

第185回北陸精神神経学会教育講演

アルツハイマー病の分子機構と早期診断

山 嶋 哲 盛

金沢大学大学院医学系研究科 脳情報病態学

はじめに

アルツハイマー病を1世紀以上も前に報告したドイツ人の精神科医アロイス・アルツハイマー博士は1864年の6月14日に中部ドイツにあるメイン川沿いの田舎町マルクトブライトで生まれた。私がこの原稿を書いている2014年6月14日は、奇しくも博士の生誕150周年の記念すべき日にあたる。

1906年にシュバルツバルトのチュービンゲンで開催された第37回南西ドイツ精神科学会において、アルツハイマー博士は5年前の11月26日に彼の前に現れた、51歳のアウグステ・デーテル (Auguste Deter) という、第1号患者の臨床経過と脳の病理所見について報告した。しかし、学会ではことさら注目を浴びず、座長が繰り返し催促したにもかかわらず、参会した精神科医からの質問は皆無であった。この講演は翌年の1907年に「大脳皮質の特異な疾患について」というタイトルで論文発表されたが、この論文も当時は全く注目されなかった。

アルツハイマーは学生時代に組織学教授のアルベルト・フォン・ケリカーの講義で顕微鏡の魅力にとりつかれ、ヴェルツブルグ解剖学研究所で組織切片の作製や染色など最新のノーハウすべてを直接叩き込まれ、顕微鏡観察には並々ならぬ愛着と自信を持っていた。彼は、顕微鏡技術を精神医学に取り込んだパイオニアの一人とも言える。彼が描いた組織図譜を一目みれば、いかに観察する

こと・描写すること・記録することに心血を注いでいたかがわかる。辛抱強く観察したものを緻密に描写し、真剣かつ几帳面な記録を欠かさなかった。精神病の病態を顕微鏡という当時の最新ツールで徹底的に解明することが、臨床精神医学の本道であるという、鉄のような信念を持っていた。

アルツハイマー病の概念は、1910年にクレペリンが出版した精神科のバイブル「臨床精神医学」の627頁に初めて記載された。フロイトの精神分析学を評価しない精神科の大御所が、「高度の細胞変性を伴った症例の特異な一群をアルツハイマーが記述した」と、「アルツハイマー病」を普通名詞として扱った。クレペリンは自分を補佐してくれる有能な後輩に最大限の敬意を払った。それにもかかわらず、アルツハイマー病はその後半世紀ものあいだ無名の病気であった。しかし、1960年頃から学会で「アルツハイマー病」という単語が徐々に使われ始めた。1967年にローザンヌで開催された「老年痴呆—臨床と治療的側面」というシンポジウムにおいては、「アルツハイマー痴呆」の名称が正式に提案された。そして、1980年代には「アルツハイマー病」の病名が正式に認知されるに至った。

第1例の報告から1世紀以上も経つにもかかわらず、アルツハイマー病の病因に関しては現在なお定説となるものは存在せず、早期診断法も確立されていない (図1)。対症療法的な薬剤は開発されたものの、本疾患に苦しむ患者は増える一方

で、この病気に関わる医療費は年ごとに暴騰し、世界的に喫緊の課題となっている。アルツハイマー病の特徴は年齢を重ねれば誰でも発症し得ることである。この事実に着目して、本疾患の全貌を明らかにするためには、分子レベルから脳解剖、画像診断および神経心理テストに至るまで広範な知識と経験とが必要である。本論文では、これらについて可及的分かり易く解説を試みた。

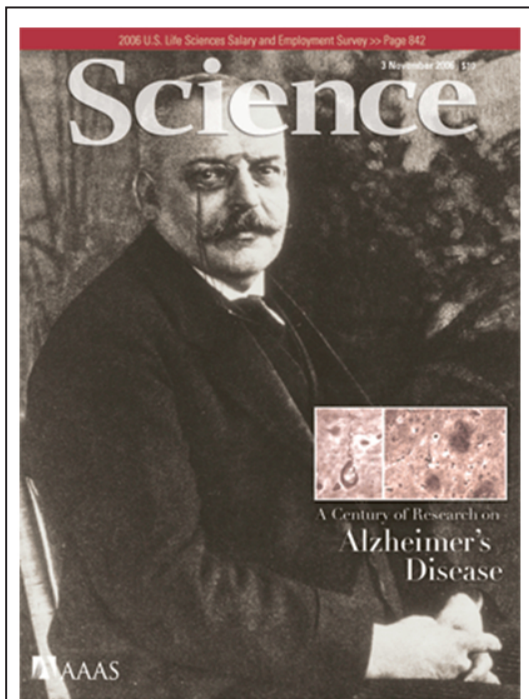


図1： 2006年の11月3日に、アルツハイマー博士の学会報告100周年を記念して発行されたScienceの314巻はアルツハイマー病研究の100年間を特集した。中程右手に見える組織写真は、左が神経原線維変化、右は老人斑を示し、21世紀に入ってもアルツハイマー博士の闘いは続いていることを暗に示す。

1) 神経細胞の特徴

脳は大喰らいの臓器である。成人でその重さは1300グラム程度。体重の2%余の重さしかないので、全身で使われるぶどう糖や酸素の約25%を消費する。単位重量当たりで計算すると、他の臓器の10倍以上のエネルギーを使っていること

になる。眼が覚めている時も寝ている時も脳は休むことを知らない。寝ている間もヒトは呼吸をしているし、心臓は拍動を続けているので、脳はその指令となる電気信号を四六時中送り続けたいといけない。

電気信号を送るために神経細胞の膜は荷電している。つまり、膜に静止電位があってこれが逆転した活動電位が軸索膜伝いに瞬時に伝播してゆくことで、情報が伝えられる。この静止膜電位を維持するために、細胞膜の内側と外側とでNaイオンやKイオンの勾配がある。これらのイオンの瞬時に生じる出入りによって、神経細胞膜は電気信号をはるか遠くにまで瞬時に送ることができる。ただし、このイオン勾配を元に戻すためにはエネルギーが必要である。ぶどう糖を酸化してできるアデノシン3リン酸(ATP)というエネルギーがあるからこそ、神経細胞は興奮しこれによって脳が働くことができる。

神経細胞の働き方を感覚的に理解するために、頭頂部にある大きさが0.1ミリ強のベツツの巨細胞という運動神経細胞が足を動かす場合を考えてみよう。自分で立ち上がろうと考えて足に力を入れる場合、運動領にある神経細胞から腰髄の中継神経細胞に電気信号が送られる。そこまでの距離はおよそ100センチ。つまり、100センチ=1000ミリであるから、神経細胞の胴体部分の大きさの1万倍もの長さの距離まで、髪の毛よりもずっと長い軸索(アクソン)を伝って電気情報が送られる。

0.1ミリの神経細胞の胴体部分を長さ300mの東京駅に喩えるとすると、神経突起の先端は $300\text{m} \times 10,000 = 3,000,000\text{m} = 3,000\text{Km}$ もの遠方に信号をリアルタイムで送っていることになる。東京駅を起点として3,000Km先というのはフィリピンのミンダナオ島あたりになってしまう。つまり、足を動かすという行為に関わる神経活動は、東京駅からフィリピンに携帯電話をかけているようなものである。高次脳機能にかかわる前脳基底部にあるマイネルト基底核の神経細胞も大脳皮質のあちこちにアセチルコリンニューロンを送っているため、上記と同様の理屈

例えば、東京駅から鹿児島や那覇にまで及ぶ遠距離をリアルタイムで情報送信していることになる。

神経細胞の模式図は成書では1頁で簡略化して記載されているが、このように異常に細長い神経細胞を1頁の枠内で正確に書くことは事実上不可能である。多くの模式図を見ると、軸索の一部には通常割愛マークがついていることに気付くであろう。軸索は書物の紙枠を大きく飛び出し、たとえば何Kmもの遠方にまでその末端が行って、はるかに離れた場所で次のニューロンの樹状突起との間にシナプスを作っていることを理解する必要がある。

2) デフォルトネットワーク

「デフォルト (default)」という単語が世間で良く使われるのは、「債務不履行」すなわち、借金をしたのにそれを返済しないということで、「何もしない・怠る・欠席する」というのが本来の意味である。

最近、脳科学の分野で default mode network (以下、「デフォルト・ネットワーク」と呼ぶ) という単語がよく使われるようになった。この概念は、一定のタスクを与えて脳のどの部分が活性化されているかを調べる functional MRI や、タスク時のぶどう糖の局所的集積を見る FDG-PET、あるいは局所脳血流を調べる SPECT 脳血流検査などで、ここ10年ほどのあいだにクローズアップされてきた、新しい概念である。これらの研究を行っている研究者は、検査時に同じような条件設定をしてきた。つまり、被験者が検査台上に横たわった時点で、次のような説明をする。

「この検査では、手を握って下さいとか、文章を憶え込んで下さいとか、絵を見てそれが何であるか答えて下さいなどのタスクをかけさせていただきます。それぞれのタスクによって脳のどの部分が興奮するかを調べるのが目的です。しかし、その本番検査の前に基準値となるようなデータを予め取るために、まず眼をつむって瞑想して頂きます。この時間帯は心静かに、好きなことを考えていて下さい。ただし、寝ないように気をつけ、覚醒し

た状態でいて下さい。」

被験者が瞑想している間は脳はほとんど働いていないので、対照(コントロール)の画像が撮れるはずだと、当初、ほとんどの研究者は予測していた。その時の画像を基準値(画像)として、タスクによって何らかの変動があれば、その差こそが特定の脳活動を説明し得るものに相違ないと考えていた。しかし、実際にデータを積み重ねてみると、fMRI も FDG-PET も SPECT も本質的に同様な基準画像を呈した。すなわち、眼をつむって、心静かに瞑想していると言っても、被験者はそれぞれがいろいろと考えをめぐらせている。こんな時にも、つまり、何もしていない「デフォルト」の時にも脳内の3ヶ所が完全に同期した活動を示していた。それは、頭頂葉の楔前部(けつぜんぶ: プレクネウス)と後部帯状回、前頭葉正中内側部、そして海馬を含む側頭葉内側部であった。この3者は互いに軸索のネットワークを張り巡らせ、おびただしい数のシナプスで連結し、互いに同期して活動していた。つまり、デフォルト・ネットワークを構成していた。

このデフォルト・ネットワークは脳が大事な活動に備えてスタンバイしている所で、実は脳の中で最も大事な役割をする部分であった。つまり、何らかのタスクがかかると、デフォルト・ネットワークの部分を中心に隣接脳も興奮し、まるでシーソーゲームのように電気信号のやり取りをする。やり取りしている間に電気信号を増幅しているらしい。

デフォルト・ネットワークは自己と他者、内界と外界、内部情報(経験)と外部情報、すなわち「内なる世界と外なる世界」との接点である。人間は過去の記憶を海馬周辺の側頭葉内側部に内部情報として蓄えている。たとえば、リンゴを何回か食べた幼児はその色と形と匂いと味とで、リンゴに関するイメージを側頭葉の大脳皮質にインプットしている。これは、長期記憶とも言えるし、経験とも言える。リンゴはおいしいので、また食べたいという記憶が残っている。そこに、ある時、眼前にレモンが初めて現れる。今度は少し小さめで、楕円形をしており、色は黄色い。まわりの大人が

食べているので、自分も食べようか、それともいつものようにリンゴにしようか迷っている。

この場合、乳児にとって経験済みの食べものであるリンゴの情報は側頭葉にインプットされている。そこに、頭頂葉の皮質連合野に新しい色と形と匂いのレモンと言う、外部からの新しい情報が入って来る。当然、この2つの情報は頭頂葉からの神経線維と側頭葉からの神経線維が出会う交叉点である後部帯状回でミックスされる。ここで、後部帯状回はいずれの情報を選ぶか、二者択一を迫られる。しかし、ここでは考えることが必要である。そこで、後部帯状回でドッキングした現在の情報（レモン）と過去の情報（リンゴ）とは前頭葉の正中内側部に送られ、ここでファイナルアンサーが出される。

「やはり、初めてのものは避けて、いつものリンゴにしよう」

このような決断と将来展望、外部情報の取捨選択がデフォルト・ネットワークの大事な仕事である。だから、デフォルト・ネットワークの核心部分、すなわち、楔前部や後部帯状回では、脳全体で使われるぶどう糖や酸素の3分の1もの量が消費されている。楔前部や後部帯状回から成る頭頂葉連合野は耳の後ろ5センチ、上5センチの部分にある。この部分は心臓から最も遠い所に位置し、water-shed areaと呼ばれる脳血流の行きにくい部位に相当する。脳血管に動脈硬化が始まると、本来最も血液を必要とする所なのに、頭頂葉には血のめぐりが十分に行き届かなくなってしまう。これによって、デフォルト・ネットワークの核心部分が機能不全をきたす。つまり、外部情報を上手に処理することができなくなる。これは、注意力低下・集中力低下、段取り仕事がかまく出来ない、2つのこと（外部情報）を同時にこなせないといった症状で現れる。

3) アミロイドβは主因ではない¹⁾

Pub-Medで見ると、アルツハイマー病に関する英語論文はこれまでになんと10万篇も発表されている。1つのテーマで1世紀以上にわたりこれほどの関連論文を出版させた例は古今東西を問

わず希有であろう。論文の大半は1960年以降のものであるので、ここ50年間は毎年2千篇もの論文が発表され、毎日5篇のアルツハイマー病関係の論文が出ていることになる。

アルツハイマー病の原因物質としてここ半世紀近くの間、疑われてきたのはアミロイドβという、40個ないし42個のアミノ酸から成る異常たんぱく質である。アミロイドβは1世紀以上前にアルツハイマーがアウグステ・デーテルの脳を顕微鏡で見て発見した老人斑の主成分である。

アルツハイマー病患者の脳にはこの異常蛋白がたくさん溜まっており、この異常蛋白が増えることにより神経細胞は死滅してゆくと信じられて来た。ただ、神経細胞の亡きながら老人斑というゴミと化すとも考えられ、どっちがニワトリでどっちが卵なのか、判然としなかった。しかし、このアミロイドβがアルツハイマー病の原因として疑われたのには明確な理由がある。それは、家族性アルツハイマー病という、遺伝性で40歳代の若さでこの病気が進行する患者の遺伝子異常を解析した結果、遺伝子異常の多くはアミロイドβを作りやすい体質と関係していることがわかったからである。この家族性アルツハイマー病はロンドンやスウェーデンに多発するが、実はアルツハイマー病全体の3%程度を占めるに過ぎない。しかし、家族性アルツハイマー病の原因を究明すれば、残り97%の原因不明の晩発性アルツハイマー病の原因も究明できるのではないかと考えられたため、従来たくさんの研究が行われ、おびただしい数の論文が発表されてきた。

しかし、最近ではアミロイドβ仮説の雲行きはすっかり怪しくなって来た。その理由はいくつかある。たとえば、ヒトで発見された遺伝子異常をマウスの脳に再現することができる。従来新しい遺伝子改変マウスができると、その成果はすぐにnatureやscienceなどの国際的な超一流科学雑誌に掲載され、世界中にセンセーションを起こして来た。しかし、ヒトの異常遺伝子を導入され、脳にアミロイドβをどんどん作り始めたマウスを解析すると、ヒトと違う様相を呈していた。まずアミロイドβはたくさん蓄積しているが、神経細胞

は死んではいない。したがって、ヒトの患者のように脳は萎縮することはなく、元の大きさを保っている。しかも、アミロイド β をいくら溜め込んでもほとんどのネズミはボケ知らずで、エサがある場所を記憶することができる。つまり、ヒトの遺伝子異常をネズミに再現することには成功しても、アルツハイマー病の病態そのものを作るには失敗したということになる。

第二の理由として、ピッツバーグ大学の研究者が10年ほど前に開発した、ヒト脳のアミロイド β を検知するPET検査法である。PIB-PETと呼ばれているが、この手法は当初、アルツハイマー病の確定診断や早期診断に役立つと評価され、世界中の最先端施設で行われるようになった。その結果、ある事実が明らかになった。つまり、進行したアルツハイマー病でアミロイド β の蓄積が顕著である症例はたしかにたくさん存在した。しかし、アミロイド β の蓄積が脳に著明にみられるのに、ボケもなく、さわやかな頭脳の持ち主で、人生を謳歌している高齢者もたくさんいることがわかった。つまり、アミロイド β が蓄積すれば、必ずアルツハイマー病になるとは限らないのである。

さらに、第三の決定的な理由がある。21世紀に入って世界の製薬メーカーは競うようにアミロイド β を中和する抗体やワクチンを作り出した。これらを用いて、米国を中心にいくつかの臨床試験が行われたが、そのすべてが惨憺たる結果に終わった。アルツハイマー病の症状が軽快するどころか、副作用だけが出て、製薬メーカーは新薬開発からの撤退を余儀なくされた。

先に、高次脳機能に関わる神経細胞は、東京駅から鹿児島や那覇まで情報をリアルタイムで送信するのに似ていると述べた。東京駅からこれらの遠隔地にまで及ぶ海底ケーブルは軸索という部分である。このような情報伝達を中継しているのは、実は軸索の中にある微小管というケーブルである。このケーブルにそって、東京駅から鹿児島や那覇にまでアセチルコリンやノルアドレナリン、グルタミン酸、セロトニンなどの神経伝達物質が送られている。そしてこれらの物質を放出したり

受け止めたりするレセプターやチャネルの構成蛋白質も移動している。

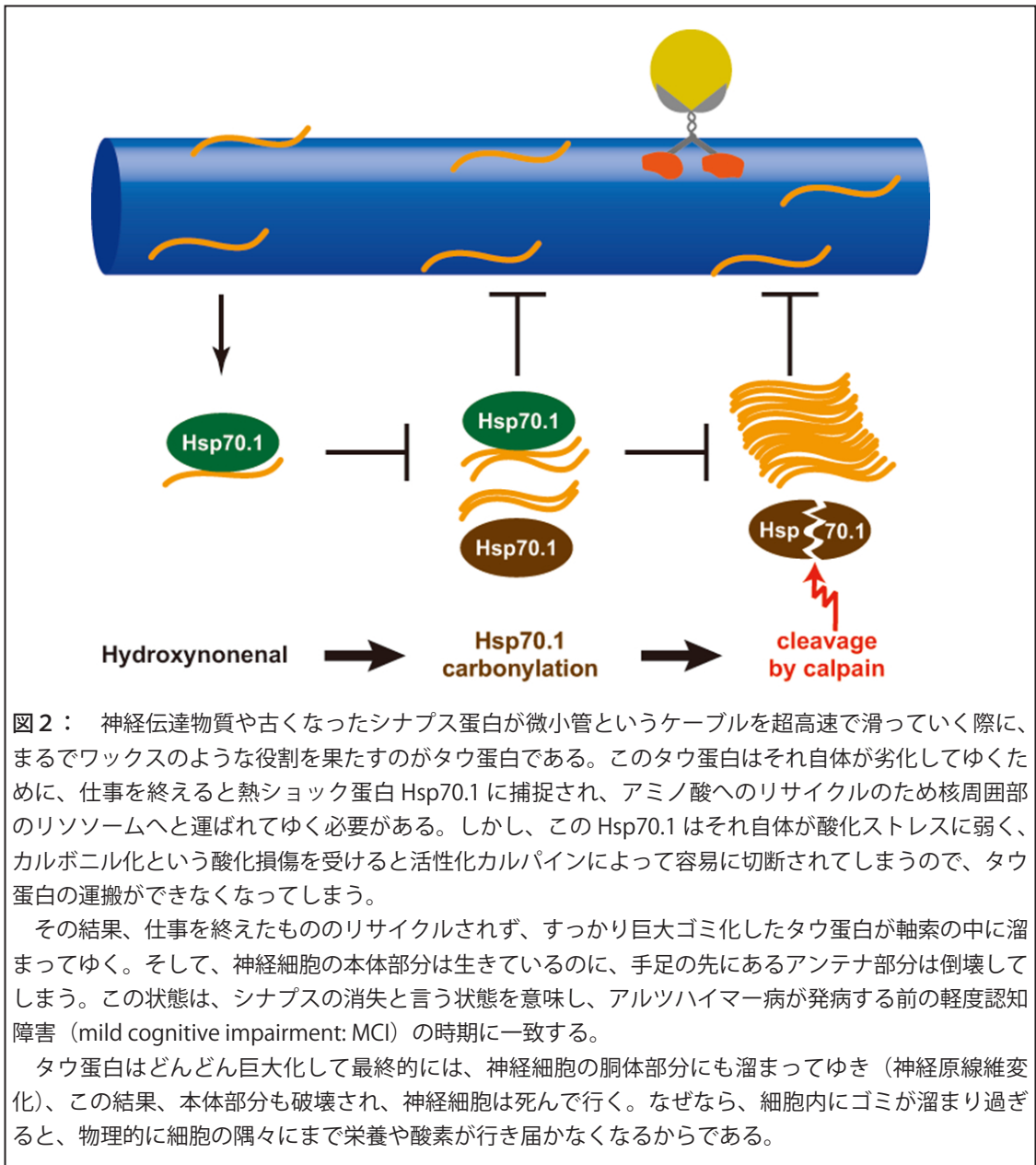
これらの、神経伝達物質やアンテナ蛋白質が微小管ケーブルを高速で滑っていくのに、まるでワックスのように大切な潤滑油的な役割を果たすのがタウ蛋白である。このタウ蛋白はそれ自体が劣化してゆくために、仕事を終えると熱ショック蛋白Hsp70.1によって、リサイクル工場である核周囲部のリソソームへと運ばれてゆく。これは、運び屋であるHsp70.1が正常であるという前提の話である。しかし、このHsp70.1はそれ自体が酸化ストレスに弱く、錆びてしまうと、タウ蛋白の運搬ができなくなってしまう(図2)。

この結果、何が起きるか？

仕事を終え、すっかり、巨大ゴミ化したタウ蛋白が微小管の中にどんどん溜まってゆく。これでは、最先端にあるシナプスへの物質補給は出来ないし、前線基地から東京駅にゴミを持ち帰ることもできなくなってしまう。その結果、神経細胞の本体部分(東京駅)は生きていのに、遠隔地にあるシナプスは脱落してしまう。この状態は、アルツハイマー病が発病する前の軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)の時期に一致する。

ゴミ化したタウ蛋白はどんどん巨大化して最終的には、神経細胞の胴体部分にも神経原線維として溜まってゆき、その結果、本体部分も破壊され神経細胞は死んで行く。なぜなら、細胞内にゴミが溜まり過ぎると、細胞の隅々にまで栄養や酸素が届かなくなるからである。

アミロイド β の研究は失速傾向にあるが、その反対にタウ蛋白の研究は右肩上がりに伸びている。なぜなら、タウ蛋白についても最近PETイメージングが進歩し、アルツハイマー病の進行度や重症度とタウ蛋白の蓄積度とが比例することがわかってきたからである。アミロイド β の蓄積→酸化ストレスの増加→Hsp70.1の酸化損傷→タウ蛋白の蓄積→シナプスの脱落→神経細胞死というロードマップで考えると、タウ蛋白の方はアルツハイマー病の直接的な原因であり、アミロイド β はむしろ、間接的な原因でしかないとも言える。



4) 「カルパインーカテプシン仮説」²⁾

百年近くもの寿命を持つ神経細胞はしょっちゅう入れ変わる全身の細胞とは全く異なる、独特の「部品リニューアル・システム」を持っている。部品交換を行っているのは、神経細胞にあるリソソームというリサイクル工場である。古くなって機能しなくなった蛋白質、せっかく作ったけど折

りたたみ損なった (misfolding) 蛋白質、酸化ストレスで傷ついてしまった蛋白質などは、リソソームに運ばれて来てアミノ酸という材料に分解されてしまう。そして、このアミノ酸を使って神経細胞は再び新しい蛋白質を作ってゆく。つまり、リソソームは細胞内にある胃袋のようなものであると思えば良い。このリソソームの内腔は蛋白質

をアミノ酸へと分解するために pH が 4.5 という強い酸性状態にある。つまり、塩酸が中に入っているような環境なので、役に立たなくなった蛋白質はどんどん分解されてゆく。しかし、リソソームを囲む細胞膜自体が破裂すると周囲に大惨事をもたらすので、この膜だけは頑丈にできている。

リソソーム膜を頑丈にしているのは、お肌を守る化粧品の成分にも入っているセラミドである。このセラミドを作る原材料となるのが、リソソーム膜に含まれているスフィンゴミエリンという脂質に他ならない。そして、それを作らせるのは後で述べる、「熱ショック蛋白質」という仕掛人である。この仕掛人が無傷でなければ、リソソームはそのリニューアル機能を果たせない。

神経細胞にぶどう糖や酸素が行かなくなると、神経細胞はもがき苦しんで、カルシウムイオンの細胞内濃度が過度に上昇する。このカルシウムイオンがカルパインというタンパク分解酵素を異常に活性化させる。そして、この活性化カルパインは、リソソーム膜を間接的に強くしている Hsp70 を一刀両断してしまうので、リソソーム

膜は脆弱になり終には破れてしまう。その結果、カテプシンという、強力な蛋白分解酵素が細胞質内に漏れ出て、細胞の生存に必須の細胞内小器官や細胞骨格が破壊されるため、神経細胞は死んで行く。これが、私が 1998 年に提唱した「カルパインーカテプシン仮説」である。その後、プロテオミクス的手法を用いた三重大大学の及川グループとの共同研究によって、カルパインとカテプシンとの間をつなぐのが、熱ショック蛋白 70 (Heat shock protein 70: Hsp70) であることがわかった (図 3)。

蛋白質は 60 度の温度で変性してしまう。ヒトのからだはたとえば入浴ができないほどの 45 度以上の高温に曝されると、細胞内の蛋白質の変性を防禦するために、Hsp70 という、分子量 7 万のシャペロン蛋白を産生し、生体を熱ストレスから防禦しようとする。シャペロンというのは、中世のヨーロッパで社交界にデビューしようとする、一人では何にもできない貴族のお嬢様の洋服の着付けやお化粧、その他もろもろのお世話をした中年女性の使用人のこと。したがって、Hsp70

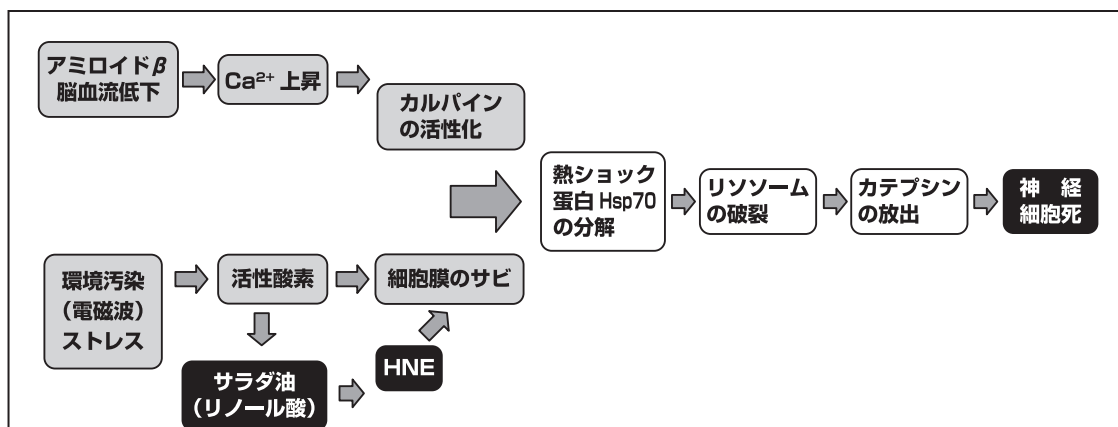


図 3 : カルパインーカテプシン仮説: カルパインは加齢と共に生じる脳動脈硬化によって脳血流が次第に減少することによって、軽度ではあるが年単位で確実に活性化される。と同時に、環境や病気に伴って体内で発生する活性酸素によって体内のリノール酸が酸化ストレスを受けると、ヒドロキシノネナール (HNE) が発生する。この HNE は、細胞内、ことにリソソーム膜において Hsp70 にカルボニル化という酸化損傷を与える。この酸化損傷を受けた Hsp70 はカルパインによる限定分解を受けやすくなるため Hsp70 の機能不全が生じ、これによりリソソームへの蛋白質の運搬が滞り、異常タウ蛋白が蓄積する。さらに、リソソーム膜の安定化作用を持つ Hsp70 の減少によってリソソーム膜自体が脆くなって破裂し、カテプシン酵素が漏出する。これは、細胞本体の破壊、すなわち神経細胞死を意味する。

には分子シャペロンというニックネームがついている。つまり、Hsp70は、いろんな蛋白質の誕生・成熟・輸送・分解などの面倒をかがいしく見ている世話役である。

この蛋白質は半世紀前にショウジョウバエの幼虫（つまり、うじ虫）において発見された。イタリアの遺伝学研究所で働いていたフェルシオ・リトッサ博士は、いつも25度の孵卵器で幼虫を飼育していたのに、ある日、同僚が孵卵器の温度設定を勝手に30度に変えてしまった。すると、30度という非生理的な熱のストレスによって幼虫の唾液腺染色体の一部に変化が起きていて、ある蛋白質を作る遺伝子が特異的に増えていた。これがきっかけとなり、12年後にこの遺伝子が作る蛋白質が同定され、熱ショック蛋白と命名された。最初の発見から今日に至るまでに5万篇以上もの関連論文が発表されていることをみても、この発見がいかにインパクトのあるものであったかがわかる。

ハエで全く偶然に見つかった新規の蛋白質であるが、その後、大腸菌からヒトまで多くの生物がこの蛋白質を持っていることがわかってきた。つまり、生物に高熱だけでなく、低酸素、炎症、毒物、アルコール、重金属などいろんな酸化ストレスを与えると、Heat Shock Factor 1 (HSF1)という転写因子が活性化されて、この蛋白質が増えてくる。しかも、大腸菌とヒトの熱ショック蛋白のアミノ酸配列はなんと40%も同じである。つまり、この蛋白質は生物にとって根本的な働きをしているので、進化の過程でも生き残ってきたと思われる。

ヒトは4万個程度の蛋白質を持っていると言われている。蛋白質は20種類のアミノ酸がデリケートにつながったヒモのような状態で作られるが、Hsp70はきちんと働けるようにこのヒモを整然と折りたたみ、本来その蛋白質が働くべき場所へとエスコートする。しかし、細胞にストレスがかかって蛋白質のヒモがもつれたり切れたりして立体構造が乱れると、Hsp70は壊れかけた蛋白質を素早くリソソームに持って行き、アミノ酸への分解を促進する。自分が手塩をかけて育てた

ものでも駄目な場合、さっさと見切りをつけてしまう。

駄目な蛋白質を溜め込んでしまうと、変性した蛋白質は凝集して細胞に負担がかかり、これが原因で細胞はやがて死んでしまう。したがって、この見切りの良さが細胞を生存させるために必須の条件である。アミロイドβという蛋白質が凝集して老人斑という脳のシミとなり、異常なタウ蛋白質が細胞内にたまって、神経細胞をじっくりと真綿で首を絞めるように殺してゆくのがアルツハイマー病という病気である。

すると、「アルツハイマー病の脳ではHsp70がうまく働いていないんじゃないの？」という素朴な疑問が浮かぶが、まさにその通りである。

Hsp70には蛋白質のお世話をする以外にも大事な働きがある。それは、リソソームという細胞の胃袋の壁を守ることである。口から入った食べ物を消化するために、胃液には塩酸やペプシンという強力な消化酵素が含まれている。酸性度は微妙に調節されているが、胃液の過剰分泌で必要以上に強い酸性になると胃の壁はけずられ、胃潰瘍となってしまう。このような事態を避けるため、胃壁の表面にある粘膜上皮細胞は粘液を分泌し、この粘液が胃液によって胃壁そのものが消化されないように守っている。胃穿孔は胃潰瘍が破れてしまった状態であるが、こうなると胃液は腹腔内に漏れて腹膜炎をおこす。

リソソームも変性した蛋白質を分解（つまり、消化と同じです）する所なのでpHが4.5という強い酸性の環境にある。胃のように粘液はないが、当然、何らかの工夫をすることでリソソームの壁となる細胞膜を守る必要がある。実は、この役目を果たすのはセラミドで、この物質はリソソーム内に取込まれたHsp70が酸性スフィンゴミエリナーゼという酵素を活性化することで作られている。つまり、Hsp70がこの役目を果たしてくれなくなると、リソソームはセラミドの減少により膜がもろくなるので破裂して、強力な蛋白分解酵素であるカテプシンを細胞内にばらまかれてしまう。つまり、胃穿孔と同じことが神経細胞内でも起きる。

5) 原因物質はヒドロキシノネナール!³⁾

Hsp70に着目することで、ここ1世紀以上もの間、おびただしい数の研究者がチャレンジして夢破れた、アルツハイマー病のミステリーが解明されつつある。ここで、なぜ、アルツハイマー脳でHsp70が一刀両断されやすいのか、その理由も明確にしなければならない。正常人の脳でも、おそらく多かれ少なかれ、Hsp70はカルパインによって切られているはずである。しかし、アルツハイマー脳ではそれが顕著である。その理由は、酸化ストレスに過剰に曝されたヒトでは、Hsp70が「カルボニル化」という特殊な酸化損傷を受けるからである。Hsp70は、カルボニル化された途端に、まるで、鎧兜を脱ぎ捨てたようにカルパインによってあっさり一刀両断されてしまう⁴⁾。

では、この「カルボニル化」という特殊な酸化ストレスをもたらず真犯人は誰か?ということになる。それは、「ヒドロキシノネナール(正式名称は、4-ヒドロキシ2-ノネナール)」である。野菜の成分であるリノール酸が加熱や電磁波などの酸化ストレスによって産生する毒物で、9つの炭素と1個の水酸基と1個のアルデヒド基を持っている。このアルデヒド基がまるでドミノ倒しのように、細胞膜のリン脂質を次々と酸化し、さらに多くの「ヒドロキシノネナール」を作ってゆく。

これこそ、アルツハイマー病の真犯人である。

ヒドロキシノネナールのうち、「ヒドロキシ」の意味はアルデヒド基側の末端から4番目にある炭素(C:カーボン)に水酸基(-OH)が付いているという意味で、「ノネ」はギリシャ語で数字の「9」を意味する。つまり、ヒドロキシノネナールには炭素が9つ含まれていることを意味している。最後の「ナール」は、「アルデヒド」と同じ意味で、アルデヒド基を持っていることを示す。

ヒドロキシノネナールは、コーン油や大豆油、紅花油などに多量に含まれているリノール酸を加熱することで出来る有害物質であることは、米国ミネソタ大学のサーリ・ツアラニーらが2005年に米国油脂化学会で発表し、その前後にはいくつもの論文を発表している。ツアラニーらはヒドロキシノネナールはサラダ油を加熱することででき

る毒性が高い物質で、これによって心疾患や脳卒中、パーキンソン病、アルツハイマー病、肝臓疾患そしてガンなどが引き起こされる可能性があることを指摘した⁵⁾。

脳の中で「ヒドロキシノネナール」が発生しないようにすれば、Hsp70は過度にカルボニル化されないで、異常蛋白は蓄積しないし、神経細胞も死なずに済む。つまり、加熱処理で作られたサラダ油やサラダ油を使った加工食品を食べなければ、体内で「ヒドロキシノネナール」が産生するのを極力抑えることができる。しかし、たとえ、サラダ油を避けることで「ヒドロキシノネナール」の体内産生が少なくなったとしても、カルパインが暴れまくる状況では、非カルボニル化状態のHsp70ですら一刀両断されてしまう。

アルツハイマー病は、慢性関節リウマチを患い、長年月にわたり、インドメサシンなどの抗炎症作用のある鎮痛薬を服用しているヒトには少ない。これは、ある種の消炎鎮痛剤にカルパインを阻害する効果があるためであると推定される。つまり、カルパインの刀をおとなしく鞘に納めてしまう働きがある。さらに、アルツハイマー病は動脈硬化になりやすい遺伝子型のアポE4の患者に多く、アポE2の遺伝子型を持つヒトには極端に発症が少ないことが知られている。これは、アポE2蛋白はアポE4蛋白に比べて「ヒドロキシノネナール」の処理能力がはるかに高いからである。

6) 早期診断のコツ

アルツハイマー病を早期発見するのは患者自身や家族、および職場の同僚であって、決して医者ではない。したがって、まず、これらの当事者に「もしかして?」と、疑いを持たせることが早期診断の第一歩である。留意しなければならないのは昔のことを覚えているか、否か?ではなく、新しいことを覚えられるか?、最近のことを覚えているかどうか?である。

具体的な例を上げてみよう。

- (1) ビジネスマンなら、今週のスケジュールをそらんじることができなくなった。
- (2) あるいは、上司の指示を仔細に覚えてい

- ない。会議や交渉の内容を正確に覚えていないので、レポートが書けない。
- (3) 教師であるのに新入学生の名前をさっぱり覚えられなくなった。
- (4) 週末に見た映画や最近読んだ小説の内容を周囲の人にうまく解説できない。
- (5) かかって来た電話の内容を正確に覚えていて、同僚や家族に正確に伝えられない。
- (6) 最近、ものを置いた場所を異常に忘れやすい。たとえば、一つのを手にもって別のものを取りに行くと、先に持っていたものを置いてきてしまう。
- (7) 一つの用事(仕事)をしている時にもう一つの用事(仕事)が入ると、先の用事(仕事)をすっかり忘れてしまう。
- (8) 自分の知識や経験に基づいて、新しい仕事や課題を段取り良くてきぱきとさばいてゆくことが極端に遅くなった。
- (9) 昔のことを思い出したり、昨日のことを思い出したりする記憶力には自信があるが、来週の何曜日の何時にどこそこで待ち合わせをしようという、近未来の約束事を頻繁に忘れて、約束をよくすっぽかすようになった。

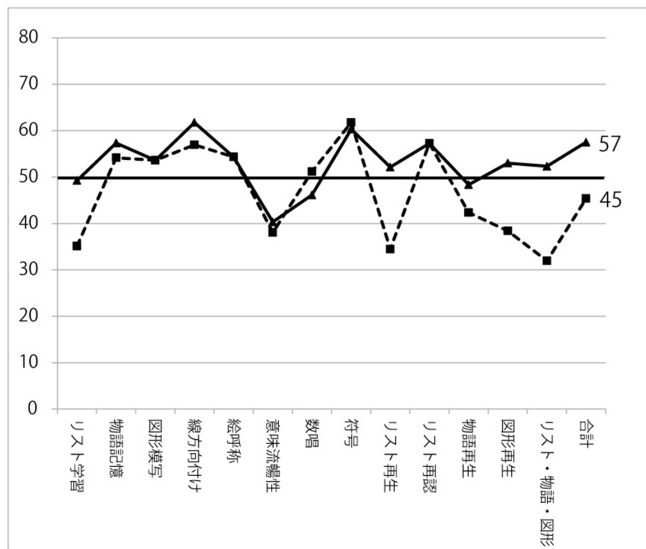


図4： 50歳代男性、会社社長。4年前のRBANSの成績は、図の実線で示す。野菜の名前を1分間でできるだけ多く上げる「意味流暢性」の項目のみ、正常下限（40点）の成績であったが、他の項目は50歳代の平均値である50点以上の成績であった。しかも、総合点は57点でむしろ、正常者の平均得点をかなり上回る高得点を示した。しかし、4年後には「判断力や集中力には問題はないが、この頃、記憶力が少し落ちてきたような気がする。たとえば、お得意先の方の名前を覚えにくく、しかも、一旦覚えた後も忘れやすい傾向がある」と自覚し、再来院した。

念のため、4年前とは別バージョンの問題を使ったRBANSを行った。その結果は図に点線で示す。違った課題を使用しているにもかかわらず「図形模写」や「絵呼称」「意味流暢性」「符号」「リスト再認」などは前回とほぼ同じ成績であり、折れ線グラフのパターンも基本的に似ていることより、同一人物であることがわかる。しかし、関連性のない10個の単語を覚える「リスト学習」とそれを思い出す「リスト再生」および、一度書き覚えた図形を思い出す「図形再生」の成績は明らかに低下していた。つまり、主訴と一致し、記憶力は間違いなく4年間で低下していることがわかった。総合点も45点でまだ正常値ではあるものの、4年前の57点から見ると一挙に12点も低下している。

以上で疑いのある患者を自主的に外来受診させるようにする。まず、行うのは「簡便であるが、感度が高い神経心理テスト」である。HDS-RやMMSEでは完成した病気は診断できても、早期診断はできない。これらのテストでは、アルツハイマー病の早期症状である近時記憶障害や注意力／集中力の低下を正確に評価できないからである。極端な場合、HDS-RやMMSEの成績は満点であるのに、実は画像上は典型的な早期アルツハイマー病であることも決して稀ではない。私は30分ほどで検査可能なアーバンス神経心理テスト(RBANS)という神経心理テスト⁶⁾を用いて、午前中の外来時間中に3～4人の検査をしている。すなわち、即時記憶、図形・立体を把握する能力、言語能力、集中(注意)力、短期(遅延)記憶力の5つの高次脳機能を評価できるこのテストは、簡単すぎず、難しすぎず、患者を過度に疲れさせることがない。ちょっと、オーバーに言うと、まるで指紋を見るように、一人一人の高次脳機能が折れ線グラフやペンタゴン形のチャートとなって出て来る(図4)。WMS-Rのように時間がかからないので、スクリーニング法としては最適の検査バッテリーである。

20歳代から70歳代までの6世代の正常者約2千人の基礎データを基に独自に開発したソフトにより、それぞれの患者さんの成績が5つの項目別に10分程度で評価できる。つまり、正常人の成績と比べてどのように位置づけられるかという相対評価を行う。平均点は50点で、多くの方は40点(-1SD)から60点(+1SD)の成績である。アルツハイマー病の方は初期であっても30点(-2SD)前後、進行していると5点以下しか取れない。微妙なのは、30点台の人で、この人たちの中に早期のアルツハイマー患者が隠れているので、WMS-Rを追加し画像検査も行う。

アルツハイマー病を早期発見するには、感度の高い「神経心理テスト」に加え、「MRI」による正確な形態画像診断と「PET」による機能画像診断という追加検査が不可欠である。MRIとPETを読影する上で大切なのは、正確な脳解剖の知識で、ことに海馬や前楔部、後部帯状回などの位置

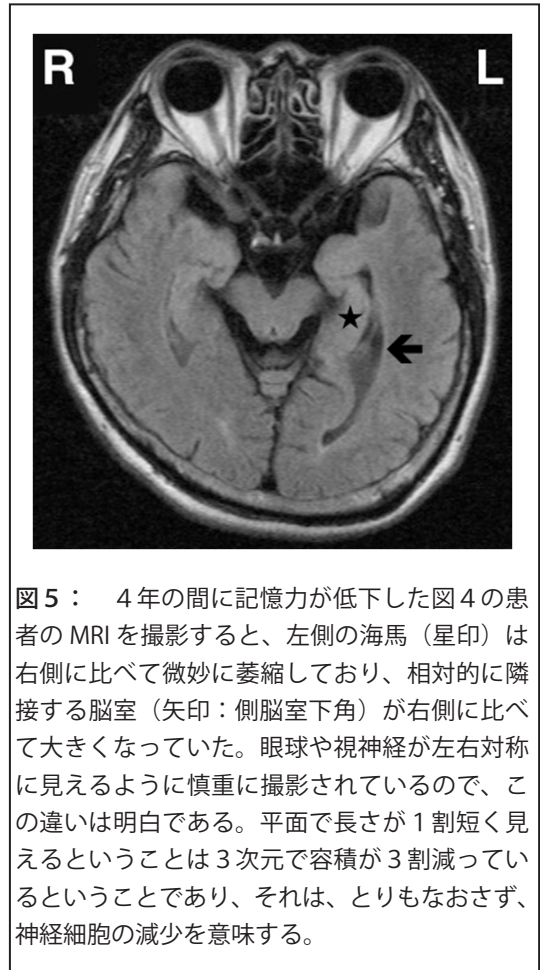


図5：4年の間に記憶力が低下した図4の患者のMRIを撮影すると、左側の海馬(星印)は右側に比べて微妙に萎縮しており、相対的に隣接する脳室(矢印：側脳室下角)が右側に比べて大きくなっていて。眼球や視神経が左右対称に見えるように慎重に撮影されているので、この違いは明白である。平面で長さが1割短く見えるということは3次元で容積が3割減っているということであり、それは、とりもなおさず、神経細胞の減少を意味する。

と形、大きさを正確に把握できなければならない。

MRIで海馬には萎縮はないか？海馬に隣接している側脳室下角の拡大はないか？(図5)

あるとすれば、どの程度か？仮に海馬が正常であったとしても、外部情報の入力に関与する頭頂葉連合野の楔前部の萎縮はないか？これを早期に見つけるためには帯状溝という脳の隙間の微妙な開き具合に注目しなければならない。(図6)

この「微妙なMRI診断」は脳解剖の経験が豊富で、脳解剖に習熟しないとなかなかできない。本物の脳を見たことがない医師には形や大きさの異常がイメージできないので、できるだけ多くの画像を見て経験を重ねる必要がある。RBANSのスコアが低いほど、海馬の容積は少ないのが一般的であるが、病気の早期には海馬の萎縮がなくて

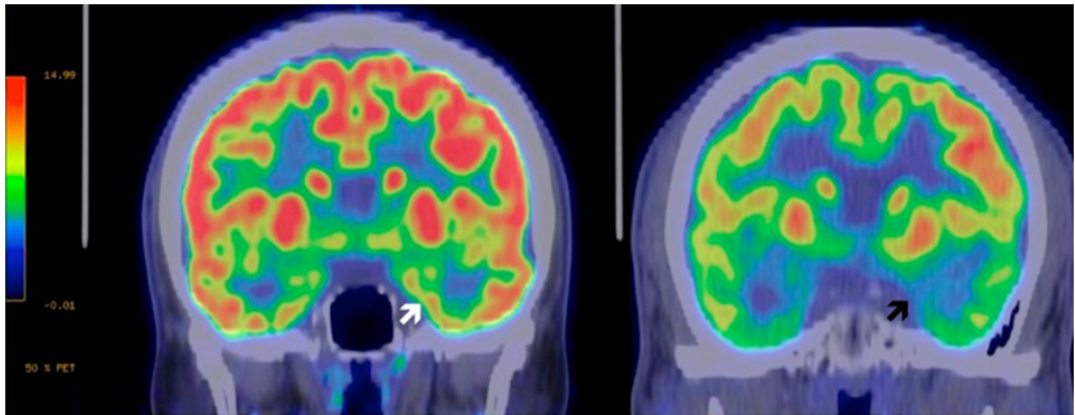
もスコアが悪い場合があるので、次のPET検査が必要となってくる。つまり、海馬の神経細胞が死んだとしても、それが一定の数を超え、神経線維の束が細くなるまでの半年間から1年間ぐらいの間は、海馬はそれほど萎縮しないからである。この時期に海馬の異常を発見できるのは、PETしかない。

PETは施設により、機器により、使用薬剤の種類と量、それに使用するソフトにより多種多彩な画像が得られるが、読影上のポイントは2つある。一つは海馬を含め、側頭葉の内側部にぶどう糖代謝の低下があるかないか？である(図7)。ただし、側頭葉の内側部は元来、ぶどう糖代謝が低い部分であるので、低下していると評価するには十分慎重でなければならない。

その点、脳の中でも頭頂葉の楔前部(すなわち、第7野と第31野)は元来、ぶどう糖代謝がもと



図6： 53歳男性、職業は専門学校の講師。記憶力は正常であるが、集中力の低下や段取り仕事が出来なくなってきたことを訴えた。外部情報ことに視覚系の入力に関与する頭頂葉の楔前部(第7野と第31野)の萎縮に注意すると、局所的にわずかながら萎縮している(図の赤丸)ことがわかる。



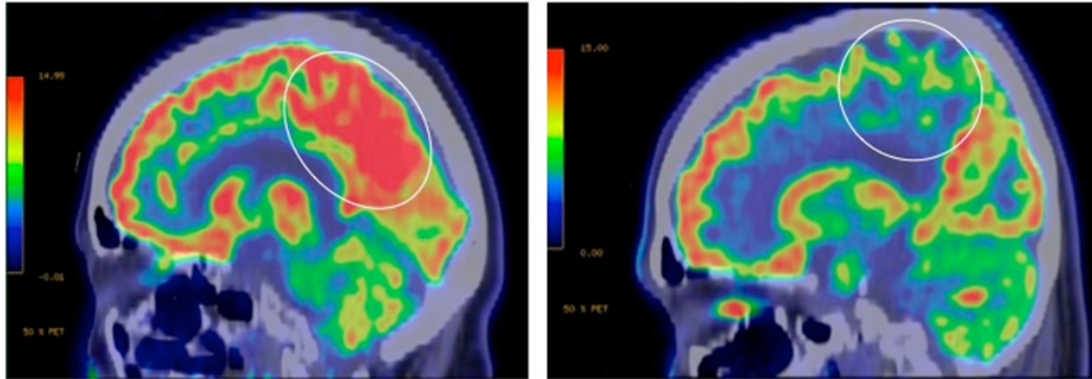
正常な30代女性

早期アルツハイマー病
が疑われる50代男性

図7： FDG-PETではぶどう糖の消費量は赤い部分が最大で、黄色、緑色、青色の順で続く。比較のための30代の女性では大脳の表面が真っ赤で、ぶどう糖がたくさん大脳皮質に行っていることがわかる。真ん中下方の黒い四角は咽頭を示す。その両脇にある海馬も薄く、細い赤色(白矢印)にみえる。海馬は安静時(つまり、PETの検査時)には発火が少ない所なので赤色の帯は大脳表面の皮質と比べると薄い、これが正常である。

しかし、図4の患者では大脳表面の赤味は全体的に薄く、ことに左側の側頭葉の大脳皮質の低下が顕著である。海馬には全く赤味がなく、全体的に緑色(黒矢印)で、図5のMRI所見に一致して微妙な左右差がみられる。30代女性との差異は歴然としている。これは、本患者の海馬にある神経細胞の数が減少しているために、消費されるぶどう糖の量が少なくなっていることを意味している。

FDG-PET



正常者

早期アルツハイマー病

図8： 正常者（左）では頭頂葉の楔前部（白丸）にぶどう糖の取り込みが最も多くみられる。しかし、注意力低下で発症した図6の患者においては楔前部（白丸）におけるぶどう糖の取り込みは異常に少ない。すなわち、この部分のシナプスが脱落していることが推定される。これは、アルツハイマー病の早期にみられる特徴の一つである。

もと非常に高い部分であるので、低下していることを発見しやすい（図8）。楔前部は、ヒトの「ここ」が宿る脳の核心部分で、この部分には脳の血流が集中しており、脳の中で最も多くの酸素やブドウ糖が使われている。

7) 治療の主眼は予防！

生きとし生けるものすべてに起きるのは、加齢と共に避けられない動脈硬化による脳血流の低下という現象である。動脈硬化によって脳への血流が悪くなると、その影響をもろに受けるのは海馬である。その理由は、海馬が血管の最終到達部位とも言える脳の最も奥まった場所にある上に、海馬への血管はメインの方向から逆行性に分岐しているので血液が届きにくいからである。道路で言えば、曲がり道が進行方向へと斜めに曲がってゆくのではなく、今来た方向に逆戻りするようUターンしなければならない。ただでさえ行きにくいのに、動脈硬化で血管壁にコレステロールが溜まって内腔が狭くなっていると、血流はさらに届きにくい。その結果、昔、記憶したことはなんと

か覚えているのに、最近の出来事が思い出せなくなってしまふ。これを、「近時記憶障害」と言う。

脳の中でもう1ヶ所血流が届きにくいのが、頭頂葉にある楔前部（area 7 & 31）である。この部分は四肢や体幹の知覚情報が入る知覚野と視覚情報が入る後頭葉、および聴覚情報が入るウエルニッケ野に囲まれた領域で、外部（他者）情報の窓口とも言える。デフォルトネットワークの核心部分をなし、取込んだ外部情報とすでに海馬と近辺の大脳皮質に蓄えられた内部（自己）情報との接点にあるのが後部帯状回である。内（経験）を選択するか、外（情報）を選択するかは、同じくデフォルトネットワークに属する前頭葉の正中内側にある大脳皮質が判断している。楔前部は脳の中で最も多量の血流とぶどう糖を消費する所であるが、悲しいことに、前大脳動脈と後大脳動脈の分水嶺領域にあり、どちらの血管から見ても最も奥まった部位に位置している。したがって、脳血管に動脈硬化が起きると、最も早期に血流低下の影響を受ける。その結果、外部情報をうまく取り込めないという注意力と集中力の低下が生じる。

動脈硬化による脳血流低下は早いか遅いかの違いこそあれ、加齢に伴いほぼ全員に起きる現象である。しかし、その程度には大きな個人差があり、当然、高血圧や高脂血症、糖尿病、メタボリック症候群など生活習慣病がある人には起きやすい。しかも、頭を使わない人にはより顕著におきる。年を重ねれば誰でもかかり得るアルツハイマー病という一種の生活習慣病の発症を10年遅らせることができれば、国民にかかる総医療費を大幅に削減することができる。そのために、何をすべきか、すべきでないか？ すべきことは、生涯、からだとあたまを使い続け、ポリフェノールやレスベラトロールなどの抗酸化成分が多い赤ワインで魚料理を食べ、 α リノレン酸を含む食用油を愛用し、さらに、アスタキサンチンなどの強力な抗酸化物質を摂り続け、電磁波を極力避けることである。その目的は当然Hsp70をカルボニル化という酸化損傷から守ることである。一方、すべきでないのはサラダ油とファストフード、インスタント食品、スナック菓子などによる、ヒドロキシノネナールの過剰摂取である。肥満や生活習慣病を放置することは論外で、酸化ストレスとなるタバコや深酒、スマートホンも良くない。抗アルツハイマー薬はあくまでもシナプスの脱落によって少なくなったアセチルコリンを少しでも温存しようとする、いわば、対症療法であって根治療法ではない。

おわりに

早期アルツハイマー病のスクリーニングはHDS-RやMMSEなどの簡易型神経心理テストでは到底不可能である。しかし、短時間で検査が出来る割には近時記憶と集中力に関して正確な評価が出来るアーバンス神経心理テストを用いると、アルツハイマー病の早期診断は急に現実的になる。本テストで近時記憶障害や注意力/集中力の低下が確認されたら、海馬や楔前部、後部帯状回などに萎縮やぶどう糖の取り込み低下などの画像の異常がないかどうかを確認する。アーバンス神経心理テストの異常を裏付ける画像所見が確認される早期の段階で抗アルツハイマー薬を使用

するのであれば、それなりの治療効果を期待できる。早期の段階とは、近時記憶障害や注意力/集中力の低下などの中核症状はあるが、幻覚や妄想、徘徊、不潔行為などの周辺症状（いわゆるBPSD）がみられない時期のことである。周辺症状が出て来る頃には薬剤が奏功せず、アルツハイマー病はもはや医療ではなく介護の対象となっている場合が多い。アルツハイマー病に対しては「早期診断による予防的治療」が重要であることを最後に強調したい。

注記：本論文には、拙著「サラダ油が脳を殺す（河出書房新社：2014年）」および「そのサラダ油が脳と体を壊す（ダイナミックセラーズ出版：2016年）」の文章を改変の上転用しています。

参 考 文 献

- 1) Yamashima T. Reconsider Alzheimer's disease by the 'calpain-cathepsin hypothesis' -A perspective review. *Prog Neurobiol.* 105: 1-23, 2013.
- 2) Yamashima T. Implication of cysteine proteases calpain, cathepsin and caspase in ischemic neuronal death of primates. *Prog Neurobiol.* 62:273-95, 2000.
- 3) Yamashima T, Oikawa S. The role of lysosomal rupture in neuronal death. *Prog Neurobiol.* 89:343-58, 2009
- 4) Sahara S, Yamashima T. Calpain-mediated Hsp70.1 cleavage in hippocampal CA1 neuronal death. *Biochem Biophys Res Commun.* 393(4):806-811, 2010
- 5) A. Saari Csallany Temperature dependence of HNE formation in vegetable oils and butter oil. *J Am Oil Chem Soc* 85:777-782, 2008

- 6) 山嶋哲盛、吉田真奈美、熊橋一彦、松井三枝、
越野好文、東間正人、長澤達也、植木彰、
大塚美恵子、青木省三、伊室伸哉、森則夫、
武井教使、星野良一、三邊義雄、難波吉雄、
難波真弓、吉良潤一、大八木保政、原岡襄、
秋元治朗、三浦伸義、木村慎吾、松下正明
：「アーバンス (RBANS)」神経心理テスト
による高次脳機能評価. 脳神経 54(6): 463-
471, 2002