

アルツハイマー病は どのようにして発症するか



井原 康夫

東京大学大学院医学系研究科神経病理学教授

痴呆の出現率

東京都による痴呆性老人の調査が1981年、88年、96年とありました。その結果はどの年度もそれほど変わりがありません。痴呆老人は65歳以上の老人人口の約4%を占めます(図1)。この数字は、どこの先進諸国においても同様です(4~7%)。痴呆患者さんの出現率は、65歳以上75歳くらいまでは、100人につき数人ときわめて低いのですが、80歳以降では指数関数的に増大します。たとえば、80歳では100人に9人の割合ですが、85歳以上では100人に21人の割合になります。85歳

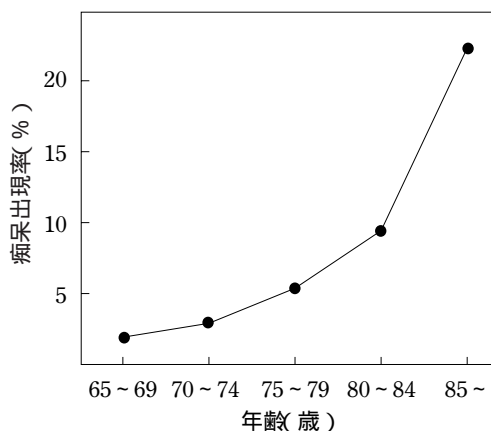


図1 痴呆出現率(東京都、1988)

というと、現在ではそれほど高齢者ではありません。私のところにくる喪中の通知では、私の関係にもよるでしょうが90歳以上の方が多くなっています。

この90歳代になると、100人に40人が痴呆で、さらに100歳代の老人になると100人に90人が痴呆です(図2)。このように、痴呆患者さんは80歳以降に急増します。現在の理解では、80歳以降に指数関数的に増大する痴呆の大多数はアルツハイマー病によるものと考えられています。

以上の事実から、アルツハイマー病はきわめて現代的な疾患であることがわかります。平均寿命が著しく短かった戦前にはアルツハイマー病は社会問題になりようがありませんし、また現在でもこのような状態にあるアフリカの一部諸国でも問題になっていません。逆をいうと、われわれは寿命の延長とひきかえにアルツハイマー病を背負ったともいえます。

このような加齢によるアルツハイマー病の著しい増加は、個体の寿命が神経細胞の寿命に近づいたから生じたと考えられます。とすると、治療薬の開発は、不老不死のニュアンスからして簡単ではないと予想されましたが、近年めざましい進歩がみられます。

このスピードで開発が進めば、われわれは遠くない将来に、真に有効な治療法を手中にすることができるかもしれません。

アルツハイマー病は、前世紀の初頭にドイツの精神医学者のアロイス・アルツハイマー(図3)が1907年の論文に初めて記載しました。

今から1世紀前の当時、痴呆患者というと梅毒によるものでした。そのなかから、アルツハイマーがアルツハイマー病を分離したのです。同時期に、クレペリンが早発性痴呆という疾患を分離しています。それが、現在でいう統合失調症です。

ちなみに、アルツハイマーはドイツのハウプトフリートホーフのお墓に眠っています。

アルツハイマー病の病理： 老人斑と神経原線維変化

アルツハイマー病に特徴的な所見として3つの病変があります。アルツハイマーが初めて記載した神経原線維変化と老人斑で、これらは見た目に明らかな陽性徴候です。もうひとつは陰性徴候で、必ずしも見た目には明らかではありませんが、先の陽性徴候の結果とし

指数関数的上昇の傾向はそのまま続く！このほとんどがアルツハイマー病

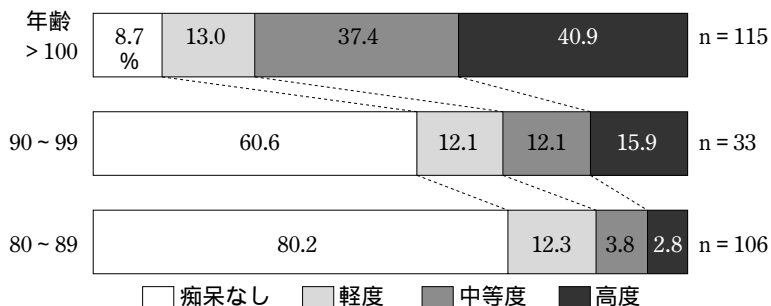


図2 超高齢者の知的レベル

て神経細胞がなくなること(神経細胞脱落)です。現在では、神経原線維変化はタウというタンパク質、老人斑はアミロイドタンパク質(A β)と呼ばれるタンパク質が凝集したものであることが明らかになっています。

図4は、アルツハイマー病患者さんの側頭葉皮質を銀染色で染めたものですが、その図でシミのように見えるのが老人斑で、神経細胞のなかに線維状構造物が蓄積しているものが神経原線維変化です。老人斑を電子顕微鏡で観察すると、A β が線維状の構造物を形成していることがわかります(図4の挿入図)。それが老人斑の本態です。このA β には40個のアミノ酸からなるA β 40と、42個のアミノ酸からなるA β 42があります。A β 42は、A β 40のカルボキシル末端(C末端)にイソロイシン(I)とアラニン(A)という2残基が付加したも



図3 アロイス・アルツハイマーと墓碑

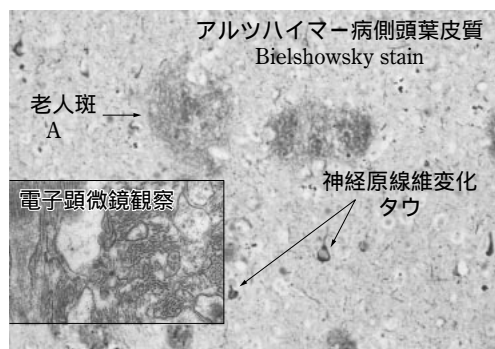


図4 アルツハイマー病側頭葉皮質の銀染色像老人斑と神経原線維変化。挿入部分は老人斑の電子顕微鏡観察(山口晴保による)

のです。

われわれの体を構成するどの細胞も、A 40とA 42を細胞外に分泌しており、なかでも神経細胞は多く分泌しています。分泌されるAのほとんどがA 40で、A 42は10%以下です。ところが、脳内には分泌量の少ないA 42が蓄積します。A 42は、2残基が余分についたため、きわめて凝集しやすいことが特徴です。

もうひとつの神経原線維変化は、神経細胞のなかに、とぐろを巻いたような線維状構造物が蓄積して樹状突起のほうに伸びているようにみえます(図5)。図5Aで糸屑のようにみえているものが、ニューロピルスレッド(糸くずの意味; タウが主成分)と名づけられていま

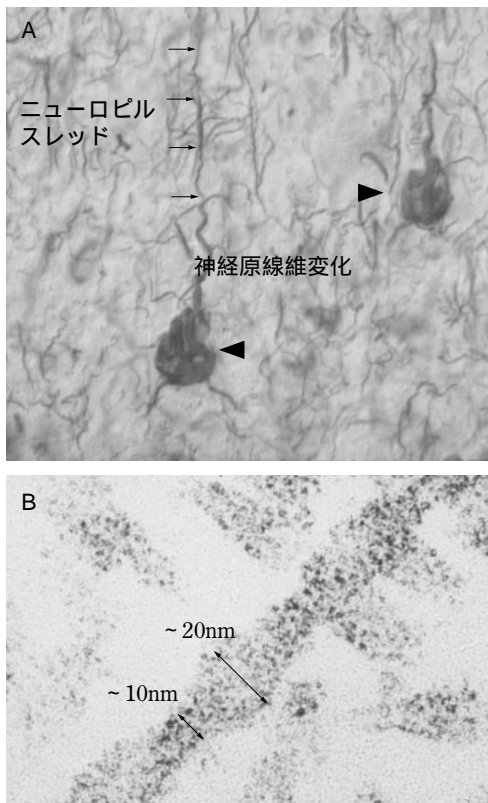


図5 アルツハイマー病側頭葉皮質の神経原線維変化とニューロピルスレッド(抗タウ染色)
A: 神経原線維変化(▶)とニューロピルスレッド(→: 抗タウ染色) B: PHFの電子顕微鏡観察(宮川太平による)

すが、その本質は神経原線維と同じもので、そのひとつひとつの単位は、paired helical filaments(PHF)と呼ばれる、80nmごとにくびれをもつきわめて特異な形態の線維です(図5B)。

タウは、正常では細胞中の微小管に結合している分子量約5万の細長いタンパク質です。このタウが微小管に結合して、微小管を安定化させています。タウのC末端側に微小管結合ドメインがあり、3か所で微小管に結合するタイプと、4か所で微小管に結合するタイプの2種類があります。

老人斑が先か、神経原線維変化が先か

今からもう15年以上前ですが、私が東京都老人総合研究所に在籍していたとき、多数の非痴呆老人脳の側頭葉新皮質を用いて、タウの蓄積とAの沈着を調べたことがあります。びっくりしたことに、多くの非痴呆老人でAがたくさん沈着していましたが、神経原線維を構成するタウは蓄積していませんでした(図6)。この結果は予想外でびっくりしました。それまでは、Aの沈着はアルツハイマー病に特異的であると思われていたためです。一般の非痴呆老人例で、なぜ、これだけ多くのAが沈着するのかがまったくわかりませんでした。

ちょうど同じころ、ダウン症に関する研究が発表されました。ダウン症は、第21番染色体が3つある、精神薄弱児の頻度としてもっとも多い疾患です。ダウン症の患者さんは、100%の確率でアルツハイマー病の病理をもつようになることが1960年代に知られていました。ですので、各年齢のダウン症患者さんを調べれば、Aとタウの時系列を追うことができるはずだと、英国のマンが考えて、実際に6歳から71歳までのダウン症患者さんの標本を集めて解析しました。その結果、Aは約30歳から沈着するのに対して、タウがコンスタントに蓄積するのは40歳ごろからでした。