

必要がある。そのためには、無症候期のAD脳病変の検出などを含め、将来的にADを発症する高リスク者を的確に診断する方法を確立することが重要である。

AD病変の形成機序では、APPからAβが産生され、それが重合して老人斑アミロイド沈着に至るアミロイドカスケードが最上流部に位置し、その下流にタウの異常リン酸化とその蓄積（神経原線維変化の形成過程）が、さらにその下流に神経細胞障害・死が位置づけられている。上述したようなさまざまな遺伝的因子・環境因子が、酸化ストレスや炎症などを交えながら、AD病変の形成に関与している。

従って、ADの根本的な予防・治療法開発という観点から考えると、AD発症機序の最上流部に位置するアミロイドカスケードを修飾し阻止することが最も合理的な戦略となる。そのため、βあるいはγセクレターゼ阻害によるAβ産生抑制、Aβ重合阻害あるいは重合したAβの脱重合、ネプリラシンなどのAβ分解酵素の活性増強、Aβ

に対する免疫療法によるAβ沈着予防・除去などの抗Aβ療法の開発が活発に行われている。その他の治療薬候補には抗炎症薬や抗酸化薬などが含まれる。これらの中では、Aβ免疫療法の開発が先行したが、Aβワクチンの治験で髄膜脳炎が発生し、治験は中止された。現在、副作用の少ない、種々のAβ免疫療法（抗体療法など）が工夫され開発や治験が進んでいる。

著者らは、AD予防・治療薬候補として、Aβの重合（ポリマー化）・線維形成を阻害し、形成されたAβ線維を不安定化し分解する化合物を探索している。食事・栄養因子とADとの関連を示す疫学的研究データにヒントを得て、赤ワイン関連ポリフェノールやカレースパイスの主成分であるクルクミンなどの抗酸化作用を有する有機化合物が、Aβ線維形成抑制ばかりでなく、Aβ分解作用も有すること、Aβ神経毒性を弱めることなどを見出し、AD予防・治療薬としての可能性を検討している（図5）^{4,5)}。

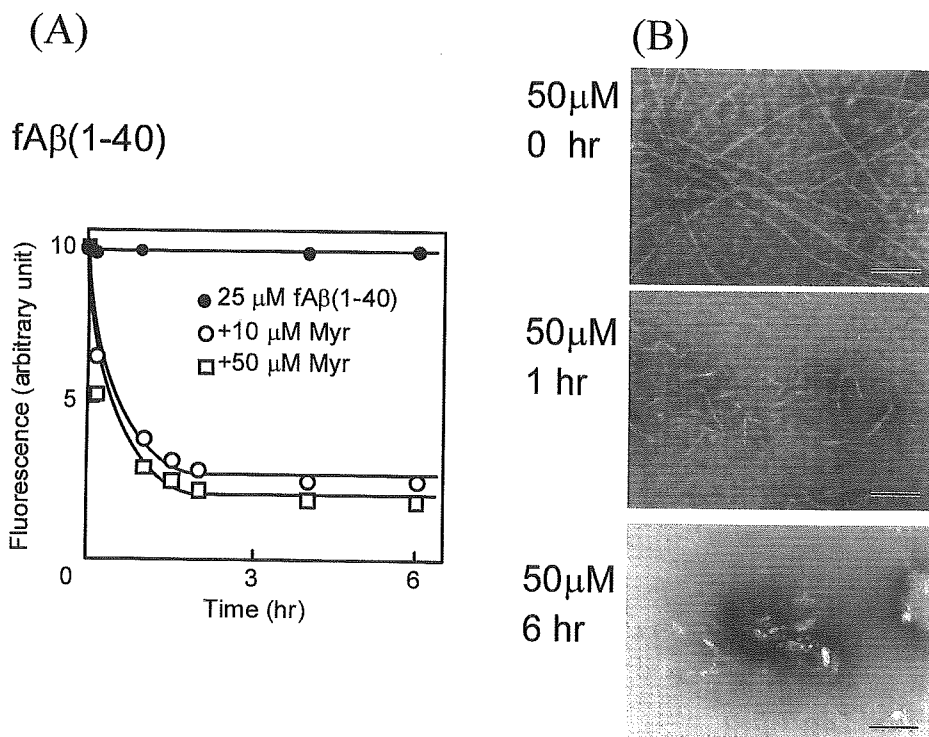


図5 赤ワイン関連ポリフェノール（ミリセチン Myr）のAβ線維（fAβ）分解作用

ミリセチンは既成のfAβ(1-42)およびfAβ(1-40)を濃度依存性に分解する。左はチオフラビンT蛍光測定、右は電子顕微鏡を用いた観察（bar=250 nm）で、ミリセチンによるfAβ(1-40)の分解を示す。

おわりに

痴呆の診断と治療に関して、ADを中心に述べた。ADの診断では、現在の臨床診断の精度は必ずしも高くない。早期かつ正確な診断が重要な課題であり、新しい診断法の開発、応用が進んでいる。ADの治療では、現在使われているドネペジルでは痴呆の進行を止めることはできない。ADの分子病態解明に基づく、根本的な予防・治療薬の研究開発が急速に進行している。近い将来、有効かつ安全な根本的治療法が実用化されることを期待したい。

本研究は浴風会病院内科 大友英一先生、伊藤嘉憲先生、福井大学病理 内木宏延先生、長谷川一浩先生、理化学研究所 高島明彦先生、吉池裕二先生ほかの先生方および金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科）教室員との共同研究によるものであり、文部科学省・知的クラスター創成事業、21世紀COEプログラムほかの研究助成を受けた。ここに深謝いたします。

本論文の要旨は第42回日本リハビリテーション医

学会学術集会・教育講演（2005年6月17日、金沢）にて発表した。

文 献

- 1) Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al: Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1998; **338**: 506-511
- 2) 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* 2001; **71**: 583-588
- 3) Yamada M: Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology* 2003; **23**: 311-317
- 4) Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M: Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols in vitro: Implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2003; **87**: 172-181
- 5) Ono K, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M: Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *J Neurosci Res* 2004; **75**: 742-750

3. ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ —レビー小体型痴呆の補助診断法—

金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学 山田正仁, 吉田光宏

■A. レビー小体型痴呆 (DLB) の臨床診断の問題点

1995年の第1回レビー小体型痴呆 (dementia with Lewy bodies: DLB) 国際ワークショップ¹⁾による臨床診断基準 (コンセンサス・クライテリア) は現在頻用されているが, その後, いくつかの問題があることが明らかになった²⁾.

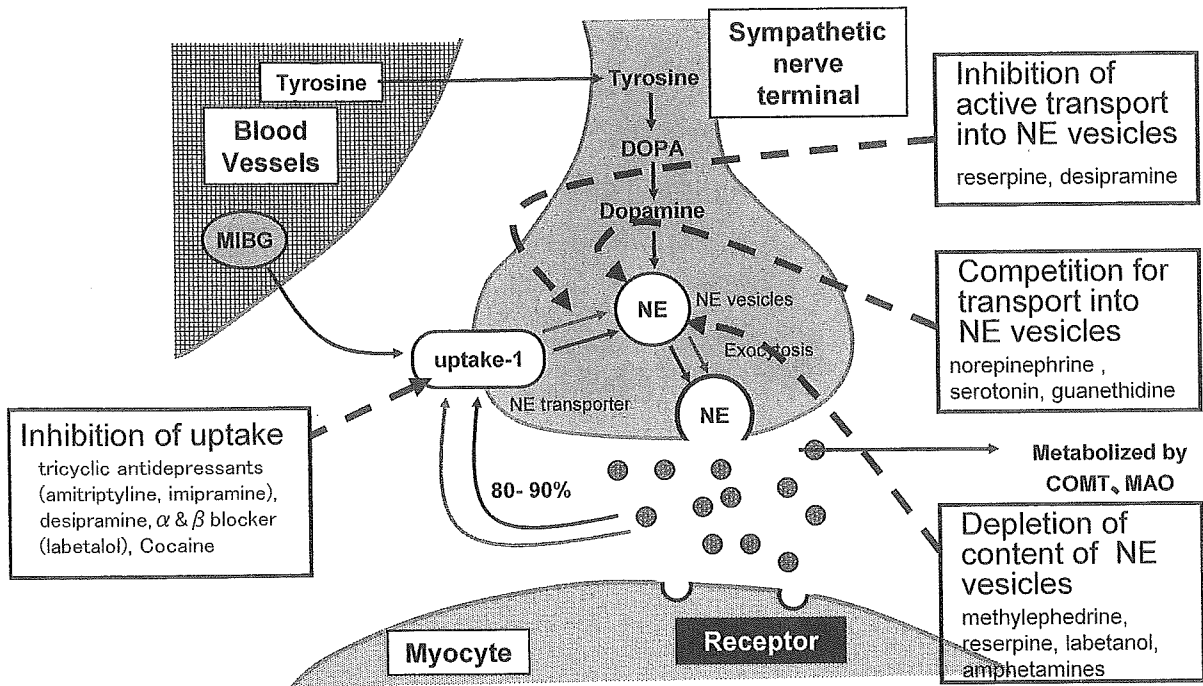
最も大きな問題は, 特異度は高いが (>85%), 感度が低いことである²⁾. すなわち, probable DLBの基準が当てはまれば DLBの診断はほぼ間違いないが, 一方で, 少なからぬ数の DLB患者が基準に当てはまらず他の疾患と臨床診断されてしまう. これは, アルツハイマー型痴呆 (AD) の臨床診断基準が“感度はよいが特異性が低い”としばしば報告されていることと対照的である. 筆者らの経験では, DLBの発症が高齢になればなるほど, パーキンソニズムや幻視などの DLBに特徴的な症候が少なくなり, 臨床診断基準の ADと誤診されることが多い³⁾. また, 逆に, 比較的早期から錐体外路系症候がめだつ ADが時にあり, そうした症例は DLBと誤診される可能性がある. 従って, DLBとADとの鑑別診断に有用な補助検査法が必要である.

筆者らは, ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィが, DLBとADとの鑑別に有用であることを報告した⁴⁾. ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィはわが国では比較的普及している核医学検査であるが, 欧米諸国の神経内科医や精神科医にとっては馴染みの薄い検査である. 筆者らは2003年9月に英国で開催された第3回 DLB/Parkinson's Disease Dementia (PDD) 国際ワークショップにおいて, DLBの臨床診断, 特にADとの鑑別診断の補助に ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィが有用であることを発表し, その有用性を欧米の研究者に強調し, 補助検査法の一つとして推奨されるべきものであることを提案した.

本稿では, ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィのDLBの臨床診断, 特にADとの鑑別診断における有用性について, 脳血流 single photon emission computed tomography (SPECT) と比較した結果を含めて概説する.

■B. ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィとレビー小体病

MIBGはノルエピネフリンのアナログである. MIBGは交感神経終末にアップテイクされた



■ 図1 MIBG が心筋交感神経終末に蓄積するメカニズムと薬剤の影響

後、ノルエピネフリン小胞に輸送され、ノルエピネフリン同様に、交感神経活動によってリリースされる (図1)。ノルエピネフリンとは異なり、MIBG は心筋細胞上の受容体には結合せず、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) あるいはモノアミン酸化酵素 (MAO) によって代謝されない。

^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィは心臓交感神経の検査として安全に実施しうる。最初に、 ^{123}I -MIBG 111 MBq (3 mCi) を静脈注射し、20 分後および3 時間後に、それぞれ早期 (early) および後期 (delayed) SPECT 像を撮影し、同時に planar 像 (正面像) を得る。

正面像において、関心領域 (ROI) を左心室 (H) と上部縦隔 (M) とに設定し、ピクセルあたりの平均カウントについて、心/縦隔 (H/M) 比を計算する。この H/M 比は簡便で標準的に用いられている指標である。H/M 比は初期像では心臓交感神経の密度、分布を、後期像では心臓交感神経の密度、分布、活動を反映するとされている。当施設における健常者の H/M 比は、早期像で 2.32 ± 0.31 ($n=39$)、後期像で 2.50 ± 0.37 ($n=43$) である。

アミトリプチリンなどの三環系抗うつ薬、レセルピンなどの薬剤は交感神経終末における MIBG の取り込み、輸送、放出に作用し、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィの検査結果に影響する。従って、そうした薬剤の内服の有無に注意する必要がある。一方、レボドパ内服は影響を与えないとされる。

MIBG の取り込みの減少がみられる疾患には、(1) 心疾患 (心不全、心筋症、虚血性心疾患、アミロイドーシスなど)、(2) 代謝・内分泌疾患 (糖尿病、褐色細胞腫、甲状腺疾患)、(3) 神経疾患 [レビー小体病 (パーキンソン病 (PD)、DLB など)、末梢神経疾患 (糖尿病性ニューロパチーや家族性アミロイドポリニューロパチーなどの自律神経を侵す疾患)] がある。従って、 ^{123}I -

MIBG 心筋シンチグラフィをレビー小体病の診断に応用するためには、他の疾患が除外されていることが前提となる。

レビー小体病の診断における¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィの病理学的基盤となっているのは、レビー小体が発現する PD や DLB では、心筋壁の節後性交感神経線維の減少がみられるが、一方、AD やその他の痴呆性疾患では一般に節後性交感神経線維が保たれるという事実である。レビー小体病では、交感神経節や心臓神経叢にレビー小体やレビー神経突起の出現を伴う病変がみられる⁵⁾。一方、AD などの神経変性疾患では、自律神経障害がみられることがあっても、その主病変は中枢神経系内に存在している。PD における¹²³I-MIBG の心筋への取り込み低下は、他の錐体外路系を障害する変性疾患との鑑別に用いられている⁶⁾。

■ C. DLB と AD における¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ

DLB と AD の鑑別診断における¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィの有用性を検討した。DLB (probable DLB) 27 例 (男/女 : 13/14, 年齢 : 74.6±5.2 歳, MMSE : 18.8±5.7), AD (ADNINCDS-ADRDA/DSM-IV による probable AD) 27 例 (男/女 : 10/17, 年齢 : 72.6±4.8 歳, MMSE : 17.5±6.7) を対象とした。両群間に年齢、罹病期間、MMSE スコアに差を認めなかった。心筋の MIBG 取り込みが減少している場合、心筋灌流の減少を除外するため、^{99m}Tc-テトロフォスミン心臓灌流スキャンを実施した。少数例での検討結果は既に報告した⁴⁾。

DLB では早期および後期像の両者において著しく心筋における MIBG の取り込みが減少しており、一方、AD では、たとえ早期から錐体外路症状がめだつ例においても MIBG の取り込みは保たれており、AD と DLB の鑑別に有用と考えられた (図 2)。

緩徐進行性の痴呆を呈するが、パーキンソニズムや自律神経症状はなく、当初 AD と診断されており、後にレム睡眠行動障害 (RBD)、認知機能の変動、幻視により DLB (probable) と診断された症例においても、心筋 MIBG 取り込みの顕著な減少がみられた。すなわち、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィはパーキンソニズムや自律神経症状のない DLB の診断にも有用と考えられた。

DLB と AD における MIBG の H/M 比の分布を図 3 に示す。早期像、後期像ともに、DLB では AD よりも有意に H/M 比が低かった。後期像においてカットオフ値を 1.5 に設定した場合、最も適切に AD から DLB を鑑別することができた。AD と健常者の間には H/M 比に有意差はなかった。

H/M 比と年齢、罹病期間、MMSE、起立性低血圧、幻視、パーキンソニズム、認知機能の変動といった臨床的特徴との関連をみると、いずれとも有意な関連を示さなかった。このことから、DLB の重症度や臨床的特徴にかかわらず、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィは有用であることが示唆される。

■ D. DLB と AD の鑑別診断における¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィと脳血流 SPECT の有用性の比較

DLB では脳血流 SPECT や脳代謝 PET において、後頭葉の一次視覚野の血流や代謝低下がみ

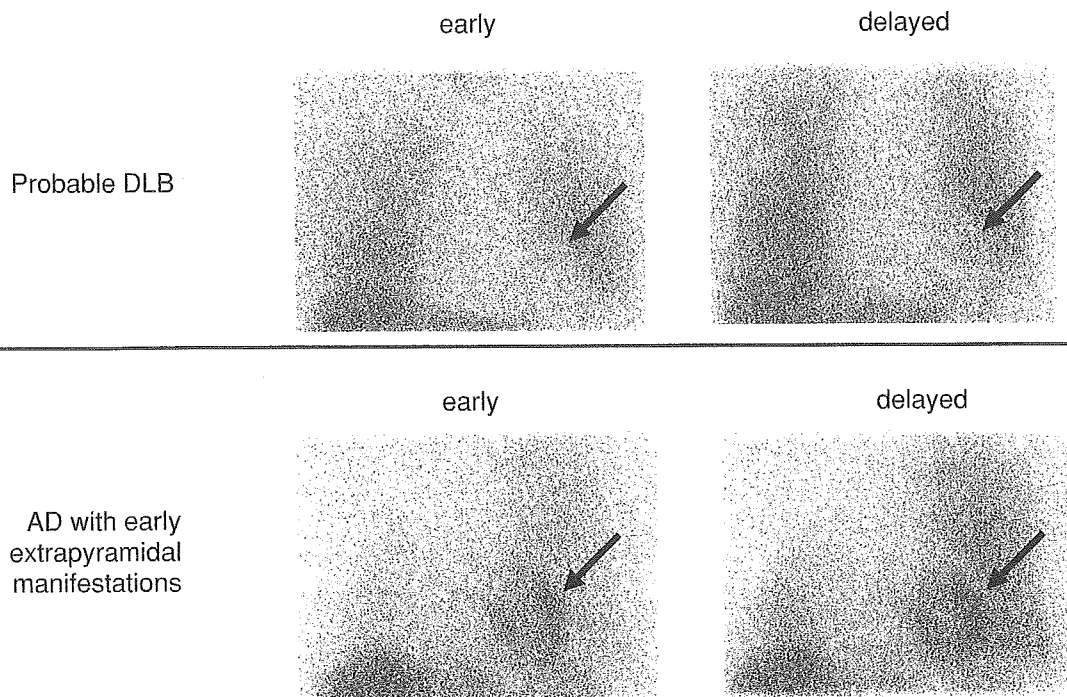


図2 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ（正面像）。DLB（上段）および早期から錐体外路症状を呈したAD（下段）

早期像（early）および後期像（delayed）ともに、心筋のMIBG取り込み（矢印）がDLBでは著しく低下しているが、ADではよく保たれている

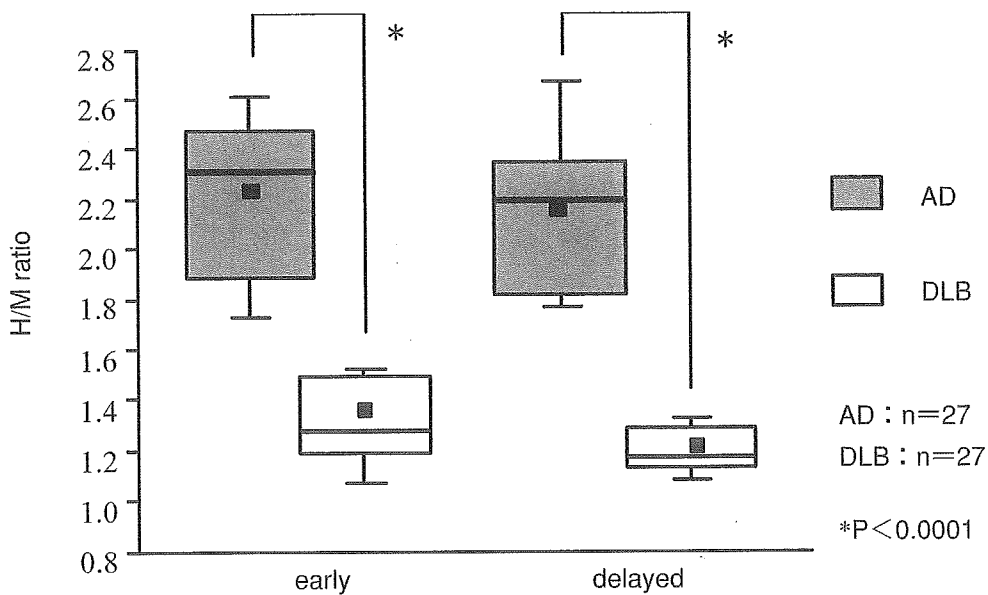


図3 DLBとADにおける ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィの早期像（early）および後期像（delayed）でのH/M比の分布

太線が中央値，ボックスの下線が25パーセンタイル値，上線が75パーセンタイル値，Tバーはそれぞれ10パーセンタイル値，90パーセンタイル値，小さい四角は平均値を示す

られ、AD との鑑別に有用であることが報告されている⁷⁾。そこで、DLB と AD との鑑別における有用性を、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィと脳血流 SPECT とで比較した。

AD 21 例、DLB 23 例を対象とし、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィは、前述したように、後期像における H/M 比 1.5 をカットオフ値とした。脳血流 SPECT は^{99m}Tc-ECD を使用し、statistical parametric mapping (SPM) 99 を用いて Z スコアを算出し血流低下部位を視覚化することができる画像解析ソフト eZIS⁸⁾によって解析した。Z スコアで 1 あるいは 2 を越えて血流低下を示す場合を陽性とした。

検討の結果、DLB と AD の鑑別において、MIBG は感度 96.3%、特異度 100%、一方、脳血流 SPECT は、Z スコア 1-6 を陽性とした場合、感度 91.3%、特異度 33.3%、Z スコア 2-6 を陽性とした場合、感度 65.2%、特異度 95.2%であった。すなわち、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィによる心臓交感神経機能検査の方が、^{99m}Tc-ECD 脳血流 SPECT による後頭葉一次視覚野での血流低下の検出よりも、感度、特異度ともに優れていた。

結論および今後の展望

¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィは DLB と AD との鑑別診断において有用な検査法であり、^{99m}Tc-ECD-SPECT による後頭葉血流低下の検出よりも、感度、特異度ともに優れていることが明らかになった。これは、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィが、レビー小体出現に伴う節後性交感神経の病変を鋭敏に検出できるためと考えられる。

¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィは DLB の臨床診断基準¹⁾において大きな問題となっている診断基準の感度の低さを補うことができる可能性がある。今後、DLB と AD との鑑別診断において有用とされる他の検査、たとえばドーパミントランスポーターを画像化する β -CIT を用いた脳 SPECT などとの比較も必要である。また、死亡まで臨床診断基準¹⁾を満たすことなく剖検でやっと診断されるような診断困難な DLB 症例における¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィの診断的有用性についても、検討していく必要があるだろう。

■文献

- 1) 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* 1996; 47: 1113-24.
- 2) McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, et al. International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004; 3: 19-28.
- 3) 前田淳子, 山田正仁, 伊藤嘉憲, 他. 高齢発症の Lewy 小体型痴呆の神経精神症候の特徴. *臨床神経* 2000; 40: 986-92.
- 4) Yoshita M, Taki J, Yamada M. A clinical role for [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 583-38.
- 5) Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, et al. Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology* 1999; 52: 1269-71.

- 6) Yoshita M, Hayashi M, Hirai S. Decreased myocardial accumulation of ^{123}I -meta-iodobenzyl guanidine in Parkinson's disease. Nucl Med Commun 1998; 19: 137-42.
- 7) Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. Neurology 2001; 56: 643-49.
- 8) Matsuda H, Mizumura S, Soma T, Takemura N. Conversion of brain SPECT images between different collimators and reconstruction processes for analysis using statistical parametric mapping. Nucl Med Commun 2004; 25: 67-74.

1. 脳アミロイドアンギオパチー

山田正仁

Summary

脳アミロイドアンギオパチー (CAA) は脳血管へのアミロイド沈着症である。脳血管へ沈着するアミロイドの主成分として、現在までに6種のアミロイド蛋白が知られており、CAAはそれらに対応する六つの病型に分類される。これらの中で、高齢者やアルツハイマー病でしばしばみられる病型は孤発性アミロイド β 蛋白 ($A\beta$) 型CAAである。CAAは脳血管障害 (脳出血, 白質脳症など) の原因となり、痴呆 (認知症) とも密接に関連している。CAAに関連する脳出血は脳葉型で、再発、多発する場合が多い。ときにCAAに関連する炎症により亜急性白質脳症を生じる。脳画像等でCAAを疑うが、確定診断は病理組織学的所見による。CAAの根本的な治療法はいまだ確立していない。CAA関連脳出血を示す遺伝子改変動物モデルが確立されるなど、CAAの新たな診断、予防、治療法の研究開発が急速に進展している。

1. 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) の概念と分類

脳アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy : CAA) ^{1) 2)} は脳血管へのアミロイド沈着症であり、高齢者やアルツハイマー型痴呆 (AD) 患者でしばしば認められる。CAAは脳血管障害 (脳出血, 白質脳症など) の原因となり、痴呆 (認知症) とも密接に関連している。

脳血管へ沈着するアミロイドの主成分として、現在までに六つのアミロイド蛋白が知られており、CAAはアミロイド蛋白の種類とそれに対応する臨床病型により表1のように分類される²⁾。これらの中で、高齢者やADでしばしばみられるものは孤発性アミロイド β 蛋白 ($A\beta$) 型CAAである。各種アミロイド蛋白の前駆体

をコードする遺伝子の変異はそれぞれの病型の遺伝性CAAに関連している (表1)。

本稿では特に、孤発性 $A\beta$ 型CAAに焦点をあてて概説する。

2. CAAの病理, 生化学

CAAの頻度は加齢とともに増加し、著者らの検討では60歳以上の約半数にCAAがみられ、90歳以上では74%に達する²⁾。CAAは主に大脳の髄膜と皮質の血管にみられ (図1)、脳内分布では後頭葉に最も高度である。一方、大脳基底核、視床、脳幹、白質、脊髄にはCAAは稀である。AD脳ではCAAは80~90%もの高率に認められる。

高度のCAAでは、ほとんどの小動脈や細動脈が高度のアミロイド沈着を示す。毛細血管や

表 1 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) の分類

アミロイド蛋白	臨床病型
①アミロイド β 蛋白 (A β)	1. 孤発性 a. 加齢に伴うもの b. アルツハイマー病に伴うもの c. その他の病態(血管炎, 血管奇形)に合併 2. 遺伝性(あるいは染色体異常に関連) a. アミロイド β 蛋白前駆体 (APP) 遺伝子変異 i. E693Q オランダ型 HCHWA # ii. E693K イタリア型 HCHWA # iii. E693G 北極型* iv. A692G フランダース型* v. E694N アイオワ型* vi. A713T* b. その他の家族性アルツハイマー病に伴うもの: プレセニリン変異* c. Down 症に伴うもの*
②シスタチン C (ACys)	アイスランド型 HCHWA # (シスタチン C 遺伝子 L68Q 変異に伴う)
③プリオン蛋白 (PrP) (AScr)	アルツハイマー病類似の経過を示すプリオン病 [PrP 遺伝子変異 (Y145 stop) に伴う].
④ ABri/ADan	家族性英国型痴呆 (英国型家族性 CAA) および家族性デンマーク型痴呆 (BRI 遺伝子変異に伴う)
⑤トランスサイレチン (ATTR)	遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスの一部にみられる髄膜脳血管へのアミロイド沈着 (TTR 遺伝子変異に伴う)
⑥ゲルゾリン (AGel)	遺伝性ゲルゾリン型アミロイドーシス (家族性アミロイドーシス, フィンランド型) にみられる髄膜脳血管へのアミロイド沈着 (ゲルゾリン遺伝子変異に伴う)

HCHWA: アミロイドーシスに伴う遺伝性脳出血

* アルツハイマー病と高度の CAA が共存

ときには細動脈, 小動脈壁に沈着したアミロイドが周囲の脳実質にしみ出したような像がみられ, 周囲に変性神経突起の集簇を伴い, 老人斑様構造を示す (perivascular plaque/drüsig Entartung) (図 1d, e).

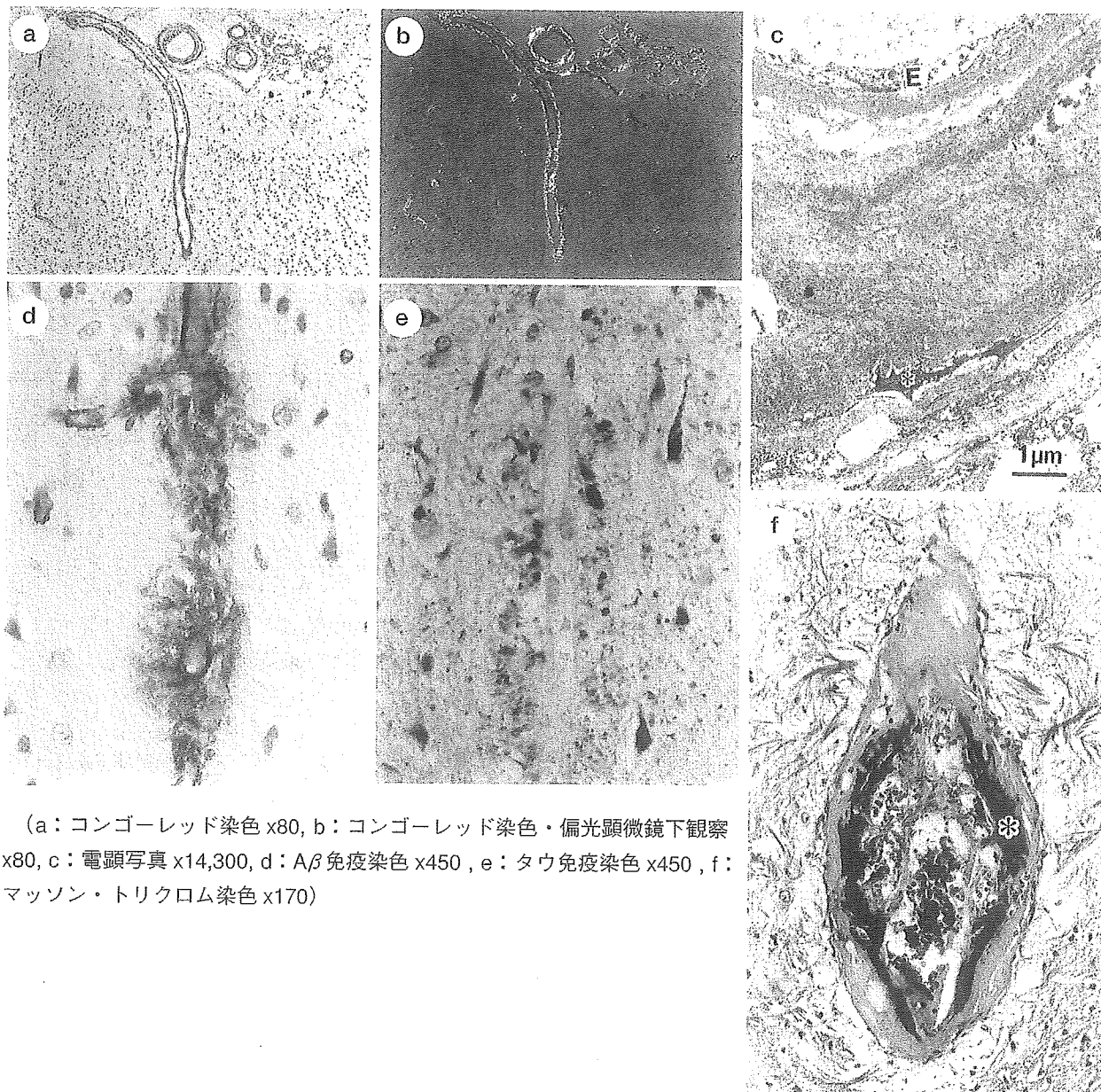
高齢者や AD 患者の脳血管アミロイドの主成分は A β であり, さらに, アミロイド P 成分, アポリポ蛋白 E (apoE), シスタチン C などの蛋白が A β と共存している. A β の C 末端には異質性があり, アミノ酸が (39-) 40 位で終わる A β 40, 42 (-43) 位で終わる A β 42 の二つの主な分子種がある. 老人斑のアミロイドが A β 42 を主要構成成分にするのに対し, 脳血管に沈着している A β は A β 40 を主体とし, 脳内の可溶性 A β 40 の量が CAA の程度と相関する.

CAA に関連した血管変化 (CAA-associated vasculopathies) として, 血管壁の重複化, 内膜の閉塞性変化・硝子化, 微小動脈瘤様の拡張, フィブリノイド壊死などが観察される (図 1f)¹⁾⁻⁴⁾. これらの血管変化は脳血管障害の病理学的基盤となる¹⁾⁻⁴⁾. CAA に関連した脳血管障害には脳葉型の大脳出血および小脳出血, 白質脳症, 皮質小梗塞や小出血などがある (図 2)¹⁾⁻⁶⁾.

3 CAA の臨床

a. CAA の病歴および症候上の特徴

CAA による脳出血は典型的な高血圧性脳出血とは異なり, 脳葉型の大出血を特徴とする. 脳出血に伴い, 意識障害, 神経学的局在症状 (片麻痺, 視野障害, 失語など) 髄膜刺激症状など



(a: コンゴレッド染色 x80, b: コンゴレッド染色・偏光顕微鏡下観察 x80, c: 電顕写真 x14,300, d: A β 免疫染色 x450, e: タウ免疫染色 x450, f: マッソン・トリクロム染色 x170)

図1 CAAの病理組織および免疫組織化学

髄膜および皮質血管にコンゴレッド陽性 (a) で、偏光顕微鏡下で緑色偏光を呈する (b) アミロイドの沈着を認める。皮質血管の電顕像 (c) では、多量のアミロイド細線維が血管壁に蓄積しており、中膜平滑筋細胞の変性 (*) を伴っている (E=内皮細胞)。免疫組織化学的にはCAAはアミロイド β 蛋白 (A β) 陽性 (d) で、血管周囲へのA β 沈着 (d) は周囲にタウ陽性の変性神経突起の集簇 (e) を伴う。CAAに伴い皮質小動脈の微小動脈瘤様変化、血管壁のフィブリノイド壊死 (*) がみられる (f)。この微小動脈瘤様病変はアミロイドが沈着している血管セグメントの中央部に生じ、出血の病理学的基盤となると考えられている (文献³⁾ 参照)。(a: コンゴレッド染色 x80, b: コンゴレッド染色・偏光顕微鏡下観察 x80, c: 電顕写真 x14,300, d: A β 免疫染色 x450, e: タウ免疫染色 x450, f: マッソン・トリクロム染色 x170)

を呈する。髄膜刺激症状はCAAによる脳内出血がほぼ必ずくも膜下腔へ穿破することに伴う⁴⁾⁵⁾。発症時、正常血圧であることが少なくなく、これは高血圧性脳出血では出血時血圧が高いことと対照的である⁴⁾。CAAに伴う脳出

血を誘発する背景として抗血小板・凝固薬の使用、脳外科手術、頭部外傷などが挙げられる。またCAAによる脳出血は再発・多発しやすい。

進行性の痴呆もしばしばみられる⁷⁾。痴呆の原因として、CAAに関連する脳血管障害によ

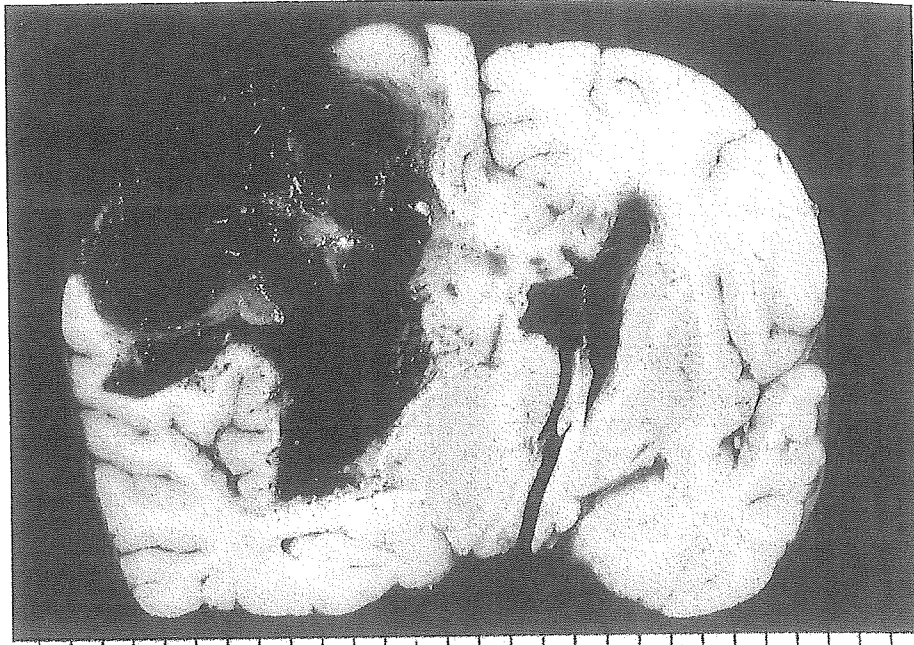


図2 CAAによる脳出血の脳の肉眼所見

右前頭-頭頂部の大出血はくも膜下に穿破している。図3にCTを呈示した例の剖検所見。

る脳血管性痴呆，ADの合併，両者の混合型などがあり，ADの亜型（vascular variant）ともいふべき患者も含まれる⁷⁾。白質病変を生じ，Binswanger様の白質脳症に進展する場合もあり，痴呆や脳卒中様のエピソードを示す。

一過性脳虚血発作様の神経症状を呈する例がときにみられる。

一部では，CAAを有する血管が炎症を随伴し（CAA-associated inflammation），ときには肉芽腫性血管炎（中枢神経系限局性血管炎）を合併する^{8) 9)}。この場合，亜急性に進行する白質脳症等の病像を呈し，脳血管の炎症/血管炎による臨床所見が前景に立つ⁹⁾。この病態に対しては副腎皮質ステロイドやシクロフォスファミドなどの免疫療法が有効であり，早期に生検診断すれば治療し得る点が極めて重要である。

b. CAAの画像診断

CAAによる脳出血は大腦の脳葉に好発する。一方，高血圧性脳出血の好発部位である基底核領域，視床，橋にはCAAは稀であり，それによる出血も通常は起こらない。小脳出血では高血圧性の場合もCAAによる場合もある⁴⁾。

なお，脳葉型出血からみればその原因がCAAによるものとは必ずしもいえない。著者らの高齢者における脳葉型出血の検討では，非典型的な高血圧性出血である場合が一番多く，CAAによる出血はその次の頻度であった⁴⁾。

CAA以外の原因の鑑別が重要であり，非典型的な高血圧性脳出血，外傷性脳出血，全身出血傾向，脳動脈瘤・動静脈奇形による出血，腫瘍に伴う出血などを除外診断する。

CAAによる脳葉型出血のCT，MRI画像における重要な特徴は，皮質から皮質下に存在する血腫がくも膜下腔に穿破している点である（図3）^{4) 5)}。一方，高血圧性の脳葉型出血の場合には，くも膜下腔への穿破がある場合とない場合とがある⁴⁾。二次的なくも膜下出血を伴う脳出血の原因としては高齢者ではCAAが最も高頻度である⁵⁾。

CAAによる脳出血は再発，多発する傾向にあるため，新しい出血とともに古い出血が存在することが，CAAによる出血を強く支持する所見となる（図3）。さらに，CAAでは皮質に小出血が散在してみられることが多い。これは，

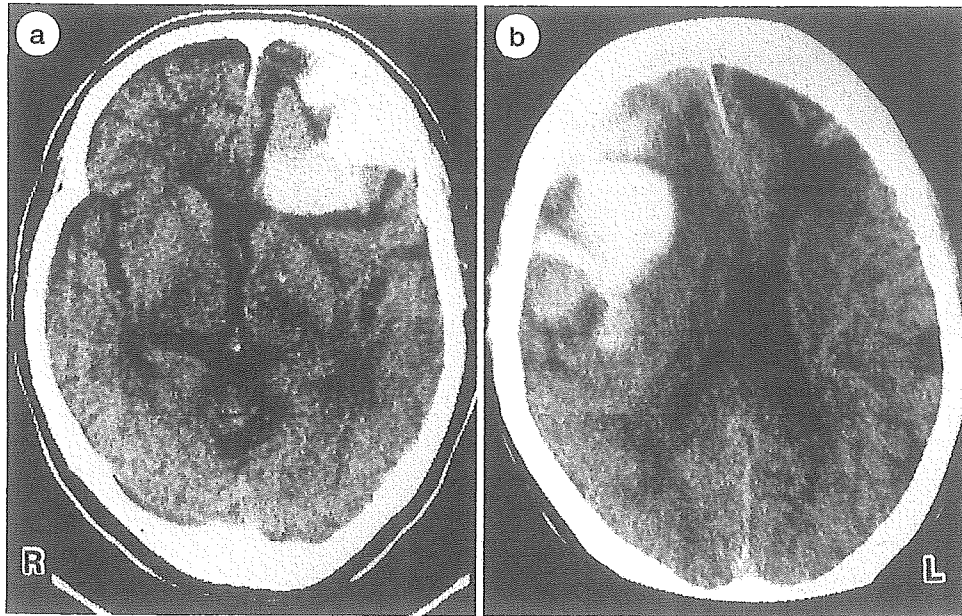


図3 再発性の脳葉型出血をきたしたCAAの82歳女性の頭部CT像

78歳時、左の前頭葉に出血を生じ(a)、その4年後、右の前頭-頭頂領域に再出血をきたした(b)。出血はいずれもくも膜下腔に穿破している(続発性くも膜下出血)。

CAA脳の皮質には出血の基盤となる微小動脈瘤やフィブリノイド壊死が多発していることと関係し、大出血以外に、皮質微小出血がsubclinicalにしばしば起こっているためである。こうした小出血巣の検出にMRIのgradient-echo法(T2*)が有用である。

出血の所見に加え、白質脳症を示唆する側脳室周囲の深部白質のCT上の低吸収域、MRI T2強調あるいはFLAIR画像上の高信号域がみられる場合がある。皮質の小梗塞を示唆する所見もみられる。高齢者でしばしばみられる大脳白質病変の鑑別診断の一つとしてCAAは重要である。

また、CAAに関連する炎症あるいは脳血管炎を合併した場合には、しばしば亜急性に進行する白質を中心とする浮腫性病変を呈し、ときに"腫瘤状"と記載される⁹⁾。

c. CAAの生物学的な診断マーカーと危険因子

各種アミロイド蛋白あるいは前駆体遺伝子変異に伴う遺伝性CAA(表1)に関しては遺伝子診断が可能であるが、最も多数を占める孤発性

A β 型CAAについては遺伝子変異は通常検出されない。

ADの診断では脳脊髄液中のA β 42レベルの低下、(リン酸化)タウ蛋白レベルの上昇が診断上有意義であることが知られているが、A β 型CAA診断における髄液中のA β 分子種測定の意味は確立していない。

遺伝性シスタチンC型CAA(シスタチンC遺伝子変異によるアイスランド型のアミロイドーシスに伴う遺伝性脳出血)(表1)では髄液シスタチンC濃度の低下がみられる。孤発性A β 型CAAにおいても同様に髄液シスタチンC濃度の低下がみられるとの報告があるが、この診断的意義については、病理学的に確定診断されたCAA多数例での検証が必要である。

孤発性A β 型CAAにおいて、いくつかの遺伝的な危険因子の関与が報告されている。その一つは、ADの危険因子として確立しているApoEの遺伝子型である。欧米のデータでは、 ϵ 4アリルがADの危険因子であるばかりでなく、CAAの独立した危険因子であることが報告されている¹⁰⁾。一方、AD発症に対して防御

的な関連を有するとされる apoE ϵ 2 アリルが、CAA に伴う脳出血のリスクであることが報告されている¹¹⁾。また、 ϵ 2/ ϵ 4 アリルが脳葉型出血の再発のリスクと関連することが指摘されている¹²⁾。著者らの日本人高齢者に関する検討においても、 ϵ 4 アリルと CAA の関連が認められるが、 ϵ 4 アリルと AD との間には強い相関があること、AD では CAA が高率であることから、 ϵ 4 アリルが AD とは独立して CAA の危険因子になっているとの有意な結果は得られていない。ApoE 遺伝子型は AD 同様に CAA の発症年齢をより若年化させる方向に作用している可能性もある。

さらに、著者らはプレセニン1 (PS1)、 α ₁-アンチキモトリプシン (ACT)、ブチリルコリンエステラーゼ、 α ₂-マクログロブリン、パラオキソナーゼ、ネプリライシン、TGF- β 1 遺伝子の多型と CAA との関連を検討し、PS1、ACT、ネプリライシン、TGF- β 1 の遺伝子多型が CAA と関連することを見出した¹³⁾⁻¹⁶⁾。

こうした遺伝的危険因子の検索が CAA の診断やリスクの判断にどれだけ有用かは、民族差の問題がある可能性もあり、今後さらに詳細な

検討が必要である。

d. CAA の臨床診断

画像所見等により CAA を疑うが、確定診断は病理学的な証明による。脳生検や血腫除去術で得られた組織により病理診断される。CAA 関連脳出血に関する診断基準がボストングループによって提案されている¹⁷⁾。アミロイドーシス研究班の脳アミロイドーシス分科会では、ボストン診断基準を改変した診断基準(表2)を用い、わが国における CAA 関連脳出血の全国調査を実施している。

e. CAA の治療

CAA に対する根本的な治療法は現時点ではない。

CAA 関連脳出血の急性期における治療は、脳出血の一般的治療に準ずる。外科的治療に関しては、術中の止血困難、術後の再出血などの手術の危険性が従来指摘されてきたが、近年、血腫除去術は安全に施行し得ることが数多く報告されている¹⁸⁾。手術の適応は出血の重症度や患者の状態に左右されると考えられる。抗凝固薬や抗血小板薬は中止する。

表2 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) に関連する脳出血の診断基準

① 確実 (definite CAA)

剖検による完全な脳の検索により以下の3点が証明される：(1)脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下出血、(2)CAA 関連血管変化(CAA-associated vasculopathies) (本文参照)を伴う高度な CAA、(3)他の原因病変の欠如。

② ほぼ確実 (生検組織の陽性所見を伴う) (probable CAA with supporting pathology)

臨床データおよび病理組織(血腫吸引標本あるいは皮質生検)が以下の3点を示す：(1)脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下出血、(2)標本内に CAA、(3)他の原因病変の欠如。

③ 臨床的にほぼ確実 (probable CAA)

臨床データおよび MRI/CT が以下の3点を示す：(1)脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下に限局する多発性出血(小脳出血を含む)、(2)年齢55歳以上、(3)他の出血の原因(高血圧、ワーファリン過量、頭部外傷、虚血性脳血管障害、血管奇形、腫瘍、血管炎、血液凝固障害など)の欠如。

④ 疑い (possible CAA)

臨床データおよび MRI/CT が以下の3点を示す：(1)脳葉型、皮質あるいは皮質皮質下の単発性出血、(2)年齢55歳以上、(3)他の出血の原因(上記)の欠如。

4. CAAの分子病態と新規治療法開発

CAAの病変形成過程は、①脳血管へのアミロイドの沈着過程、②アミロイド沈着血管が血管障害を起こす過程に大別される。したがって、予防・治療法開発への展望として、①脳血管にアミロイドが沈着する過程を阻止し(予防)、沈着したアミロイドを除去する(治療)方法の開発、②アミロイドが沈着した脳血管が破綻(出血)等をひきおこすことを阻止する方法の開発がある。

a. 脳血管アミロイド沈着の機序と予防・治療

$A\beta$ の沈着過程については、①アミロイド前駆体蛋白(APP)として産生され、②APPが蛋白分解を受け $A\beta$ ペプチドになり、さらに③それが重合し、アミロイド線維として沈着する。一方で、APP、 $A\beta$ 、 $A\beta$ 線維のそれぞれのレベルに対する分解過程も存在する。

1) APPの産生と由来

脳血管に沈着する $A\beta$ の産生と由来に関しては、①脳以外で産生され血管内腔を流れる血液から、②脳血管壁そのものから、③脳脊髄液を介して脳実質から、の三つが考えられてきたが、いまだ決着をみない。家族性ADの変異ヒトAPPをニューロン特異的に発現させた transgenic mouse が、加齢に伴い高度なCAA、CAA関連脳出血起こし、それらがヒトのCAAと同様の所見であることから、ニューロン由来の $A\beta$ だけでもCAAを生じ得ることが示唆される。

2) APPから $A\beta$ へのプロセッシング/ $A\beta$ 分解

前述したように、老人斑と脳血管に沈着する $A\beta$ の分子種には相違があり、老人斑が主に $A\beta_{42}$ からなるのに対し、CAAは主に $A\beta_{40}$ からなる。APPからのプロセッシングの違いが、CAAと老人斑という二つの $A\beta$ の沈着様式の違いに関連することを示している。また、プロセッシングの結果産生された $A\beta$ の分解酵素として、ネプリライシンが注目されている。ネプ

リライシン活性の低下が $A\beta_{42}$ および $A\beta_{40}$ の上昇をもたらし、脳実質や脳血管アミロイド沈着を促進する可能性がある。最近、脳血管におけるネプリライシンの発現低下がCAAと関連している可能性、ネプリライシン遺伝子多型とCAAとの関連が指摘されている¹⁵⁾。

3) $A\beta$ の重合および細線維形成/ $A\beta$ 線維の分解・除去

$A\beta$ が重合しアミロイド線維形成に至る過程については、核依存性ポリマー化モデルが呈示され、最初に沈着した $A\beta_{42}$ を核として、 $A\beta_{40}$ が重合し線維形成に至るものと考えられている。 $A\beta$ の重合・線維形成に影響するapoE等の分子(シャペロン)が検討されている。こうした分子を修飾したり、あるいは新たにデザインした分子を投与することによって $A\beta$ 線維形成を阻止することは、ADやCAAに対する予防治療法開発の一つの戦略となっている。

さらに、既成の $A\beta$ 線維の不安定化・分解の分子機構、 $A\beta$ のクリアランスに関わる分子(apoEやその受容体など)や細胞(免疫系細胞やグリアなど)が検討されている。脳血管アミロイドは免疫系と密接な関連がある。 $A\beta$ 沈着血管では、単球/マクロファージ系細胞を中心とした炎症細胞の増加が一般にみられ⁸⁾、時に顕著な免疫反応を呈する場合、血管炎様の病態を合併するものと考えられる⁸⁾⁹⁾。

近年、変異ヒトAPPを過剰発現している transgenic mouse (ADモデルマウス)に $A\beta$ ワクチンや抗 $A\beta$ 抗体を投与すると、脳実質内の $A\beta$ 沈着が抑制され減少することが報告されている($A\beta$ 免疫療法)。加齢に伴い高度のCAAや出血性病変を呈するCAAモデルマウスに対する $A\beta$ 免疫療法では、CAAに効果がなく、むしろ出血を増加させることが報告されている¹⁰⁾。AD患者に対する $A\beta$ ワクチン療法の治験は、髄膜脳炎の合併により中止されたが、その剖検脳の検討では、モデルマウスと同様に、免疫療法は老人斑 $A\beta$ 沈着には有効と考えられ

たが、CAAに対しては効果はなかった²⁰⁾。Aβ免疫療法は脳血管壁に沈着したAβに対する免疫反応によって血管壁の破綻(出血)や炎症(血管炎)を惹起する可能性があり、ADに対するAβ免疫療法ではCAA合併の有無について十分な注意が必要である。

b. CAAによる脳出血の機序と予防・治療

CAAに関連して生じる出血、虚血性病変、痴呆などの病態の発生機序(仮説)を図4に示す。

CAA関連脳出血についてみると、高度なCAAを有する脳では、微小動脈瘤様の血管拡張やフィブリノイド壊死などの出血に関連した血管変化が認められる¹⁾⁻⁴⁾。著者らはCAA脳の三次元的解析を行い、アミロイド沈着による中膜平滑筋細胞の変性消失→微小動脈瘤様の血管拡張→フィブリノイド壊死→血管壁の破綻→

出血に至る過程を推定した³⁾。しかし、CAAを有する患者のうち、実際に脳出血を発症するのは一部のみである。すなわち、脳血管アミロイド沈着以外の他の因子が、CAAによる脳出血の発症に影響している。そうした因子を解明することは、CAA関連脳出血の予防のための新しい戦略を開発するために重要である。

CAAにおいて血管壁の破綻を導く因子として、頭部外傷、高血圧、Aβが血管内皮細胞によるsuperoxide radicalの産生を誘導し血管壁の障害を起こす可能性、Aβが線溶系を刺激し脳出血を誘発する可能性、炎症細胞浸潤やサイトカインの産生が血管壁の破壊を促進している可能性⁸⁾、apoE ε2の関与の可能性¹¹⁾などが指摘されている。抗酸化薬や抗炎症薬等がCAA関連脳出血の予防に有効である可能性がある。

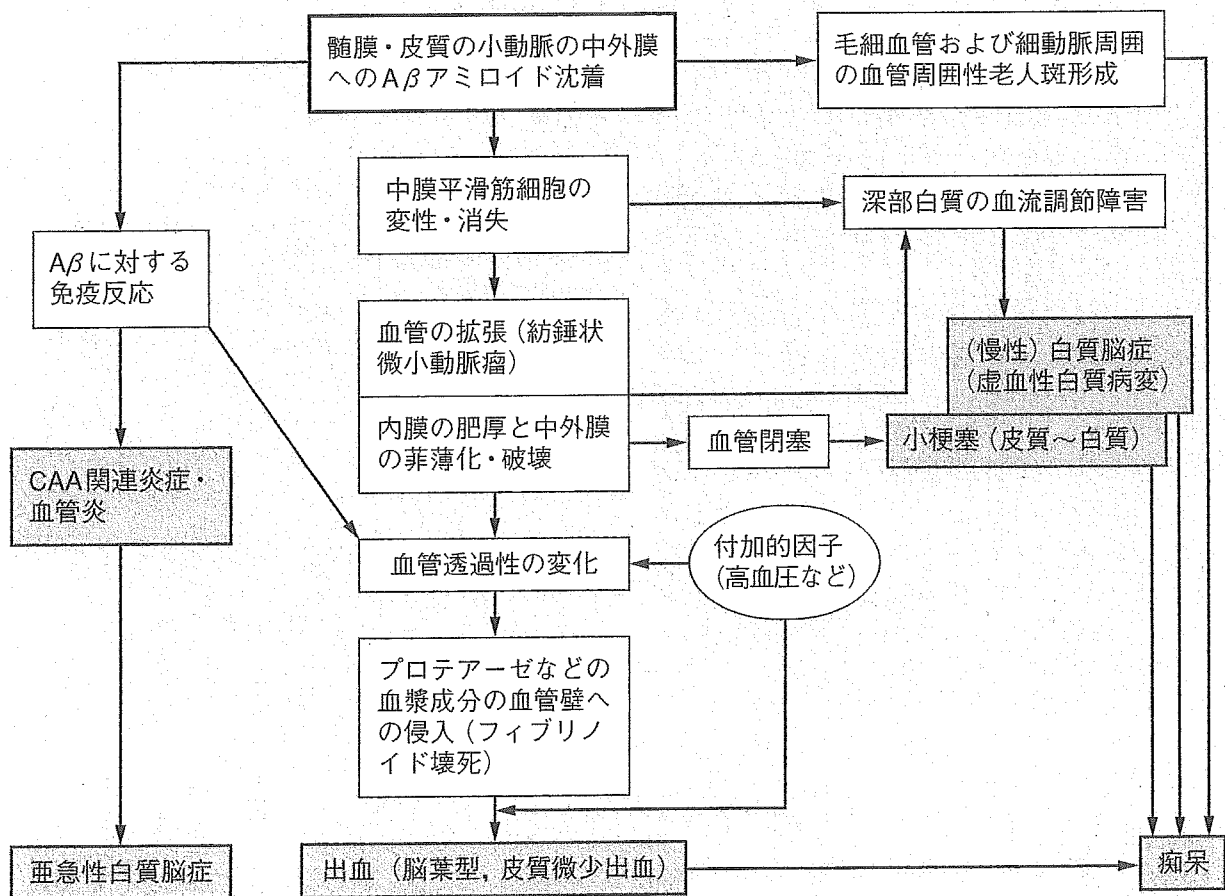


図4 CAAに関連して生じる病態(脳出血、虚血性病変、痴呆)の発生機序に関する仮説 (文献3より引用、改変)

謝辞

本研究は下記の先生方と共同研究による(敬称略): 浜口 毅, 吉田光宏, 沖野惣一(以上, 金沢大学), 大友英一, 伊藤嘉憲, 前田淳子, 高橋 敦(以上, 浴風会病院), 水澤英洋, 袖山信幸(以上, 東京医科歯科大学), 松下正明(東京都精神医学総合研究所). また, 文部科学省科学研究費, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業・アミロイドーシスに関する調査研究班, 国立循環器病センター循環器病研究委託費・特殊な脳血管障害の遺伝子解析に関する研究班の助成を受けた. ここに深謝いたします.

文献

- 1) Vinters HV: Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 18: 311-324, 1987
- 2) Yamada M: Cerebral amyloid angiopathy: an overview. *Neuropathology* 20: 8-22, 2000
- 3) Maeda A, et al: Computer-assisted three-dimensional image analysis of cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 24: 1857-1864, 1993
- 4) Itoh Y, et al: Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. *J Neurol Sci* 116: 135-141, 1993
- 5) Yamada M, et al: Subarachnoid hemorrhage in the elderly: a necropsy study of the association with cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 543-547, 1993
- 6) Oide T, et al: Relationship between lobar intracerebral hemorrhage and leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy: clinicopathological study of 64 Japanese patients. *Amyloid: J Protein Folding Disord* 10: 136-143, 2003
- 7) Yamada M, et al: Vascular variant of Alzheimer's disease characterized by severe plaque-like β protein angiopathy. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 8: 163-168, 1997
- 8) Yamada M, et al: Immune reactions associated with cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 27: 1155-1162, 1996
- 9) Eng JA, et al: Clinical Manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 55: 250-256, 2004
- 10) Greenberg SM, et al: Apolipoprotein E ϵ 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 38: 254-259, 1995
- 11) Nicoll JAR, et al: High frequency of apolipoprotein E ϵ 2 allele in hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 41: 716-721, 1997
- 12) O'Donnell HC, et al: Apolipoprotein E Genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 342: 240-245, 2000
- 13) Yamada M, et al: Association of presenilin-1 polymorphism with cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Stroke* 28: 2219-2221, 1997
- 14) Yamada M, et al: Association of α 1-antichymotrypsin polymorphism with cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 44: 129-131, 1998
- 15) Yamada M, et al: Association of neprilysin polymorphism with cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 749-751, 2003
- 16) Hamaguchi T, et al: Association of a polymorphism of the transforming growth factor- β 1 gene with cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, In Press
- 17) Knudsen KA, et al: Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 56: 537-539, 2001
- 18) Izumihara A, et al: Postoperative outcome of 37 patients with lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 30: 29-33, 1999
- 19) Pfeifer M, et al: Cerebral hemorrhage after passive anti-A β immunotherapy. *Science* 298: 1379, 2002
- 20) Nicoll JAR, et al: Neuropathology of human Alzheimer's disease after immunization with amyloid- β peptide: a case report. *Nature Med* 9: 448-452, 2003

トラックセッション2 痴呆症治療をめぐる戦略—現状と可能性、課題を考える

II. 近未来に向けて解決すべき治療・予防戦略

A β 凝集を介した治療アプローチの
現状と課題

小野賢二郎, 山田正仁

抄 録

アルツハイマー病 (AD) は、脳に線維化したアミロイド β タンパク (A β) が沈着して神経機能が阻害されるが、A β 沈着を抑制する根本的治療薬は実用化されていない。A β 凝集阻害薬として、*in vitro*だけでなく、*in vivo*実験系、さらには臨床試験においても有意な効果を有する化合物が報告されてきており、今後のAD治療において重要な位置を占める可能性がある。

Key words : アルツハイマー病, アミロイド β タンパク (A β), A β 線維 (fA β)

はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) 研究は精力的に進められているが、依然、発症機構の全貌は不明であり、病態の中核をなす神経細胞死を抑制できる根治薬はいまだ開発されていない。ADの病態生理においては、アミロイド β タンパク (amyloid β -protein ; A β) がその前駆体タンパク質 (amyloid precursor protein ; APP) から切り出され、異常凝集し、神経細胞を傷害する分子過程が重要な役割を果たすという、いわゆるアミロイドカスケード仮説が有力視されている³⁾。

この仮説に基づいた創薬ターゲットとしては、3つのアプローチがある。すなわち、①APPからA β が切り出される過程を抑える、②切り出されたA β を除去、あるいは分解する、③切り出されたA β が重合しA β 線維 (fA β) が形成される過程を抑制、あるいはすでに形成されたfA β を分解する、である。

①、②に関しては他稿でとりあげられている。本稿では、③のA β 凝集を介した治療アプローチの現状と課題について概説する。

I. fA β 形成

A β からfA β が形成されていく過程は、重合核依存性重合モデルに従うとされている^{4, 10)}。重合核形成相は熱力学的に起こりにくく、反応全体の律速段階になっているが、いったん重合核が形成されると、線維伸長相は一次反応速度論モデル、すなわち重合核、あるいはすでに存在する線維断端に前駆タンパク質であるA β が立体構造を変化させながら次々に結合することにより、すみやかに進行する。従来、脳アミロイドとして蓄積するfA β が神経毒性を発揮すると考えられていたが、近年、線維形成のない凝集体であるA β oligomerこそがneurotoxinであるという説も報告されている¹⁰⁾。

このモデルをもとにしてA β 凝集を阻害、あるいはすでに凝集・形成されたfA β を分解する化合物の探索が行われており、*in vitro*、*in vivo*実験系での効果、臨床試験での有効性を有する化合

Kenjiro Ono, Masahito Yamada : 金沢大学大学院医学系研究科
脳老化・神経病態学 (神経内科)
〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1

表1 これまで A β 凝集抑制が確認された化合物

<p>・ <i>In vitro</i> において Aβ 凝集抑制が確認された化合物 ワイン関連ポリフェノール、カレースパイス (クルクミン)、ローズマリー酸、ノルジヒドログアイアレチン酸、ニコチン、ビタミン A、抗生剤 (リファンピシン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン)、メラトニン、コンゴレッド、ポリ硫酸化合物、ドーパミン、クリオキノール、β-シート・ブレイカーペプチドなど</p>
<p>・ <i>In vivo</i> において Aβ 凝集抑制が確認された化合物 クルクミン、ニコチン、テトラサイクリン、メラトニン、ポリ硫酸化合物、クリオキノール、β-シート・ブレイカーペプチドなど</p>
<p>・ 臨床試験において Aβ 凝集抑制が確認された化合物 リファンピシン、ポリ硫酸化合物、クリオキノールなど</p>

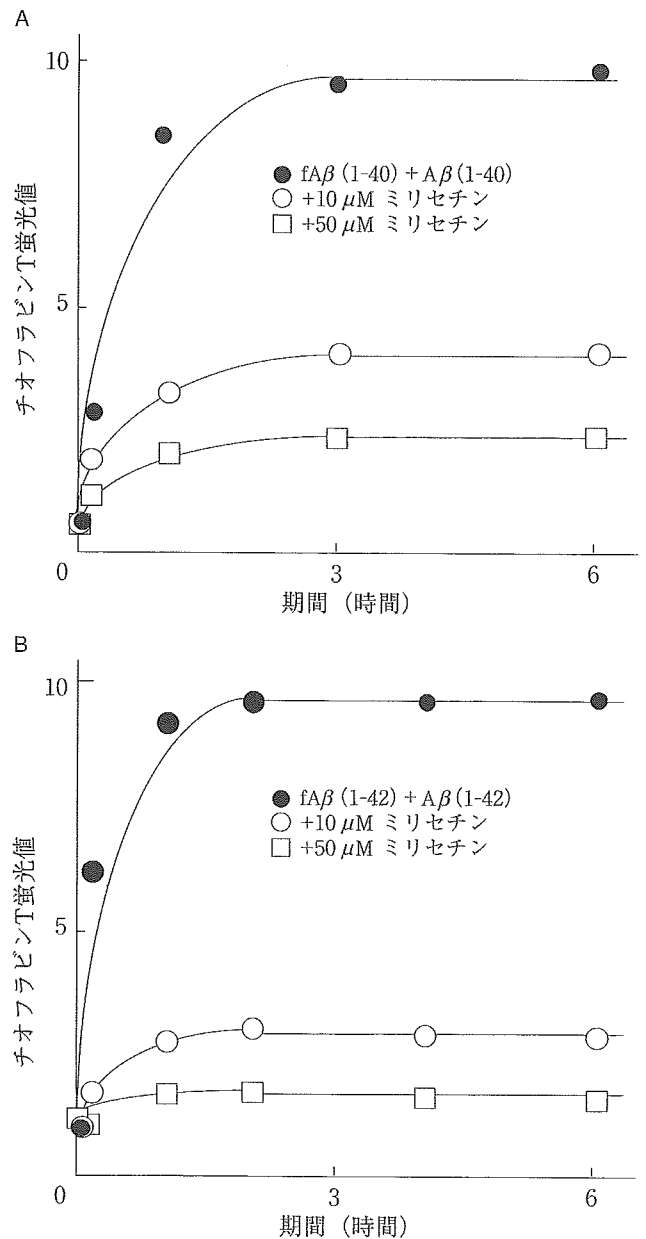
物が報告されている (表1)。

II. *in vitro* 実験系にて効果が報告されている化合物

In vitro において A β 凝集抑制が報告されている化合物として、ワイン関連ポリフェノール類¹⁴⁾、カレースパイスの主成分であるクルクミン¹⁵⁾、タバコの主成分であるニコチン¹³⁾、リファンピシン¹⁸⁾、メラトニン¹⁶⁾、ポリ硫酸化合物⁶⁾、ドーパミン⁷⁾、クリオキノール¹¹⁾などがあげられる (表1)。

筆者らは、チオフラビン T を用いた分光蛍光定量法および電子顕微鏡をおもに用いてミリセチンをはじめとするワイン関連ポリフェノール類が、A β (1-40)、A β (1-42) のいずれにおいても、濃度依存性に fA β 形成・伸長を抑制するだけでなく (図1, 2)、すでに形成された fA β を分解することを明らかにした (図3, 4)。

また筆者らは、カレースパイスの主成分であるクルクミン、ハーブの一種であるローズマリー酸、フリーラジカルスカベンジャーとして有名なノルジヒドログアイアレチン酸に関しても同様の実験を行ったところ、ほぼ同程度の強さで fA β の形成・伸長を抑制し、さらに既存の fA β を分解することを確認した¹⁵⁾。



A β を超音波により切断した fA β と混合して 37℃ にて静置すると、ただちに伸長反応が起こり、飽和曲線的に蛍光強度の増加が観察される。この混合溶液にミリセチンを加えると、最終平衡レベルが低下する。

図1 fA β (1-40) (A) および fA β (1-42) (B) 伸長反応におけるミリセチンの抑制効果

ニコチンに関しては、Kihara ら⁹⁾が A β 神経毒性に対する保護効果を報告しているが、筆者らの実験系においても 10 mM 以上の濃度ではあるが、ニコチンは A β (1-40)、A β (1-42) のいずれにおいても fA β 形成・伸長を抑制し、かつ既存の fA β を分解した¹⁶⁾。

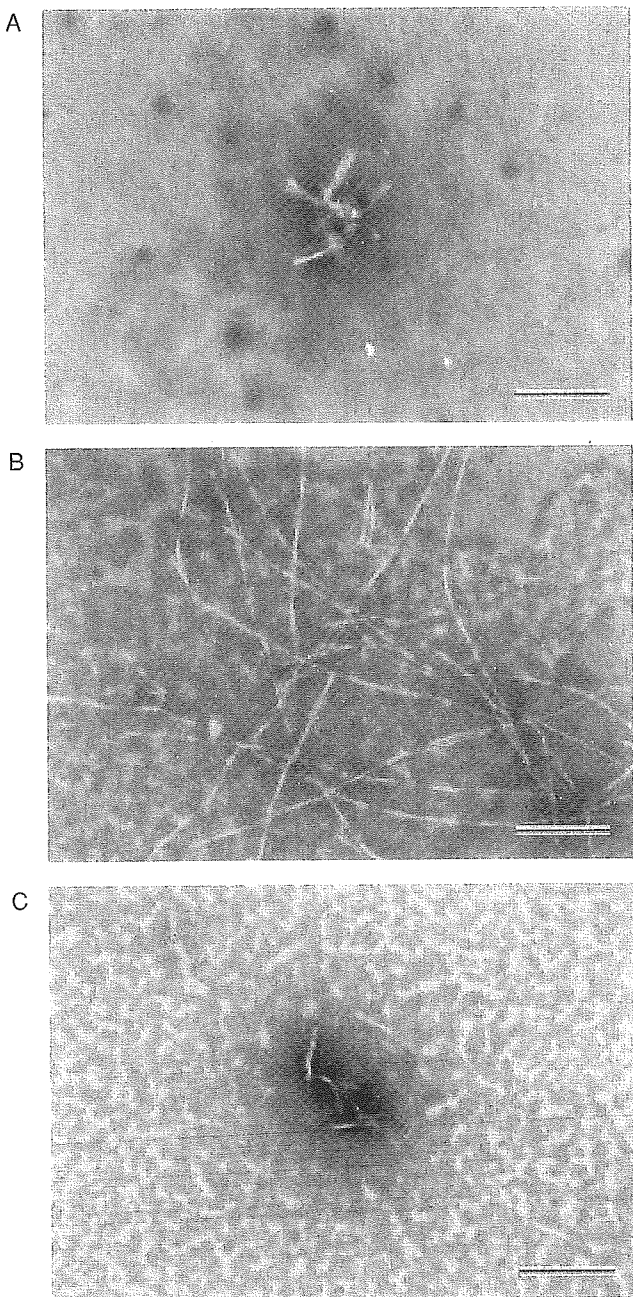


図2 fAβ(1-40) 伸長反応の電顕写真
 短く切断されたfAβ (A) は、Aβ と混和して、pH7.5, 37°Cでインキュベートすると、明らかな線維伸長を認める(B)が、ミリセチンを加えると、線維伸長を認めない(C)。スケールバー=250 nm

図2 fAβ(1-40) 伸長反応の電顕写真

Ⅲ. *in vivo* 実験系にて効果が報告されている化合物

In vivo においてAβ 沈着抑制が報告されている化合物としては、クルクミン⁸⁾、ニコチン¹²⁾、

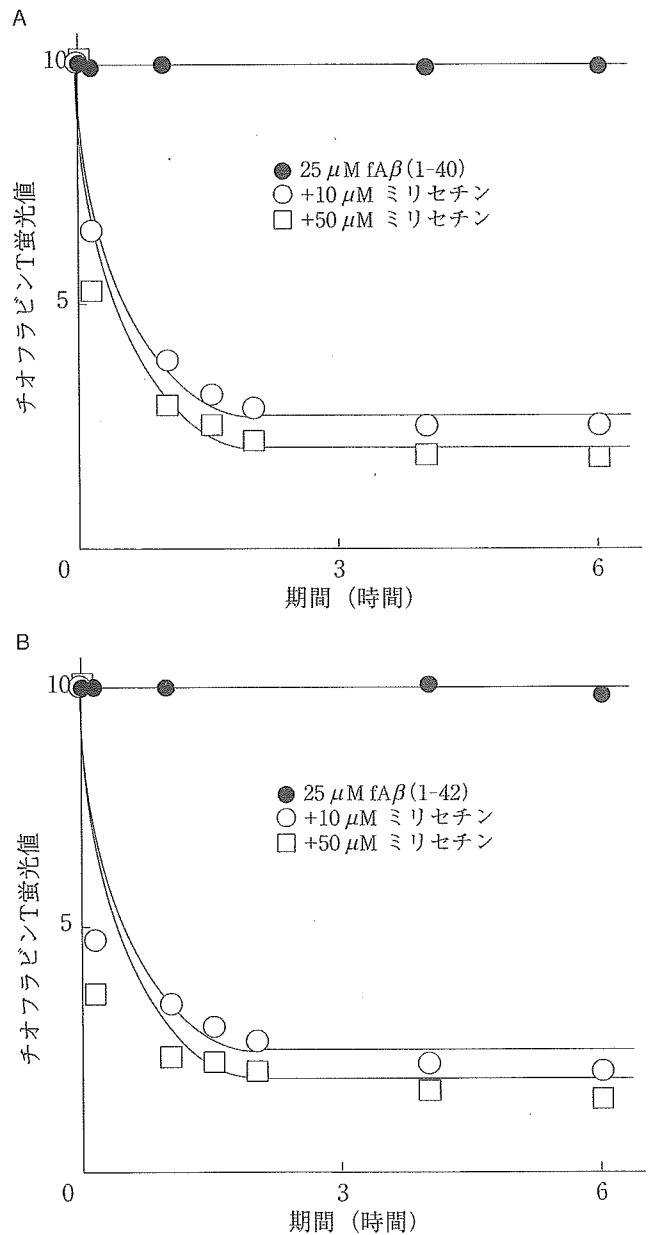


図3 fAβ(1-40) (A) およびfAβ(1-42) (B) におけるミリセチンの分解効果
 fAβ 溶液を37°Cで置いた場合には、チオフラビンTの蛍光強度はほとんど変化しない。しかし、この反応溶液にミリセチンを加えると、蛍光強度は急激に低下する。

図3 fAβ(1-40) (A) およびfAβ(1-42) (B) におけるミリセチンの分解効果

メラトニン¹⁰⁾、ポリ硫酸化合物⁶⁾、クリオキノール¹¹⁾などがあげられる(表1)。

クリオキノールを12か月齢ADモデルマウスに12週間、クリオキノール20 mg/kgを経口摂取させたところ、脳内のAβ沈着を抑制させ¹¹⁾、さらに21か月齢のAβ沈着を起こってきた時期のADモデルマウスに9週間、クリオキノールを投与し