死抑制の可能性を示唆する。

4. 最後に

神経細胞はストレスに対しORP150を多量には発現できない。ORP150を欠く細胞における虚血性細胞死は，小胞体の機能異常に起因すると考えられている。小胞体を基点とする細胞死の概念はいまだ提唱されておらず，その存在を示唆する実験的事実もほとんど提唱されていない。デング熱は神経細胞を侵すウイルス感染症であり，培養神経細胞にデング熱ウイルスを感染させることにより，未熟なウイルス構成蛋白が小胞体に蓄積し，細胞死をひき起こす可能性が示されている。また，マクロファージなどの貪食細胞では，取り込まれた変性蛋白・脂質などの処理に小胞体が重要な役割を担っているが，この時に発生する小胞体由来の活性酸素がNF-κBを活性化し，細胞死をひき起こす可能性が示されている。したがって，脳血管障害など虚血によってひき起こされる神経細胞障害に対して，なんらかの治療によるインターベンションを考えた場合，脳機能にとって至適な負荷応答を誘導することは，きわめて重要であると考えられる。

参考文献

1) Siesjoe BK : Mechanisms of ischemic brain damage. Crit Care Med 16 : 954-963, 1988

2) Lee AS : Mammalian stress response : induction of the glucose regulated protein family. Curr Opnin Cell Biol 4 : 267-273, 1992

3) Tamatani M, Matsuyama T, Yamaguchi A, Mitsuda N, Tsukamoto Y, Taniguchi T, Che YH,

Ozawa K, Hori O, Nishimura H, Yamashita A, Okabe M, Yanagi H, Stern DM, Ogawa S, Tohyama M : ORP150 protects against hypoxia/ischemia-induced neuronal death. Nat Med 7 : 317-323, 2001

4) Kitao Y, Ozawa K, Miyazaki M, Tamatani M, Kobayashi T, Yanagi H, Okabe M, Ikawa M, Yamashima T, Tohyama M, Stern D, Hori O, Ogawa S : Expression of 150 kDa oxygen regulated protein (ORP150), a molecular chaperone in the endoplasmic reticulum, rescues hippocampal neurons from glutamate toxicity. J Clin Invest 108 : 1439-1450, 2001

5) Miyazaki M, Ozawa K, Hori O, Kitao Y, Matsushita K, Ogawa S, Matsuyama T : Expression of ORP150 (150 kDa oxygen regulated protein) in the hippocampus suppresses delayed neuronal cell death. J Cereb Blood Flow Metab 22 : 979-987, 2002

軽度認知機能障害と痴呆症の早期診断

Mild Cognitive Impairment and Early Diagnosis of Dementia

東北大学医学部附属病院老年・呼吸器内科／助教授
荒　井　啓　行*[1)]

1. はじめに

一般に痴呆とは,「認知(知的)機能障害によって，生活上の自立性が失われた状態」と考えられている。たとえばアルツハイマー病(AD)では，いつとはなしに軽度の物忘れから始まり，徐々に進行し，失語，失行などの認知機能障害が加わり，日常生活または社会生活機能の低下をきたし痴呆と判断されるようになる。当然のことではあるが，たとえば65歳頃物忘れで発症し，70歳でADと診断された患者さんは，発症前の60歳時はおおむね正常高齢者としてごくふつうの生活を営んでいたと考えられる。つまり，その5年あるいは10年の間に緩徐にしかも確実に正常高齢者の顔からADの顔に変わってしまったことになる。このように症状が連続的な増悪を示す場合，どの時点で痴呆という線を引くことができるのだろうか？DSM-ⅢR[1)]，NINCDS-ADRDA[2)]などの今日広く用いられている痴呆あるいはADの診断基準では，記憶障害を含め少なくとも二つ以上の高次機能障害により生活上の自立性が失われて初めて痴呆と診断されることになっており，その意味では痴呆診断のハードルは高く設定されていると言える。言い換えれば，ADに対する有効な治療薬が見出される以前は，ADは治療不可能な疾患であり，ADという診断そのものがすなわちその個人の属する社会やcommunityからの後退を意味していたため，なるべくそのような忌まわしい診断には至りたくないという医療サイドの強い思いが反映されていたものと思われる。しかし，痴呆診断のハードルが高く設定されているため，正常と痴呆の中間に位置するようなケース，つまり正常とも言い難いが，かといって痴呆の診断基準を満たしているわけではない一群の患者が存在し，そのような患者をどのように扱うかが以前から問題となっていた。事実，いまのことをすぐに忘れたり，同じことを何度も聞きかえしたりと記銘力障害が明らかに前景に立ち，客観的なテストを用いてそれが証明できるにもかかわらず，他の認知機能はおおむね保たれており，日常生活上の機能低下も目立たないような，なんとも判断に苦しむ症例にしばしば遭遇することがある。このような境界域にある症例を，正常加齢の延長線上に捉えようとする立場(normality model)と痴呆症，とくにADの初期として捉えようとする立場(pathology model)の二つの立場が提唱されてきた。**表1**に示すように，歴史的にはnormality modelとして出発した

* Hiroyuki ARAI, M.D.: Associate Professor, Department of Geriatric Medicine, Tohoku University Hospital, Sendai.
([1)]現　東北大学大学院医学系研究科先進漢方治療医学)

表1　今日までに提唱された正常と痴呆の中間的概念

概　念	研究者	報告年
Benign senescent forgetfulness	Kral	1962
Age-associated memory impairment	Crook et al	1986
Late-life forgetfulness	Blackford and LaRue	1989
Ageing-associated cognitive decline	Levy et al	1994
Ageing-related cognitive decline	DSM-Ⅳ	1994
Mild cognitive disorder	ICD-10	1993
Mild neurocognitive disorder	DSM-Ⅳ	1994
Cognitive impairment no dementia	Graham et al	1997
Mild cognitive impairment	Petersen et al	1997

概念ではあるが，近年ADの神経病理像や分子遺伝学的背景が次々と明らかとなってくる中で，次第にpathology modelへと変貌し，今日欧米の多くの研究者に用いられるようになったのが，pathology modelとしてのmild cognitive impairment(MCI)であろうと考えられる[3]。MCIが注目を集めるようになった背景には，コリンエステラーゼ阻害薬が軽症から中等症のADの治療薬として認可され，臨床の現場で広く使用され始めたことにより[4)5]，改めてADの臨床診断の精度あるいは早期診断の重要性が問い直され，MCI段階でのコリンエステラーゼ阻害薬の使用とその有効性に対する期待感が高まってきたことによるものと思われる。事実，欧米ではMCIに対してのいくつかの臨床治験が現実に行われている。もう一つの背景として，後述するようにMCIの神経病理像が次第に明らかとされ，少なくとも一部のMCIはADの初期像として考えざるを得なくなってきたことが，pathology modelに決定的な根拠を与えることになったと考えられる。

2. 軽度の認知機能障害を正常加齢の延長線上に捉えようとする立場(normality model)

1962年Kralらは，ちょっとした細かいことを思い出せず，最近のことよりも昔のことを忘れ去っているような高齢者に対して，benign senescent forgetfulnessという名称を用いた[6]。Kralは具体例として，以下のようなケースをあげている。80歳女性，数年前にNew England Cityで行われた息子の結婚式に出席したが，ある時「息子さんの結婚式はどこで」と尋ねられても，New England Cityという地名がどうしても思い出せなくなってしまった。しかし，数日後，「息子さんの結婚式はどこで」ともう一度尋ねられると，今度は正確にNew England Cityと答えることができた。この女性は最近ものの想起が悪いことに自ら気がついていて，しばしば遠回しな言い方になってしまうことを嘆いていた。このような高齢者は実に多く，Kralは，“mild” forgetfulnessではなく“benign” forgetfulnessと呼ぶことを提唱した。

その後，1986年Crookらは，National Institute of Mental Healthの報告としてage-associated memory impairment(AAMI)という診断名を提唱した[7]。AAMIは，自覚的な物忘れの訴えがあり，標準的な記憶検査において正常若年者の平均マイナス標準偏差以下と定義された。AAMIは広く用いられてきたが，前向き研究が積極的に行われなかったため，AAMIと痴呆の関係があいまいなままであったことが欠点とされている。さらに，1994年Levyらは，国際老年精神医学会やWHOと共同で，一般高齢者の認知機能障害は必ずしも記憶に限定されたものではなく，同時に記憶以外の認知機能も多少とも障害されていることを重視し，ageing-associated cognitive decline(AACD)と称することを主張した[8]。AACDは，注意，記憶，学習，言語，思考や視空間認知機能など，全般的な認知面での軽度な障害を意味するものである。ニュアンスとしては，AAMIよりやや重症感のあるのがAACDということになる。1994年に改定された米国精神医学会のDSM-Ⅳでは，AACDに類似した概念としてage-related cognitive declineという名称も提唱

された[9]。Age-related cognitive declineは，名前や約束が覚えられないあるいは複雑な問題を解決するのが困難であるような高齢者に対して用いるようであるが，その基準は明確なものとはいえない。以上の概念はすべて，高齢者にみられる軽度の認知機能障害を若年者と比較することにより，生理的加齢がもたらす必然的な結果として加齢延長線上に理解しようとするもので，あくまでも「正常範囲内で低下している」というくくりをつけたものであるといえる。それに対して，軽度ではあっても認知機能の障害は「疾患に起因する」ものであり，生理的加齢とは区別して論じられるべきであるという主張がなされるようになった。これが，pathology model である。

3. 軽度の認知機能障害を痴呆へと進行する疾患の初期段階として捉えようとする立場（pathology model）

Pathology modelとして最初に提唱されたのが，1993年のICD-10によるmild cognitive disorderである[10]。Disorderとなっている以上，これは疾患としての理解を前提としている。Mild cognitive disorderは，記憶，学習，注意集中，思考，言語，視空間機能のいずれかの障害と理解され，中枢神経疾患または全身疾患に起因するものとされている。同様の概念がDSM-Ⅳから，mild neurocognitive disorderとして提唱されている[9]。これは，神経疾患または全身疾患による記憶，学習，注意集中の障害のみならず，知覚運動系や構語・言語機能や実行機能の中から少なくとも二つ以上の障害と理解されている。たとえば，SLE，電解質異常，ハンチントン舞踏病，HIV，パーキンソン病などに伴うもので，「社会的，職業的に明らかな障害をひき起こし，または以前の機能水準からの低下を示しているが，依然として生活の自立性が保持されているため，痴呆とは診断し得ない」とされている。また，mild neurocognitive disorderでは，記憶障害が必須条件ではないことも痴呆の概念と異なるところである。続いて，1997年Canadian study of health and agingから，cognitive impairment no dementia（CIND）という概念が提唱された[11]。CINDは，population-baseではなく，clinic-baseに用いられるもので，心理検査とともに理学診断所見が重要視されている。CINDは，mild cognitive disorderやmild neurocognitive disorderよりさらに広い基礎疾患を想定し，たとえば譫妄や物質関連障害・薬物依存，さらには精神科疾患（うつ病など）なども含む概念と考えられる。

4. Pathology modelとしてのmild cognitive impairmentとその神経病理像

上述のように正常加齢と痴呆の間を理解するためにさまざまな臨床概念が提唱されてきたが，MCIは，mild（neuro） cognitive disorderやCINDの概念の延長線上にあり，pathology modelとして提唱された概念といえる。また，背景には必ずしも全身疾患を想定していない点が異なる。米国MayoクリニックのPetersenによれば，MCIは①本人または家族から記憶障害の訴えがあり，客観的な検査でそれが証明される；②記憶以外の全般的な認知機能はおおむね保持されており（まったく正常ということではないが），日常生活においても支障をきたしていないので痴呆の診断基準を満たさない；③clinical dementia ratingは0.5（痴呆疑い）であるとの基準が提唱されている[12)-14)]。MCIは単なる概念の提唱ではなく，縦断研究がきちんとなされてきたことがこれまでにない特徴で，Mayoクリニックにおける縦断研究の結果から，MCIからのADの発症率（年間約12％）が，正常者からの発症率（年間約1～2％）に比して有意に高いことが示され，MCIをAD発症の「危険因子」と捉えている点が今までにない新しさといえる。危険因子という言葉から想像できるように，ADとMCIの関係は絶対的なものではなく，一部のMCIは進行を示さないこともあるだろうし（つまりADを発症しない），AD側からみればMCI以外の危険因子も想定されることになる。この点が，米国食品衛生局から"clinical entityとしてあいまいだ"と指摘されるゆえんであろうが，一方で米国はMCIという危険因子に対する積極的な治療介入とい

う流れを想定していることも事実であろう。最近Petersenは，MCIを以下のような三つのsubtypeに分類し，MCIをより広義に解釈する考えを提案している[15]。すなわち①amnestic type：健忘型；②multiple cognitive domains slightly impaired type：複数の高次機能領域にまたがって極軽微な障害があるタイプ；③single non-memory domain impaired type：記憶以外の高次機能領域で明らかな障害があるタイプの三つである。このなかで，amnestic typeはADの最初期段階としてより均質な(言い換えれば，もっとも危険度の高い)集団と位置づけられ，専門外来を受診するMCIの主要な部分を占めると考えられ，臨床治験においてもっとも重要なターゲットとの認識がなされている。Washington大学のグループは，very early ADという用語を用いているが，pathology modelとしてのamnestic MCIと同義と思われる。一方，MCIにおいて血管障害の関与を重視するグループもあり，California大学のDeCarliらは「vascular MCI」という概念を提唱し，壮年期における高血圧と大脳白質病変がMCIの危険因子として重要であることを指摘した[16]。イタリアのZuccalaらの研究グループは，心不全患者における低血圧状態が微妙に認知機能を障害しうる可能性を指摘している[17]。また，従来からアルコール依存症では，しばしば前頭葉機能障害や他の軽度の認知機能障害がみられることも指摘されている。このようにMCIを広義に解釈すると，当然のことながらclinical heterogeneity(臨床的多様性)を認めざるをえなくなり，MCIをADの危険因子と捉えるよりも「今後さまざまな痴呆症へと進行しうる前駆段階」と考えておいた方が妥当ということになろう。ここにMCIを一元的に定義することの難しさがある。

Massachusetts総合病院のHymanらの研究グループは，死亡前の認知機能が詳細に調べられている20例の剖検脳を用いて，そのentorhinal cortexにおける病理所見を報告している[18]。Entorhinal cortexは，多くの連合野からの投射を受け海馬と密接に線維連絡している記憶機能にとって重要な中継点である。彼らは，very early ADとされている4例(平均年齢84歳)では，①認知機能正常の高齢者(平均年齢75歳)10例に比して，entorhinal cortexでの全神経細胞数は約70%にまで減少しており，とくにLayerⅡでは60%にまで，またLayerⅣでは40%にまで減少していた。②多数の神経原線維変化や老人斑の出現がみられ，その程度は十分にADの病理診断基準を満たすものであった。③一方，認知機能正常の高齢者10例では，60～90歳にいたるまで全神経細胞数に減少はなく，その数は一定に保たれていたと報告している。この論文から読み取れることは，MCIとは，正常高齢者とは一線を画し明らかにADへ向けてトリガーされた状態であること，および神経細胞の脱落があまりに高度であることより病理過程そのものはかなり以前からスタートしていたと考えざるを得ないということである。この考えを支持するものとしてIharaらのグループも，ヒトでは50歳代から急激にアミロイドβ蛋白が脳内に蓄積してくることを示している[19]。また，Washington大学のPriceとMorrisは，very early AD 15例の側頭葉全体を検索し，いくつかの異なる段階の病理像を示した上で，変性神経突起を有する老人斑が出現してくることが，ADへのconversionを匂わす最初の病理像であろうとの見解を述べている[20]。これらの研究は，MCI段階でも，少なくとも側頭葉では，病理像としてはアミロイド蓄積→神経原線維変化→神経細胞死というアミロイドカスケイドの最終段階にまで達していることをはっきりと示しており，pathology modelの妥当性を支持することとなった。

5. 今後の展望

今日世界的に広く用いられるようになったコリンエステラーゼ阻害薬の登場は，「早期にコリンエステラーゼ阻害薬を使用すればADは治療可能な病気である」という認識を一般にもたらしたようである。かつては，MCIは正常と痴呆の移行段階にある“状態像”として把握され，経過観察を主体とし治療対象とはならなかった。しかし，MCIでは広範な神経細胞死が生じていることが示されている。この神経細胞死が脳の代謝

機能を凌駕するまでの10～20年間は，見かけ上ADが発症したようにはみえないところに診断の難しさがある。今後，臨床症候に依拠する現在のAD診断から，アミロイドの蓄積を検出する診断法へと大きく考え方を変えていく必要があると思われる。

参 考 文 献

1) American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Mannuals of Mental Disorders.* 3rd ed. Washington DC, 1987
2) McKhaan G, Drachman D, Folstein M, et al : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : Report of the NINCDS-ADRDA work group under auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology 34 : 939-944, 1984
3) Ritchie K, Touchon J : Mild cognitive impairment : conceptual basis and current nosological status. Lancet 355 : 225-228, 2000
4) 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
5) Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, et al : Donepezil improves cognitive and global function in Alzheimer's disease. Arch Intern Med 158 : 1021-1031, 1998
6) Kral VA : Senescent forgetfulness : benign and malignant. Can Med Assoc J 86 : 257-260, 1962
7) Crook T, Bartus RT, Ferris SH, et al : Age associated memory impairment : proposed diagnostic criteria and measures of clinical change : report of a National Institute of Mental Health Work Group. Dev Neuropsy-chol 2 : 261-276, 1986
8) Levy R : On behalf of the Ageing-associated cognitive decline working group. Int Psychogeriatr 6 : 63-68, 1994
9) American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Mannuals of Mental Disorders.* 4th ed. Washington DC, 1994
10) WHO. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders : Diagnostic Criteria for Research.* Geneva, WHO, 1993
11) Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al : Prevalence and severity of cognitive impairment with or without dementia in an elderly population. Lancet 349 : 1793-1796, 1997
12) Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, et al : Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. JAMA 273 : 1274-1278, 1995
13) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al : Mild cognitive impairment : clinical characterization and outcome. Arch Neurol 56 : 303-308, 1999
14) Petersen RC : Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. Neurol Clin 18 : 789-805, 2000
15) Petersen RC : *Presentation at "Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee.* March 13, 2001
16) DeCarli C, Miller BL, Swan GE, et al : Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. Arch Neurol 58 : 643-647, 2001
17) Zuccala G, Onder G, Pedone C, et al : Hypotension and cognitive impairment : selective association in patients with heart failure. Neurology 57 : 1986-1992, 2001
18) Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, et al : Profound loss of layerⅡ entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. J Neurosci 16 : 4491-4500, 1996
19) Funato H, Yoshimura M, Kusui K, et al : Quantification of amyloid β protein in the cortex during aging and in Alzheimer's disease. Am J Pathol 152 : 1633-1640, 1998
20) Price JL, Morris JC : Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. Ann Neurol 45 : 358-368, 1999

非アルツハイマー型変性痴呆
—神経原線維変化型老年痴呆(SD-NFT)を中心に—

Non-Alzheimer Type Denenerative Dementia : Senile Dementia of the Neurofibrillary Tangle Type (SD-NFT)

金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻脳病態医学講座
脳老化・神経病態学(神経内科学)/教授
山 田 正 仁*

1. 緒言：注目される非アルツハイマー型変性痴呆

老年期痴呆の原因疾患にはさまざまなものがある(表 1)。現在，もっとも頻度の高いものは変性型痴呆の中のアルツハイマー型痴呆(DAT)(広義のアルツハイマー病)であり，次いで血管性痴呆と考えられている。

近年，変性型痴呆の中の非アルツハイマー型変性痴呆が注目されている。その理由の一つは，DATに対し治療薬(コリンエステラーゼ阻害薬)が使用可能になり，さらにDAT脳に沈着するアミロイドβ蛋白(Aβ)に対するワクチン療法などの新しい治療戦略が次々と治験あるいは開発途上段階にあることである。すなわち，痴呆性疾患の代表であるDATに対する治療が可能になりつつある現在，非アルツハイマー型の変性痴呆を臨床的にきちんと鑑別診断することが要求されている。DATの診断で頻用されている臨床診断基準の精度を病理学的に検証すると，感度は高いものの(93%)，特異性が低いこと(55%)が報告されている[1)]。すなわち，DATの臨床診断では，DAT以外の痴呆性疾患が混入しやすく，とくに，未解明の部分の大きい非アルツハイマー型変性痴呆に属する疾患が，鑑別診断上問題となる。DATの臨床診断の特異性を高めるためには，非アルツハイマー型変性痴呆の診断精度を向上させていくことが必要である。

非アルツハイマー型変性痴呆の中にはさまざまの神経変性疾患が含まれる(表 1)。その中では，α-シヌクレインの異常(α-シヌクレイノパチー：synucleinopathy)を特徴とするLewy小体型痴呆(DLB)が頻度が高く，変性型の痴呆の中でDATに次ぐ頻度でみられることが報告されている。DLBの典型例は，進行性の認知機能低下を中核とし，①変動する認知障害，②繰り返す幻視，③パーキンソニズムなどの特徴的な症候を呈し，頻用される国際ワークショップ診断基準[2)]を用いれば，臨床診断(probable DLB)は容易である。しかし，診断基準は特異性は高いものの，感度が低く，DLBのかなりの例がDLB以外の診断をつけられている[3)]。筆者らはDLBを，発症が75歳以下の若年発症群とそれ以上の高齢発症群に分けて検討した[4)]。若年発症群ではprobable DLBの診断基準を67%の例が満たしたが，高齢発症群ではDLBの臨床的特徴に乏しい例が多く，DLBの診断基準を満たすものは30%

* Masahito YAMADA, M.D., Ph.D.: Professor, Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa.

表1　老年期痴呆の分類

[1]変性型痴呆
①Alzheimer型痴呆(広義のAlzheimer病)
②非Alzheimer型変性痴呆
a. Lewy小体型痴呆：dementia with Lewy bodies(DLB)
b. 前頭側頭型痴呆：frontotemporal dementia(FTD)
Pick病
第17染色体に連鎖する痴呆症：frontotemporal demenita and parkinsonism linked to chromsome 17 (FTDP-17)
運動ニューロン疾患に伴う痴呆症，ほか
c. 神経原線維変化型老年痴呆：senile dementia of neurofibrillary tangle type(SD-NFT)
d. 嗜銀顆粒性痴呆：argyrophilic grain disease(dementia with grains)
e. 進行性核上性麻痺：progressive supranuclear palsy(PSP)
f. 皮質基底核変性症：corticobasal degeneration(CBD)
g. 神経原線維変化および石灰化を伴う痴呆：diffuse neurofibrillary tangles with calcification(DNTC)ほか
[2]血管性痴呆
[3]その他の原因疾患
①内科的疾患：ビタミンB_1欠乏症，甲状腺機能低下症，アルコール，神経梅毒，脳炎，Creutzfeldt-Jakob病ほか
②脳外科的疾患：慢性硬膜下血腫，正常圧水頭症ほか

にすぎず，多くの例がDATと臨床診断されていた[4]。DLBの補助検査法として，SPECT, PETなどの機能画像所見が報告されているが，筆者らはDATとDLBとの鑑別診断において，MIBG心筋シンチによる心臓交感神経系検査の有用性に注目している[5]。

また，非アルツハイマー型変性痴呆の中には，タウ蛋白の異常蓄積を特徴とする疾患(タウオパチー：tauopathy)が多数含まれている。タウは微小管結合蛋白のファミリーに属するリン酸蛋白であり，成人の脳には，タウ遺伝子エクソン 2,3,10の選択的スプライシングによって生じる6つのタウのアイソフォームがあり，3ないし4つの微少管結合領域をもっている。異常蓄積するタウ蛋白のアイソフォーム，タウ蛋白異常蓄積の形態，タウ蛋白が異常蓄積する細胞の種類(ニューロン／グリア)，タウ病変の解剖学的な分布には多様性があり，それらは疾患によって異なる。

遺伝性のタウオパチーとして，最近とくに注目されているのは，第17染色体に連鎖する前頭側頭型痴呆およびパーキンソニズムを呈する疾患 frontotemporal demenita and parkinsonism linked to chromsome 17(FTDP-17) で，タウ蛋白遺伝子に変異がみられる。FTDP-17では，現在までにタウ遺伝子に多数の変異部位が報告されてきており，痴呆，精神症状，パーキンソン症候群などを呈し，臨床病理学的表現型に多様性がある[6)-11)]。

孤発性のタウオパチーには，従来から知られてきたPick病，進行性核上性麻痺progressive supranuclear palsy(PSP)[12]などのほかに，神経原線維変化型老年痴呆 senile dementia of neurofibrillary tangle type(SD-NFT)，嗜銀顆粒性痴呆 argyrophilic grain disease(dementia with grains)[13]，石灰化を伴う神経原線維変化痴呆 diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC)，皮質基底核変性症corticobasal degeneration(CBD)などのさまざまな疾患がある。本稿では，SD-NFTについて筆者らの研究を中心に述べる。

2. 神経原線維変化型老年痴呆(SD-NFT)

a. SD-NFT研究の流れ

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)をほとんど欠く痴呆の1群が存在することが従来から知られており[14]，しばしばDATの非典型例あるいはDATの亜型(NFT-predominant form)として報告されてきた[15][16]。

われわれもこうした病理学的特徴を有する高齢発症の痴呆例を経験し[17][18]，さらに，その臨

床病理やアポリポ蛋白E(ApoE)遺伝子型について，同年代で発症するDATと多角的に比較検討することによって，この病態がDATの一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[18)]。その結果，この病態は非常に高齢で発症する痴呆例では少なからぬ頻度でみられ，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[18)]。

その後，この疾患はNFT-predominant form of senile dementia(NFT-SD), senile dementia with tangles, tangle only dementia, 辺縁性神経原線維変化痴呆limbic NFT demenita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[19)20)]。

b. SD-NFTの頻度

SD-NFTあるいはその同義の病態の老年期痴呆例に占める割合は1.7～5.6%と報告されている[14)16)18)19)21)]。老年期でもとくに高齢になると頻度を増し，90歳以上では20%に達する[18)]。

これらはすべて剖検例での神経病理学的検討に基づくデータである。後述するように，SD-NFTがかなりの高齢で発症し，痴呆の程度が比較的軽いことを考えると，剖検に至らない場合も多く，実際にはさらに多くの患者がいる可能性も考えられる。

c. SD-NFTの臨床的特徴

発症年齢は81～95(平均89.4)歳[18)]，平均88.6歳[21)]，死亡時年齢は88～103(平均95.2)歳[18)]，75～102歳[14)]，80～99歳[16)]と報告されており，発症年齢も死亡時年齢もDATより有意に高齢である[18)]。

死亡までの経過年数では平均約4年[16)]，3～10(平均5.8)年[18)]，1～15年[21)]などの記載があり，DATと有意差はない[18)]。

家族性発症例の報告はない。

緩徐進行性の痴呆を主徴とするが，高度の記憶障害を有するものの痴呆の程度としては比較的軽い例がかなりある[16)18)21)22)]。痴呆は他の認知機能障害に比べて記憶障害が主体であり，失語，失行，失認などの皮質巣症状はみられず，海馬領域に強調される病変と合致する臨床像を示す。人格障害は目立たないが，せん妄，他の精神症状もみられる。稀に，筋固縮や歩行障害などの軽度の錐体外路症候の記載がある[16)]。多くの例はprobableあるいはpossible DATと臨床診断されている。

d. SD-NFTの神経病理学的特徴

報告されている神経病理学的所見はほぼ共通している[14)16)18)20)]。すなわち，entorhinalおよびtransentorhinal領域，海馬(CA1>CA2)を含む海馬領域に大量のNFT(細胞外NFTが多い)がneuropil threadsとともに分布し，神経細胞脱落やグリオーシスを伴う(図1)。NFTの超微形態上のpaired helical filament(PHF)構造はDATでみられるNFTと質的に差はない[17)]。NFT(PHF)の構成成分であるタウやユビキチンについては，リン酸化および非リン酸化エピトープを認識する各種抗タウ抗体，抗ユビキチン抗体を用いた免疫組織化学的検討ではDATのNFTと同様である[23)24)]。SD-NFTはDATと同様のNFTの出現を特徴とするタウオパチーと思われるが，Westernブロットにより豊富なNFTを有する海馬領域の新鮮凍結材料を用いてタウの各アイソフォームの変化を詳細に検討する必要がある。

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NFTは散在してみられるが[18)]，一方，新皮質には，NFTは稀にしか認められない[18)]。新皮質におけるNFT密度はDATより有意に少ない(表2)[18)]。このNFTの分布パターンは，Braak & Braak分類[25)]のⅢ～Ⅳ(limbic stage)に相当すると記載されることが多いが，辺縁系におけるNFTの量ははるかにそれを凌駕している[18)]。

一方，老人斑(Aβ沈着)はほとんどみられず，DATとは対照的である。前述したように同年代のDATと罹病期間に差がないことから，もう少し長期に生存していれば老人斑も多数出現してきてDATの病理と同じになるであろうという推測は考えにくい[18)]。脳血管へのアミロイド(Aβ)沈着症である脳アミロイドアンギオパチーもSD-NFTではDATより有意に軽度である[18)]。その他には，嗜銀性顆粒[14)]，グリアのタウ陽性封入

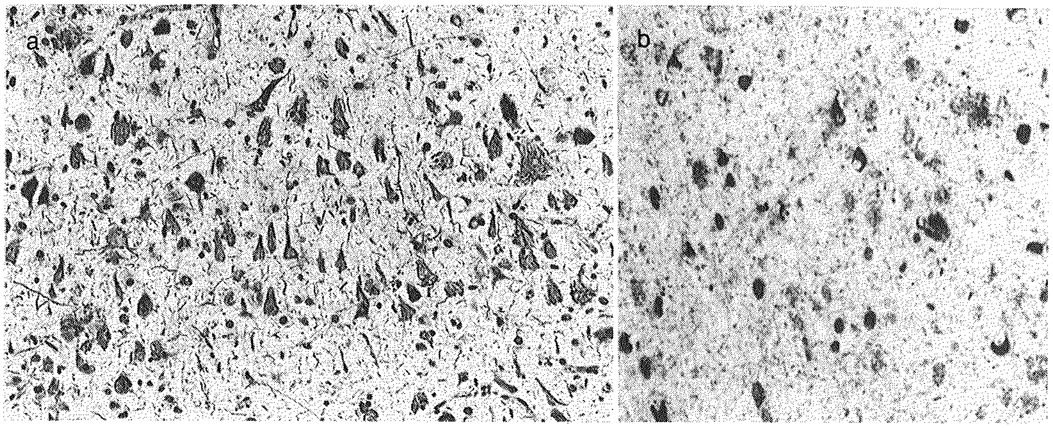


図1　神経原線維変化型老年痴呆(SD-NFT)の海馬CA1領域
a：多数の神経原線維変化(NFT)(細胞外NFTが多い)がみられるが老人斑はない(メセナミン-ボデイアン染色，×175)．
b：リン酸化タウ免疫染色では，NFTが陽性に染色されるが，細胞外NFTの染色性は低い(AT100，×175)．

表2　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

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～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，きわめて少数である．
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/パーキンソニズム-痴呆コンプレックス(ALS/PDC)ほか．

体[20]が併存する例もある。

SD-NFTの海馬領域の病変をDATと組織定量的に比較すると，SD-NFTの海馬領域のNFTはDATよりも有意に高密度であるにもかかわらず，海馬領域の萎縮，シナプス密度の減少，グリアの反応はDATと比較すると有意に軽度である[23)24)]。SD-NFTにおける大量のNFT形成を伴う海馬領域の神経変性過程はDATとは異なるものと考えられる[23)24)]。

痴呆の程度は神経細胞，神経突起，シナプスの脱落の程度と密接に関連する。DATにおける痴呆の程度はNFT密度と相関することが報告されているが，SD-NFTの海馬病変と比較すると，DATではNFT形成を介さない神経細胞死がかなりある可能性が示唆される[23)24)]。

e．SD-NFTにおけるApoEおよびタウ遺伝子

筆者ら[18)]，Bancherら[19)]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ている。さらに，Ikedaら[21)]は，SD-NFT 14例におけるApoEの各アリルの頻度がε2 0.39，ε3 0.50，ε4 0.11と報告し，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。これらの報告をあわせて統計学的に処理すると，SD-NFTにおけるε4の頻度は有意にDATのそれより低く，DATとは遺伝的リスクを異にしていることが明らかである。

前述したように，遺伝性タウオパチーであるFTDP-17において多数のタウ遺伝子の変異が報告されており，その臨床病理学的表現型には多様性がある[6)-11)]。FTDP-17の中には，海馬領域を含め多数のNFTを有し，SD-NFTに類似する

表 3　神経原線維変化型老年痴呆(SD-NFT)の臨床診断の手引き

1. 発症年齢：80歳代以降の発症が多い
2. 初発症状：物忘れ
3. 症候：健忘が主症状で，他の認知機能，人格は比較的保たれる
4. 経過：アルツハイマー病と比較して進行が遅い傾向にある
5. 画像：海馬領域の萎縮や側脳室下角の拡大がみられるが，同じ罹病期間を有するアルツハイマー病と比較して軽い傾向があり，また，脳全体の萎縮は目立たない

家系が存在する[10]。筆者らは，SD-NFTにおいてタウ遺伝子の解析を行っているが，現在までにタウ遺伝子に変異を認めていない[23)24)]。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することが推定される。近年，タウオパチーの一つであるPSPでタウ遺伝子多型が発症のリスクとなっていることが報告されている[12]。タウ遺伝子多型がSD-NFTの一つのリスクになっているかどうかはさらに検討中である。

f. SD-NFTの関連疾患と診断・鑑別診断

筆者らは，①特徴的なNFTの分布パターンと老人斑(Aβ)の欠如(上述)，②他のNFTやタウの異常を特徴とする疾患の除外，の2点を骨子とするSD-NFTの神経病理学的診断基準を作成した(**表 2**)[24]。SD-NFTは高齢発症のDATとの対比によりDATから分離されたが[18]，その他のNFTの出現を特徴とする鑑別疾患の多くは病変の分布や特徴から鑑別は容易である[24]。緩徐進行性の痴呆と海馬を含む広範なNFTの出現を特徴とするFTDP-17家系では，NFTは海馬領域のみならず基底核や脳幹諸核にも多量に分布する[10]。

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[26)27)]。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，老人斑には乏しいが，海馬領域にはDATに匹敵する量のNFTを有する例がある[26)27)]。SD-NFTではさらにそれより多量のNFTが海馬領域にみられる傾向にあるが，病変の質は類似している[23)24)26)27)]。記憶障害はあるが，明らかな痴呆があるとはいえないような高齢者の中にはSD-NFTとの鑑別が問題になる例があり，それはSD-NFTの病変形成過程そのものをみているものと思われる。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[23)24)26)27)]，SD-NFTの病因追究は脳老化の解明と密接に関連している。

SD-NFTの臨床診断の手引きを**表 3**に示した。これまでSD-NFTのほとんどすべての例がDATと臨床診断されてきており，DATとの鑑別診断が主な問題となる。また，海馬領域を中心とした病変を示す他の非アルツハイマー型変性痴呆も鑑別の対象となろう。

症候的には，この年代(80歳以上)で発症するDATは，記憶障害を主体とし，皮質巣症状を欠き，病変も側頭葉内側部に限局性に強調されるタイプが多く[18]，そうしたDAT例ではSD-NFTと症候上の区別が困難である。

形態画像上も，この年代で発症するDATでは海馬領域の変化がとくに強調される点でSD-NFTと類似する。SPECT, PETなどの機能画像上のDATとSD-NFTとの比較検討も今後必要である。最近，限局性の側頭葉機能障害(FTLD)を示すDATのサブグループでは，[^{99m}Tc]-HMPAO SPECTで，側頭葉内側領域の血流低下パターンを示すことが報告されている[28]。このFTLDとされる中には，DATで限局性の側頭葉内側障害を示すサブグループばかりでなく，SD-NFT, その他の痴呆が含まれている可能性があり，病理学的基盤の検証を含む詳細な検討が必要である。

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(Aβ42, Aβ40)の測定の有用性が報告されている。DATでは髄液Aβ42濃度の低下あるいはAβ40／Aβ42比の上昇がみられるが，Aβ沈着がないSD-NFTにおいては，こうした異常がみられないことが考えられる。SD-NFT, 同年代に発症するDAT, 限局性の側頭葉障害を示すDATのサブグループを含め，病理学的に診断が確定した群において比較検討が必要である。

3. 結　語

非アルツハイマー型変性痴呆の一つであるSD-NFTについて概説した：

(i)神経原線維変化(NFT)型老年痴呆(SD-NFT)は高齢者，とくにoldest oldと呼ばれる年代に少なからぬ頻度でみられるの痴呆性疾患であり，海馬領域を中心とする多量のNFTの存在によって特徴づけられる。

(ii)アルツハイマー型痴呆(DAT)とは異なり，SD-NFTは老人斑(アミロイドβ蛋白の沈着)をほとんど欠き，アポリポ蛋白Eのε4アリルは危険因子ではない。SD-NFTにおける神経変性過程はDATとは異なっている。

(iii) SD-NFTの脳病変は非痴呆超高齢者の脳と類似性があり，脳のエイジング過程と密接に関連している。

(iv) SD-NFTの臨床診断の手引きを呈示した。DATとの臨床的鑑別法の確立が今後の課題である。

わが国の人口構成の変化をみると，SD-NFTの発症年齢である後期高齢者人口の比率は増加の一途を辿っており，SD-NFTの重要性は今後ますます増すものと思われる。その病因・病態の解明や臨床診断法の確立など多くの課題が残されており，研究の進展を期待したい。

謝辞：本研究は伊藤嘉憲先生，大友英一先生(浴風会病院)，袖山信幸先生，水澤英洋先生(東京医科歯科大学)，松下正明先生(東京都精神医学総合研究所)，吉田光宏先生(恵寿総合病院)との共同研究であり，ここに深謝いたします。

文　献

1) Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, Hyman BT, Crain B, Tang MX, Phelps CH : Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. N Engl J Med 338 : 506-511, 1998

2) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen ENH, Ballard C, de Vos RAI, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH : 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

3) McKeith IG, Perry EK, Perry RH : Report of the second dementia with Lewy body international workshop. Diagnosis and treatment. Neurology 53 : 902-905, 1999

4) 前田淳子，山田正仁，吉田亮一，伊藤嘉憲，須貝祐一，末松直美，大友英一，水澤英洋：高齢発症のレヴィ小体型痴呆における神経精神症候の特徴．臨床神経 40 : 986-992, 2000

5) Yoshita M, Taki J, Yamada M : A clinical role for [123I] MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71 : 583-588, 2001

6) Goedert M, Spillantini MG, Crowther RA, Chen SG, Parchi P, Tabaton M, Lanska DJ, Markesbery WR, Wilhelmsen KC, Dickson DW, Petersen RB, Gambetti P : Tau gene mutation in familial progressive subcortical gliosis. Nat Med 5 : 454-457, 1999

7) Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, Pickering-Brown S, Chakraverty S, Isaacs A, Grover A, Hackett J, Adamson J, Lincoln S, Dickson D, Davies P, Petersen RC, Stevens M, de Graaff E, Wauters E, van Baren J, Hillebrand M, Joosse M, Kwon JM, Nowotny P, Che LK, Norton J, Morris JC, Reed LA, Trojanowski J, Basun H, Lannfelt L, Neystat M, Fahn S, Dark F, Tannenberg T, Dodd PR, Hayward N, Kwok JBJ, Schofield PR, Andreadis A, Snowden J, Craufurd D, Neary D, Owen F, Oostra BA, Hardy J, Goate A, van Swieten J, Mann D, Lynch T, Heutink P : Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. Nature 393 : 702-705, 1998

8) Hutton M : Missense and splice site mutations in tau associated with FTDP-17 : multiple pathogenic mechanisms (review). Neurology 56 : S21-25, 2001

9) Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, Nemens E, Garruto RM, Anderson L, Andreadis A, Wiederholt WC, Raskind M, Schellenberg GD : Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. Ann Neurol 43 : 815-825, 1998

10) Reed LA, Grabowski TJ, Schmidt ML, Morris JC, Goate A, Solodkin A, Van Hoesen GW, Schelper RL, Talbot CJ, Wragg MA, Trojanowski JQ : Autosomal dominant dementia with widespread neurofibrillary tangles. Ann Neurol 42 : 564-572, 1997

11) Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, Farlow MR, Klug A, Ghetti B : Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. Proc Natl Acad Sci USA 95 : 7737-7741, 1998

12) Albers DS, Augood SJ : New insights into progressive supranuclear palsy (review). Trend Neurosci 24 : 347-352, 2001

13) Jellinger KA : Dementia with Grains (argyrophilic grain disease). Brain Pathol 8 : 377-386, 1998

14) Ulrich J, Spillantini MG, Goedert M, Dukas L, Stähelin HB : Abundant neurofibrillary tangles without senile plaques in a subset of patients with senile dementia. Neurodegeneration 1 : 257-264, 1992

15) Amano N, Mizutani T, Otani T, Kase A, Saitoh A, Matsushita M, Yagishita S : Clinicopathological investigations of atypical senile dementia of Alzheimer type. Neuropathology 14 : 127-136, 1994

16) Bancher C, Jellinger KA : Neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia of Alzheimer type : a rare subtype in very old subjects. Acta Neuropathol 88 : 565-570, 1994

17) Itoh Y, Yamada M, Yoshida R, Suematsu N, Oka T, Matsushita M, Otomo E : Dementia characterized by abundant neurofibrillary tangles and scarce senile plaques : a quantitative pathological study. Eur Neurol 36 : 94-97, 1996

18) Yamada M, Itoh Y, Otomo E, Suematsu N, Matsushita M : Dementia of the Alzheimer type and related dementias in the aged : DAT subgroups and senile dementia of the neurofibrillary tangle type. Neuropathology 16 : 89-98, 1996

19) Bancher C, Egensperger R, Kösel S, Jellinger K, Graeber MB : Low prevalence of apolipoprotein E e4 allele in the neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia. Acta Neuropathol 94 : 403-409, 1997

20) Jellinger KA, Bancher C : Senile dementia with tangles (tangle predominant form of senile dementia). Brain Pathol 8 : 367-376, 1998

21) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Sahara N, Mori H, Usami M, Sakata M, Mizutani T, Wakabayashi K, Takahashi H : A subset of senile dementia with high incidence of the apolipoprotein E e2 allele. Ann Neurol 41 : 693-695, 1997

22) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Oda T, Kato M, Iseki E, Kosaka K, Wakabayashi K, Takahashi H : Clinical aspects of 'senile dementia of the tangle type' - a subset of dementia in the senium separable from late-onset Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 10 : 6-11, 1999

23) Yamada M, Itoh Y, Sodeyama N, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H : Senile Dementia of the neurofibrillary tangle type : a comparison with Alzheimer's disease. Dement Geriat Cog Disord 12 : 117-125, 2001

24) Yamada M, Itoh Y, Sodeyama N, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H : Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (SD-NFT) : a clinical, neuropathological, and molecular genetic study. In : Tanaka C, et al (eds) : *Neuroscientific Basis of Dementia*. Basel, Birkhauser Verlag AG, 2001, pp 95-99.

25) Braak H, Braak E : Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol

82 : 239-259, 1991

26) Itoh Y, Yamada M, Suematsu N, Matsushita M, Otomo E : An immunohistochemical study of centenarian brains : a comparison. J Neurol Sci 157 : 73-81, 1998

27) Yamada M, Itoh Y, Sodeyama N, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H : Aging of the human limbic system : observations of the centenarian brains and analyses of genetic risk factors for the senile changes. Neuropathology 18 : 228-234, 1998

28) Cappa A, Calcagni ML, Villa G, Giordano A, Marra C, De Rossi G, Puopolo M, Cainotti G : Brain perfusion abnormalities in Alzheimer's disease : comparison between patients with focal temporal lobe dysfunction and patients with diffuse cognitive impairment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70 : 22-27, 2001

アルツハイマー病の治療戦略

Treatment Strategies for Alzheimer's Disease

国立療養所中部病院長寿医療研究センター／センター長

田　平　　武*[1)]

1. はじめに

アルツハイマー病(AD)は物忘れで始まり徐々に進行する痴呆を主徴とする脳の変性疾患で，大脳はびまん性に萎縮する。病理学的に神経原線維変化，老人斑，シナプスおよび神経細胞の脱落があり，これらを手がかりに病態発症機序の解明が進み，治療法が開発されようとしている。

2. アルツハイマー病の発症機序

ADの発症機序においては上に記した三つの特徴のうち，老人斑がもっとも重要であると考えられる(アミロイド仮説)。その根拠を**表1**に示す。老人斑はβアミロイドが細胞外に沈着して形成され，βアミロイドはβ蛋白が主成分として凝集して形成される。この凝集β蛋白が毒性を発揮し，ADを発症すると考えられている。

これまでの研究により家族性アルツハイマー病遺伝子として発見されたアミロイド前駆体蛋白(APP)およびプレセニン(PS)変異のほとんどはAβ総量の産生促進ないしAβ42の産生促進に絡んだ。ダウン症が脳のAD変化を早期に発症するのは，21番染色体トリソミーによりAPPの発現が1.5倍になることと関係づけられた。脳外傷はADの危険因子となるが，外傷によりAPPおよびApoEの発現が増加することと関係づけられる。

表1　ADのアミロイド仮説を支持する事項

1. 老人斑は高齢者の脳にもみられるが，それを除くとアルツハイマー病に特異的である．
2. 老人斑はアルツハイマー病のもっとも早い病理変化で，神経原線維変化より10年先行する．
3. 老人斑の分布とアルツハイマー病変の分布がほぼ一致する．
4. 家族性アルツハイマー病遺伝子であるアミロイド前駆体蛋白，プレセニリン遺伝子変異は，β蛋白産生を増強する．
5. Apo E4は老人斑形成を促進する．
6. APPトランスジェニックマウスの脳には老人斑ができる．
7. β蛋白は*in vitro*で神経毒性を示す．
8. タウトランスジェニックマウス脳にβアミロイドを注射すると，神経原線維変化を促進する．

また，脳外傷はサイトカインの産生を誘導し，サイトカインの多くはAPP産生を誘導する。これらの結果，脳のAβ産生は増強される(**図1**)・

3. β蛋白の切り出し阻害

β蛋白はAPPから切り出され，40個のアミノ酸からなるAβ40に比しC末側のアミノ酸が2個長いAβ42は凝集性が高く，神経毒性も強い。その切り出しにはβ-セクレターゼとγ-セクレターゼが関与する。β-セクレターゼとしては，脳ではBACE-1が主役をなすと考えられる。γ-セクレターゼとしてはPSが関与する(**図2**)。

* Takeshi TABIRA, M.D.: Director General, National Institute for Longevity Sciences, Chubu National Hospital, Obu. ([1)]現　国立長寿医療センター／研究所長)

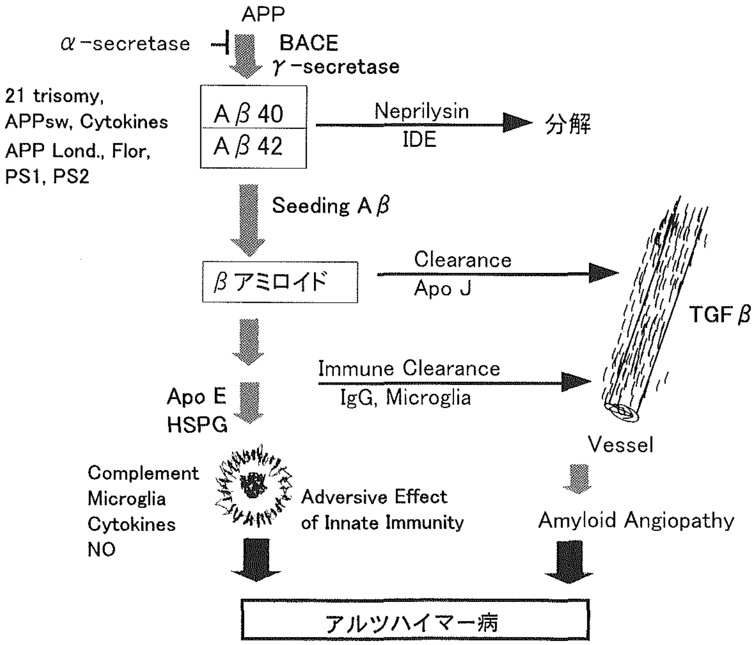


図1　βアミロイドをターゲットとしたアルツハイマー病の治療戦略

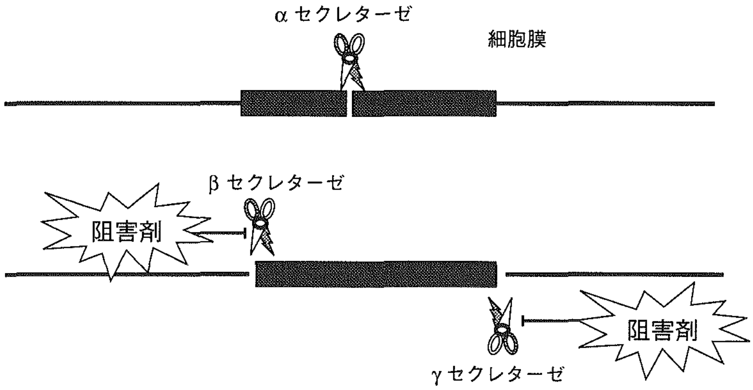


図2　APPのプロセッシングとAβの切り出し

したがって，Aβの切り出し酵素阻害剤はADの治療戦略としてもっとも重要になる。図3にこれまでに発表されているβ-セクレターゼ阻害剤，γ-セクレターゼ阻害剤を示す。なかにはphaseⅠスタディーが行われたものもある。ここで問題となるのは特異性である。BACEはAPPのみでなく，Golgi-resident sialyltransferaseを切断する。γ-セクレターゼ(PS complex)は，APP, APLP, Notch 1～4, Erb-4, E-cadherin, low density lipoprotein receptor-related protein (LRP), CD44などを切断することがわかっている。したがって，セクレターゼ阻害剤が他の基質の切断をも阻害し，副作用が生じる可能性がある。しかし，APP特異的切断阻害剤の開発は不可能ではなかろう。なぜなら，sulindac sulfideはAβ40の切断には影響を与えないが，Aβ42の切断を特異的に制御する。このメカニズムを突き詰めていけばAβ42特異的切り出し阻害剤が開発可能となろう。

4. β蛋白の分解促進

産生されたAβはneprilysinやinsulin degrading

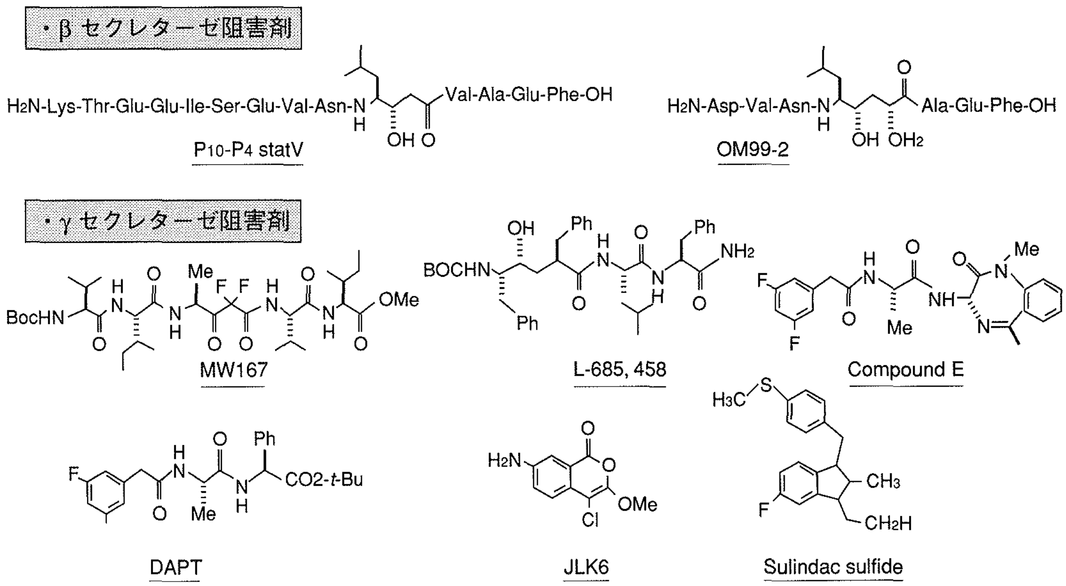


図３　β-セクレターゼ阻害剤，γ-セクレターゼ阻害剤

enzyme(IDE)により分解される。したがって，これら分解酵素を上げる薬も可能性がある。しかし，今のところ，薬として開発されたものはない。

5. β蛋白の除去

AβはApo Jなどに結合し，血管外腔を通って脳外に運び出される。このようなクリアランス機構を高めることができれば治療法となり得るが，今のところ薬としては見出されていない。

6. βアミロイド形成阻止

Aβがアミロイド化する時には核となるものが必要でありseeding Aβと呼んでいる。seeding AβにはAβ自体が重合したものもなり得るが，GM1ガングリオシドがあると重合しやすい。このseeding Aβの形成を阻害する薬の開発も可能である。

7. βアミロイド融解促進剤

βアミロイドを融解させる薬の開発も有効である。アミロイドにはserum amyloid P component(SAP)が組み込まれて安定化される。SAPを除去するとアミロイドは分解する。最近Ro 63-8695という低分子物質がSAPの分解を促進しアミロイドを減少させることが示された。これは全身性アミロイドーシスにおいて示されたが，脳に入る物質であればADのアミロイド融解にも有効となろう。

8. βアミロイドのクリアランス亢進

βアミロイドが沈着しても免疫系によるクリアランスが可能である。実際βアミロイドで免疫したAPPトランスジェニックマウスは老人斑の形成が減少した。この方法はワクチン療法と呼ばれ，ヒトへの治験が行われた。残念なことに，副作用としての脳炎が起こったのでそのワクチン投与は中止された。しかし，副作用のない安全なワクチン開発は可能であり，世界はしのぎを削っている。

βアミロイドワクチンの作用機序については異論もある。Schenkらは，βアミロイドに対する抗体が結合し，Fc受容体を介してミクログリアが貪食するためだと考えた。しかし，Holzmanらは末梢での抗体がAβを補足する結果，末梢でのAβレベルが減少し，その結果，中枢からβアミロイドが引き抜かれると考えた。したがって，Aβに対する抗体の投与，ないしAβ

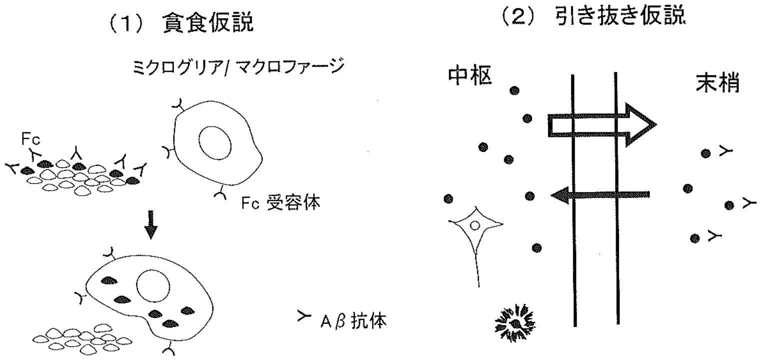


図4 脳βアミロイド除去の仮説

を補足し除去する方法が治療薬あるいは治療法となろう(図4)。

9. おわりに

以上，アミロイド仮説を中心にアルツハイマー病の治療法開発が目前に迫っていることを話した。しかし，細胞の外にたまる老人斑だけでなく細胞の中にたまるAβの重要性も指摘されており，これらの方法には限界があるかもしれない。その意味ではセクレターゼ阻害剤がもっとも良いかもしれない。

第14回近畿老年期痴呆研究会

The 14th Annual Meeting of the Kinki
Research Group on Senile Dementia

老年期痴呆研究会誌－近畿－ Vol.14 2007

□プログラム□

■ 閉会の挨拶　　西 村　 健（大阪大学　名誉教授）

■ 特別演題 1　　座長 前 田　 潔（神戸大学大学院医学系研究科 精神神経科学　教授）

Dementia with Lewy bodies（DLB）：臨床症候群として（口頭発表のみ）

今 村　 徹（新潟医療福祉大学 医療技術学部言語聴覚学科　助教授）

■ 特別演題 2　　座長 松 林 公 蔵（京都大学東南アジア研究センター　教授）

福 山 秀 直（京都大学医学研究科附属 高次脳機能総合研究センター　教授）

■ 特別講演 3　　座長 吉 益 文 夫（和歌山県立医科大学神経精神医学　教授）

アルツハイマー病の分子病態（*老年期痴呆研究会誌　Vol. 14, 2007, 第14回　中・四国老年期痴呆研究会　特別講演 2 に掲載…179*）

武 田 雅 俊（大阪大学大学院医学系研究科 ポストゲノム疾患解析学　教授）

■ 特別講演 4　　座長 西 村　 健（大阪大学　名誉教授）

中 島 健 二（国立舞鶴病院　院長）

■ 閉会の挨拶　　尾 前 照 雄（国立循環器病センター　名誉総長）

第14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14年7月6日(土)　午後2時10分～午後6時46分
会　場　リーガロイヤルNCB　2階　淀の間

脳機能画像による アルツハイマー病の病態

Pathophysiology of Alzheimer Disease Based on Neuroimaging

京都大学医学研究科附属高次脳機能総合研究センター／教授

福　山　秀　直*

1. はじめに

アルツハイマー病の画像診断は，1980年代の脳ブドウ糖代謝とそれに続く脳血流の研究から，後部連合野，側頭葉の血流・代謝の低下が特徴的で，アルツハイマー病の早期診断に，補助診断法として広く用いられてきた。とくに，3D-SSPなどの標準脳に対する基準化法を用いた統計画像が一般的になり，比較的容易に異常を診断することが可能になってきた。このような補助診断法としての画像診断は，機能画像としての一つの側面であるが，さらにすすめて，病態解明のための研究手段として，ポジトロンCT (PET) などの機能画像を応用することが重要である。本稿では，診断学以外の機能画像から示されるアルツハイマー病のさまざまな側面を紹介することとする。

2. コリン作動性神経

PETによるアルツハイマー病の診断が，全脳の代謝障害ではなく，後方型の代謝低下で始まると言われだしたころと時を一にして，前脳基底核のマイネルト核におけるコリン作動性神経の脱落が著しいことが病理学的に証明された[1]。

われわれは，動物実験を通して，前脳基底核のコリン作動性神経の障害と大脳皮質のブドウ糖代謝の関係を解明してきた[2]。ラットでは，一側の前脳基底核のコリン作動性神経も反対側まで投射していること，両側を破壊しても，代謝の低下は主に前頭部に限局しており，後頭部まで及ばないこと，大脳皮質の代謝の低下は一時的であること，海馬傍回を破壊すると，同側の大脳皮質に代謝の低下があることなどを明らかにしてきた[3]。

動物実験から推測されることは，前脳基底核破壊によるコリン作動性神経の障害では，人のアルツハイマー病で見られるものとは，少し異なると思われる。むしろ，認知機能の維持，脳の活動性の維持に関連している可能性が推測される。

アセチルコリン受容体には，ニコチン性とムスカリン性が存在する。ムスカリン性は以前からQNBなどを用いて画像化されているが，主に後シナプス性に存在するので，大脳皮質の細胞脱落，機能低下と平行しており，ブドウ糖代謝の低下などと同じような所見を呈する。これに対し，ニコチン性受容体は主に前シナプス性に存在し，コリン作動性神経だけではなく，ノルアドレナリン，セロトニンなどの神経にも存在

* Hidenao FUKUYAMA, M.D.: Professor, Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto.

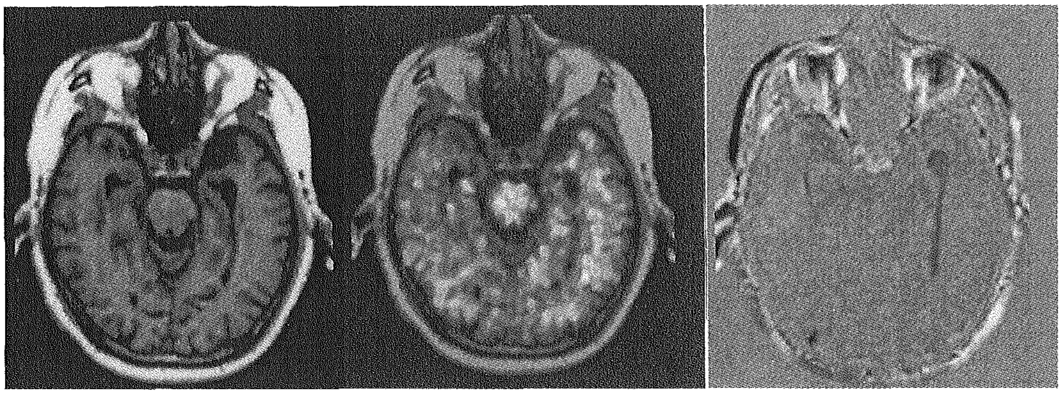


図1 アルツハイマー病におけるPK11195によるミクログリア像(Banati博士による)
左から海馬断面を含むMRIのT1強調画像，PK11195，脳萎縮を示すMRIの処理画像．左海馬の萎縮とその部位に集積するPK11195が明らかである．

するとされる。したがって，大脳の認知機能との関連性に興味がもたれている。われわれは，ニコチン性受容体に特異性が高く毒性の少ない5-IAというSPECT用のトレーサーを開発した[4)]。アルツハイマー病でその変化を検討しているが，大脳皮質全体に低下しており，部位特異性が少ないようである。

3. ミクログリア

大きな話題の一つが，慢性関節リュウマチなど非ステロイド系の抗炎症剤を長期服薬している人にアルツハイマー病が少ないことが報告され[5)]，アルツハイマー病の炎症説が唱えられたことである。脳内のきわめてゆっくりしたいわゆる変性疾患で，炎症のプロセスが関与していることは，きわめて興味あることであるが，脳内の炎症性細胞であるミクログリアに特異的に結合するPK11195(これは，末梢性GABA受容体に結合する)がアルツハイマー病の大脳皮質や海馬に集積することが見出された[6)](図1)。したがって，アルツハイマー病の病的変化に炎症機転がなんらかの形で関与していることが示唆されるもので，治療法の開発も含めて，今後の重要な視点の一つである。

4. アミロイド蛋白

世界中の研究者が，アミロイド蛋白の画像化をねらって研究を重ねている。アミロイド蛋白はシート状の蛋白で，*in vitro*ではコンゴレッドなどで簡単に染まるため，うまくトレーサーを開発できれば脳内アミロイドの定量も夢ではないが，残念ながら，これまでの多くの報告は不完全なトレーサーの開発に終わっている。アルツハイマー病の機能画像研究の上で，今後のもっとも重要な研究課題である。

5. おわりに

早期診断，とくに，アミロイドの沈着を画像化できるようになると，ある意味で，現在の遺伝子診断と同様に，発症前診断も可能になり，倫理的な問題も考慮する必要性がでてくる。適切な治療法の開発が平行して行われる必要があり，あくまでもその補助としての診断であるべきである。また，アルツハイマー病の病態解明の過程を通して，さまざまな，とくにアセチルコリン作動性神経の機能の解明が*in vivo*ですすみ，他の痴呆症状を呈する疾患群の理解に大きな貢献をするものと考えられ，今後のさらなる進歩が期待される。

参考文献

1) Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR : Alzheimer disease : evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. Ann Neurol 10 : 122-126, 1981
2) Ouchi Y, Fukuyama H, Ogawa M, Yamauchi H,

Kimura J, Magata Y, Yonekura Y, Konishi J : Cholinergic projection from the basal forebrain and cerebral glucose metabolism in rats : A dynamic PET study. J Cereb Blood Flow Metab **16** : 34-41, 1996

3) Katsumi Y, Hanakawa T, Fukuyama H, Hayashi T, Nagahama Y, Yamauchi H, Ouchi Y, Tsukada H, Shibasaki H : The effect of sequential lesioning in the basal forebrain on cerebral cortical glucose metabolism in rats. An animal PET study. Brain Res **837** : 75-82, 1999

4) Saji H, Ogawa M, Ueda M, Iida Y, Magata Y, Tominaga A, Kawashima H, Kitamura Y, Nakagawa M, Kiyono Y, Mukai T : Evaluation of radioiodinated 5-iodo-3-(2(S)-azetidinylmethoxy) pyridine as a ligand for SPECT investigations of brain nicotinic acetylcholine receptors. Ann Nucl Med **16** : 189-200, 2002

5) McGeer EG, McGeer PL : The importance of inflammatory mechanisms in Alzheimer disease. Exp Gerontol **33** : 371-378, 1998

6) Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, Jones T, Banati RB : *In-vivo* measurement of activated microglia in dementia. Lancet **358** : 461-467, 2001

アルツハイマー病と血管因子

Vascular Factors in Alzheimer's Disease

国立舞鶴病院／院長
中島 健 二*1)

1. はじめに

アルツハイマー病は今世紀においても世界中の関心を集めている疾患である。高齢化とともに患者は増えつづけるからである。したがって，この疾患の原因究明は焦眉の急になっている。最近一部の学者の間でアルツハイマー病に血管性因子を重視するようになった。その研究成果は，たとえばWorld Congress on Vascular Factors in Alzheimer's Diseaseなどで発表されている。この国際学会の第1回は1996年にアメリカ合衆国ニュージャージーで，第2回は1999年にイギリスのニューカッスル・アポンタインで開催された。第3回はThe third World Congress on Vascular Factors in Alzheimer's Disease (VFAD2002)として2002年4月7日から10日まで京都において筆者の会長のもとで開催された。本論文はそのうちのいくつかを紹介し，今後のアルツハイマー病研究に役立てようとするものである。

2. アルツハイマー病の危険因子

今学会に参加したJack de la Torre(第1回の本学会会長)は，これまでにアルツハイマー病の危険因子として報告された項目を紹介した(表1)。それにはagingからmicrovessel pathologyまでが含まれ，項目総数は23もあった。糖尿病や高血圧，高脂血症など脳卒中の危険因子までが含まれていることは，多くの研究者がアルツハイマー病もまた血管性の因子を視野に入れつつ研究を進めていたことを物語るのである。

表1 Reported Alzheimer risk factors

Aging	ApoE4 genotype
Atherosclerosis	Hi serum homocysteine
Stroke	Hypertension
Lower education	Hypotension
Diabetes Mellitus	Hi fibrinogen levels
Smoking	Head injury-LOC
Alcoholism	Menopause
Hi HDL-cholesterol	Transient Ischemic Attack
Cardiac disease	Fat intake
Migraine	Microvessel pathology
Cardiac arrhythmias	
Hi serum viscosity	
Thrombogenic factors	

(de Ia Torre, J. VFAD 2002)

3. アルツハイマー病の血管因子

わが国の主な研究を第3回国際学会から紹介する。

1) わが国では熊本大学の宮川が早くからアルツハイマー病とmicrovesselに関する研究を続けてきた。アルツハイマー病患者の大脳皮質に散在する老人斑(SP)を光学顕微鏡および電子顕微鏡で検索したところ，SPを貫く形で毛細血管が

* Kenji NAKAJIMA, M.D.: Director, Department of Neurology, National Maizuru Hospital, Maizuru. (1)現 (財)京都地域医療学際研究所／副所長，京都府立医科大学／名誉教授)

表2　MRI signal intensity of ischemic WML

	Cystic infarction	Non-cystic infarction	Ischemic WM pallor
T2WI	High	High	High
T1WI	Low	Iso～Slightly low	Iso
FLAIR	Low	High	High

(Udaka in VFAD 2002)

観察され，さらにその血管に接してアミロイドが見られた。そのうちとくにAβ40がSPとは密接な関係があり，血液脳関門が損傷することによりAβが血管外から脳実質に漏出するのであろうとの説をたてている[1]。

2) 住友病院の宇高の発表は，痴呆と大脳白質病変の関係についてMRIを用いて調べたものであった。MRIで観察されるhigh intensityの程度と広がりをFazekasの定義にのっとって分類し，臨床的に診断をしたアルツハイマー病とMRI上のhyperintensityとではどのような関係になるかをみている。その結果，100名を超えるアルツハイマー病患者中，白質に病変の認められなかったのは35％，Fazekas分類でgrade 1に相当するのは53％，grade 2または3に相当するのは12％であったという。また，組織学的所見とMRI像との対比から，cystic infarction, non-cystic infarction, ischemic white matter pallorとMRI上のsignal intensityとの関係は表2のようになると結論づけた。すなわち白質病変を評価するにはT2WIに加えてFLAIR像も必要である。

3) 慶應義塾大学の山口と厚東らの研究も宇高のそれと似通っている。彼らは，アルツハイマー病ではcortical lesionも大切だがwhite matterにも関心を払うべきだと主張している。28名のprobableアルツハイマー病患者(男13名，女15名)(NINCDS-ADRDA criteriaによって診断)。これらの患者には3D-SSP SPECT, MRIを施行した。Fazekasの分類による白質の2年間でのhyperintensityの推移は表3のようになる。すなわちアルツハイマー病でもhyperintensityの進行が認められ，それは深部白質だけでなく脳室周辺においても同様であった。

表3　Interval progression of white matter lesions in patients with AD (MRI Study)

	PVH		DWM-H	
	First	Second	First	Second
Gr 0	21%	14%	29%	21%
Gr 1	54%	43%	50%	57%
Gr 2	18%	29%	18%	11%
Gr 3	7%	14%	4%	11%

Mean interval : 2.4±0.9years (K.Yamaguchi)

表4　Rotterdam Study

	AD (N=207)	VD (N=50)	Other D. (N=27)	All D. (N=284)
Periph. arterial disease	1.3 (0.9-1.8)	2.5 (1.3-4.8)	1.0 (0.4-2.4)	1.5 (1.1-2.0)
Plaques in CCA	1.8 (1.2-2.7)	3.2 (1.6-6.8)	1.6 (0.6-4.3)	1.9 (1.3-2.7)
Wall thickness in CCA	1.3 (1.0-1.6)	1.9 (1.3-2.8)	0.8 (0.4-1.5)	1.3 (1.1-1.6)

Age-adjusted odds ratios (Lancet, 1997)

4. 外国での研究の紹介

1) Monique Bleterer は，今回の国際学会でThe Rotterdam Studyの結果を紹介した。この研究は1990年以降オランダ・ロッテルダム郊外の町の住民を対象にしたものである。

ここで紹介するのは，284名の痴呆患者(男82名，女202名)と動脈硬化との関連をみたものである[2]。痴呆患者は臨床的にアルツハイマー病207名，血管性痴呆50名，その他27名に分けられた。それに正常コントロール1,698名が加わる。これらを動脈硬化を示す指標により分類し，疾患に対する寄与率を年齢調整したオッズ比(OR)で調べた。指標としては末梢動脈疾患(peripheral arterial disease)，超音波検査による総頸動脈でのプラークの程度(plaque in CAA)，同じく超音波検査による総頸動脈の壁肥厚の程度(wall thickness in CCA)である。結果は表4に示してあるが，興味を引くのは動脈硬化の血管性痴呆に対するORが高いのは当然であるにしても，アルツハイマー病に対しても高いORを示したことである。Rotterdam Studyでは，糖尿病がアルツハイマー病の危険因子になるか否かの研究もしている[3]。6,320名を2年間追跡調査し

表 5　Rotterdam Study DM and risk of dementia

Adjusted relative risk for dementia of type 2 DM by baseline treatment category

DM	Total population*
All	1.9 (1.3-2.8)
No drug treatment	1.3 (0.7-2.3)
Oral medication	2.4 (1.4-4.1)
Insulin	4.3 (1.7-10.5)

*Adjusted for age and sex (Ott A : Neurology 53 : 1937-1942, 1999)

たところ，その間に89名がアルツハイマー病を発症した。そのうち糖尿病患者が11％含まれていた。糖尿病のアルツハイマー病に対する相対危険率(RR)を治療別に解析したのが**表 5** である。食事療法や運動療法などを主体とし，薬物治療をしない群(no drug treatment)であってもアルツハイマー病に対するRRは1.3であり，経口薬による治療群は2.4，インスリン治療群は4.3であった。糖尿病は脳卒中の危険因子であることは周知のことであり，したがって，血管性痴呆の誘引となりうるが，このRotterdam studyではアルツハイマー病に対しても危険因子として作用することが明らかになった。

2)アメリカ合衆国アリゾナ州Sun Health Research InstituteのLarry Sparksは，海馬傍回におけるNeurofibrillary tangle(NFT)およびsenile plaque(SP)の量が，循環器疾患とアルツハイマー病との間で差があるのかを組織学的手法で観察した[4)]。1平方ミリメートル中何個のNFTあるいはSPがあるかを算定したのである。循環器疾患としては，中年以降の高血圧症，冠動脈疾患，冠動脈疾患および高血圧を有する患者を選び，これに正常コントロールとアルツハイマー病を加えた。結果は**表 6, 7** に示す通りである。アルツハイマー病患者が他のどの疾患を有する患者よりNFTとSPの数が有意に多いのは当然としても，高血圧症患者がNFT, SPともに正常コントロールのみならず冠動脈疾患患者より多いという結果を得た。アルツハイマー病の組織学的診断としては大脳皮質，ことに海馬や海馬傍回でのNFTとSPの存在をもって“pure Alzheimer”なる呼称をなすことがあるが，高血圧がこれら

表 6　Density of neurofibrillary tangles in parahippocampal gyrus

	(number/mm²)
Controls	0.8
Middle-aged hypertensives	4.7*
Coronary artery	0.4
CAD/Hypertension	2.2
Alzheimer	25.0**

*$p<0.05$ comp. to Cont., CA, AD　**$p<0.05$ comp. to all others (Sparks, L)

表 7　Density of senile plaques in parahippocampal gyrus

	(number/mm²)
Controls	5
Middle-aged hypertensives	17*
Coronary artery	9#
CAD/Hypertension	14#
Alzheimer	34**

*$p<0.05$ comp. to Cont., CA, AD ; #$p<0.05$ comp. to Cont. ; **$p<0.05$ comp. to all others (Sparks, L)

の組織学的異常と関連をもつことが示されたことは興味深い。

高血圧症とアルツハイマー病との関係はIngmar Skoogも指摘している。彼は多数の非痴呆高血圧症患者を15年間追跡調査したが，結果的にアルツハイマー病を発病した患者群の血圧値を調査開始時点からプロットしてみると，痴呆にならなかった群より調査開始時点では血圧が有意に高いことが判明したというのである。このアルツハイマー病群は平均して5年ほどで非痴呆群より血圧が低くなることも判明している[5)]。

5. おわりに

Jack de la Torreの今学会の講演のタイトルは“Alzheimer's disease (non-genetic) is a Vascular Disorder : Time for a paradigm change”であった。そして彼は次のように述べた。「これまでの研究成果からアルツハイマー病患者の臨床面での対応，治療法に対する目標，研究デザイン，疾病予防などは厳しく再検討すべき時期に来ているのではないか」と。

アルツハイマー病の原因として血管性因子を

考慮に入れるのは突拍子もないことのように思われがちであった。血管性痴呆ならば血管性因子という図式がごく自然に受け入れられてきたということもあろう。しかし，ざっと駆け足で眺めてきたことからもわかるように，アルツハイマー病の発症に関しては厳密な統計学的処理をしてみると血管性因子が深く関与していることがわかる。このほか紙面の関係で説明は省かざるをえないが，The Nun Studyというのがある。これは高学歴かつ高齢の尼僧を対象にした研究である。剖検により組織学的にアルツハイマー病と判定した彼女達のうち，脳梗塞巣を同時に認めた者の認知機能の低下は，認めなかった者より遥かに顕著であったというのである。このようにアルツハイマー病と脳梗塞の合併した症例も多数経験するようになると，研究そのものもシームレスになっていく。われわれはアルツハイマー病という人類共通の敵を攻略するためには，発想の転換を図りつつ対応していく必要があると感じた今回の国際会議であった。

文　献

1) Miyakawa T : Electron Microscopy of Amyloid Fibrils and microvessels. In de la Torre J, Hachinski V. (eds) : *Cerebrovascular Pathology in Alzheimer's Disease*. Anals of the New York Academy of Sciences, Vol. 826, 1997, pp 25-34

2) Hofman A, Ott A, Breteler M, et al : Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. Lancet 349 : 151-154, 1997

3) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al : Diabetes mellitus and the risk of dementia. The Rotterdam Study. Neulology 53 : 1937-1942, 1999

4) Sparks L : Increased incidence of neurofibrillary tangles in non-demented individuals with hypertension. J Neurol Sci 131 : 162-169, 1995

5) Skoog I : 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 347 : 1141-1145, 1996

第14回中・四国老年期痴呆研究会

The 14th Annual Meeting of the Chugoku/Shikoku
Research Group on Senile Dementia

老年期痴呆研究会誌－中・四国－ Vol.14 2007

□プログラム□

第14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　岡山県医師会
日　時　平成15年4月19日（土）　午後2時30分～午後7時30分
会　場　岡山コンベンションセンター　1階　イベントホール（東）

アルツハイマー病動物モデルによる治療法開発

Development of An Effective Therapy Using Alzheimer's Model Mice

岡山大学大学院医歯学総合研究科神経病態内科学
松　原　悦　朗*

1. はじめに

血液や髄液中のメラトニン濃度は加齢とともに激減するが，アルツハイマー病患者においては正常加齢をはるかに凌ぐ減少が知られている。脳内メラトニン濃度も同様の加齢変動をきたし，加齢で指数関数的に増加するAβとは対照的である。メラトニンは，Aβの高次構造を修飾し，神経毒性とアミロイド形成を制御するアンチアミロイドジェニック作用とフリーラジカル消去作用，ラジカル消去酵素活性化や神経細胞保護作用といった抗酸化作用を有し，メラトニンの減少はアルツハイマー病の病態形成に緊密に関わっている可能性がある。したがって，メラトニンの補充がアルツハイマー病患者治療に有用であろうことが推察される。今回われわれは，アルツハイマー病モデルマウス(Tg2576)において，メラトニンによる脳Aβアミロイドーシス治療効果の検討を行った。

2. 研究方法

4カ月齢のTg2576 mice(4～8匹)でメラトニン0.5mg/ml濃度の水分投与もしくはvehicle投与を開始した。8, 9.5, 11, 15.5カ月齢で解剖し，脳内Aβ蓄積量を2%SDSで溶出される可溶性画分と2%SDSに不溶性で70%蟻酸により抽出されるアミロイド画分とに分取後，BNT77/BA27, BNT77/BC05 ELISAによりAβ40, Aβ42を分別定量した。脳内メラトニンとnitrotyrosine濃度の定量はHPLC法で行った。脳内APP発現はイムノブロット法(APPのC末を認識するポリクローナル抗体，KS7)で検討した。15.5カ月齢miceの脳内Aβ沈着を4G8による免疫組織化学的検討で検出した後，image analyzerを用いてamyloid loadの定量を行った。さらに2 mg/mlメラトニン投与群(44匹)と非投与群(44匹) 4カ月齢miceにおいて，15.5カ月齢まで生存率を検討した。

3. 研究結果

メラトニン投与群において，脳内Aβ蓄積量は可溶性とアミロイドの両画分でAβ40とAβ42の有意な低下を認めた。アミロイド蟻酸抽出画分では，すでに8カ月齢から，Aβ42蓄積量の抑制を認めた。このELISAにおけるAβ量は，免疫組織化学的手法で検出不能なAβを含む，脳内アミロイド原性Aβプールを反映していると考えられる。8カ月齢と15.5カ月齢で検討した脳内メラト

* Etsuro MATSUBARA, M.D., Ph.D.: Department of Neurology, Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama University, Okayama.

ニン濃度は，メラトニン非治療群では加齢による減少が認められ，治療群では 4～6 倍程度増加していた。イムノブロットによる脳内APPの発現程度はメラトニン治療群と非治療群で差を認めず，今回使用した投与量のメラトニンが毒性をもち，脳内APP発現量を減らし，その結果として脳内Aβ蓄積量が減少しているわけではないことが証明された。次いで，Aβ-mediated oxidative injuryの元凶と考えられているperoxynitrateの関与を脳内nitrotyrosineの定量を指標として，メラトニン治療群，非治療群で経時的(8, 9.5, 11, 15.5カ月齢)に検討した。メラトニン治療群において，脳内nitrotyrosineの有意な低下を認め，その低下は若年群において顕著で，加齢とともに減弱傾向にあった。一方，脳内amyloid load(15.5カ月齢)は，0.5mg/m*l*濃度のメラトニン投与群において，その半数以上に減少傾向は認められたものの，有意差を得るには至らなかった。メラトニン投与群，非投与群におけるmiceの 4～15.5カ月齢までの生存率はそれぞれ92.7%，70.4%と，メラトニン投与群で有意な寿命の延長が認められた。

4. 考　察

今回の検討では，メラトニン投与マウスの半数以上で免疫組織化学的に検出しうる老人斑アミロイド量を減少させたが，非投与マウスとの間では有意に減少させることはできなかった。ELISAにより検証した脳全体のアミロイド原性のAβプールは有意に減少させ，メラトニンの*in vivo*でのアンチアミロイドジェニック効果が確認された。免疫組織化学的に検出しうる老人斑アミロイドよりも，脳全体のアミロイド原性のAβプール，とくにSDS可溶性のオリゴマーなどがその病態に深く関わっていると考えられ，今後さらに検討を要する点と考えられる。また，脳内の酸化ストレスを激減させる*in vivo*での抗酸化効果も同様に認められた。興味深いことに，メラトニン投与群マウスでは有意に生存率の改善がはかられることが明らかとなった。現在，メラトニン 2 mg/m*l*投与群での老人斑アミロイド減弱効果の検討と，両doseでの水迷路試験における行動異常改善効果を検討中である。メラトニンは，すでに欧米では健康サプリメントとして販売されており，目立った副作用の報告もなく，今後アルツハイマー病患者への臨床応用に有望であると考えられる。

5. おわりに

メラトニンは，脳内アミロイド原性Aβプール抑制，脳内酸化ストレスの抑制，寿命延長効果をあわせもち，アルツハイマー病治療薬として有望である。

文　献

1) Matsubara E, Bryant-Thomas T, Pacheco J, Henry TL, Poeggeler B, Manjon M, Herbert D, Cruz-Sanchez F, Chyan Y-J, Shoji M, Abe K, Leone A, Grundke-Ikbal I, Wilson G, Ghiso J, Williams C, Refolo LM, Pappolla MA : Melatonin increases survival and inhibits oxidative and amyloid pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. J Neurochem **85** : 1101-1108, 2003

前頭葉機能評価としての事象関連電位

Event-related Potentials for Go/NoGo Task and Its Correlation to Frontal Lobe Function

島根大学医学部神経・血液・膠原病内科／講師
卜 蔵 浩 和*

1. はじめに

前頭葉は，感情のコントロール，状況判断，反応の抑制などさまざまな機能の最高位中枢とされている[1]。このうち反応の抑制(NoGo)に関してはPETやfMRIによって下部前頭葉が中心的に働いていることが報告されている[2)3)]。また，事象関連電位を用いた研究でも，NoGoにおける主要な成分として200～300msecに出現する陰性成分であるN2と，300～400msecに出現するP3が抑制機能に関与することが報告されている。N2またはP3成分については，電位密度マップや三次元電流密度分布などから前頭葉に強い電位源があり[4)-6)]，実際に前頭葉機能障害が想定される患者では振幅が低下しているとする報告がある[7)]。

このようにNoGo課題における事象関連電位は，前頭葉との関わりが強いと予想され，それを前頭葉機能検査の一つとして応用できることが期待される。そこでわれわれは多チャンネルの高解像度脳波解析装置を用いて，NoGo-N2とNoGo-P3の電位源を推定し，前頭葉機能検査としての有用性を検討した。

2. 方　法

13名の若年ボランティアによるNoGo-N2，NoGo-P3の電位源の推定を行った。刺激はコンピュータスクリーン上に1から9までの数字をランダムに提示し，"3"の後3つ目に"7"が出た時にボタンを押してもらう連続刺激達成課題により行った。刺激提示時間は500msec，刺激間時間は700msecとした。すなわちこの場合"3"がcueとなり"7"がtarget刺激となる。"3"の後3つ目に"7"が出た場合はGoであり，"3"の後3つ目に"7"以外の数字が出れば，反応を抑制する作業が必要となるのでNoGoとなる。Go刺激とNoGo刺激の割合は70%と30%とした[6)]。

脳波は129チャンネルのGeodesic社製ネットを用い[8)]，vertex electrodeをreferenceとした。すべての抵抗は40kΩ以下とし，6チャンネルはEOGをモニターとし100μV以上の振幅はblink artifactとして除外した。得られた脳波は各成分ごとにLORETA法[9)]により頭蓋内三次元電流源密度分布を測定した。なおN2成分はNoGoのみに出現したが，絶対値としてはプラスの値であったのでNoGo - Goの計算値によりNoGo-N2を測定した。

得られた各ERP成分の潜時，振幅が前頭葉機能を反映しているかどうかを検討するため，前

* Hirokazu BOKURA, M.D.: Lecturer, Department of Neurology, Shimane University, Faculty of Medicine, Izumo.

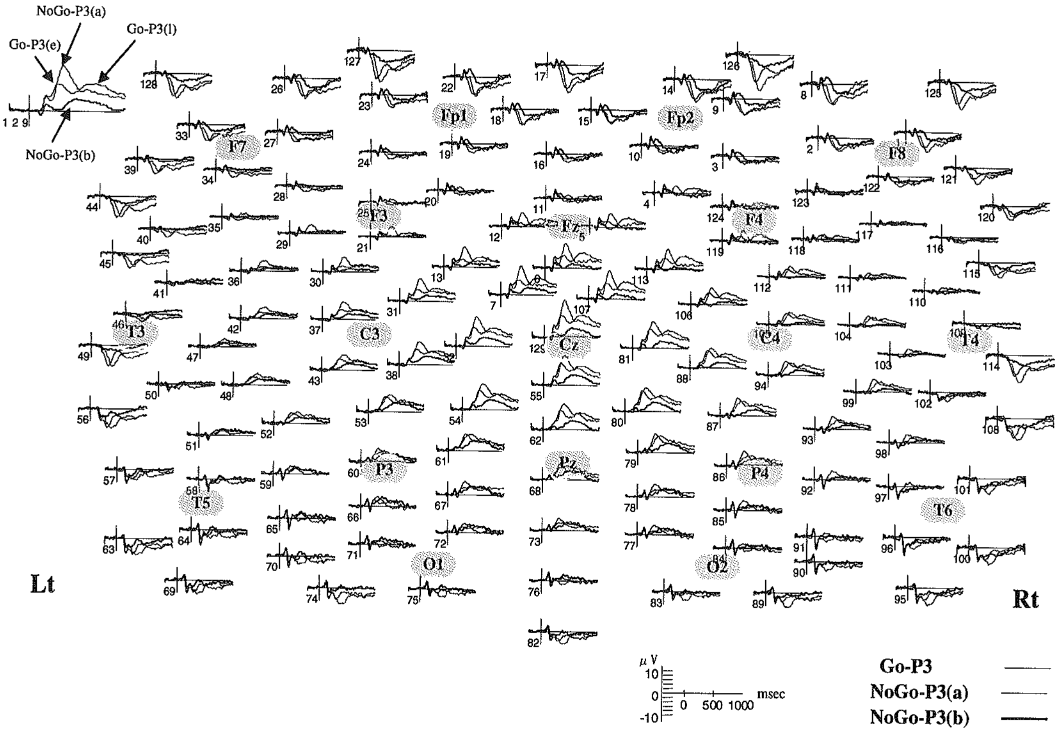


図１　全チャンネルの誘発電位（Grand average）

頭葉機能低下が起こりやすいとされるパーキンソン病，進行性核上性麻痺（PSP），前頭葉を含む脳梗塞患者において検討を行った。なお，コントロール群として脳疾患の既往のない健常成人ボランティア（平均年齢72歳）を比較検討した。

次にNoGo-P3の潜時，振幅が従来の前頭葉検査と相関するかどうかを検討した。明らかな痴呆のない前頭葉を含む脳梗塞患者10名（平均66歳）と，コントロール群14例を対象とし，同様の課題によりERPを測定した。前頭葉機能検査としてはWisconsin Card Sorting Test（WCST），かなひろいテスト，語想起テストを行った。

3．結　果

a．各成分の電位源

健常若年成人における全チャンネルの誘発電位を図１に，LORETA法による電位源推定の結果を図２に示す。NoGo-P3は左前頭葉眼窩面から外側にかけてもっとも強い活動が認められた。NoGo-N2は右前頭葉眼窩面に電位源が推定された。なおtarget刺激に対する反応であるGo-P3は両側頭頂部にもっとも強い活動が認められた。

b．パーキンソン病とPSPでの検討

明らかな痴呆のないパーキンソン病群12名（平均年齢71歳）と，PSP群５名（平均年齢68歳），コントロール群14名を検討した。反応時間はPSP群で他の２群に比して有意に延長していた。PSP群では反応実行のERPであるGo-P3，反応抑制のERPであるNoGo-P3ともに潜時の延長，振幅の低下が認められた。パーキンソン病群では，Go-P3はコントロール群と差はなかったが，NoGo-P3はコントロール群に比べて有意に潜時の延長，振幅の低下を認めた（図３）。つまりパーキンソン病では反応抑制に特異的な障害が認められ，PSPでは反応実行，反応抑制ともに障害が認められた。

c．脳梗塞患者での前頭葉機能検査との比較

Go-P3の潜時，振幅は脳梗塞群とコントロー

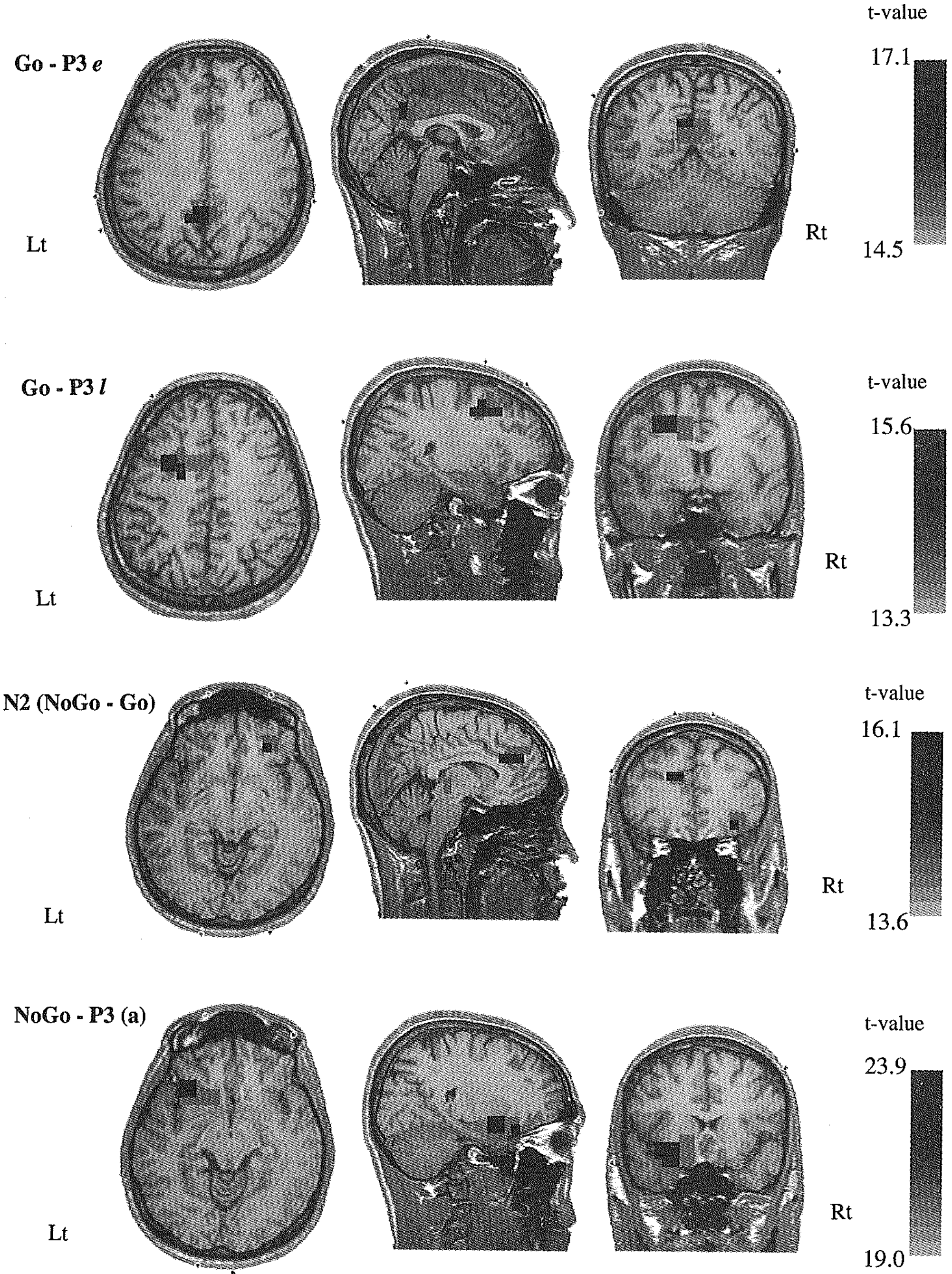
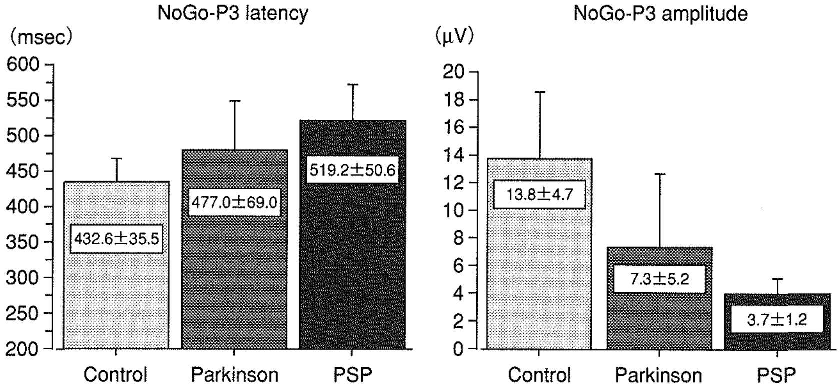


図２　LORETA法による電位源

ル群で差はなく，振幅は前頭葉機能検査と相関しなかった。これに対してNoGo-P3潜時は脳梗塞群で延長傾向にあり，振幅は脳梗塞群で有意に低下していた。NoGo-P3の潜時はWCST(p=0.05)，かなひろいテスト(p=0.01)と有意に相関し，NoGo-P3の振幅はWCST(p=0.008)，かなひろいテスト(p=0.05)，語想起テスト(p=0.02)ともに有意に相関がみられた(図 4-a, b)。



Control vs. Parkinson : $p<0.05$
Control vs. PSP : $p<0.005$
Parkinson vs. PSP : $p<$n.s.

Control vs. Parkinson : $p<0.001$
Control vs. PSP : $p<0.0005$
Parkinson vs. PSP : $p<$n.s.

図3　Parkinson病，PSPにおけるNoGo-P3

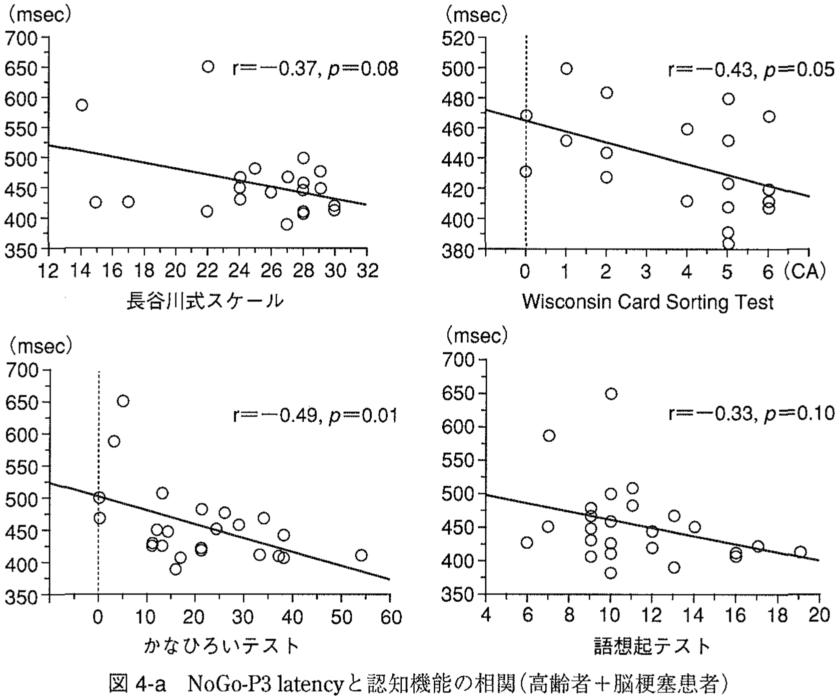


図4-a　NoGo-P3 latencyと認知機能の相関(高齢者＋脳梗塞患者)

4. 考　察

以上の結果からとくに，NoGo-P3は他の前頭葉検査とも相関関係があり，前頭葉の機能検査として応用できることが示唆された。NoGo-N2は他の前頭葉検査との相関が明らかでなかったが，これは症例数が少ないためと，NoGo-Goの計算された成分を使用していることも原因の可能性があり，今後検討を要すると思われる。連続刺激達成課題による事象関連電位測定は，刺激の様式を変えることで，さまざまな高次脳機能を測定できる可能性があり，fMRIなどとともに今後も応用されていくものと思われる。

文　献

1) Fuster JM : Executive frontal functions. Exp Brain Res 133 : 66-70, 2000

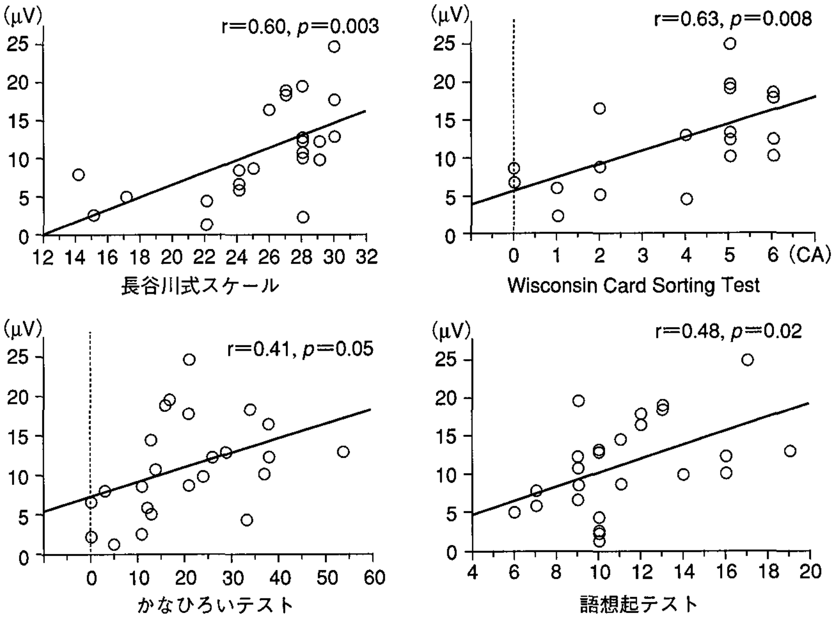


図 4-b　NoGo-P3 amplitudeと認知機能の相関(高齢者＋脳梗塞患者)

2) Elliott R, Dolan RJ, Frith CD : Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex : evidence from human neuroimaging studies. Cereb Cortex 10 : 308-317, 2000
3) Falkenstein M, Hoormann J, Hohnsbein J : ERP components in Go/NoGo tasks and their relation to inhibition. Acta Psychol (AMST) 101 : 267-291, 1999
4) Fallgatter AJ, Strik WK : The NoGo-anteriorization as a neurophysiological standard-index for cognitive response control. Int J Psychophysiol 32 : 233-238, 1999
5) Strik WK, Fallgatter AJ, Brandeis D, et al : Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition : evidence for phasic frontal lobe activation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 108 : 406-413, 1998
6) Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S : Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. Clin Neurophysiology 112 : 2224-2232, 2001
7) Fallgatter AJ, Mueller TJ, Strik WK : Age-related changes in the brain electrical correlates of response control. Clin Neurophysiol 110 : 833-838, 1999
8) Tucker DM : Spatial sampling of head electrical fields : the geodesic sensor net. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 87 : 154-163, 1993
9) Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D : Low resolution electromagnetic tomography : a new method for localizing electrical activity in the brain. Int J Psychophysiol 18 : 49-65, 1994

アルツハイマー病における物盗られ妄想について

Delusions of Theft in Alzheimer's Disease

愛媛大学医学部神経精神医学教室／助教授
池　田　　　学*

1. はじめに

最近まで認知機能障害に比べると研究対象となることは少なかったが，痴呆の行動異常・精神症状を的確に把握し評価することの臨床的意義は改めて述べるまでもない[1)]。痴呆の行動異常ないし精神症状は，患者本人を苦しめるだけでなく介護者の介護負担を増大させ[2)3)]，入院や入所の時期を早める直接的な原因となる[4)5)]。これらの症状は，従来から周辺症状あるいは問題行動などと呼ばれてきたが，「痴呆の行動および心理症状(behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD)」[6)]として改めて注目を集めるようになってきている。

本稿では，アルツハイマー病(Alzheimer's disease : AD)のBPSDの中でも，とくに頻度の高いとされている「物盗られ妄想」[7)]について検討を試みる。

2. 疫　学

ADにおける妄想の出現頻度は，10〜73%と報告により大きなばらつきがある。その理由としては，対象選択のバイアス，診断基準の違い，後方視的な研究設定，対象数の少なさなどが理由として考えられている[8)]。

地域住民を対象としたLyketsosら(2000)の報告[9)]では，妄想は全痴呆例の18.5%，ADの22.4%，脳血管性痴呆(VaD)の8.1%に，われわれの第1回中山町調査[10)]では，全痴呆例の25%，ADの38.1%，VaDの14.2%に認めている(表1)[11)]。これらの報告は，いずれも精神症状評価尺度として近年もっともよく用いられているものの一つであるNeuropsychiatric Inventory(NPI)[12)13)]を用いているが，われわれは原法に従い介護者をインタビューしているのに対し，Lyketsosらの研究では直接本人にインタビューしている。われわれの報告で，いずれの精神症状の頻度も高くなっているのは，この方法の違いによるものと考えられる。

愛媛大学医学部附属病院の高次脳機能外来における連続例での検討では，112名のAD患者のうち53名(47.3%)が妄想を呈していた。妄想なし群59名(52.7%)と比較すると，年齢，教育年数，罹病期間，痴呆の重症度，全般的認知機能障害，記憶障害には有意差がみられず，性別のみに差が認められた(表2)[14)]。妄想を呈したAD 53名の妄想内容について，NPIの妄想の下位項目で検討してみると，「物盗られ妄想」が75.5%に，次いで「誰かいる妄想」が30.2%に認められ

* Manabu IKEDA, M.D.: Associate Professor, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Ehime University, Ehime.

表1　地域在住の痴呆患者の精神症状・行動異常－第1回中山町調査から－

	痴呆(N=60)			アルツハイマー病(N=21)			脳血管性痴呆(N=28)			
年齢	81.6(6.7)			83.2(7.5)			81.0(5.9)			
性別，女：男	38：22			4：17			13：15			
CDR, 0.5：1：2：3	7:22:22:9			3:6:8:4			3:12:10:3			
MMSE	16.4(6.8)			15.1(7.3)			18.1(6.1)			
	N	%	NPI score	N	%	NPI score	N	%	NPI score	p
NPI										
妄想	16	26.7	1.0	9	42.9	1.4	4	14.3	0.7	0.0349
幻覚	9	15.0	0.8	5	23.8	1.0	2	7.1	0.4	0.1148
興奮	21	35.0	2.0	10	47.6	2.7	7	25.0	1.5	0.1338
うつ	13	21.7	1.1	5	23.8	1.7	6	21.4	0.8	0.6283
不安	14	23.3	1.1	5	23.8	1.0	6	21.4	0.8	0.8248
多幸	5	8.3	0.4	3	14.3	0.9	1	3.6	0.1	0.1734
無関心	34	56.7	4.2	9	42.9	3.4	20	71.4	5.1	0.1288
脱抑制	5	8.3	0.8	2	9.5	1.1	3	10.7	0.8	0.9847
易刺激性	19	31.7	1.7	10	47.6	2.3	6	21.4	1.2	0.0745
異常行動	19	31.7	2.0	12	57.1	4.0	6	21.4	0.9	0.0057
Total	53	88.3	15.0	19	90.5	19.6	26	92.9	12.2	0.1370

(Ikeda M, et al : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004)

表2　大学病院外来のAD連続例における妄想群と非妄想群の比較

	妄想群 (N=53)	非妄想群 (N=59)	p-value
年齢(年)	75.2±7.8	72.5±10.5	0.1337
性(女：男)	40：13	31：28	0.0119
教育年数(年)	9.1±1.9	9.5±2.3	0.3552
罹病期間(年)	3.8±1.9	3.9±2.4	0.2142
CDR(0.5:1:2:3)	8:26:10:9	6:34:11:8	0.7673
MMSE score	16.2±6.6	17.4±6.5	0.3151
SMQ score	17.0±9.9	18.9±6.6	0.3146

CDR : Clinical Dementia Rating, MMSE : Mini-Mental State Examination, SMQ : Short-Memory Questionnaire. (Ikeda M, et al : Int J Geriatr Psychiatry, 2004)

た(図1)。

痴呆にみられる精神病様症状(幻覚，妄想)の発現と他の要因との関連については，何も相関するものがないことが特徴であるとも言われている[8)]。性差についても，欧米の報告では，女性に多い，男性に多い，とする報告もあるが，多くは男女による頻度の差を認めていない。一方，本邦ではわれわれの検討も含めて，精神病様症状[7)]，妄想全般[14)]，物盗られ妄想[7)14)]のいずれも，女性に多く認められている。そこには，本邦と欧米諸国の男女の家庭における役割分担の違いなどが反映されているのかもしれない。

3. 神経基盤

表3は，機能画像を用いてADの妄想を検討した主要な研究の一覧である。この表から明らかなことは，ADの妄想に関連するとされる脳部位について一致した見解はないということである。その原因の一つは，さまざまな種類の妄想を一緒に分析したり，幻覚までも含めて分析している点である。唯一Hironoら(1998)[15)]の研究は，物盗られ妄想のみを対象としているが，彼らのAD患者の多くも他の妄想を同時に呈していた。また，精神症状の評価尺度についても，Hironoら[15)]とMegaら(2000)[16)]の研究ではNPIを用いているが，他の研究では妥当性の確立した評価尺度は用いられていない。画像解析の方法については，最近のStaffら(1999)[17)]とMegaら[16)]

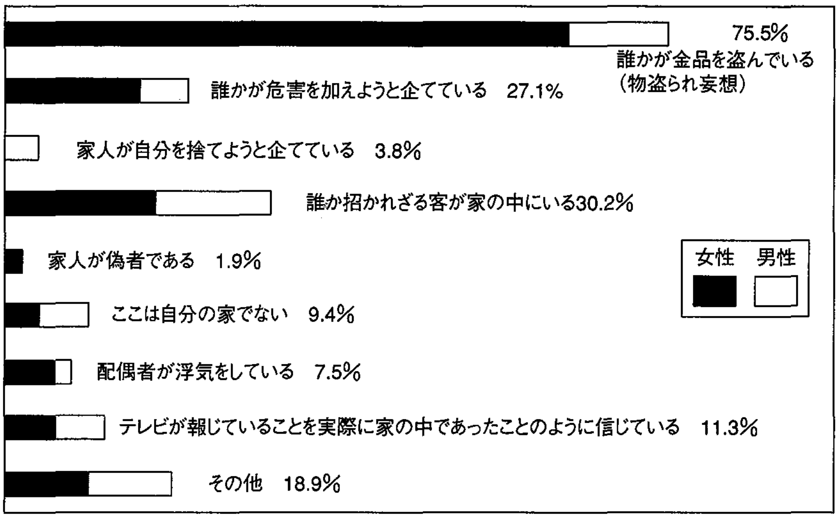


図1　ADの妄想の内容（1996年1月～2000年6月；n＝53）

表3　ADの妄想についての機能画像を用いた研究

Reference	Types of delusions	Methods	Results
Starkstein et al. (1994)	delusions	SPECT with ROI	bil. temporal hypoperfusion
Ponton et al. (1995)	Capgras & non-Capgras delusions	SPECT with ROI	rt. anterior temporal hypoperfusion
Kotrla et al. (1995)	delusions	SPECT with ROI	lt. frontal hypoperfusion
Hirono et al. (1998)	delusions of thefts	PET with ROI	lt. occipital hypometabolism lt. inferior temporal hypometabolism
Staff et al. (1999)	delusions	SPECT with SPM	rt. anterior hemisphere hypoperfusion
Mega et al. (2000)	delusions & hallucinations	SPECT with boxel based analysis	bil. dorsolateral frontal, lt. anterior cingulate, ventral striatal, pulvinal, dorsolateral parietal hypoperfusion

が統計画像を用いているが，他の研究はregion of interest（ROI）を用いている。記憶や言語といった，ある程度の解剖学的基盤が想定できる高次脳機能と異なり，精神症状については，いまだ関与が予想される部位すらはっきりしないものが多いので，ROIの設定場所によっては重要な所見を見逃す危険性がある。そこでわれわれは，ADの物盗られ妄想に関連した局所脳血流の変化をstatistical parametric mapping（SPM）を用いて検討した[18]。

われわれの高次脳機能外来を受診した約4年間の連続例334名の中から，認知機能障害が軽度で，抗精神病薬やドネペジルが投与されていない，probable AD例を抽出した。さらに，NPIで「妄想あり」とされた例から，「妄想」の下位項目のうち「物盗られ妄想」のみを呈している例を選択すると，わずかに9例が残った（図2）。対照群として，妄想をまったく呈していないAD群の中から，年齢，性別，痴呆の重症度を厳密に統制した結果，9例を抽出できた。

その結果，まったく妄想を伴わないAD群に比べて，物盗られ妄想を呈しているものの他の妄想は伴わないAD群で，右後部頭頂葉内側領域の局所脳血流量が有意に低下していた（図3）。楔前部（precuneus）は，エピソード記憶の取り出しの際の視覚性の心像に関与しているといわれている。それゆえ，楔前部の機能不全をきたした患者は自分が持ち物を置いた場所を想起するのが困難であろうと考えられる。この部位は，Minoshimaら（1997）[19]が，初期ADの診断において重要視している後部帯状回に近接している領域でもある。もう一つの仮説は，右半球とくに

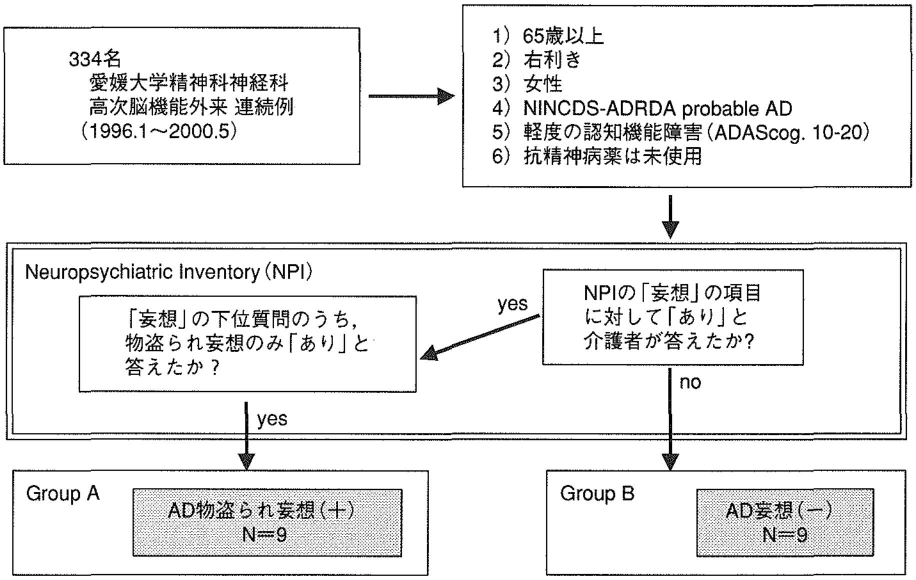


図２　対象選択

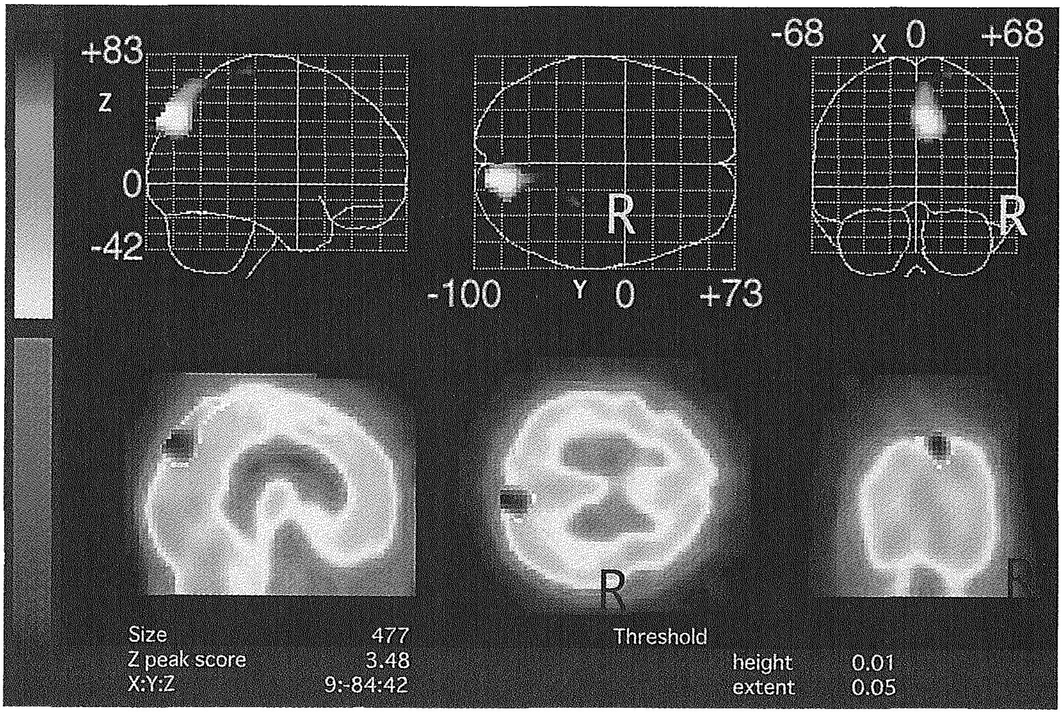


図３　物盗られ妄想群と妄想なし群のSPMによる比較検討（Fukuhara R, et al : Neuroreport, 2001）

右後頭頭頂領域と関連があるといわれている病識の欠如ないし病態失認[20]からの説明である。しかしながら，今回明らかになった血流低下部位が物盗られ妄想の産生過程にどのように関係しているのかは，なお不明である。

4. 治　療

われわれは物盗られ妄想に対し抗精神病薬（リ

表4　ADの精神症状に対するリスペリドンのオープン試験(N=18)

	Baseline	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
MMSE	19.6(3.5)	−	−	−	20.3(4.1)
NPI					
妄想	10.8(2.0)	4.8(4.3)***	3.1(4.0)***	1.8(3.0)***	1.2(2.7)***
幻覚	1.7(3.2)	0.8(1.9)	0.8(2.0)*	0.2(0.5)*	0.2(0.5)*
興奮	5.5(3.8)	2.3(3.8)**	2.2(3.5)*	0.9(3.1)***	0.4(1.6)***
うつ	1.3(2.0)	1.2(1.8)	1.1(1.4)	0.8(1.1)*	0.7(1.1)*
不安	2.3(2.9)	1.2(1.6)	1.2(1.5)*	0.7(1.2)*	0.5(1.1)*
多幸	0.1(0.5)	0.1(0.2)	0.1(0.2)	0.1(0.2)	0.1(0.2)
無関心	4.1(3.7)	3.4(3.3)	3.6(3.4)	3.4(3.3)	3.2(3.1)
脱抑制	1.0(2.2)	0.3(1.4)	0.7(2.7)	0.0(0.0)	0.0(0.0)
易刺激性	2.2(3.3)	1.6(2.9)	1.0(2.8)*	0.8(2.8)*	0.0(0.0)*
異常行動	4.3(4.5)	2.2(3.4)*	1.8(3.3)*	1.0(2.1)**	0.7(1.4)**

MMSE : Mini-Mental State Examination, NPI : Neuropsychiatric Inventory. *$p<0.05$ vs. Baseline, **$p<0.01$ vs. Baseline, ***$p<0.001$vs. Baseline (Shigenobu K, et al : Am J Geriatr Psychiatry, 2003)

スペリドン)を用い，その治療効果[21]と治療前後の介護負担を評価した[3]。この知見をもとに物盗られ妄想の消失・軽減が，介護負担にどのように反映されるかを検討した。

妄想内容として物盗られ妄想のみを呈したAD患者18例(CDR 1：13名，CDR2：5名)に対して，リスペリドンを用いた妄想の治療をオープン試験で行った。リスペリドンは1日あたり0.5mgから開始し，2, 4, 8, 12週目に精神症状をNPIで評価した。全例で12週間の試験を終了でき，物盗られ妄想は12例で完全に消失し5例で中等度に軽減した。NPIの妄想，興奮，異常行動の項目で，投与2週間後から有意な改善が認められた(表4)。リスペリドンの最適量の平均は，1日1.0mgであった。副作用は，軽度の錐体外路症状が1例でみられたのみであった。

次に上記のAD患者18例のうち，主たる介護者が家族であり，かつリスペリドンの投与により物盗られ妄想が消失または軽減した在宅AD患者16名を対象に，国際的な介護負担評価尺度であるZarit Caregiver Burden Interview (ZBI)[22]を，リスペリドンの投与開始前と物盗られ妄想が消失または軽減した投与開始後12週に施行し，主たる介護者の介護負担を評価，比較した。図4はリスペリドン投与による物盗られ妄想の変化を示したものである。ZBIのtotal score, personal strain factor score, role strain factor scoreは投与後3ヵ月の時点でいずれも有意に減少した($p<$ 0.001, $p<0.001$, $p=0.005$) (図5)。MMSEの得点は治療前19.8±3.3, 治療後20.3±4.0と，有意な差を認めなかった。

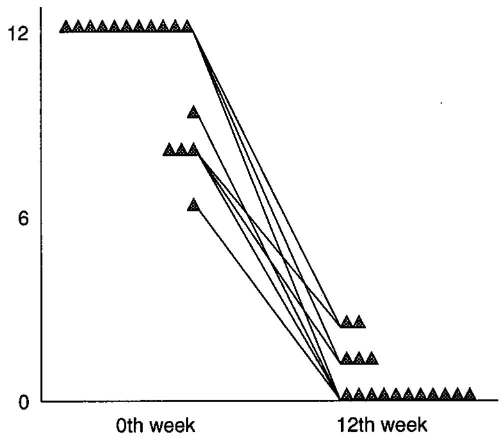


図4　リスペリドン投与による物盗られ妄想に関するNPI scoreの変化
(Shigenobu K, et al : Int Geriatr Psychiatry, 2001)

本研究の結果からリスペリドンによるAD患者の物盗られ妄想の消失・軽減が，主介護者の介護負担を全般的に有意に減少させることが明らかになった。ZBIの下位項目を比較すると，「介護者としての役割を果たすことによって生じる社会的制限」を表すrole strain factor scoreよりも，「介護を行うことの辛さ」を表すpersonal strain factor scoreの方がより減少していた。これは主介護者が物盗られ妄想の対象となるケースが多い(75%)ためと考えている。すなわち

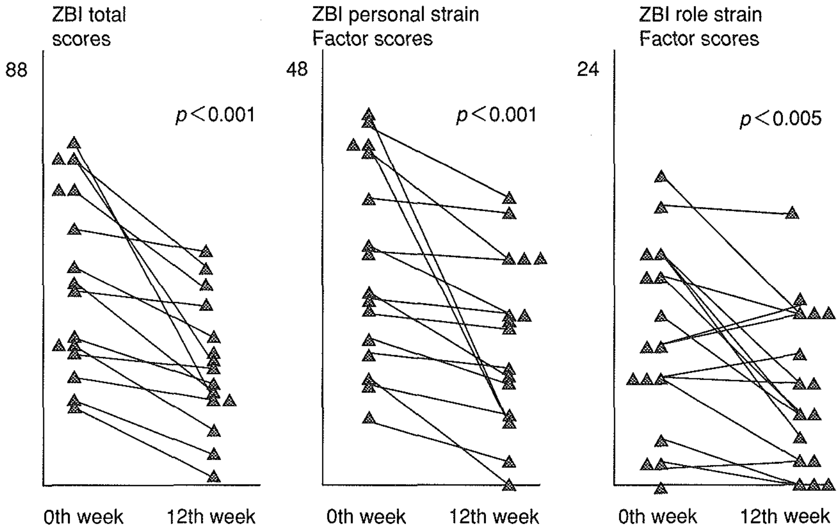


図5　物盗られ妄想治療前後の介護負担の変化(Shigenobu K, et al : Int Geriatr Psychiatry, 2001)

personal strain factor scoreがより大きく減少したのは，物盗られ妄想によって生じていた，主介護者の患者に対する腹立たしさや当惑，また他の家族からの非難などが減少した結果，介護を行うことの辛さが減少したためと考えられる。事実，今回対象となった患者は，主介護者である息子の嫁や夫が自分のもっている金品を盗むと隣人や他の家族に訴えたり，直接主介護者を非難したり，攻撃したりしていた。今回の検討から，AD患者の物盗られ妄想は介護負担を増大させる重要な要因であり，かつ適切な薬物治療で介護負担を軽減できることが示された。

文　献

1) 本間　昭：痴呆における精神症状と行動障害の特徴．老年精神医学雑誌 9 : 1019-1024, 1998
2) Haupt M, Romero B, Kurz A : Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease : Results from a two year longitudinal study. Int J Geriat Psychiatry 11 : 965-972, 1996
3) Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, et al : Reducing the burden of care for Alzheimer's disease through the amelioration of "delusions of theft" by drug therapy. Int J Geriat Psychiatry 17 : 211-217, 2002
4) Haupt M, Kurz A : Predictors of nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriat Psychiatry 8 : 741-746, 1993
5) Steele C, Rovner B, Chase GA, et al : Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 147 : 1049-1051, 1990
6) Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, et al : Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia ; A consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. Int Psychogeriatr 8 [Suppl. 3] : 497-500, 1996
7) 小澤　勲：痴呆老人にみられる物盗られ妄想について；(1)性別，疾病診断別随伴率と痴呆の時期による病態の違い．精神経誌 99 : 370-388, 1997
8) Ballard C, Oyebode F : Psychotic symptoms in patients with dementia. Int J Geriat Psychiatry 10 : 743-752, 1995
9) Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, et al : Mental and behavioral disturbances in dementia : Findings from the Cache Country study on memory in aging. Am J Psychiatry 157 : 708-714, 2000

10) 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

11) Ikeda M, Fukuhara R, Shigenobu K, et al : Dementia associated mental and behavioural disturbances in elderly people in the community ; Findings from the first Nakayama study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75 : 146-148, 2004

12) Cummings JL, Mega M, Gray K, et al : The Neuropsychiatric Inventory : Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology 44 : 2308-2314, 1994

13) 博野信次，森　悦朗，池尻義隆，ほか：日本語版Neuropsychiatric Inventory：痴呆の精神症状評価表の有用性の検討．脳神経 49：266-271, 1997

14) Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, et al : Delusions of Japanese patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 18 : 527-532, 2003

15) Hirono N, Mori E, Ishii K, et al : Alteration of regional cerebral glucose utilization with delusions in Alzheimer's disease. J Neuropsychiat Clinical Neuroscices 10 : 433- 439, 1998

16) Mega MS, Lee L, Dinov ID, et al : Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 69 : 167-171, 2000

17) Staff RT, Shanks MF, Macintosh L, et al : Delusions in Alzheimer's disease : SPET evidence of right hemispheric dysfunction. Cortex 35 : 549-560, 1999

18) Fukuhara R, Ikeda M, Nebu A, et al : Alteration of rCBF in Alzheimer's disease patietns with delusions of theft. Neuroreport 12 : 2473-2476, 2001

19) Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al : Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. Ann Neurol 42 : 85-94, 1997

20) Ott BR, Noto RB, Forgel BS : Apathy and loss of insight in Alzheimer's disease : a SPECT imaging study. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 8 : 41-46, 1996

21) Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, et al : A structured open trial of risperidone therapy for delusions of theft in Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 11 : 256-257, 2003

22) Arai Y, Kudo K, Hosokawa T, et al : Reliability and validity of the Japanese version of the Zarit Caregiver Burden interview. Psychiatry Clin Neurosci 51 : 281-287, 1997

再生医学の立場からみたパーキンソン病

Parkinson's Disease from the Viewpoint of Regenerative Medicine

岡山大学大学院医歯学総合研究科神経病態外科学(脳神経外科)／教授

伊　達　　勲*

1. はじめに

再生医学は，遺伝子治療と並んで，21世紀の医学の中心的役割を果たすことが期待されており，中枢神経系についても再生医学の寄与はきわめて大きいものと考えられる。

パーキンソン病は黒質線条体ドパミン系の慢性進行性変性疾患であり，外科的治療法の一つとして細胞移植・再生療法が注目を集めている。

図1に示すように，種々のドナー細胞を用いた細胞移植療法や，ベクターを用いた遺伝子治療の研究が進んでおり，一部は臨床応用も始まっている。これらのなかで胎児細胞移植，細胞株の移植，そして神経幹細胞の移植について現状をまとめ展望を試みる。

2. 胎児黒質細胞移植

ドパミン産生細胞として胎児黒質細胞を用いて線条体に移植し，ドパミンを宿主脳内に供給する方法である。ヒトのパーキンソン病患者に対して，ヒトの胎児黒質細胞移植が欧米を中心に約350例臨床応用されているが，そのデータをまとめると，①臨床症状を示すパーキンソン病スコアが術後改善，②1日の中でoff時(抗パーキンソン病薬の効果が切れている時間)の占める時間が減少，③L-ドパ内服量が術後減量，④PET scanでフルオロドパの取込みが術後増加，などの効果が報告されている。

米国では，1995年から胎児黒質細胞移植の二重盲検が施行された。その報告の内容は，60歳以下の患者では，胎児黒質細胞移植群において，シャム手術群より有意な症状の改善が得られたが，60歳より高齢の患者では，症状の有意な改善は得られなかった，と要約することができる[1)]。

3. 細胞株の脳内移植

a. カプセル化細胞移植

細胞株を脳内移植のドナー細胞として用いる利点は，理論的に供給源として無限であるという点と，遺伝子操作が行いやすいという点をあげることができる。現時点では，神経伝達物質や神経栄養因子の供給源として安定性のあるものは，ほとんどが異種由来の細胞株であるため，免疫反応抑制と腫瘍化の制御が課題である。高分子半透膜製のカプセルにこれらの細胞株を封入して移植することにより，これらの問題を克服しうることがこれまでの研究で示さ

* Isao DATE, M.D.: Professor, Department of Neurological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama.

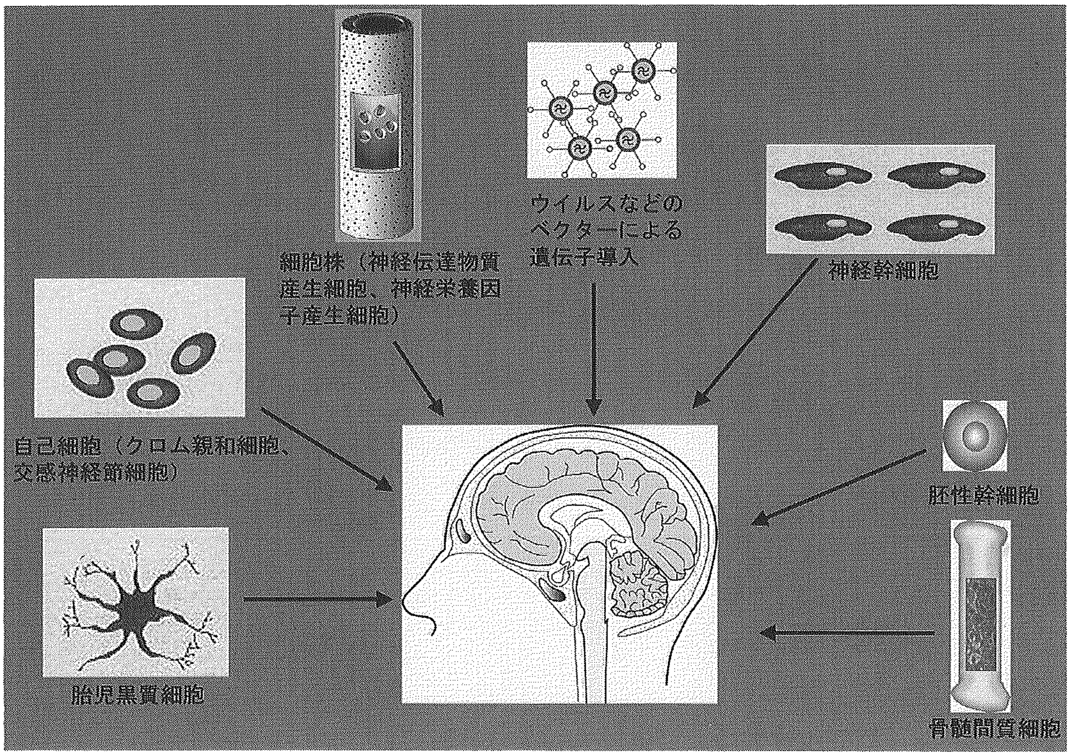


図1　パーキンソン病に対する細胞移植に用いられる種々のドナー細胞

れ，臨床応用も行われてきた。

b. 神経伝達物質産生細胞株の移植

カプセル化ドパミン産生細胞の脳内移植のドナー細胞としては，ラット副腎褐色細胞腫由来のドパミン産生細胞株であるPC12細胞が用いられている。カプセル化PC12細胞の脳内移植について，サルのパーキンソン病モデルを用いて長期に検討した[2]。宿主のサルには，左側の内頸動脈に脳内ドパミン系に対する神経毒MPTPを注入し，片側パーキンソン病モデルとした。左側の線条体内にカプセル化PC12細胞を移植し，移植1カ月，6カ月，12カ月後に屠殺した。移植されたカプセルからのドパミン産生量は移植12カ月後も十分量が保たれており，組織学的にも多数のPC12細胞の生着が認められた。免疫抑制剤は使用していないにもかかわらず，宿主脳内には移植細胞の腫瘍化や免疫学的拒絶反応は認められず，カプセル周辺のグリオーシスはわずかであった[3]。血液学的検索でも移植後白血球数，CD4/CD8値などの異常は観察されなかった。PC12細胞の移植を受けたサルでは，移植後12カ月の長期にわたってパーキンソン病症状の改善効果が得られた。

c. 神経栄養因子産生細胞株の移植

分子生物学的手法の発達により，種々の神経栄養因子産生細胞株を作製することが可能になっている。これらの細胞株をカプセル化し脳内移植することにより，神経栄養因子を脳内に安定供給することができる。Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) は，脳内ドパミン神経系に対して強い効果をもつ神経栄養因子である。遺伝子操作によってGDNFを産生する細胞株を作製し，カプセルに封入後，ラットの右線条体内に移植した[4]。移植したカプセルからは6ヵ月間持続的にGDNFが産生され，カプセル内にはGDNF産生細胞が良好に生着した。宿主線条体および黒質のドパミン線維およびドパミンニューロンの良好な生存および再生が観察され，行動学的にも改善が得られた[5]。

4. 神経幹細胞への期待

神経幹細胞は自己複製能を有し，ニューロン，アストロサイト，オリゴデンドロサイトに分化できる多分化能を有する。さらに，神経幹細胞は胎児脳のみでなく，成体脳の脳室周囲からも分離，同定され，EGFやFGF-2などの存在下で増殖させることができ，また，種々の神経栄養因子などの存在下でさまざまなタイプの神経細胞に分化可能である。

著者らは，成体マウスにおいて，側脳室周囲の神経幹細胞は嗅球に移動し，それらの一部は，ドパミンニューロンになることに注目した。そこから取り出した神経幹細胞をEGF存在下で培養し，数回継体培養後，EGFおよび血清がない状態で，TH(tyrosine hydroxylase)誘導カクテル下で分化誘導すると，約40%がドパミンニューロンに分化することを見出した。この分化したドパミンニューロンをパーキンソン病モデル動物の線条体に移植すると良好に生着し，機能的に改善効果が得られた。成体サルの側脳室周囲から採取した神経幹細胞からもTH誘導カクテルを用いることによってドパミンニューロンに分化させることが可能になっており，サルのパーキンソン病モデルでの効果が確認されれば，ヒトへの臨床応用が，自己細胞移植という形で実現しうるものと期待される。

5. おわりに

パーキンソン病は神経疾患の中で，再生医学の対象としてもっとも研究が進んでいる疾患である。分子生物学的手法の発達に伴い，再生医学の立場からみたパーキンソン病の治療法はさらに新しい方向へと進んで行くものと考えられる。

参考文献

1) Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al : Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. N Engl J Med 344 : 710-719, 2001

2) Date I, Shingo T, Yoshida H, et al : Grafting of encapsulated dopamine-secreting cells in Parkinson's disease : long-term primate study. Cell Transplant 9 : 705-709, 2000

3) Yoshida H, Date I, Shingo T, et al : Stereotactic transplantation of a dopamine-producing capsule into the striatum for treatment of Parkinson disease : a preclinical primate study. J Neurosurg 98 : 874-881, 2003

4) Date I, Shingo T, Yoshida H, et al : Grafting of encapsulated genetically modified cells secreting GDNF into the striatum of parkinsonian model rats. Cell Transplant 10 : 397-401, 2001

5) Shingo T, Date I, Yoshida H, et al : Neuroprotective and restorative effects of intrastriatal grafting of encapsulated GDNF-producing cells in a rat model of Parkinson's disease. J Neurosci Res 69 : 946-954, 2002

食事栄養による痴呆の予防

Prevention of Dementia by Nutritional Intervention

自治医科大学大宮医療センター神経内科／教授
植　木　　　彰*

1. はじめに

アルツハイマー病(AD)を回復させることは現状では不可能であり，予防の重要性があらためて認識されている。ADの発症に遺伝的素因だけでなく，栄養，運動，休養，嗜好などのライフスタイルが関連していることを示す疫学踏査の結果が増加しつつあり，予防介入への期待が出てきた。本講演ではとくに食事栄養を中心にADの予防の可能性について述べる。

2. 心血管系危険因子とアルツハイマー病

ADの病的過程の基本はアミロイドβ蛋白の蓄積→過剰にリン酸化されたタウ蛋白の蓄積→神経細胞死→痴呆の順とされているが，これらを修飾する因子には，酸化ストレス，慢性炎症などがあり，抗酸化物の投与や抗炎症薬の投与が試みられている。さらに最近では，ADでも細小動脈病変がある，高ホモシステイン血症の頻度が高い，血小板機能が亢進している，中年期に高脂血症や高血圧がある群ほど高齢期にADになりやすい，降圧薬のカルシウム拮抗薬の中にはADの発症を有意に抑制したなど，血管因子が関与している報告が多数なされるようになった。

以上の報告は，これまでまったく別物と考えられてきた脳血管性痴呆とADの発症にはかなり共通した機序があることを示しており，降圧薬だけでなく，生活習慣の是正によってADを予防する道が開けてきた。実際，週3回以上速足散歩を行った群は何も運動しない群よりもADの発症率が低いという結果が報告されている[1)]。

3. 高齢者の認知機能低下には多くの栄養素の欠乏が関連

高齢者の認知機能と食事栄養素との関係を調べた結果[2)-5)]によれば，認知機能の低い群では，①ビタミンB_1，B_2，B_6，B_{12}，葉酸などのビタミンB群の摂取が少ない，②ビタミンC，ビタミンE，β-カロチンなどの抗酸化物の摂取が少ない，③カルシウム，亜鉛，鉄などのミネラルの摂取が少ない，④総脂質，飽和脂肪酸，コレステロールなど脂質の摂取が多いことが明らかになっている。多くは欠乏症である点が重要であり，地域医療や，在宅医療を行う際に留意すべき重要な問題である。また，栄養というとかくビタミン，ミネラルに目がいきがちであるが，十分な水分摂取も忘れてはならない。

4. 野菜・果物，魚によるADの予防

最近，野菜・果物および魚の摂取がADを予防するという報告が複数の施設から報告された。野菜・果物に関してはシカゴ[6)]とロッテルダム[7)]からの報告であり，いずれも野菜・果物に含まれる抗酸化物のビタミンEの摂取が多いほどADの発症が少なかったが，サプリメントとして摂っても無効とされている。また，野菜・果物による予防効果は喫煙者に高く，酸化ストレス

* Akira UEKI, M.D.: Professor, Department of Neurology, Jichi Medical School, Omiya Medical Center, Omiya.

を多く受けている場合ほど効果が大きいことが示された。

一方，地中海式の食事が動脈硬化，心筋梗塞などの生活習慣病の予防に有効なことは古くから知られていたが，魚の摂取がADを予防するとの結果がロッテルダム[8]とボルドー[9]から報告された。ロッテルダムの結果では，魚を1日3g以下しかとらない群は18.5g以上摂取した群に比較してADの罹患率が有意に高かったが，コレステロールの摂取量は関係しなかった。ボルドーの結果では魚を1日1回摂取する場合を基準にすると，1週間に1回では1.64倍，全く食べない場合は5.29倍であった。魚の摂取が脳梗塞を予防することも明らかにされており[10]，魚油に含まれるエイコサペンタエン酸(EPA)の摂取量が注目されている。

5. アルツハイマー病患者で見られる食行動異常

われわれの横断的調査[11)-14)]の結果によれば，AD患者や脳血管性痴呆患者では極端な偏食，極端な過食，極端な少食などの食行動異常を呈する例がきわめて多かった。偏食では野菜をほとんどあるいはまったく食べない，魚より肉を好む，甘いものが好きでケーキ，お菓子，アメなどを一日中食べるなどがあった。過食は男性AD患者や脳血管性痴呆で目立ち，エネルギー需要の25〜35%以上多く摂取していた。少食は女性のAD患者に多く認められ，結果的に男女ともに多くのビタミン・ミネラルが欠乏していた。また，痴呆患者に目立つ食行動として糖分の過剰摂取がある。具体的には，アメを一日中なめる，コーヒーに砂糖を3〜4杯入れてしまうなどの事例がみられた。糖分過剰摂取者では，ブドウ糖負荷試験で高インスリン血症を認めた。

以上の調査結果は，これまで高齢者の認知機能の低下に関する栄養素がAD患者でもやはり欠乏していること，ADの発症を予防する魚の摂取がAD患者ではやはり少ないなど，これまでの海外の報告とほとんど同様の結果であった。

6. 栄養指導の要点

栄養指導はあらゆる生活習慣病の一次予防に有効であり，ADにおいても期待ができる。われわれが日常行っている栄養指導のガイドラインは，①総摂取カロリーを抑え食べ過ぎないようにする，②野菜を多く摂り，少なくとも1日2回は緑黄色野菜を食べる，③魚を少なくとも週6回は食べる，④腎不全や心不全がないかぎり，1日あたり総計1.5lの水を飲む，⑤菓子類，アメ，ケーキなどの糖分過剰摂取を制限するの5点からなっている。さらに，野菜ジュースを1日400ml飲むようにすすめている。これらの指導は痴呆患者に対しても行っており，一部で良好な結果を得ている。

7. おわりに

アルツハイマー病(AD)の発症には遺伝的素因だけでなく，長年にわたるライフスタイルが関連していることを示すデータが蓄積されつつある。当然ながら，ADの発症にはライフスタイルだけでなく過剰な精神的・肉体的ストレスなど，さらに多くの因子が関連していると思われる。そのなかでも食事因子はウエイトの大きなものであり，また，もっとも有効に予防介入することができる分野だと思われる。この意味では日本における臨床栄養学のさらなる発展が望まれる。

文　献

1) Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al : Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. Arch Neurol **58** : 498-504, 2001

2) Broe GA, Henderson AS, Creasey H, et al : A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. Neurology **40** : 1698-1707, 1990

3) Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ : Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. JAMA **249** : 2917-2921, 1983

4) Jama JW, Launer LJ, Witteman JCM, et al : Dietary antioxidants and cognitive function in a population-based sample of older persons. Am J Epidemiol **144** : 275-280, 1996

5) Ortega RM, Requejo AM, Andres P, et al : Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. Am J Clin Nutr 66 : 803-809, 1997
6) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al : Dietary Intake of Antioxidant Nutrients and the Risk of Incident Alzheimer Disease in a Biracial Community Study. JAMA 287 : 3230-3237, 2002
7) Engelhart MJ, Greelings MI, Ruitenberg A, et al : Dietary intake of sntioxidants and risk of Alzheimer disease. JAMA 287 : 3223-3229, 2002
8) Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al : Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. Ann Neurol 42 : 776-782, 1997
9) Barberger-gateau P, Letenneur L, Deschamps V, et al : Fish, meat, and risk of dementia : cohort study. BMJ 325 : 932-933, 2002
10) Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, et al : Intake of fish and omega-3 fatty asids and risk of stroke in women. JAMA 285 : 304-312, 2001
11) 植木　彰：アルツハイマー病の危険因子としての食事栄養素：脂肪酸摂取バランスの重要性. Dementia Jpn 13 : 69-77, 1999
12) 植木　彰：高齢者の痴呆と栄養. 日老医誌 37 : 939-948, 2000
13) Ueki A, Otsuka M, Sasaki S, et al : Dietary factors and the risk of Alzheimer's disease: a low fish consumption and a relative deficiency of w-3 polyunsaturated fatty acids. In: Tanaka C, McGeer PL, Ihara Y (eds). *Neuroscientific Basis of Dementia*. Birkhauser Verlag, Basel, 2000, pp 275-278
14) Otsuka M, Yamaguchi K, Ueki A : Similarities and differences between Alzheimer's disease and vascular dementia from the viwpoint of nutretion. Ann NY Acad Sci 977 : 155-161, 2002

アルツハイマー病の早期診断と分子病態

Early Diagnosis and Molecular Pathology of Alzheimer's Disease

大阪大学大学院医学系研究科ポストゲノム疾患解析学／教授
武　田　雅　俊*

1. はじめに

お招き頂きましてありがとうございます。世話人の中村重信先生，池田久夫先生，本日座長をしていただきます岡山大学神経内科阿部先生に感謝いたします。今日のタイトルは「アルツハイマー病の早期診断と分子病態」とさせていただきましたが，主にアルツハイマー病の早期診断と治療薬開発の状況についてお話したいと思います。

アルツハイマー病は，それこそ10年位前までは，年寄りの呆け，高齢者の痴呆症であり，なかなか治療するのは難しいという考え方が大勢でありました。ご承知のように1999年にわが国においてアルツハイマー病に対する初めての治療薬が発売され，広く使用されるようになりました。エステラーゼ阻害剤を使っておられる先生も多数おられますし，臨床経験を重ねてこられたわけですが，やはりある意味でエステラーゼ阻害剤には限界があるということも感じておられるのだろうと思います。そんな状況の中で，確実に進行を抑える治療法がないかというようなことをお話します。2番目に話しますのはプレセニリンについてです。プレセニリン分子はアルツハイマー病のアミロイド・カスケード仮説において重要な役割を担っている蛋白分解酵素ですが，アルツハイマー病におけるプレセニリンの異常を調べているうちに，膜内蛋白分解調節(regulated intramembranous proteolysis： RIP)という概念を理解することは，アルツハイマー病治療薬の開発に役に立つと考えるようになりました。そのようなことから，プレセニリン分子とRIPについてお話します。3番目に小胞体ストレスについて話します。アルツハイマー病脳内には異常蛋白が蓄積しています。異常蛋白蓄積による小胞体(ER)ストレスに対して細胞の防御反応が起こりますが，異常蛋白が蓄積してくる病態に対しては，ERストレスに対する反応を活性化する薬剤を開発することが考えられます。

2. アルツハイマー病に対するエステラーゼ阻害薬の効果と限界

図1に，3段階に区分したアルツハイマー病の治療法を示します。以前は，血管性痴呆やアルツハイマー病に対して脳代謝改善剤，脳循環改善剤が広く使用されていました。数年前に，再評価により，ホパンテン酸カルシウム（ホパテ®）もピンボセチンも含めてすべての代謝改善剤，循環改善剤の有用性が見直される結果となってしまったことは，まだ記憶に新しいとこ

* Masatoshi TAKEDA, M.D.: Professor, Department of Post-Genomics and Diseases, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita.

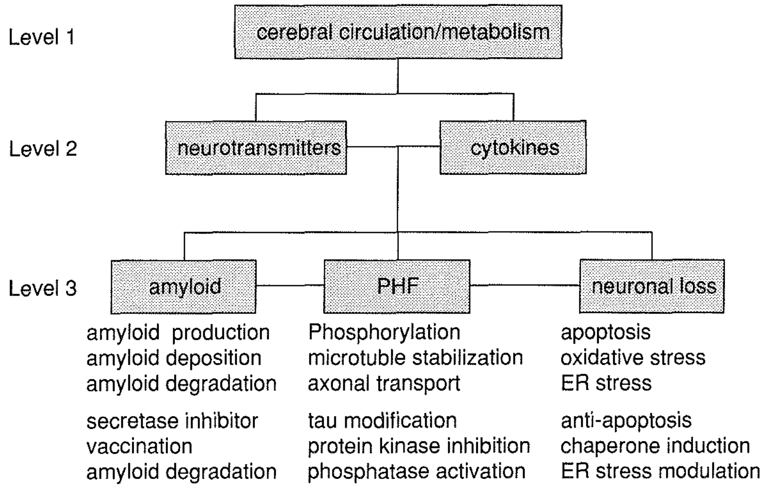


図1　アルツハイマー病の治療法

ろでございます。そういう時期を経て，今は神経伝達物質レベルの薬剤が使用されるようになりましたが，これが第2段階です。アルツハイマー病治療薬として認可されているドネペジルはアセチルコリン分解酵素を阻害するという薬理作用を有しています。アルツハイマー病の脳で減っているアセチルコリンを補うということによって症状の改善を図ろうという考えです。世界では，ドネペジル，リバスティグミン，メトリフォネイトが認可されており，タクリンをも含めますと，現在4種類のエステラーゼ阻害剤が使用されています。そして近い将来に開発されるであろう薬剤は，サイトカインやトロフィック・ファクターに作用する薬剤だろうと思われます。こういう薬剤を第2段階としますと，今日お話しする薬剤は第3段階のものです。アミロイド沈着や神経原線維変化形成を阻害し，細胞内情報伝達系の異常を整えることにより神経細胞の脱落を抑制しようとするものであり，アルツハイマー病の基本的病理過程を修復しうるものです。このような薬剤開発の試みができるようになりつつあるという話をしたいと思います。

図2に，アルツハイマー病患者の認知障害に対するエステラーゼ阻害剤の臨床効果を示します。横軸に投与期間を，縦軸にADAScogで評価した認知障害を示しています。ADAScogは0点から70点までの範囲で評価しますが，たとえば薬剤投与の開始時点で30点位の人にエステラーゼ阻害剤を投与しますと，いくぶん良くなってたとえば25点位になりますが，その後は時間の経過とともに，たぶん薬剤を服用していない場合と同様の自然経過に対応するような傾きで低下していきます。私どもの多くの経験でも，大体半年位でこのエステラーゼ阻害剤の効果はもとのレベルに戻って，1年2年と経つと，もとよりも悪くなってくるというのが事実でございます。したがって，こういうタイプの薬でなくて，認知力低下の傾きを少しでも小さくする薬剤，理想的にはこの傾きをまったく水平にするような薬剤を開発したいと思うわけですが，そのためには，やはりアルツハイマー病の基本病理を中心に考えなければなりません。

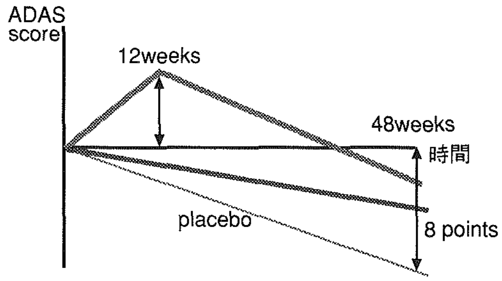


図2　アルツハイマー病の治療的介入とその効果

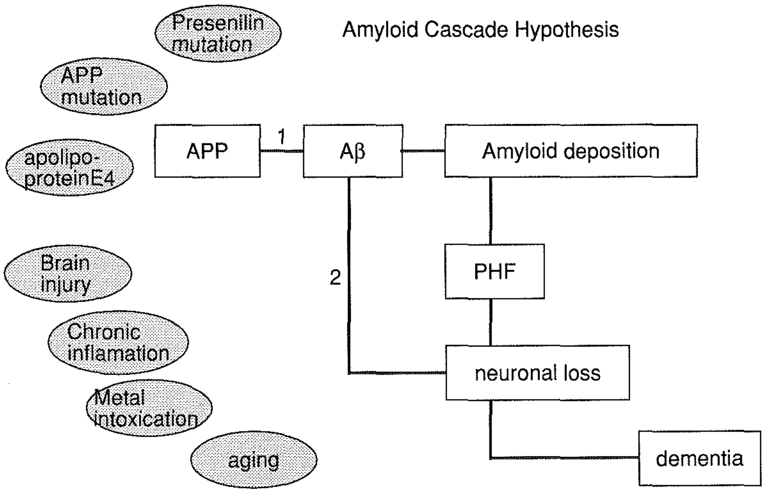


図3　アルツハイマー病の基本病理

3．プレセニリンとRIP

図3にアルツハイマー病の基本病理を示します。アミロイド前駆体蛋白(APP)が切断されて，Aβになり，Aβが重合してアミロイドとして沈着するというアミロイド・カスケード仮説です。現時点ではこのアミロイドを中心としたアミロイド沈着過程と，paired helical filaments (PHF)からなる神経原線維変化(NFT)形成過程と，神経細胞脱落との関係については十分には解明されていませんが，大方の研究者はAβの蓄積を生じる病理過程がもっとも基本的な病理であろうと考えています。そして，その原因としていくつかの遺伝要因，いくつかの環境因子があるだろうと。そうすると，このAPPのプロセシング，あるいはAβの重合過程が薬剤開発の主要なターゲットとして考えられるわけです。

APPは膜一回貫通型の分子ですが，アルツハイマー病の脳実質に溜まっているAβという39から43アミノ酸残基のペプチドは，APPの中で二段階の切断を受けて切り出されます。まず細胞外のβサイトで切断され，その後，細胞膜内のγサイトで切断されてAβが生成されます。したがって，この病理過程を抑制するために，βセクレターゼ阻害剤やγセクレターゼ阻害剤を開発しようとしているわけです。βセクレターゼやγセグレターゼの阻害剤の開発は，動物実験まではいくつかのコンパウンドが開発されているのですが，なかなか臨床レベルでの検討に耐えるような薬剤までには到達するのが困難な状況です。薬として世に出るところまではならない大きな原因は，γセクレターゼ作用があまりはっきりわかっておらず，APP以外の多くの基質があり，Aβ生成だけを抑制することが困難であるというところにあるのだろうと思います。

そういうことを前置きにして，今からプレセニリン分子と膜内蛋白分解調節(regulated intramembranous proteolysis：RIP)というお話をします。RIPという細胞生物学における重要な概念は，Brown & Goldsteinのグループによるステロイドホルモンの作用機序についての研究成果です。ステロール・レスポンシブ・エレメント・バインディング・プロテイン(sterol responsive element binding protein：SREBP)という分子は，ステロイドホルモンが受容体に結合すると二段階の切断を受けます。その結果，生成されたフラグメントが核内に移動して，核DNAのSREに結合して転写因子として作用するというメカニズムです。蛋白分子が2回続けてカッティングを受けて，しかもその2回目のカッティングが細胞膜内で起こっているということが特徴です。蛋白切断は，基本的には加水分解でありますので，普通は細胞質において起こることが多いのですが，このようなシグナル分子の切断の場合には，細胞膜内でシグナルに対応

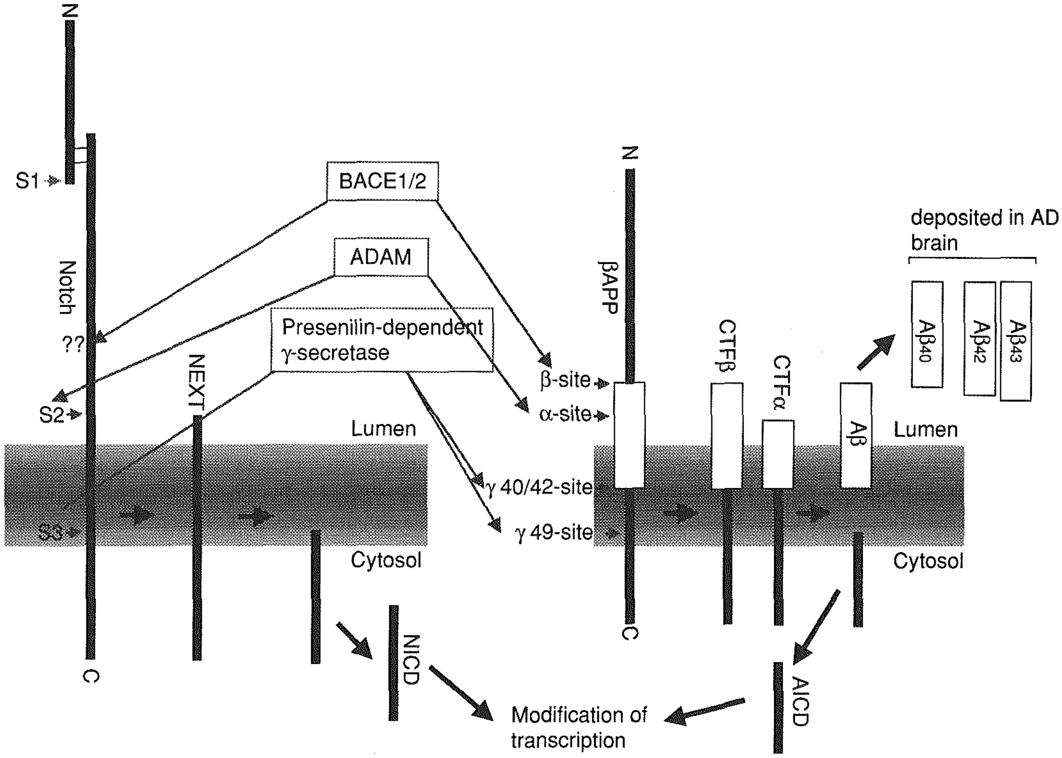


図4　Aβ生成のプロセシングとnotch分子のプロセシングの比較

して，厳密に調節した形での切断が起こるわけです。このようなメカニズムをRIPと呼んでいます。

このような概念の中で考えますと，APPもAPLPもNotchもCD44もすべて同じようにまず細胞外部分で切断され(シェディング)，続いて2回目の蛋白分解が膜の中で起こっているのですが，この二段目の膜内蛋白分解酵素がプレセニリンであることが示されています。とくにnotchシグナルは神経系の分化発達に重要な役割を果たしていますので，γセクレターゼとしてのプレセニリンの作用をAPP分子とNotch分子について詳しく調べてみたら大きな知見が出てくるのではないかということで仕事が進められています。

Aβ生成のプロセシングとnotch分子のプロセシングとを比較しますといろいろと共通点がみられます(図4)。APPについては先ほど説明したように，Aβの中ほどにαサイトがあるわけですが，Aβができるときには，まずβサイトで切れて，その次にγサイトで切れて，この切れたものがAβとして蓄積してきます。多くの研究から，アルツハイマー病の脳ではいくつかのAβ分子の中で比較的長いAβ42, 43の方がAβ40よりも多くなっているということが知られています。一方，notchにつきましては，notchリガンドが付きますと1回，2回とカッティングを受けて，その2回目の膜内切断の後に生成するnotch intracellular degraded fragment(NICD)という断片が核内に移行して転写因子として働くということが知られています。Notchがプレセニリンにより切断されることは以前から知られていたのですが，第二段階のRIP切断部位については今までわかっておりませんでした。そこで，この切断部位を同定する仕事をしようということで研究が始まったわけです。APPとnotchとを並べて考えると，notchのプロセシングにおいてNICDだけでなく，Aβに相当する断片，これをnotchβと呼びますが，が同定できるだろうという考えです。同様に，APPについても，二段階

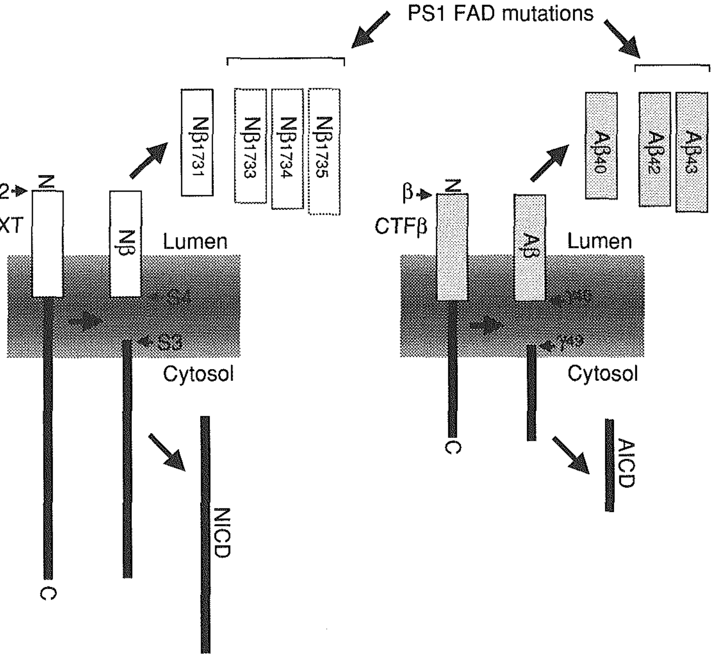


図５　複数のnotchβの存在

の切断によりAβだけでなくnotchのNICDに対応する断片があると推察されます。このAPPのC端断片をNICDに対応する名前でAICDと呼びます。そして，NICDに相当するAICDと呼ばれる断片もおそらく転写因子として作用しているであろうという推論が成り立つわけです。

この仕事は教室の大河内さんを中心としたグループの仕事です。プレセニリンの蛋白分解作用をセルフリーで解析する実験系を構築してnotchあるいはAPPのプロセシングの詳細を検討しました。その結果，プレセニリンによるnotch切断の部位の詳細が明らかになり，notchの切断においてもnotchβと呼ぶ断片が存在することを証明することができました。APPから切り出されるAβに相当する断片であり，notchβの切断の詳細を解析することがAβの切断の解析に大きなヒントを与えうることがわかりました。notchβにもAβと同様に長いものと短いものがあり，RIPの条件によりそれぞれの生成物の比率が変化することもわかってきました。

今までの検討でわかったことは，notchβという断片が実際に存在していること，そしてその切断部位が新たに同定できたということです。Aβのプロセシングとnotchのプロセシングとが共通しており，Aβに相当するnotchβ断端が同定できたわけでありますので，そうしますと，その次に調べるべきことは，当然のことながら，家族性アルツハイマー病を惹起するプレセニリン（PS1）のミューテーションが，ちょうどAβ42を増やすようにnotchβを長くするかということです。

そのデータがこの図５ですが，いくつかのアルツハイマー病のPS1パソジェニックミューテイションを導入した細胞では，長いnotchβの生成比率が上昇していることがわかりました。そうしますと，プレセニリンはnotch分子をRIPにより切断することにより，今まで知られていたNICDだけではなくてnotchβをも作っており，notchβを細胞外に出しているということがいえるわけです。このnotchβがどのような病態にかかわっていくかということを調べていくというのがこれからの一つのテーマになるわけです。今のところ現実的に考えておりますのは，このnotchβがFADミューテーションによってAβと同じように長い分子種で切れることがわかっておりますので，このnotchβを測定して，アルツハ

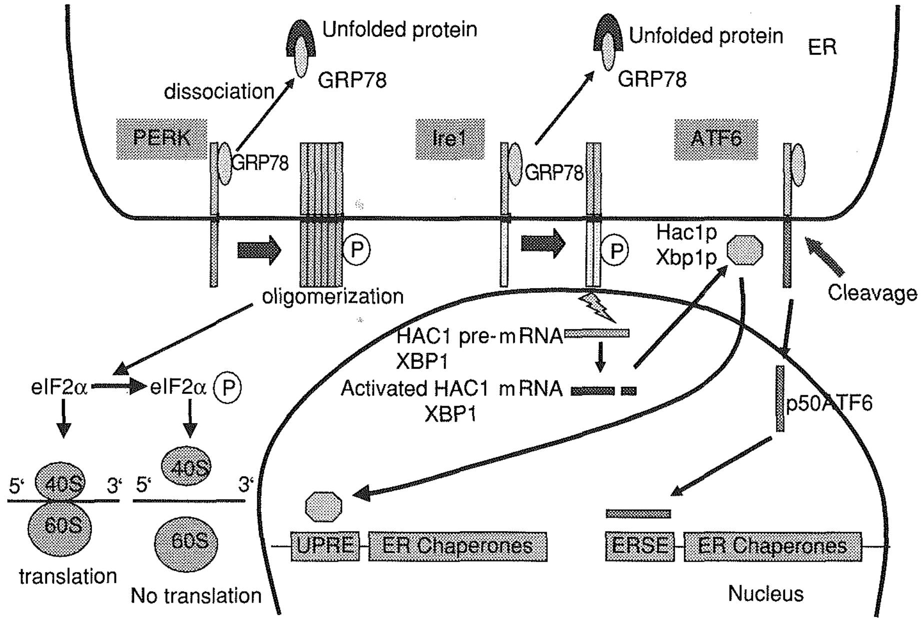


図6 Unfolded protein response

イマー病の生物学的診断マーカーとして利用するということです。Aβは凝集しやすいペプチドであり，長いAβ(Aβ42, 43)は脳内に沈着しますので，末梢血中では減少してしまいます。それに対してnotchβは血中を回っていると思われますので，末梢血中のnotchβの分子種を定量して，長いものと短いものの比を測るということでγセクレターゼ活性を反映するデータとなることができます。したがって，このようなパラメーターは，アルツハイマー病の早期診断を可能にすると考えられるのです。

また，プレセニリンによるRIP制御機構を検討する中で，いくつかの新たなγセクレターゼ阻害活性を有する物質が同定されてきました。そのような物質の中には，notch分子のプロセシングには影響を与えないで，APPプロセシングだけに特異的に作用するものがあることがわかってきましたので，このような研究は，新たなアルツハイマー病治療薬への開発につながるものであろうと考えています。

4．小胞体ストレスとシャペロン分子

最後にERストレスの話をします。私たちはERストレスに対する細胞の防御反応を利用してアルツハイマー病の治療薬を開発しようという研究を進めています。ERストレスというのは小胞体にかかるストレスのことであり，小胞体の中に異常な蛋白とか，老化蛋白とか，折りたたみ構造の間違った蛋白が溜まると細胞にとって負担となるわけですが，そういうERストレスは，脳ではカルシウムの上昇，グリコシレーションが阻害された時とか，SS結合が阻害された時とか，ERとゴルジの輸送が止まった時とかに起こりうるわけです。このような障害が起こったときに，ERの中にアンフォールディット・プロテインと呼ばれる折りたたみ不整蛋白が溜まってきます。それが一定量を超えますと細胞障害を起こすということが知られています。細胞はこのような障害に対する防御機構を備えているのですが，不整蛋白の蓄積に対する防御反応はunfolded protein response (UPR) と呼ばれています(図6)。いくつかのUPRが知られていますが，一つはシャペロン分子の誘導によって，そのシャペロン分子が不整蛋白に結合して折りたたみを正常なものにするのに役立っています。もう一つは不整蛋白が溜まるとリボゾームにおける蛋白翻訳機能をコントロールして蛋白合成全般を抑えるというような反応もあ

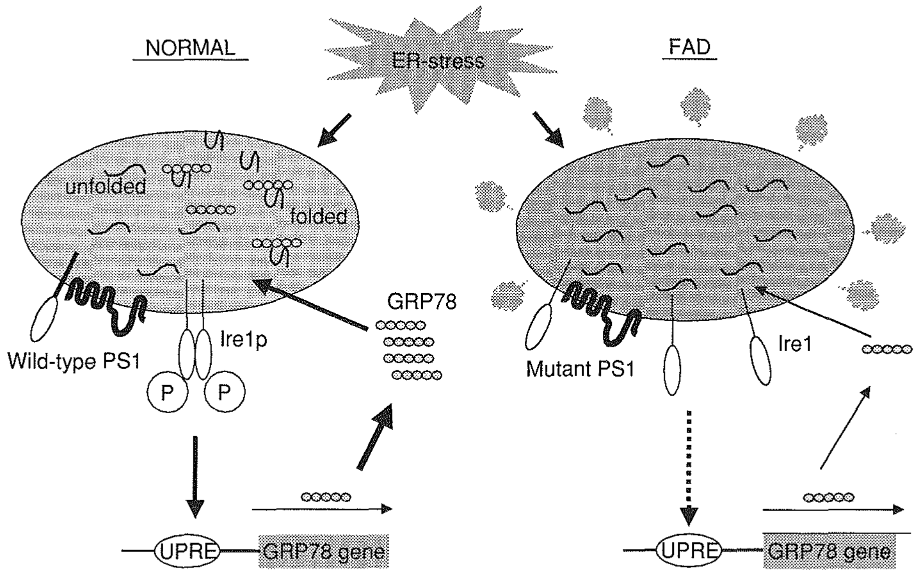


図7　Response to ER-stress

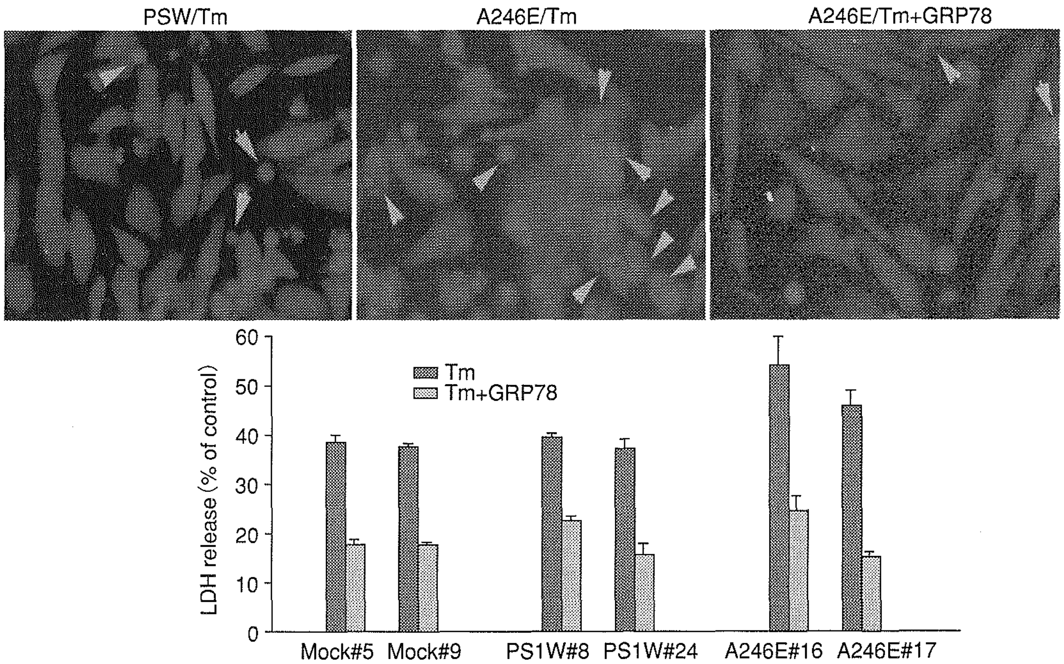


図8　Rescue by exogenous GRP78

ります。それから蛋白分解系を活性化するという反応，ゴルジとER間の輸送によって不整蛋白が溜まらないようにするというメカニズムもあります。これまでの研究により家族性アルツハイマー病を起こすプレセニリン１分子(PS1)変異が，ERストレスに対するUPR反応性を低下させることが知られています。すなわち，アルツハイマー病を惹起するPS1変異はERストレスに対する細胞の防御反応が十分に機能していないということがわかっています(図７)。

教室の工藤さんたちは，ERストレスに対するUPRを検討しておりますが，とくにシャペロン

分子の誘導を刺激することにより，神経細胞の変性脱落を防ぐことができる可能性を示しています。

簡単に紹介します。培養細胞にERストレスを負荷しますと，細胞は一定の時間の後に，死滅し始めます。このERストレス負荷に対して，PS1ミューテーションを導入した細胞は脆弱性を示します。すなわち，野生型PS1よりも変異PS1を導入した細胞はトニカマイシン処理により死にやすくなります。そして，PS1変異を導入した細胞では，シャペロン分子の一つであるGRP78の誘導が低下しています。そうしますと，GRP78をあらかじめ発現させておいた細胞ではERストレスに対する脆弱性が回復する可能性が考えられます。変異PS1を導入した細胞に対して，あらかじめGRP78を発現させておくと，ERストレス負荷に対する脆弱性が回復することがわかりました(図8)。

この結果は，ERストレスによる細胞死はシャペロン分子GRP78を導入することにより抑制することができることを示しています。このような知見は，シャペロン分子の発現を賦活するような物質がアルツハイマー病治療薬として開発できる可能性を示しています。現在，シャペロン誘導作用を有するコンパウンドが同定されており，このような物質が有用な薬剤として開発できるかどうかの検討を始めているところです。

5. おわりに

アルツハイマー病治療薬として使用されているエステラーゼ阻害剤は十分な薬剤ではなく，さらに有用なアルツハイマー病治療薬の開発が必要であること，そして，アルツハイマー病の基本病理を修正するような薬物療法の可能性が研究されていることを話しました。そのような1例として，私どもの研究室で行われているプレセニリン分子の仕事と小胞体ストレスにおけるシャペロン誘導機序の仕事を紹介しました。ご静聴ありがとうございました。

第14回九州老年期痴呆研究会

The 14th Annual Meeting of the Kyushu
Research Group on Senile Dementia

□プログラム□

■ 開会の挨拶　　内 村 英 幸（国立肥前療養所　名誉所長）

■ 演　題　1　　座長 佐渡島省三（新日鐵八幡記念病院　院長）

■ 演　題　2　　座長 西 丸 雄 也（福岡大学医学部第五内科　教授）

■ 演　題　3　　座長 内 村 英 幸（国立肥前療養所　名誉所長）

■ 特別講演 1　　座長 宮 川 太 平（熊本労災病院　院長）

■ 特別講演 2　　座長 藤 島 正 敏（九州大学　名誉教授）

■ 閉会の挨拶　　藤 島 正 敏（九州大学　名誉教授）

第14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14年6月22日(土)　午後3時10分～午後7時30分
会　場　アクロス福岡　4階　国際会議場

在宅高齢者脳健診における認知障害と画像所見
—痴呆の予防をめざして—

Cognitive Impairment and MRI Findings among Radiologic Examination of Community-dwelling Elderly Subjects —the Purpose of Prevention of Dementia—

国立肥前療養所臨床研究部
古 賀 寛*1)

1. はじめに

痴呆は，その原因解明や予防，早期発見・早期治療が重要となっているが，それらに関してはまだ不明の点が多い。痴呆の前段階や発症の経過を調べる目的で一般住民を対象とした大規模な研究の報告[1)2)]もなされているが，認知障害に影響を与える因子について，臨床所見から画像所見まで含めて幅広く調査した報告は少ない[3)4)]。われわれは今回，在宅高齢者にみられる認知障害に影響を与える因子について，定量的MRI所見などを用いて調べたので報告した。

2. 対象と方法

対象は1997年6月から1999年11月にかけて行った肥前脊振脳MRI検診受診者のうち，60歳以上の者の中から明らかな痴呆や粗大な頭蓋内病変，症候性脳血管障害の既往を有する者や検査が不十分な者を除いた者254名で，男69名，女185名，平均年齢73.9歳であった。全例に頭部MRI検査〔Shimadzu MAGNEX XP(1.0T)，T_1，T_2，FLAIR法〕を行い，この他に既往歴の聴取，血液一般・生化学検査などを施行した。また，知的機能検査としてMini-Mental State Examination(MMSE)[5)]を行った。対象者のMMSEの平均は26.0±3.3点であり，得点の低い者も数名みられたがそれらの者も自立した生活ができており，DSM-Ⅳ[6)]の痴呆の診断基準を満たすような明らかな痴呆といえる者はいなかった。対象をMMSEの得点により24点未満の認知障害群と，24点以上の非障害群との2群に分類した。また，頭部MRI検査は白質病変，脳萎縮，脳梗塞について評価を行い，白質病変と脳萎縮についてはその面積を定量的に測定し，それを頭蓋骨内縁の面積で除したものをそれぞれ%WML，%Brainとした。以上のようなMRI画像所見と臨床所見から在宅高齢者の認知障害に影響を及ぼす因子について統計学的に調べた。

3. 結　果

画像所見の定量的測定の結果は，%WMLは

* Hiroshi KOGA, M.D.: Center for Emotional and Behavioral Disorders, Hizen National Hospital, Saga. (1)現　九州大学大学院医学研究院精神病態医学)

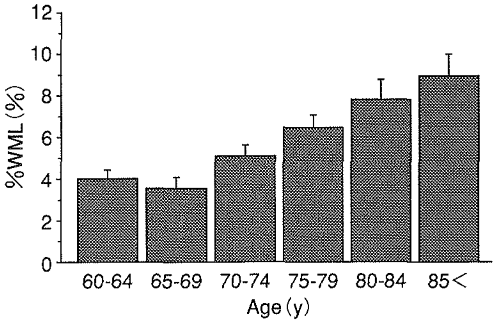


図1　年齢階層と%WML

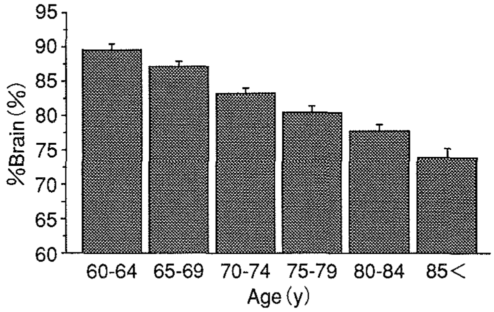


図2　年齢階層と%Brain

表1　認知障害と臨床・画像所見

	Cognitive impairment (+) (n=46)	Cognitive impairment (−) (n=208)	p
Age (y)	78.0±6.3	72.9±6.6	<0.0001
Sex (M/F)	11/35	58/150	0.5837
Educational level (y)	7.4±1.3	8.7±1.9	<0.0001
Hypertension (+)	24 (52%)	68 (33%)	0.014
Systolic blood pressure (mmHg)	159.0±26.3	144.6±23.0	0.0002
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.9±9.9	75.7±10.3	0.4953
Packed cell volume	36.4±4.2	38.6±4.1	0.0012
Abnormal neurological signs (+)	4 (9%)	12 (6 %)	0.4597
%WML (%)	8.3±4.4	5.0±4.3	<0.0001
%Brain (%)	79.0±5.8	83.1±6.3	<0.0001
Brain infarction (+)	16 (35%)	38 (18%)	0.013

表2　ロジスティック回帰分析の結果

Variables	B	SE	p-values	OR	95%CI
%WML (/5 %)	0.0908	0.0345	0.0085	1.575	1.123-2.208
%Brain (/5 %)	−0.0546	0.0265	0.0392	0.761	0.587-0.987
Education (/year)	−0.3824	0.1152	0.0009	0.682	0.544-0.855

0.4～29.7%で，平均は5.61%であり，年齢とともにその値は大きくなった(図1)。また，%Brainの測定結果は66.1～94.6%で，平均は82.3%であり，年齢とともにその値は小さくなった(図2)。また，脳梗塞は54名(21.3%)に認められた。MMSEが24点未満の認知障害群は46名(18.1%)おり，非障害群に比べて有意に高齢(78.0歳 vs. 72.9歳)で教育歴が短かった(7.4年 vs. 8.7年)。また，%WMLの平均値は大きく(8.3% vs. 5.0%)，%Brainは有意に小さかった(79.0% vs. 83.1%)。また，脳梗塞の割合は多くみられた(35% vs. 18%)。この他，認知障害群では高血圧者の割合が高く(52% vs. 33%)，平均血液ヘマトクリット値が低かった(36.4% vs. 38.6%)(表1)。さらに多変量解析を行ったところ，認知障害に影響を及ぼす有意な因子は%WML〔Odds ratio (OR) : 1.575, 95% confidence interval (CI) : 1.123～2.208〕，%Brain (OR : 0.761, CI : 0.587～0.987)，教育歴(OR : 0.682, CI : 0.544～0.855)であった(表2)。%WMLと%Brainは多変量解析で認知障害への影響が認められたが，認知機能との相関をみても有意な相関関係が認められており，図3，4に示す。

4．考　察

今回われわれは，在宅で問題なく生活をしている高齢者の認知障害に影響を与える因子についてMRI画像の定量的所見などを用いた研究を

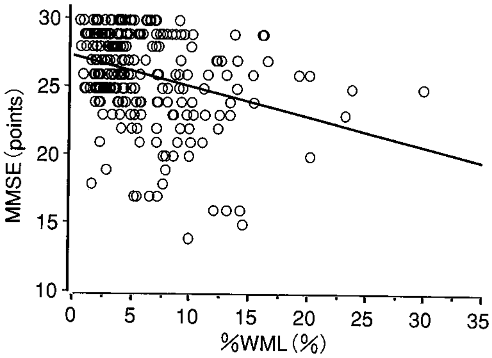


図 3　%WMLと認知障害との相関
A linear regression was performed with a Spearman rank correlation and the lines in figures revealed the regression line. coefficient of association = −0.297, *p* value < 0.0001

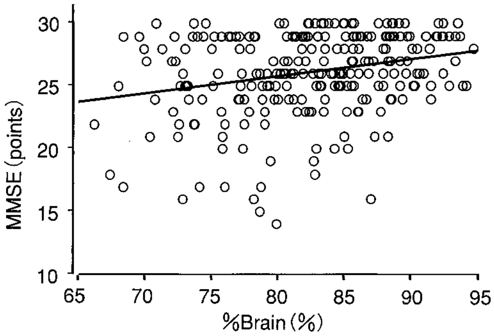


図 4　%Brainと認知障害との相関
A linear regression was performed with a Spearman rank correlation and the lines in figures revealed the regression line. coefficient of association = 0.258, *p* value = 0.0002

行い，認知障害に対しては白質病変，脳萎縮，教育歴が関連があると結論した。以前われわれがCTを用いて在宅高齢者を対象とした同様の研究を行った際には[7]，認知障害には加齢と脳梗塞，それに白質病変の関与が示唆されたが，今回は認知障害に影響を与える因子としては白質病変と脳萎縮が重要であった。

今後われわれの研究プロトコールでは，MRIを用いて5～10年ごとのコホート研究を30年以上にわたり行う予定であり，さらに症例数を増しながら認知障害の危険因子やその経過を詳しく調べ，痴呆の予防や早期発見に役立てたい。

参考文献

1) Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, et al : Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study : The Rotterdam Study. Neurology **44** : 1246-1252, 1994
2) Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, et al : Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population : relationship with age, sex, and education. Neurology **41** : 1886-1892, 1991
3) Kuller LH, Shemanski L, Manolio T, et al : Relationship between ApoE, MRI findings, and cognitive function in the Cardiovascular Health Study. Stroke **29** : 388-398, 1998
4) Matsubayashi K, Shimada K, Kawamoto A, et al : Incidental brain lesions on magnetic resonance imaging and neurobehavioral functions in the apparently healthy elderly. Stroke **23** : 175-180, 1992
5) 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
6) *American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. Washington D.C., American Psychiatric Association, 1994, p. 886
7) 古賀　寛，近藤　晃，八尾博史，ほか：健常高齢者における白質病変の臨床的意義．老年精神医学雑誌 **11** (9) : 1035-1042, 2000

前頭側頭型痴呆における遺伝子解析

Gene Analysis of Frontotemporal Dementia

九州大学医学部附属病院精神科

尾　籠　晃　司*1)

九州大学大学院医学研究院精神病態医学

前　田　直　子**　中　川　康　司**　一　宮　　厚**

小　林　祐　樹**　光　安　博　志**　川　嵜　弘　昭**(講師)

今津赤十字病院精神科

田　北　昌　史***

九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設病理

堂　浦　克　美****2)

1. は じ め に

前頭側頭型痴呆(frontotemporal dementia : FTD)という用語は1994年のThe Lund and Manchester Groupsの記載[1]に基づくが，この概念は従来のPick病を含むもので，人格変化や行動障害などの前頭葉症候群を主徴とする変性性痴呆の1群を指すものである。今回FTDにおいて三つの遺伝子(アポリポ蛋白E遺伝子，プリオン蛋白遺伝子，およびタウ蛋白遺伝子)に関する解析を行ったので報告する。

2. 前頭側頭型痴呆のアポリポ蛋白E遺伝子多型性について

1993年にアポリポ蛋白E(アポE)のε4アレルがアルツハイマー型痴呆(DAT)の主要な危険因子の一つであることが明らかとされ，その後，この遺伝子と他の痴呆性疾患との関連についても議論されている。われわれはFTD症例のアポE遺伝子多型性について検索したので，検討を加えて報告する。

a. 対　象

* Koji OGOMORI, M.D.: Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka. (1)現　福岡大学医学部精神医学教室)

** Naoko MAEDA, M.D., Yasushi NAKAGAWA, M.D., Atsushi ICHIMIYA, M.D., Yuki KOBAYASHI, M.D., Hiroshi MITSUYASU, M.D. & Hiroaki KAWASAKI, M.D. (Assistant Professor): Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka.

*** Masashi TAKITA, M.D.: Imazu Red Cross Hospital, Fukuoka.

**** Katsumi DOH-URA, M.D.: Department of Neuropathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka. (2)現　東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センタープリオン蛋白研究部門／教授)

表1　FTD, DATおよび対照群におけるアポE genotypeの出現頻度(%)

アポE genotype	FTD (n=30)	DAT (n=35)	対照群 (n=31)
ε2/ε3	6.7	5.7	0
ε3/ε3	70.0	34.3	93.5
ε3/ε4	23.3	54.3	6.5
ε4/ε4	0	5.7	0
ε2	3.3	2.9	0
ε3	85.0	64.3	96.8
ε4	11.7*	32.8**	3.2

*対照群と有意差なし，**FTDと有意差あり

対象としたFTDは30例で，診断はThe Lund and Manchester Groupsの診断基準(1994)[1]に基づいた。比較のためDAT 35例および対照として一般健常者31例に関しても，アポE遺伝子の多型性を調べた。

b. 方　法

症例の末梢血の白血球または剖検例では，凍結保存した脳組織よりDNAを抽出後，Wenhamら[2]やHixsonら[3]が過去に報告している方法に基づいてpolymerase chain reaction(PCR)法とrestriction fragment length polymorphism(RFLP)法を行い，アポEのgenotypeの解析を行った。3群のアレルの頻度はアレル数を計算することによって算出し，各群のε4アレルの頻度の差をχ^2検定を用いて解析した。

c. 結　果

表1を参照。ε4アレルの頻度はFTDに関しては7/60(11.7%)，対照群においては2/62(3.2%)，DATにおいては23/70(32.8%)であった。FTDにおけるε4アレルの頻度は，対照群よりやや高い傾向があったが，χ^2検定によるp値が0.0746と統計学的な有意差を認めなかった。FTDとDATとの比較では，ε4アレルの頻度はDATに高く，$p=0.0070$と有意差を認めた。

d. 考　察

今回の結果では，FTDの発症においてはε4アレルの有無は影響しないことが示唆される。FTDにおけるε4アレルの関与に関しては，関連しないというもの[4)5)]と関連するというもの[6)7)]がある。今回のわれわれの結果からは，日本においてはε4はFTDの危険因子ではないことが示唆される。

2. 前頭側頭型痴呆におけるプリオン蛋白遺伝子の異常の検討

1997年にNitriniら[8)]により，前頭側頭型の臨床症候を呈する家族性の痴呆において，プリオン蛋白遺伝子のコドン183番に変異を認め，新たなプリオン病と診断された家系が報告された。このことから，FTDと臨床診断されている症例群の中に，コドン183番の変異のみならず他のプリオン病が隠れていることは十分あり得ることと考えられ，検索の必要がある。

a. 対 象 と 方 法

対象としたFTDは33例である。DNAからPCR法によりプリオン蛋白遺伝子の増幅を行い，制限酵素を用いたRFLP法により，既知の遺伝子変異の有無に関して検索した。検索を行ったのはプリオン蛋白遺伝子に関してこれまで変異が知られているコドン102番，105番，117番，129番，145番，178番，180番，183番，200番，210番，217番，219番，232番に関してである。また，挿入・欠失変異の有無に関しても検索した。異常のみられた症例に関してはdirect sequencing法による確認も行った。

b. 結　果

病的な変異は1例においてコドン180番のバリンからイソロイシン(Val→Ile)への変異がみられた。他の32例のFTDにおいては，プリオン蛋白遺伝子に関して病的な変異は認めなかった。

コドン180番の変異がみられた症例は，50歳の時に活動性低下，感情易変性，無関心などで発症した。51歳で記憶障害を認め，当科を初診した。脳血流シンチグラフィーでは両側前頭葉を中心とした血流低下を認めた(図1)。痴呆は進行し，53歳の時，肺炎で死亡した。本例の家族歴に同様の疾患はない。

c. 考　察

コドン180番の変異によるプリオン病は1993年Kitamotoら[9)]により最初に報告された。この変異は，正常日本人においては認められないものである[10)]ため，本症例はコドン180番変異によるプリオン病と考えられる。この変異による症例

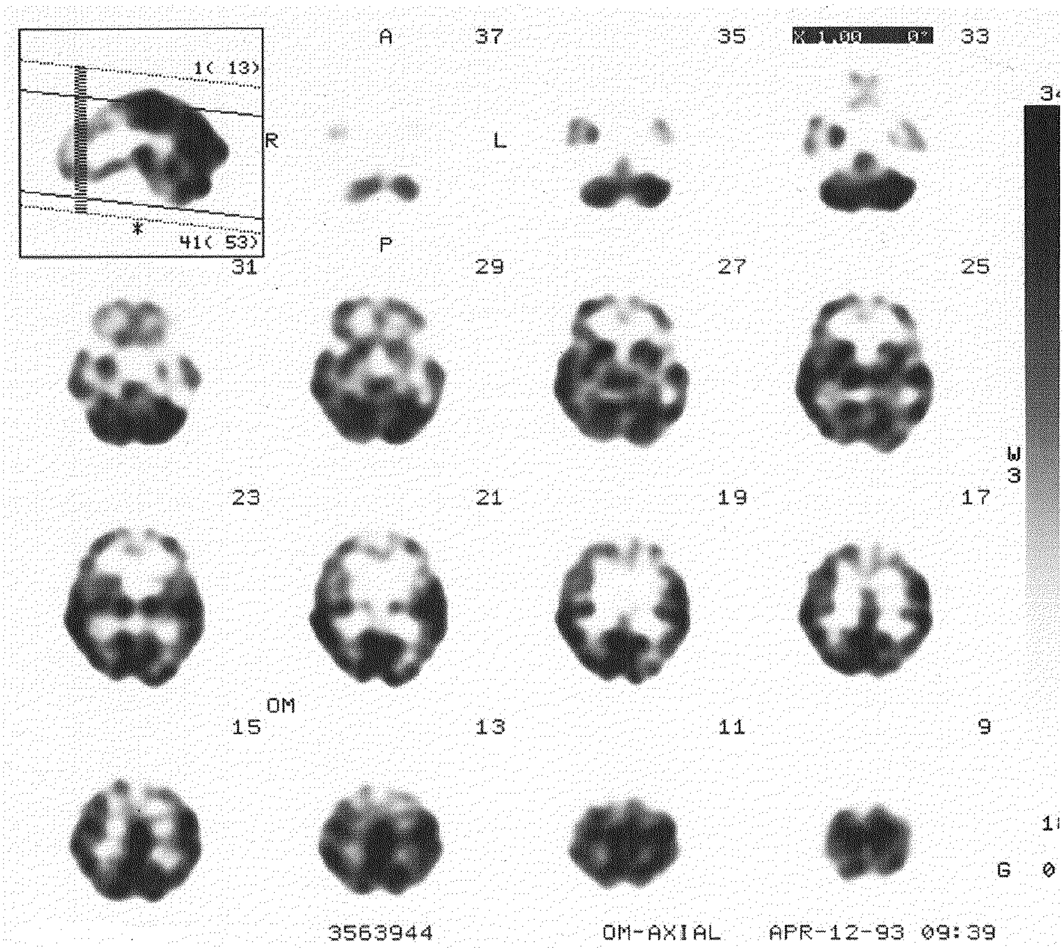


図1　コドン180番の変異が見られた症例の脳血流シンチグラフィー像
前頭葉を中心とした血流低下を認める．

が数例過去において報告されている[11)-15)]。これらの症例では，発症は比較的高年齢(66～85歳)で，臨床経過は1～2年であった。これらの症例に家族発症のあるものはなかった。われわれの症例は，PSDと家族性発症を欠くこととに関しては，過去に報告されたコドン180番変異症例と共通しているが，他の症例が老年期の発症であるのに対し初老期の発症であり，さらに約3年というCJDとしては比較的長い臨床経過をとった点が異なっている。そのため本例は臨床的にFTDと診断されていた。

今回われわれはコドン180番の変異も前頭側頭型の臨床症候を呈する可能性があることを見出した。コドン180番変異によるCJD症例に関しては今後臨床的特徴のさらなる報告が必要と考えられる。

プリオン症の臨床症状は多彩であり，一部の症例は前頭側頭型の臨床症状を呈する可能性がある。33例中1例の臨床的に診断されたFTDにおいてプリオン蛋白遺伝子の異常が見出されたことから，臨床的にFTDと診断されている症例の中には遺伝子異常によるプリオン病が含まれている可能性が示唆される。FTDの臨床症状を呈する患者においては，プリオン病も考慮に入れて診断に当たるべきであると考えられる。

3. 前頭側頭型痴呆におけるタウ蛋白遺伝子の異常の検討

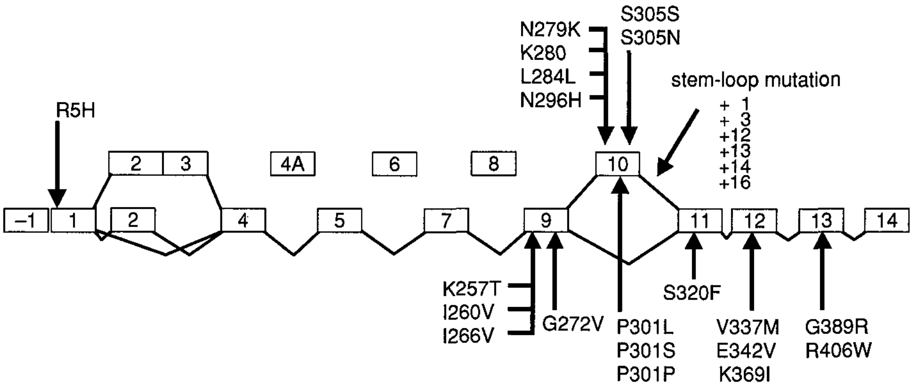


図２　タウ蛋白遺伝子の構造と報告されている変異部位

1998年パーキンソニズムを伴うFTDの家族例(FTDP-17)症例におけるタウ蛋白遺伝子変異が報告され，FTDの一部はタウ蛋白遺伝子の異常によることが明らかとなった[16)]。以後タウ蛋白遺伝子変異によるFTDが次々と報告され，現時点で26種類の変異がみつかっている[16)−39)]。図２に報告されたタウ蛋白遺伝子の変異を示す。これらのことからFTDにおけるタウ蛋白遺伝子の異常の有無は検索の必要がある。

a. 対象と方法

対象としたFTDは39例である。方法はDNA抽出後PCR法によりタウ蛋白遺伝子の増幅を行いdirect sequencing法を用いた。報告されたタウ蛋白遺伝子の異常の有無を検索した。さらにExon1, 9, 10, 11, 12, 13, IVS10(stem-loop mutation)領域における新たな変異の有無に関して検索を行った。

b. 結　果

検索した39例においては，いずれも報告されている変異を認めなかった。

c. 考　察

39例のFTDにおいてすでに報告されている26種類のタウ蛋白遺伝子の変異を認めず，また，検索した範囲でタウ蛋白遺伝子の異常を認めなかったことから，タウ蛋白遺伝子の異常により起こる前頭側頭型痴呆は，日本においては稀であることが推測される。今後はタウ蛋白遺伝子の他の部位の検索も必要と考えられる。

文　献

1) The Lund and Manchester Groups : Cinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57 : 416-418, 1994
2) Wenham PR, Price WH, Blundell G : Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. Lancet 337 : 1158-1159, 1991
3) Hixson JE, Vernier DT : Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. J Lipid Res 31 : 545-548, 1990
4) Pickering-Brown SM , Siddons M, Mann DMA, et al : Apolipoprotein E allelic frequencies in patients with lobar atrophy. Neurosci Lett 188 : 205-207, 1995
5) Riemenschneider M, Diehl J, Mueller U, et al : Apolipoprotein E polymorphism in German patients with frontotemporal degeneration. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72 : 639-641, 2002
6) Schneider JA, Gearing M, Robbins RS, et al : Apolipoprotein E genotype in diverse neurodegenerative disorders. Ann Neurol 38 : 131-135, 1995
7) Stevens M, van Duijin CM, de Knijff P, et al : Apolipoprotein E gene and sporadic frontal lobe dementia. Neurology 48 : 1526-1529, 1997
8) Nitrini R, Rosemberg S, Passos-Bueno MR, et al : Familial spongiform encephalopathy associated with a novel prion protein gene mutation.

Ann Neurol 42 : 138-146, 1997

9) Kitamoto T, Tateishi J : Human prion diseases with variant prion protein. Phil Trans R Soc Lond B343 : 391-398, 1994

10) Kitamoto T, Ohta M, Doh-ura K, et al : Novel missense variants of prion protein in creutzfeldt jacob disease or gerstmann-straussler syndrome. Biochem Biophys Res Commun 191 : 709-714, 1993

11) Ishida S, Sugino M, Koizumi N, et al : Serial MRI in early Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation of prion protein at codon 180. Neuroradiology 37 : 531-534, 1995

12) Kobayashi S, Ohuchi T, Maki T : A case of probable Creutzfeldt-Jacob disease with a point mutation of prion protein gene codon 180 and atypical MRI findings. Clin Neurol 37 : 671-674, 1997

13) Hitoshi S, Nagura H, Yamanouchi H, et al : Double mutations at codon 180 and codon 232 of the PRNP gene in an apparently sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Sci 120 : 208-212, 1993

14) Matsumura T, Kojima S, Kuroiwa Y, et al : An autopsy-verified case of Creutzfeldt Jacob disease with codon 129 polymorphism and codon 180 point mutation. Clin Neurol 35 : 282-285, 1995

15) Iwasaki Y, Sone M, Kato T, et al : Clinicopathological characteristics of Creutzfeldt-Jacob disease with a PrP V180I mutation and M129V polymorphism on different alleles. Clin Neurol 39 : 800-806, 1999

16) Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al : Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. Nature 393 (6686) : 702-705, 1998

17) Bugiani O, Murrell JR, Giaccone G, et al : Frontotemporal dementia and corticobasal degeneration in a family with a P301S mutation in tau. J Neuropathol Exp Neurol 58 (6) : 667-677, 1999

18) Clark LN, Poorkaj P, Wszolek Z, et al : Pathogenic implications of mutations in the tau gene in pallido-ponto- nigral degeneration and related neurodegenerative disorders linked to chromosome 17. Proc Natl Acad Sci USA 95 (22) : 13103-13107, 1998

19) D'Souza I, Poorkaj P, Hong M, et al : Missense and silent tau gene mutations cause frontotemporal dementia with parkinsonism-chromosome 17 type, by affecting multiple alternative RNA splicing regulatory elements. Proc Natl Acad Sci USA 96 (10) : 5598-5603, 1999

20) Hayashi S, Toyoshima Y, Hasegawa M, et al : Late-onset frontotemporal dementia with a novel exon 1 (Arg5His) tau gene mutation. Ann Neurol 51 (4) : 525-530, 2002

21) Heutink P : Untangling tau-related dementia. Hum Mol Genet 9 (6) : 979-986, 2000

22) Heutink P, Stevens M, Rizzu P, et al : Hereditary frontotemporal dementia is linked to chromosome 17q21-q22 : a genetic and clinicopathological study of three Dutch families. Ann Neurol 41 (2) : 150-159, 1997

23) Iijima M, Tabira T, Poorkaj P, et al : A distinct familial presenile dementia with a novel missense mutation in the tau gene. Neuroreport 10 (3) : 497-501, 1999

24) Iseki E, Matsumura T, Marui W, et al : Familial frontotemporal dementia and parkinsonism with a novel N296H mutation in exon 10 of the tau gene and a widespread tau accumulation in the glial cells. Acta Neuropathol (Berl) 102 (3) : 285-292, 2001

25) Lantos PL, Cairns NJ, Khan MN, et al : Neuropathologic variation in frontotemporal dementia due to the intronic tau 10 (+16) mutation. Neurology 58 (8) : 1169-1175, 2002

26) Lippa CF, Zhukareva V, Kawarai T, et al : Frontotemporal dementia with novel tau pathology and a Glu342Val tau mutation. Ann Neurol 48 (6) : 850-858, 2000

27) Miyamoto K, Kowalska A, Hasegawa M, et al : Familial frontotemporal dementia and parkinsonism with a novel mutation at an intron 10+

11-splice site in the tau gene. Ann Neurol 50(1) : 117-120, 2001

28) Morris HR, Perez-Tur J, Janssen JC, et al : Mutation in the tau exon 10 splice site region in familial frontotemporal dementia. Ann Neurol 45(2) : 270-271, 1999

29) Murrell JR, Spillantini MG, Zolo P, et al : Tau gene mutation G389R causes a tauopathy with abundant pick body-like inclusions and axonal deposits. J Neuropathol Exp Neurol 58(12) : 1207-1226, 1999

30) Neumann M, Schulz-Schaeffer W, Crowther RA, et al : Pick's disease associated with the novel Tau gene mutation K369I. Ann Neurol 50(4) : 503-513, 2001

31) Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, et al : Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. Ann Neurol 43(6) : 815-825, 1998

32) Rizzini C, Goedert M, Hodges JR, et al : Tau gene mutation K257T causes a tauopathy similar to Pick's disease. J Neuropathol Exp Neurol 59 (11) : 990-1001, 2000

33) Rosso SM, van Herpen E, Deelen W, et al : A novel tau mutation, S320F, causes a tauopathy with inclusions similar to those in Pick's disease. Ann Neurol 51(3) : 373-376, 2002

34) Spillantini MG, Yoshida H, Rizzini C, et al : A novel tau mutation (N296N) in familial dementia with swollen achromatic neurons and corticobasal inclusion bodies. Ann Neurol 48(6) : 939-943, 2000

35) Tolnay M, Grazia Spillantini M, Rizzini C, et al : A new case of frontotemporal dementia and parkinsonism resulting from an intron 10+3-splice site mutation in the tau gene: clinical and pathological features. Neuropathol Appl Neurobiol 26 (4) : 368-378, 2000

36) Varani L, Hasegawa M, Spillantini MG, et al : Structure of tau exon 10 splicing regulatory element RNA and destabilization by mutations of frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. Proc Natl Acad Sci USA 96(14) : 8229-8234, 1999

37) Yasuda M, Kawamata T, Komure O, et al : A mutation in the microtubule-associated protein tau in pallido-nigro- luysian degeneration. Neurology 53(4) : 864-868, 1999

38) Yasuda M, Takamatsu J, D'Souza I, et al : A novel mutation at position +12 in the intron following exon 10 of the tau gene in familial frontotemporal dementia (FTD-Kumamoto). Ann Neurol 47 (4) : 422-429, 2000

39) Zareparsi S, Wirdefeldt K, Burgess CE, et al : Exclusion of dominant mutations within the FTDP-17 locus on chromosome 17 for Parkinson's disease. Neurosci Lett 272(2) : 140-142, 1999

レビー小体型痴呆をめぐって

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

筆者らの1976年以降の一連の報告により国際的に知られるようになったびまん性レビー小体病(diffuse Lewy body disease : DLBD)は，最近レビー小体型痴呆(dementia with Lewy bodies : DLB)と総称されるようになった。DLBは，1996年のCDLBガイドラインの診断基準[1)]により臨床診断が可能になり，アルツハイマー型痴呆(ATD)，血管性痴呆(VD)とともに老年期の三大痴呆疾患として注目されている。DLBには種々の程度のアルツハイマー病変が混在する通常型(common form)とそれを伴わない純粋型(pure form)に区別され[2)3)]，臨床診断は必ずしも容易でなく，ATDやVDなどと誤診されることが少なくない。

2. DLBの臨床診断

表1にCDLBガイドラインの臨床診断基準[1)]を示す。典型例ではこの診断基準が適応できるが，実際にはDLBの臨床診断は容易でなく，より精密な診断基準が必要である。そのためには，詳細な臨床・病理学的検討を重ね，DLBの病型別の臨床診断基準の作成が必要である。表2に筆者らの最近の病型[4)]を示す。

一般に，通常型DLBは，初老期・老年期に発病し，進行性の皮質性痴呆を示す。初期にはしばしば具体性を帯びた幻視がみられ，被害妄想やうつ状態を示すこともある。しばしば意識清明下で認知機能に変動が認められる。そのうち筋固縮や寡動を主とするパーキンソン症状が加わるが，それが目立たない症例もある。他方，パーキンソン症状が先行し，パーキンソン病と

表1　DLBの臨床診断基準

1. 正常な社会的または職業的機能に障害をきたす程度の進行性認知機能障害の存在．初期には記憶障害が目立たないこともある．また，注意や前頭皮質機能や視空間機能の障害がとくに目立つこともある．
2. 次の特徴がある(probable DLBには二つが，possible DLBには一つが必要)
   (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)局所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

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

表2　DLBの病理学的類型

・びまん型*(通常型・純粋型)
・辺縁型(通常型・純粋型)
・大脳型(通常型・純粋型)
・脳幹型(通常型・純粋型)
・アルツハイマー型

*新皮質型(neocortical type)と同じだが，大脳型との関係で従来のびまん型の方が正しい用語であり，ここではこう呼ぶ.

診断され，その経過中に皮質性痴呆が加わる例もある。純粋型DLBは，40歳以下で発病することも初老期以降に発病することもある。若年発病例はパーキンソン症状で初発するのが普通で，後に皮質性痴呆を伴う。初老期以降の発病例では，通常型と同様に進行性痴呆が主体で，パーキンソン症状が加わることが多いが，パーキンソン症状が先行することもある。

画像は診断上参考になる。CTやMRIでびまん性脳萎縮がみられるが，ATDほど萎縮が強くなく，海馬領域の萎縮も強くなく，側脳室下角の拡大も軽いことが多い。SPECTやPETでは，脳血流量の低下が頭頂・後頭領域にみられ，ATDの場合よりもより後方にまで及び，後頭葉内側面にも目立つことが少なくない。

3．DLBの薬物治療

DLBでは，acetylcholine(Ach)の起始核であるMeynert基底核の変性がATDより強く，大脳皮質のAch濃度もATDより低く[4]，cholinesterase阻害薬がATDより効果的である。Tacrineが著効したというATD例が剖検によりDLBであることが明らかになったこともあり[5)6)]，cholinesterase阻害薬の効果がいくつか報告されている[7)-10)]。McKeithら[9)]は，認知障害にも精神症状にも効果的で，rivastigmineが抗精神病薬より合理的な選択薬であろうと述べている。Donepezilについても同様の報告がある。

DLBではしばしば抗精神病薬に過敏に反応し，症状が悪化するため，従来のD2受容体遮断作用の強い定型抗精神病薬の使用は慎重でなければならない。最近では錐体外路症状が出にくい非定型抗精神病薬が好んで使用されている。

4．DLBの基礎的研究

最近の話題はα-synucleinに関するものである。長い間，レビー小体の構成成分が不明であったが，α-synucleinがその主要構成成分であることが明らかになり，それに関して種々の研究が報告されているが，紙数の関係でここでは省略する。DLBでは家族例でもα-synucleinの遺伝子異常は認められていないこと，その遺伝子変異を組み込んだトランスジェニックマウス動物でヒト以外では見出されていないレビー小体の作成の可能性が出てきていることを特記しておく。

5．おわりに

現時点ではDLBの診断基準も治療法もまだ確立されていないが，治療面では，現時点ではcholinesterase阻害薬がその認知障害や精神症状の改善にもっとも推奨されるであろうが，系統的な検討が必要である。DLBは頻度の高い痴呆性疾患であり，今後のさらなる研究の発展が期待される。

文　献

1) Mckeith I, Garasko D, Kosaka K, et al : Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB). Neurology 47 : 1113-1124, 1996
2) Kosaka K : Diffuse Lewy body disease. Neuropathology 20 (Suppl) : 73-78, 2000
3) Kosaka K : Diffuse Lewy body disease in Japan. J Neurol 237 : 197-204, 1990
4) Perry EK, Haroutunian V, Davis KL, et al : Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. Neuroreport 5 : 747-749, 1994
5) Levy R, Eagger S, Griffiths M, et al : Lewy bodies and response to tacrine in Alzheimer's disease. Lancet 343 : 176, 1994
6) Wilcock GK, Scott MI : Tacrine for senile dementia of Alzheimer's or Lewy body type. Lancet 344 : 544, 1994
7) Lebert F, Pasquier F, Souliez L, et al : Tacrine

efficacy in Lewy body dementia. Int J Geriatr Psychiatry 13 : 516-519, 1998

8) Querfurth HW, Alam GJ, Geffroy MA, et al : Acetylcholinesterase inhibition in dementia with Lewy bodies : results of a prospective pilot trial. Dement Geriatr Cogn Disord 11 : 314-321, 2000

9) Mckeith I, Del Ser T, Spano P, et al : Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies : a randomized, double-blind, placebo-controlled international study. Lancet 356 : 2031-2036, 2000

10) Mckeith IG, Grace JB, Walker Z, et al : Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy bodies : preliminary findings from an open trial. Int Geriatr Psychiatry 15 : 387-392, 2000

老年期痴呆研究会

老年期痴呆研究会誌　Vol.14　2007

発行日　平成１９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　**慶應義塾大学医学部神経内科**

企　画
製　作　**日本ケミファ株式会社**

〒101-0032　東京都千代田区岩本町２丁目２番３号
TEL. 03-3863-1228　FAX. 03-3864-5798

（非売品）　制作協力／科学評論社