

アルツハイマー病のおきるしくみと治療/現在と将来

日本は世界に誇れる長寿国となりました。また、85歳以上の高齢者が激増しており、それともなって痴呆の患者さんも増えつつあるのが現状です。特に、いまだに原因の分からないアルツハイマー病になる高齢者が多くなっています。

当研究所の長期プロジェクト研究「老人性痴呆に関する総合的研究」の研究チームは、その痴呆の対策に向けて世界をリードする研究を行っています。今回はその中から、アルツハイマー病のおきるしくみの解明から病気そのものを治す根本治療についての新しい考えを分子遺伝学部門の白澤卓二室長が、一方、根本治療にはならないのですが、かなり良い対症療法が行われるようになってきた現状を精神医学部門の本間昭部長が紹介いたします。

プロジェクトリーダー 副所長 安藤進

1980年代からアルツハイマー病の研究は分子生物学の領域に突入しました。この20年間の研究で多くの事が解明され、今まさにその知見が治療一に応用されようとしています。アルツハイマー病を患った人の脳には、「アミロイド蛋白質」という病的な蛋白質が異常に蓄積し、神経を障害することが判明しています。最近研究されている根本治療の戦略は、この異常蛋白質が蓄積するプロセスを阻害できる薬やワクチンの開発です。今回の特集では、その治療へ向けた最先端の研究を紹介します。

分子遺伝学部門 室長 白澤卓二

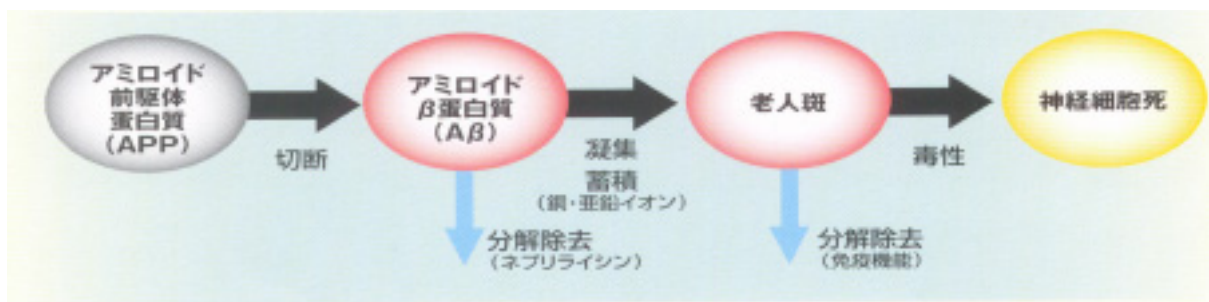


1 アルツハイマー病はなぜおきる？

アルツハイマー病は高齢者にみられる痴呆症の一つで、遺伝性的の場合もありますが多くは遺伝とは関係なく発病します。アルツハイマー病がなぜおきるかについては、これまで世界中で活発に研究が進められてきました。そして現在最も広く受け入れられている考え方が、アミロイド仮説です。

アミロイド仮説とは

脳の神経細胞で作られるタンパク質(アミロイド前駆体蛋白質(APP))が切断され、その断片の一部がアミロイド(ベータ)蛋白質(A β)になります。アミロイド蛋白質は互にくっつきやすく、これが脳内に蓄積することで脳の中に老人斑がつけられます。この老人斑は神経細胞を死滅させて、その結果としてアルツハイマー病が発病すると考えられています。(図参照)



アミロイド蛋白質の産生

脳の神経細胞の中でつくられたアミロイド前駆体蛋白質はセクレターゼと呼ばれる2種類の蛋白質分解酵素(ベータセクレターゼとガンマセクレターゼ)によって切断されます。その結果、アミロイド蛋白質がつけられてきます。このアミロイド蛋白質は非常に凝集性が高く、細胞の外に分泌されて繊維状の凝集体となり老人斑を形成します。老人斑は銅イオンや亜鉛イオンによってつけられやすくなると考えられています。

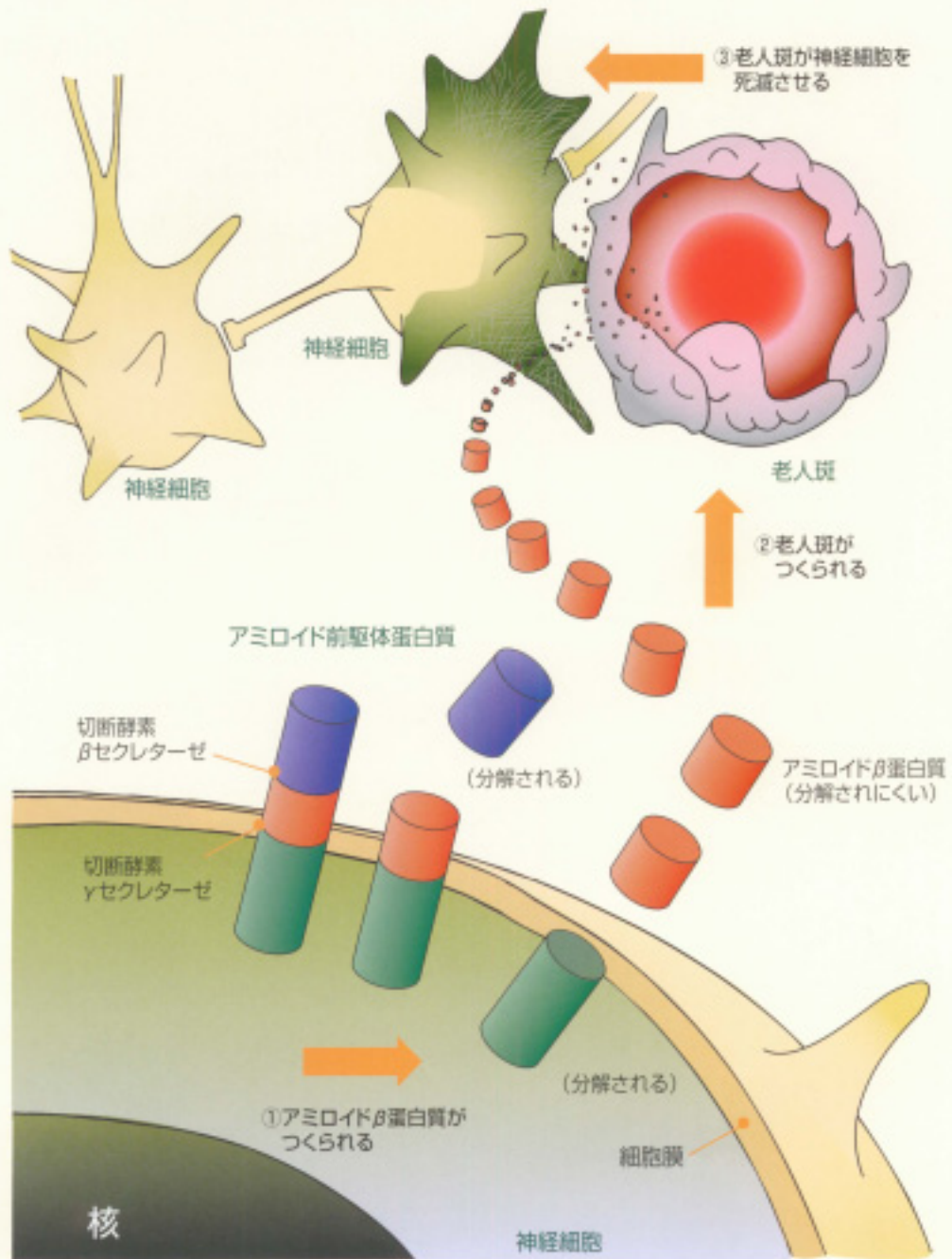
アミロイド蛋白質の神経細胞毒性

繊維状に凝集したアミロイド蛋白質は神経細胞にダメージを与え、ついには神経細胞を死に至らしめることになります。しかしこの神経細胞障害の機構については、明らかではありません。

アミロイド蛋白質の分解

アミロイド蛋白質のすべてが、脳内に蓄積し老人斑の構成成分になるわけではありません。産生されたアミロイド蛋白質の多くは、蛋白質分解酵素によって分解されて除去されます。最近、このアミロイド蛋白質の分解過程において中心的役割を果たす酵素ネプリライシンが発見されました。また、アミロイド蛋白質は凝集・繊維化して老人斑の構成成分になった後でも、生体の免疫機能によって除去され得ることが分かってきました。

■アルツハイマー病の脳のようす

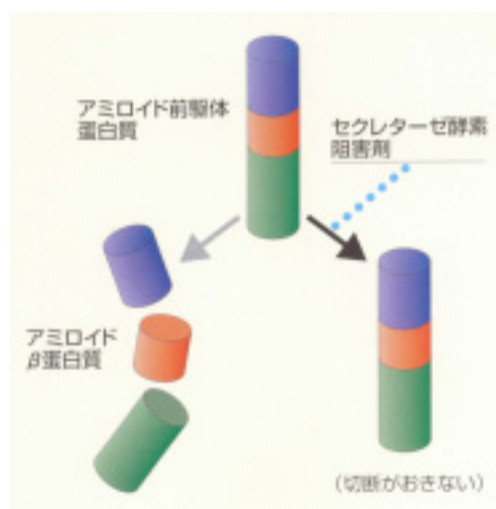


2 アルツハイマー病根本治療への展望

アルツハイマー病の成り立ちがわかるにつれて、アミロイド仮説に沿った根本治療の試みが始まっています。

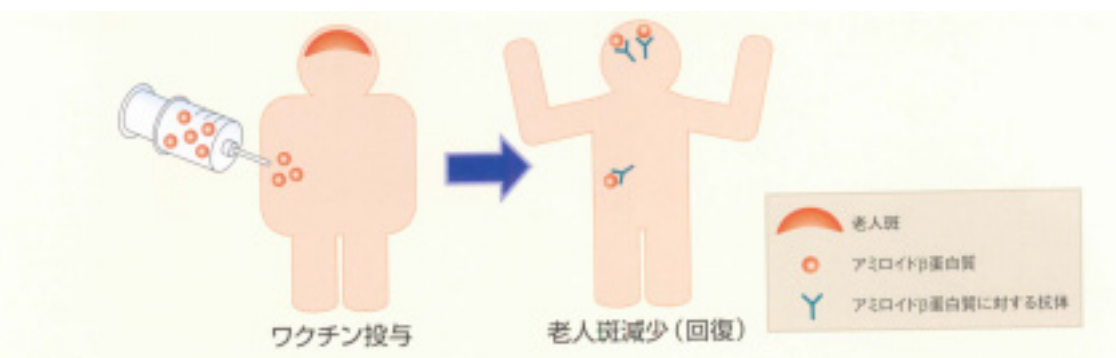
セクレターゼ阻害剤

アミロイドベータ蛋白質の産生を抑制することによるアルツハイマー病治療の試みが検討されています。アミロイド前駆体蛋白質を切断するセクレターゼ酵素(セクレターゼ・セクレターゼ)の阻害剤を患者さんに投与すれば、アミロイド蛋白質の産生が抑制されてアルツハイマー病が改善するのではないかと考えです。



アミロイド蛋白質ワクチン

ワクチンによる予防や治療法も大きく期待されています。この方法はアミロイド蛋白質をワクチン(免疫原)として患者さんに投与し、体内でのアミロイド蛋白質に対する自治の産生を高めさせ、免疫の働きを利用してアミロイド蛋白質の除去を促進させるという治療法です。



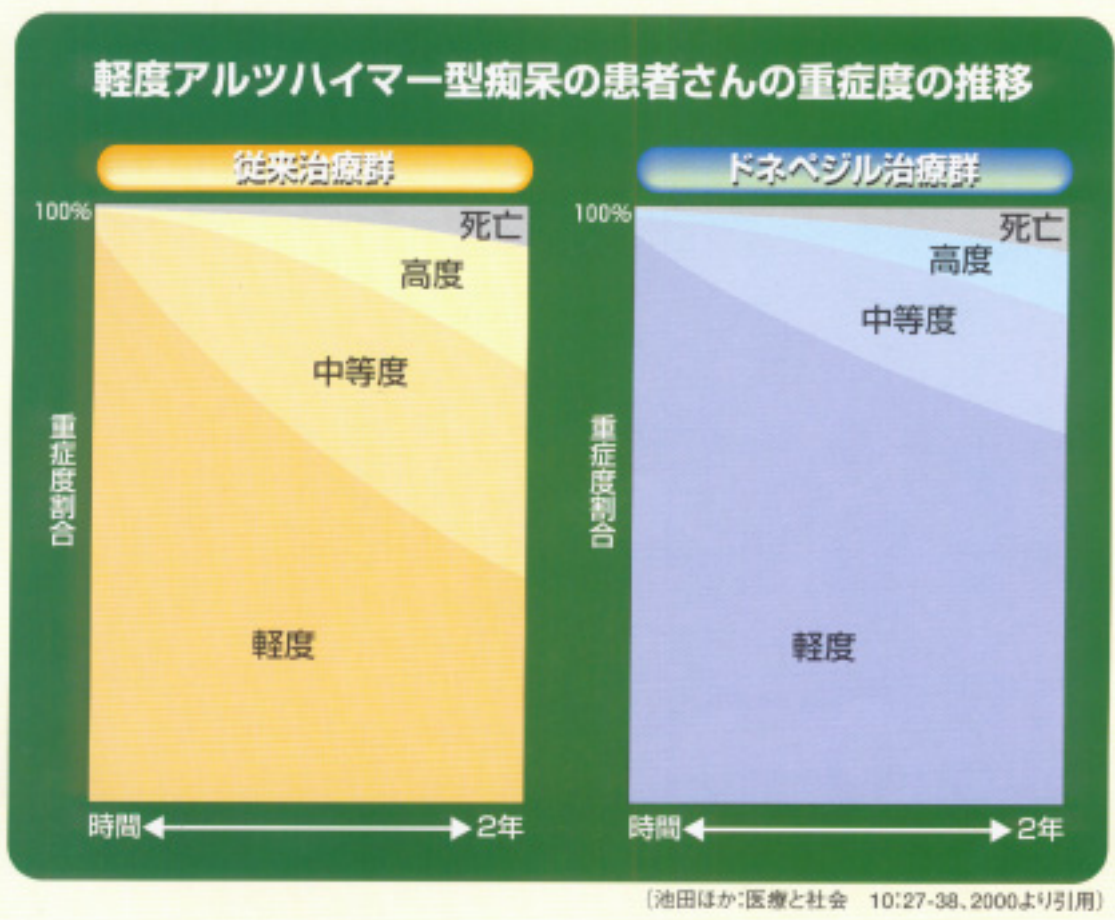
金属イオンキレーター

アミロイド蛋白質の凝集を促進する銅・亜鉛イオンの除去剤(キレーター)を患者さんに投与すれば、老人斑の形成が抑制され、アルツハイマー病治療につながるのではないかと考えも提出されています。

3 アルツハイマー型治療に対して今、どのような治療がされているか。

(1) 早期診断をして、できるだけ早く治療薬を使い始めることに意義がある

この病気の根本的な治療方法はまだありません。しかし、1999年から対症療法ですが、治療薬(一般名・塩酸ドネペジル)を使うことができるようになりました。日本ではまだこの1種類しかありません。今までは、この病気の中心の症状である記憶障害に対する治療方法はなかったわけですから、大きな進歩になります。しかし、対症療法なので、一時的に記憶障害などの症状を改善し、痴呆の進行を1年程度遅らせることができますが、痴呆の進行を完全にとめることはできません。そのため、できるだけ早い時期、つまり痴呆が軽いうちに使い始める必要があります。また、この治療薬の出現で病気を早期に診断することの意義が明確になったといえるでしょう。下の図は、軽度のアルツハイマー型痴呆にこの治療薬を2年間使ったときの痴呆の進み方を、使わなかった場合と比べた結果です。明らかに、進み方が違うことがわかります。



(2) どういう具体的な効果があるのが

早く使い始めた方がいいことはすでに述べましたが、下の表は日常生活の中でよくなった症状をアルツハイマー型痴呆の患者さんを介護している家族からの報告をもとにしてまとめたものです。これらの症状の改善は10ヶ月から1年程度みられると言われています。

ドネペジルで改善がみられた日常生活上の行動

- ・置き忘れが減った。
- ・会話の疎通性がよくなった。
- ・簡単な食事の準備ができるようになった。
- ・買物に行ってもきちんと帰れるようになった。
- ・時間や日付が言えるようになった。
- ・思い出すまでの時間が短くなった。
- ・家族を他人と間違えることが減った。
- ・食べたい物を言うことができるようになった。
- ・自分から散歩や買物に行くようになった。
- ・自分から気づいて草取りをするようになった。
- ・トイレの電気を消すようになった。
- ・風呂から出てガスを消すようになった。
- ・ベルが鳴ると電話機をとるようになった。



最後に、アルツハイマー型痴呆の軽度の患者さんにドネペジルを使った具体的な例をお示します。

72歳男性単身で生活。職業は北京語の翻訳

今年に入ってから、以前ほどのスピードで翻訳ができなくなり、北京語の単語を思い出せないという訴えで、物忘れ外来を受診。自分では思い当たるきっかけはなく、睡眠や食欲は良好。長谷川式簡易痴呆評価スケールで26点(30点満点)。他の認知機能検査、いくつかの画像検査で初期のアルツハイマー型痴呆と診断。ドネペジルの服用を開始し、服用後4ヶ月で、ほぼ前と同じ程度に翻訳ができるようになり、現在も専門誌に毎月連載している。

この例では、うつ病を除外することが重要でした。幸いなことに診断を早くすることができたためドネペジルを痴呆が軽い時期から服用することができました。今のところは、前と同じように仕事を続けることができています。この治療薬を服用していても、いずれ痴呆が進みますが、診断や経過について本人に具体的に伝えてあるため今の内に将来について備えることができます。この例では、本人は将来、グループホームの利用を希望しています。

(本間)