

この目的のため、われわれは、高齢者認知症、軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)、パーキンソン病および関連疾患(レヴィー小体病 Lewy body disease; LBD)の前方視的臨床研究を行っている。また、ブレインバンク内上記疾患を、後方視的に、臨床・分子神経病理学的に研究している。前方視的 pursuit 例が不慮の転帰をとった時、できる限り剖検をとることで、神経病理学的研究に結合させている。この試みが、高齢者ブレインバンクプロジェクトの根幹をなす。

本章では、筆者がブレインバンクドクターとして、直接管理・運営している「高齢者ブレインバンク」について概説したのち、ADの最終診断である神経病理診断の一般的な事項と問題点について述べる。そして、病因解明に向けた試みについてふれる。

### 「高齢者ブレインバンク」の概要

ブレインバンクは欧米とは異なり、本邦では公的なものは存在しない。欧米型の生前同意に基づくブレインバンクとして、福島県立医大精神科で精神疾患のブレインバンクが1997年に創立された。これに対し、剖検症例を蓄積し研究用途に用いることは、本邦でも広く行われており、最も伝統があり、規模が大きいのは、新潟脳研究所である。

高齢者ブレインバンクは、東京都老人医療センター(以下、センター)・東京都老人総合研究所(以下、研究所)が、研究所開設の1972年以来、蓄積してきた症例をもとに構築された。研究所とセンターは、建物を共有し、研究所の神経病理グループ、PET研究施設と、センターの病理科・神経内科・精神科・放射線科・リハビリテーション科が、兼務・研究体制のもと、高齢者の運動・認知機能障害の改善に取り組んできた成果である。

2006年2月現在、1972年以来の組織標本・ブロック6,765症例(組織標本リゾース)、1995年1月以来のDNA保存1,581例(ゲノムリゾース)、2001年7月以来の半球凍結保存475例(凍結半脳リゾース)より構成される。

#### 1. バックグラウンドと特徴

センターで病理解剖となった症例が対象で、法的基盤は死体解剖保存法18条とセンターの剖検承諾書をもとにしている。資源を外部に提供する場合、研究所の協力研究員を委嘱し、高齢者ブレインバンクと共同研究の形をとる。欧米ブレインバンクの哲学である、「篤志によるものは、公的ドメインに属し、公共の福祉に貢献することに用いねばならない」と、哲学を共有する点で、ブレインバンクの名称を用いているが、体制は異なる。

センターは在宅高齢者対象の総合救急病院であり、精神・神経疾患の有無にかかわらず、開頭許可を得てきた伝統がある。病理学的には健常加齢から

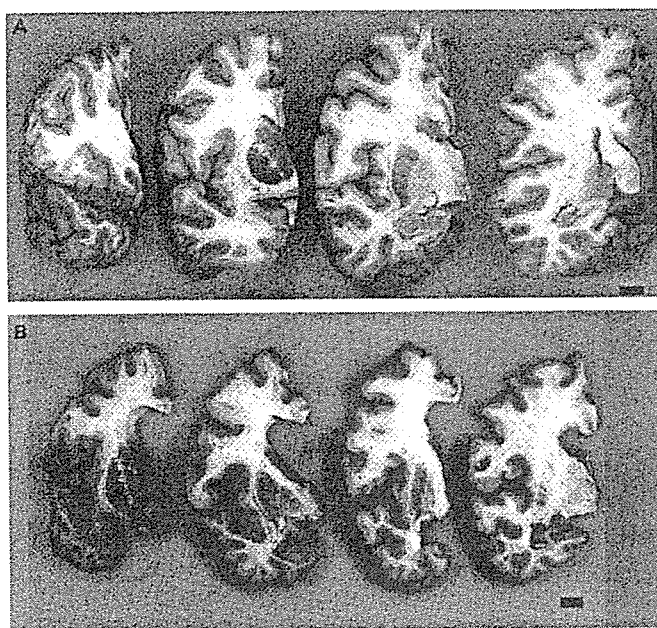


図 1 固定前の冠状断スライスデジタル写真  
A：健常対照，B：アルツハイマー病，スケール=1 cm. 凍結脳切り出しの部位は，この写真に書き込むことができる。

表 1 凍結側 4%パラホルム固定 (2 日間) パラフィン包埋切片切り出し部位 (疾患により，延髄，運動領，末梢神経筋を追加)

SN.	中脳
Cl.	小脳歯状核 (皮質を含む)
A.	扁桃核
H.	海馬
F.	前頭極
T.	側頭極
P.	頭頂葉
O.	後頭極
OB.	嗅球

他疾患で死亡した AD 早期例，AD 末期例まで病変は連続的である。また，当然平均年齢は高く，剖検時の平均年齢は 80 歳であり，100 歳以上の 51 例を含む。健常加齢の例は，特定の疾患を対象とする欧米のブレインバンクと比べ貴重であるのみならず，「なぜ病気を免れ得たか」を知るうえで大切である。また 100 歳を超えたいわゆる “super normal” 域の症例は独特の病理を呈し，その解析も重要である。さらに当ブレインバンクの特徴として，病歴・放射線画像がすべて保管されていること，一般病理医による全身病理の所見，組織切片・ブロックも参照可能であることが特徴であり，これは国際的にも類をみない。

## 2. 保存方法

これまでの試行錯誤の末，脳の処理は現時点では以下のような方法を採用している<sup>1)</sup>。①剖検前，神経病理を専門とする医師が，臨床担当医・病理担当医と臨床症状・画像所見から，非優位半脳凍結の可否，特殊組織採取部位を決定。②剖検時，脳の外表・原則右半球の冠状断，約 7 mm スライス面すべての写真 (図 1) 所見をとり，剖検医・臨床医に説明。③右半球の特定部位 (表 1) を 2 日間 4%パラホルムアルデヒドに浸透固定後，パラフィン包埋標本作製用に採取。残りをドラフト内に移し，ドライアイスパウダーで凍結。ジップブロックでダブルシールし， $-80^{\circ}\text{C}$  の超低温槽に保存。④左半球・脊髄を 7~13 日間，20%中性ホルマリン固定後，週 1 回開催されるブレインカッティ

## 1. 総論

表 2 20%中性ホルマリン固定標本（ブレインカッティング後のルーチン切り出し部位。追加切りは、# 27 以降の番号をつける。）

S 1. 馬尾, 腰部後根神経節	16. 前交連を通る基底核
S 2. 第 2 仙髄, 第 5 腰髄, 第 2 腰髄	17. 前頭弁蓋
S 3. 第 12 胸髄, 第 8 胸髄, 第 4 胸髄	18. 乳頭体を通る断面での基底核
S 4. 第 1 胸髄, 第 8 頸髄, 第 7 頸髄	19. 海馬支脚を含む海馬
S 5. 第 6 頸髄, 第 5 頸髄, 第 4 頸髄	20. 視床下核・淡蒼球内節
1. 延髄下部（後索核）・延髄中部（舌下神経核）	21. 海馬（外側膝状体を通る断面）
2. 橋中部（中小脳脚）	22. 赤核・視床・脳梁
3. 橋上部（青斑核）	23. 運動領
4. 中脳（動眼神経核が出る面）	24. 頭頂間溝を含む頭頂葉
5. 小脳虫部	25. 側脳室後角後端を含む頭頂葉
6. 歯状核	26. 視覚領
7. 前頭極	
8. 前頭葉弓隆部	
9. 側頭極	
10. 脳梁膝部を通る帯状回	
11. # 10 に接した第二・第三前頭回	
12. 直回	
13. 透明中隔（尾状核・被殻複合体）	
14. 扁桃核	
15. # 14 に接した第一・二側頭回	

ングカンファランス（センター神経内科・リハビリテーション科医と共同）で検討。そこで画像所見, 知的機能検査, 髄液バイオマーカーなどのデータ, 看護記録などを確認。⑤ルーチン部位を含め, 切り出し (表 2)。⑥標本作製後, グループ内での神経病理所見を検討し, センター病理と共催のカンファランスで最終病理診断書の作成。⑦各所見をファイルメーカーに入力するとともに, 固定前後の肉眼写真・所見, 放射線画像, 臨床概要, 各種カンファランス使用時のスライドすべてをデジタル保存し, データベース化。⑧ブロック・組織切片を容易に参照可能となるよう, 散逸防止, 省スペースにつとめて保存。

基本的に前方視的研究によるデータを有し, かつ国際一流の神経病理学的手法で診断がつけられ, かついかなる研究にも対応できる保存をこころがけている。

## 高齢者ブレインバンクとアルツハイマー病の 病理診断

高齢者ブレインバンクを用いた研究方法として、「パワー神経病理」, 「動的神経病理」がある。パワー神経病理とは、統計学的に十分な多数例を均一の検索方法で、一斉に検討することであり、前述した Braak らの神経原線維変化のステージ分類がそれに該当する。当施設では、短時間に良質で均一な結果が得られる自動免疫装置を採用することで、パワー神経病理の試みを継続している<sup>1-5)</sup>。動的神経病理とは、剖検時の病理所見を最終所見とし、縦断的な形態・機能画像・臨床経過を総合化して、検討していく手法である。

### 1. アルツハイマー病の臨床診断はなぜ難しいか？

高齢者ブレインバンクに基づく筆者らの経験からは、ADの臨床診断は予想以上に困難である。高齢になれば、変性型認知症として、運動症状を伴いやすいレヴィー小体型認知症 (dementia with Lewy body ; DLB), 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP), 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration ; CBD) が多くなるほかに、剖検でしか今のところ鑑別のできない、高齢者 (認知症型) タウオパチーとしての、嗜銀顆粒性認知症 (dementia with grain ; DG), 神経原線維変化優位型認知症 (neurofibrillary tangle-predominant form of dementia ; NFTD) が含まれるからである。また、高齢者のもうひとつの特徴として、病理学的軽症例、変性型・血管障害型病理合併例が多いことが挙げられる。

国際的に採用されている AD の神経病理診断は、Consortium to Establish Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) の基準<sup>6)</sup>, Braak らの神経原線維変化と老人斑の広がりを見分けた基準<sup>7)</sup>, 両者を組み合わせた形の NIA-Regan 基準がある<sup>8)</sup>。ゲノムリソース 1,570 例を用いた検討結果を示す。その内訳は男性 758 例, 女性 711 例, 年齢 48 歳から 104 歳, 平均  $80.7 \pm 8.9$  歳である。1,570 症例のうち, clinical dementia rating scale (CDR) の評価が可能であったのは 1,408 症例。その内訳は, 0 が 539 例 (38%), 0.5 が 235 例 (17%), 1 が 258 例 (18%), 2 が 140 例 (10%), 3 が 236 例 (17%) で, 認知症を呈している症例が 45% を占めた。認知症の神経病理学的診断の内訳は, 変性型が 315 例, 血管障害型が 194 例, 両者の混合型が 33 例, 外傷 15 例, 腫瘍 11 例, 感染・代謝性がそれぞれ 9 例, 著変なし 23 例, その他が 25 例であった。変性型認知症例の内訳は, 純粋例は, AD 111 例, DG 40 例, DLB 29 例, 認知症を伴う PD (dementia associated with Parkinson disease ; PDD) 17 例, NFTD 19 例, PSP 12 例であった。なお, 上記の診断基準から, 「早期の AD」と言わざるを得ない, 神経原線維変化の広がりが限局した症例<sup>9)</sup>が 24 例あり, 高齢発症で経過年数が短いものはしば

しばこの傾向をとった。さらに、変性型病変が2つ以上合併して認められた症例は種々の組み合わせで40例にのぼり、認知症を呈した症例の約13%を占めた(図2)。

高齢者認知症の場合、当施設では、病理診断がないと確定できないという哲学より、老年性認知症の診断が多い。「AD」と診断されている例は36症例にとどまったが、そのなかで、病理学的にADなのは、「早期のAD」を含めても17症例であり、DLBとの合併の5症例を入れても、61%の正診率である。ADの臨床診断のうち、4例のDG、2例のNFTDなど高齢者タウオパチーと、3例のDLBが含まれていた。ただし、診断過程は種々で、髄液バイオマーカー、機能画像などの補助診断のレベルは、現在の標準を満たしていないことが多かった。

病理学的に、高齢者のADではBraak stage IVの症例が多くなることは、われわれだけでなく、他のブレインバンクとも共通している<sup>9)</sup>。われわれの検討では、高齢発症では他疾患による死亡の確率が高く、経過が短くなる傾向にあり、それがNFTの新皮質への広がりが広範囲にわたっていない要因の1つとなっていると考えている<sup>9)</sup>。

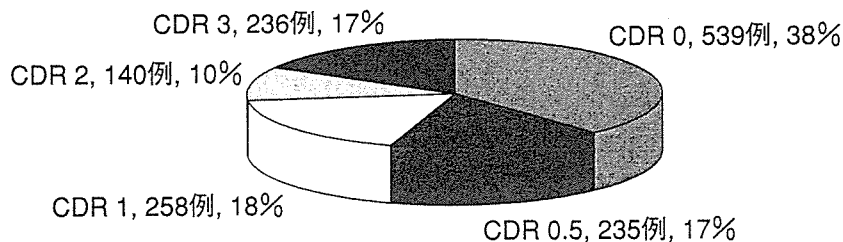
また高齢者タウオパチーと呼んでいる、臨床像が未確立の、NFTD、DGが高率に含まれてくる。また、PSPの頻度が高くなり、臨床的にPD、前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia; FTD)と診断されている症例が多いことも特徴である。さらにこれらの疾患は、ADと比べ病変が比較的局限し、前2者は経過が長期にわたることが多い。したがって、特に治療的介入が必要とされるCDR 0.5のMCIのなかでの頻度が増すのが特徴である<sup>10)</sup>。また、超高齢者である100歳以上では、この傾向はより明確となる。

最後に、臨床診断を困難にするものとして、合併病変が多いことが挙げられる。AD変化に血管障害といういわゆる混合型認知症病変に加え、AD変化に、上記のDLB、DG、PSPなど種々の変性型病理の合併をしばしば認めることが高齢者の特徴である。これらの臨床診断基準作成のためには、詳細な臨床症状のみならず、髄液バイオマーカーや、形態・機能画像を含めたきめの細かい臨床データを伴った、神経病理像の蓄積が必須であり、これは前方視的研究と後方視的研究の結合によるほかはない。

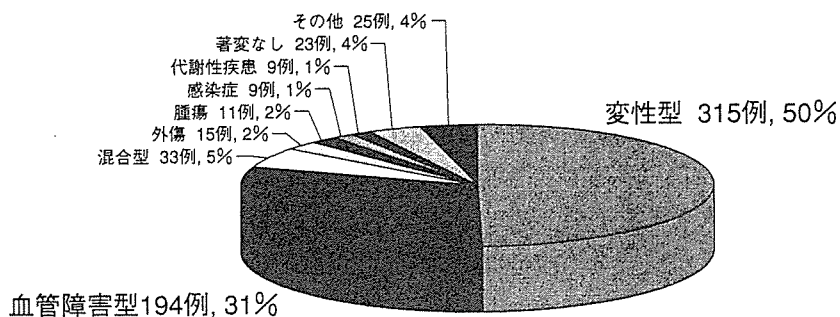
## 2. アルツハイマー病の臨床診断を正確に行うのに、今後どうすればよいか？

学術雑誌や学会報告内容にふれるたびに、ADの臨床診断が実際は難しいことが、あまり知られていないことに気づかされる。「ADの臨床像はさまざまである」との認識のもと、その背景には広範な形態変化のバリエーションが存在することは、あまり注目されていない。これはひとつには、神経病理診断が一部の専門家に独占されてきた結果、一般性、普遍性を失っていた歴史に問題がある。臨床家の立場からは、最終診断である剖検病理診断は、迅

A) Clinical dementia rating scale (CDR) が評価可能であった症例の内訳



B) 認知症の神経病理学的診断の内訳



C) 変性型認知症の内訳 (合併病変例を除く)

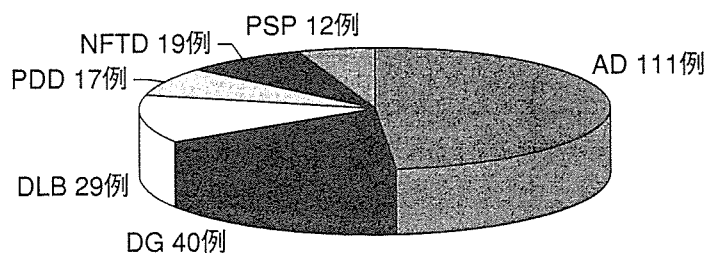


図 2 高齢者ブレインバンクの概要

AD；アルツハイマー病，DG；嗜銀顆粒性認知症，DLB；レビー小体型認知症，PDD；認知症を伴うパーキンソン病，NFTD；神経原線維変化優位型認知症，PSP；進行性核上性麻痺。

速で、均質でわかりやすいものであるべきである。今後、蓄積蛋白をターゲットとした治療が普及すれば、臨床診断の精度が問題となる。認知症は頻度の高い疾患であり、特定の専門施設のみで神経病理診断を行うことは不可能である。われわれはパワー神経病理で得られた知見から、簡便かつ精度の高い診断プロトコール作成の試みを行っている<sup>11)</sup>。

## ■ 病因解明に向けての研究—凍結半脳リソースの運用

現在のところ、狭義のブレインバンクの運用体制の整備が終わり、共同研究も増えつつあり、いくつかの成果も出てきた。以下に運営の実際について、述べる。

ヒトAD克服のための研究において、ヒト材料での最終確認は必須である。基本的に非営利団体からの依頼を共同研究提案として受け、学術雑誌と同様、第三者の外部委員の審査を、情報の秘密性に留意しつつ受け、倫理的にそぐわないもの、研究の方法論に検討の余地があるものは、再検討していただいている。承認を受ければ、依頼主の所属施設、老人医療センター、老人総合研究所の倫理委員会の承認後、研究主任者を老人総合研究所研究推進会議で協力研究員として承認・委嘱のうえ、共同研究を開始している。

実際、日本では基礎の研究者はヒト材料の取り扱いに不慣れで、病理に不案内であることが多い。ひとつひとつの共同研究につき、神経病理の立場から研究目的や方法に沿ったアドバイスをし、よりよい結果がもたらせるような症例・部位の選択を個々に相談しつつ行っている。はじめは部位の選定・量も相手の研究者に一任するつもりであったが、「ADの解析には海馬」という動物実験のイメージで依頼を受けることが多かった。しかし、神経病理学的には海馬はセクターごとに病変の質が異なり、量的にも多く採取することは難しい。虚血や死戦期の影響を受けやすく、RNA発現解析には不向きである。一方、アミロイドβ、タウの蓄積や細胞死との関係の場合は、海馬より分量が安定して採取できる、前頭・頭頂・側頭葉を解析の対象とすることが現実的である。凍結組織の分与においては、固定前の冠状断スライスのデジタル写真(図1)に切り出し部位を明示している。用途としては、SNP(一塩基多型)を含むDNA解析、生化学的・免疫化学的解析、プロテオーム解析、RNA発現解析と多様であり、材料の切り出しにおいては、超低温槽からの出し入れや、採取時の温度上昇をできる限り最低限にするようつとめている。共同研究が増えるごとに、種々の研究の結果を受けて、バンキングの方法の改善を積み重ねられるばかりでなく、われわれも形態病理の枠にとらわれない新しい発想の恩恵を受けることになる。

問題点としては、本邦ではインフラストラクチャーとしての研究費を得にくいこと、技術員や事務官が不可欠だが定員を得られないこと、感染が起きた時、剖検業務は本邦では医療行為とされていないため、医療事故として扱えないこと、超低温槽の管理には24時間365日の監視が必要であることなどがある。最近浮上している問題点として、ブレインバンクを用いた研究の知的所有権を、研究者とバンク保有者でどう分配すべきかの問題がある。精神疾患のブレインバンクとして、日本の研究者が多く利用しているスタンレー財団ブレインバンクは、研究者の Patent 申請を認めていない。欧米のブレ

インバンクに頼っている現状が続くと、日本に知的所有権が残らない可能性がある。さらに、疾患像には種差が大きく影響を与えることがわかってきており、欧米人の脳を研究しても、日本人に100%あてはまるわけではない可能性がある。ドイツのブレインバンクネットワークのような、日本ブレインバンクネットワークの構築は、脳研究の発展上、急務である。

きめ細やかな臨床情報と、一流の画像情報を持った、汎用性の高い良質なブレインバンクの構築は、時間・手間・根気・資金を要する、地味な作業の積み重ねである。地に足の着いた、ADをはじめとする神経難病の病因解明研究には、ブレインバンクは必須である。その信念と、治療への希望を支えに、病理解剖を許可された患者本人・介護者ひとりひとりの篤志に応えられるよう、努力を続けてゆけたらと願う。

#### 追記

本ブレインバンクは以下のメンバーにより、構成されている（筆者をのぞく。敬称略）。都老人総合研究所 老年病ゲノム解析・高齢者ブレインバンク（医師）村山繁雄，崎山快夫，仙石鍊平，初田裕幸，池村雅子，（技師）愛敬直雄，原田三枝子，直井信子；同PET診療所 石井賢二；都老人医療センター病理 沢辺元司，新井富生，笠原一郎；同神経内科 金丸和富，三谷和子，小宮正，椎名盟子，仁科裕史，村上喜生，砂川昌子，広吉祐子，横山葉子，石橋賢士；同放射線科 徳丸阿耶；同リハビリテーション科 加藤貴行；同精神科 小山恵子。

（齊藤 祐子）

#### 文 献

- 1) 村山繁雄，齊藤祐子，金丸和富，他：ブレインバンクの構築と課題。日本老年医学会誌 42：483-489，2005
- 2) Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, et al：Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. J Neuropathol Exp Neurol 61：789-796，2002
- 3) Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al：Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. J Neuropathol Exp Neurol 62：644-654，2003
- 4) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al：Staging of argyrophilic grains：an age-associated tauopathy. J Neuropathol Exp Neurol 63：911-918，2004
- 5) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al：Lewy body-related  $\alpha$ -synucleinopathy in aging. J Neuropathol Exp Neurol 63：742-749，2004
- 6) Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al：The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Neurology 41：479-486，1991
- 7) Braak H, Braak E：Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 82：239-259，1991
- 8) Murayama S, Saito Y：Neuropathological diagnostic criteria for



## 1. 総論

- Alzheimer's disease. *Neuropathology* 24 : 254-260, 2004
- 9) 山崎峰雄, 森 修, 山崎昌子, 他 : アルツハイマー病の発症年齢が最終病理所見に与える影響に関する検討. *Neuropathology* 21S : 43, 2001
  - 10) 村山繁雄, 齊藤祐子, 笠畑尚喜 : 軽度認知機能障害の神経病理. *神経研究の進歩* 48 : 441-449, 2004
  - 11) 原田三枝子, 齊藤祐子, 愛敬直雄, 他 : 高齢者ブレインバンク版, 認知症神経病理診断標準プロトコール (第一報) (抄録). *Neuropathology* 印刷中.

## アルツハイマー病

51歳、健忘症で発症した女性アウグステ・Dをアロイス・アルツハイマーが1901年より約2年間診察した。彼女は1906年、56歳で死亡した。病理解剖に付され、アルツハイマーにより詳細に検討された。アルツハイマーは、神経原線維変化が広範囲に大脳皮質に出現し、1892年、ブロックとマリネスコにより記載された老人斑も存在する特異な疾患として、1906年第37回南西ドイツ精神医学会で発表し、1907年、精神科医学会紀要に「大脳皮質の特異な疾患について」として論文発表した。1907年から1908年にかけてアルツハイマーの元でペルシーニ博士は初老期に記憶障害から失見当識を呈し、高度の認知症を呈する進行性の3症例を診察、病理解剖し、神経細胞線維の変化と特異な斑の形成を共通所見と考え、アウグステ・Dを含めた4症例を「高齢者の臨床および組織学的に特異な精神病について」という題で1909年に出版した。「アルツハイマー病」という疾患名を最初に記載したのは、1910年エミール・クレッペリンである。彼は彼の教科書の全面改訂第8版に用いた。

1932年ヨハンス・ショットキーはアルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) が家族内で発症している家族を調査し、遺伝性ADの存在を報告している。

社会的には、映画俳優、映画監督であったオーソン・ウェルズの妻であった映画女優リタ・ハイワーズが、また、ロナルド・レーガン元米国大統領がADに罹り、社会的認知度が高まり、治療に向けて解明、研究が推進されてきた。

脳機能の解明は、科学的解析方法の開発と関連してなされてきた。すなわち、1950年代後半からの生化学的手法の発達とともに、ADの中核をなす健忘症状と関連した神経伝達物質の解明が1960年代に行われた。1964年、PopeらがADの大脳皮質でアセチルコリンエステラーゼ活性が低下していることを指摘し、1974年、Drachamnらは中枢性ムスカリン受容体拮抗薬であるスコポラミンを健常者に投与すると記憶障害が生じることを、コリンエステラーゼ阻害薬であるフィゾスチグミン投与で回復することを証明した<sup>1)</sup>。1976年より、Bowenら<sup>2)</sup>、Daviesら<sup>3)</sup>、Perryら<sup>4)</sup>がAD脳でcholine acetyltransferase (CAT) 活性の低下を指摘した。ムスカリン受容体結合量に変化が乏しいことから<sup>5)</sup>、presynaptic levelでのcholinergic neuronの変

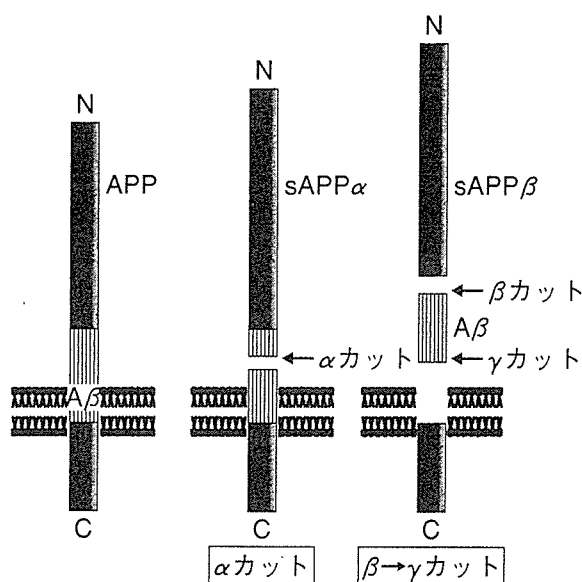


図 1 APP の受ける 2 種類のプロセッシング

性が予測された。1982 年, Whitehouse らは大脳皮質への cholinergic neuron を投射しているマイネルト基底核の神経細胞の脱落を報告した<sup>6)</sup>。このような, 研究過程のなかで, 同時に, アセチルコリンと神経細胞内で共存しているソマトスタチンを含めた神経ペプチドなど, さまざまな伝達物質の減少も指摘されている<sup>7)</sup>。

一方, 病理形態学的研究より, 脳血管には老人斑とアミロイドが沈着していることがわかり, 1984 年, Glenner らは, 脳血管アミロイドに富んだ AD 脳より, アミロイドを抽出し, 分子量約 4,200 の蛋白質を発見した<sup>8)</sup>。その 1 次構造を決定し, アミロイド  $\beta$  蛋白 ( $A\beta$ ) と命名した。  $A\beta$  に対する抗体を用いた免疫組織化学法により検索し, 老人斑も染色されることから両者が同一の構成成分からなることが明らかとなった。分子遺伝学的手法の発達とともに, 1987 年, Robakis ら<sup>9)</sup>, Tanzi ら<sup>10)</sup>, Kang ら<sup>11)</sup>は, その cDNA をクローニングし,  $A\beta$  がアミロイド  $\beta$  前駆蛋白 ( $\beta$  amyloid precursor protein;  $\beta$ APP) の一部であることを明らかにした。また, Kang らは, *APP* 遺伝子が第 21 番染色体上に存在することも明らかにした。このことは, 他の研究を支持した。ダウン症患者が AD と同様の病理像を呈すること, St George-Hyslop らによりダウン症の原因である 21 番染色体の重複と同じ第 21 番染色体上に家族性 AD の遺伝子が存在していることを突き止めていたことである<sup>12)</sup>。

1991 年, Goate らは, *APP* 遺伝子の点変異が一部の家族性 AD に存在することを見いだした<sup>13)</sup>。以後, APP から,  $A\beta$  の切り出し酵素 (図 1), すなわち N 末端切断酵素  $\beta$ -セクレターゼや C 末端切断酵素  $\gamma$ -セクレターゼの単離, 同定, 合成過程,  $A\beta$  と神経細胞死との関連などに関する研究<sup>14)</sup>とともに,

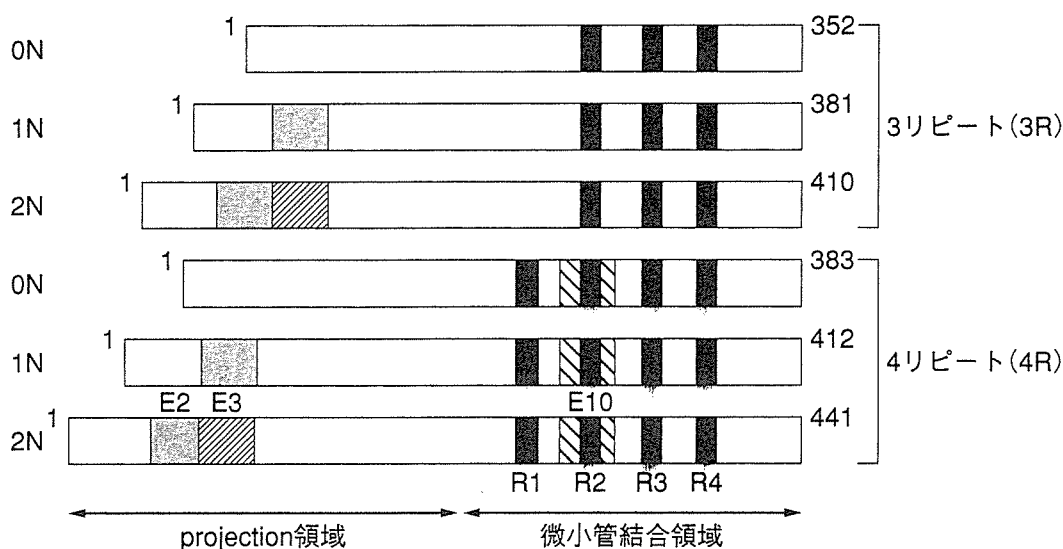


図 2 タウのアイソフォーム構造

Ihara らは、アルツハイマーが指摘した神経原線維変化に関する研究も、その形態的变化のみならず、蛋白質解析から、異常リン酸化タウ蛋白が主な構成蛋白質であることを証明し<sup>15)</sup>、その合成過程の研究が進められた。これらの分解代謝経路として、ユビキチンが神経原線維変化に結合していることも Mori らにより初めて確認された<sup>16)</sup>。神経細胞内に出現する神経原線維変化と老人斑周囲に出現する腫大した突起内に観察される神経原線維変化は、同様の性質を有し、電子顕微鏡で観察すると2本の線維が幅8~20 nmで、80 nmごとにくびれがあるらせん状に互いにねじれたような構造として観察される (paired helical filament; PHF)。この主な構成蛋白質がタウ蛋白であることがわかったことは、後に多くの疾患の理解と治療法解明への手がかりとなっている。

タウ蛋白は細胞内の物質輸送を担う重要な役割を果たしている微小管の重合促進と安定化に作用する。タウ蛋白をコードしている遺伝子は1つであるが、その mRNA の発現は選択的スプライシングにより、6種類のアイソフォームが生じる (図2)<sup>17)</sup>。Ihara らが指摘したようにリン酸化されたタウ蛋白が神経原線維変化を形成している。ねじれを伴わない直細管よりなる神経原線維変化は進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症にみられ、4リピートタウよりなる<sup>18)</sup>。Pick病に出現するPick球は直細管と、リボンのようなくびれを持つ線維を特徴としているが<sup>19)</sup>、この主な構成成分は3リピートタウである<sup>20)</sup>。一方、ADでは3リピートタウ、4リピートタウの両者がPHFを形成していることが明らかになっている。これらの現象をどのように解明し、治療に応用できるかが現在の課題の1つである。

Aβの産生による老人斑の形成と血管への沈着の経路と、タウ蛋白の異所性ないし過剰リン酸化による神経原線維変化の形成の関係において、どちら

が一義的かの議論が起きた。 $A\beta$  遺伝子変異例、ダウン症をはじめとする  $A\beta$  遺伝子重複例、 $A\beta$  遺伝子プロモーター領域変異による発現亢進例は、すべて AD 病理をとるが、*tau* 遺伝子変異例、あるいは SNP (single nucleotide polymorphism) による発現亢進例は、すべてタウのみの沈着であり、老人斑を伴わないことより、AD の核となる病理は  $A\beta$  沈着であり、タウオパチーはそれに続発するとする、いわゆるアミロイドカスケード仮説が生まれた。しかし、細胞死と直結するのはタウ沈着であり、 $A\beta$  沈着の下流にどのように位置するのかは、今後の研究課題である。

## 臨床像

AD の臨床像の基本は、記憶障害に加えて進行性の高次脳機能障害にある。Benson & Cummings の進行度分類<sup>21)</sup>、松下の分類<sup>22)</sup>に代表されるような特徴を持って進行する。

第 1 期は、健忘を主体とし、軽度の見当識障害を伴う。反応性に、精神・心理的変動が生じ、不安感、抑うつになったり、攻撃的にさえなることもある。第 2 期は、健忘に加え、明らかな時間的、空間的見当識障害が目立つ。しばしば、語彙も少なくなり、会話を記憶できない状態が混在し、会話が成立しなくなる。言語理解も乏しくなる。精神・心理的には、拒絶感が強くなり、周囲との齟齬を自分で解決できないために、孤立感を深め、病的な興奮、出歩き（徘徊）、不眠、昼夜逆転を生じる。

第 2 期の後期になると、失行が加わり、さまざまなことが困難になる。概念としての行為が存在していても、動作の遂行が困難になり、しばしば、入浴行為、服の着脱行為、箸の使用が困難となる。料理を見ても、実感として湧きにくい。酸っぱいものなのか、甘いのか、冷たいのか、熱いのが判断できなくなる。また、浴室の概念さえわからず、石鹸、シャンプーが何なのか、どのように使用するのかもわからなくなる。その頃より、鏡に映る自分に挨拶をし(鏡現象)、テレビの登場人物に話しかけるようになる。失禁が始まり、言語理解が乏しいために、自己中心的な感情による異常行動のように理解される。

第 3 期になると、歩行が不可能となり、しばしば姿勢が傾き、口腔内に入った食べ物が嚥下できなくなる。無欲で動作量が乏しく、寝たきりになることが多い。四肢は gegenhalten により筋硬直が生じ、パーキンソン症状を伴うと表現されることさえある。発症後数年から 10 数年の経過で寝たきりとなり死に至る。発症時が不明瞭な症例も多く、生活環境によっては第 2 期後半に入る頃にやっと家族が気づく例も少なくない。発症年齢が早い若年期症例と老年期で発症する老年期症例が存在し、症例によって進行が早い症例と遅い症例が存在する。なかには、まれではあるが失語症で発症する AD<sup>23)</sup>や、瘻性

表 1 NINCDS-ADRDA 研究班によるアルツハイマー病 (AD) の診断基準 (文献 27 より引用)

- 
- I. probable AD
- ・知能検査 (mini-mental test, blessed dementia scale, その他の認知症スケール) で認知症があり, 神経精神医学的検査で確認されていること。
  - ・認知機能の 2 つまたはそれ以上の領域で障害があること。
  - ・記憶およびその他の認知機能の進行性悪化がみられること。
  - ・意識障害がないこと。
  - ・発症が 40~90 歳で, 65 歳以降に最も多い。
  - ・記憶や認知障害を進行性に悪化させるような全身疾患や他の脳疾患がないこと。
- II. probable AD の診断を支持する所見
- ・失語, 失認, 失行のような特殊な認知機能が進行性に障害されること。
  - ・日常生活動作の障害と行動異常がみられること。
  - ・家族歴に同様の疾患があり, 特に神経病理学的に診断されている場合。
  - ・検査所見で, 正常髄液, 脳波は正常か徐波活動の増加などの非特異的な所見を示すこと。
  - ・CT で脳の進行性萎縮がみられること。
- V. possible AD の臨床診断
- ・認知症を起こすに十分とみなされる他の神経学的, 精神医学的あるいは全身的な異常所見がなく, しかも認知症症候が存在すること。
  - ・発症の仕方, 徴候, 臨床経過が典型的でないこと。
  - ・2 次的に認知症を起こすような全身性疾患または脳疾患があっても, それが患者の認知症の原因とはみなしがたい場合。
  - ・他に特殊な原因がなく, 進行性の重篤な認知機能障害が 1 つだけである場合には, 研究上は probable AD とする。
- VI. definite AD の診断基準
- ・臨床的には probable AD であり, 生検または剖検から組織学的な証拠が得られていること。
- 

対麻痺を伴う AD<sup>24)</sup>が存在する。近年, 高齢者 AD の生命予後は著しく改善し, しばしば 20 年を越え, 死因は癌, 心疾患, 脳血管障害の 3 大死因が上位を占める。

## 臨床診断

米国精神医学会による精神障害分類 (diagnostic and statistical manual of mental disorders) の第 3 版 DSM-III-R<sup>25)</sup> や国際疾病分類 (international classification of disease; ICD-10)<sup>26)</sup> を用いて診断する。次に NINCDS-ADRDA 研究班による AD の診断基準 (表 1)<sup>27)</sup>, DSM-IV の AD の診断基準 (表 2)<sup>28)</sup> を用いて臨床診断を行う。臨床診断を下す大きな根拠は除外診断と, その臨床経過にあると考えられている。しかし, これらだけによる臨床診断と病理診断との一致率を評価したところ, 80%弱と精度が低いために, さらなる検査項目の開発が行われている。

頭部 MRI にて, 脳萎縮以外の認知症を呈する疾患を積極的に除外する。さ

表 2 DSM-IVによるアルツハイマー病の診断基準 (文献 28 より引用)

- 
- A. 以下の 2 項目によって特徴づけられる多発性の認知機能障害が進展する。
- 1) 記憶障害 (新しい情報の学習の障害と、すでに学習していた情報の想起の障害)
  - 2) 次の認知機能の障害が 1 つ以上ある；
    - a. 失語 (言語の障害)
    - b. 失行 (運動機能は障害されていないのに、運動行為が障害される)
    - c. 失認 (感覚機能が障害されていないのに、対象物の見分けができない)
    - d. 統括・遂行する能力の障害 (たとえば立案、組織化、配列、描象の能力)
- B. 上記の基準 A 1), A 2) のそれぞれが原因となって、社会的活動あるいは職業的な活動に重要な障害を引き起こし、病前の機能レベルから有意に低下する。
- C. 経過は、潜行性に発症し、認知機能障害は止まることなく進行する。
- D. 上記 A 1), A 2) に示した認知機能の障害は、次の 1)～3) のいずれかが原因になって引き起こされたものではない。
- 1) 記憶と認知に進行性の障害を生じる他の中枢神経疾患 (例；脳血管障害、パーキンソン病、ハンチントン病、硬膜下血腫、正常圧水頭症、脳腫瘍)
  - 2) 認知症を出現させることが知られている全身性疾患 (例；甲状腺機能低下症、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症、葉酸欠乏症、ニコチン酸欠乏症、高 Ca 血症、神経梅毒、HIV 感染)
  - 3) 外因性物質による認知症
- E. 上記の障害は、意識障害 (せん妄) の期間中だけに出現するものではない。
- F. 障害の説明が、別の主要精神疾患 (例；うつ病、統合失調症など) によって、より合理的になされるものではない。

発症年齢と主要症状に基づく病型分類

発症年齢による分類

早発型：65 歳以下で発症

晩発型：65 歳よりあとに発症

これらは症状によってさらに次の病型に分類される。

せん妄型：認知症にせん妄が重なって出現する場合

妄想型：妄想を主徴とする場合

抑うつ気分型：うつ気分を主徴とする場合

単純型：上記のような臨床症状が目立たない場合

行動障害型：徘徊など

らに、特徴として、扁桃核、海馬の萎縮と側脳室下角の拡大を主体とし、側頭極、頭頂葉、前頭葉に及ぶ萎縮の広がり、より積極的に AD を支持する所見となる。最近では、MRI の信号強度の不均一性を補正し、脳全体を灰白質、白質、脳脊髄液成分に自動的に分けるプログラムソフト statistical parametric mapping (SPM)<sup>29)</sup>などが用いられている。この方法を用いた灰白質成分画像において、形態の異なる各個人の脳形態情報を、Talairach の標準脳に合うように変形することによって脳形態の個人差をなくし、画像統計解析を行うことができるようになった (voxel-based morphometry)<sup>30)</sup>。松田らは、各年齢を対象とした脳萎縮を定量化するプログラム (voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease ; VSRAD) を開発

し、特に海馬-扁桃体を関心領域とし、萎縮程度を数値で表すことを可能にしている<sup>31)</sup>。(総論5章参照。)

また、脳血流シンチグラフィ (SPECT)、特に、3D-SSP<sup>32)</sup>あるいは eZIS 解析による、後部帯状回～楔状部、側頭葉外側～頭頂葉に連続した血流低下を示す所見から、さらに積極的に AD を診断することが可能である。PET は SPECT に比べて、より精度が高く、SPECT で血流低下を示す部位では、ブドウ糖の代謝低下が認められる。

一方、バイオマーカーとして、さまざまな化学物質が検討されたが、現在確定されている最も有用なものは、脊髄液中の  $A\beta$  とタウ、リン酸化タウ蛋白の濃度である。 $A\beta$  は C 末端が 42 位で終わる  $A\beta$  42 と C 末端が 40 位で終わる  $A\beta$  40 の主に 2 種類の分子種が存在するが、より凝集しやすい性質を有する  $A\beta$  42 が髄液中で低下する<sup>33)</sup>。一方、量的に多い  $A\beta$  40 は有意に低下しない。感度、特異度の観点から、髄液中  $A\beta$  42 の有意な低下は、感度 60～85%、特異度 55～88% と精度に欠ける<sup>34)</sup>。一方、脊髄液中のタウ蛋白はサンドイッチ ELISA 法の確立とともに発見され、健常者と比べて AD では増加することが明らかとなった<sup>35)</sup>。ただし、クロイツフェルト・ヤコブ病でも異常高値になり、脳卒中で増加していることがわかった。髄液中タウ蛋白は、クロイツフェルト・ヤコブ病の診断基準に上っているため医療検査として測定可能である。MRI で鑑別を行ったあと、診断に用いれば、十分に有用である。一方、髄液中リン酸化タウ蛋白濃度は、より疾患特異性が高いことが明らかとなった<sup>36,37)</sup>。そこで、髄液中の  $A\beta$  42 の有意な低下とリン酸化タウ 199 の増加の両者を組み合わせることにより、感度が 80～85%、特異度が 84～87% となり、診断精度が高くなることが報告されている<sup>38)</sup>。

臨床診断を行ううえで、病歴、経過、鑑別診断を行いながら、MRI、SPECT 検査を行い、さらに、髄液バイオマーカーを含め、診断精度を高めることが試みられている。

## 遺伝子異常

1991 年、早期発症型家族性 AD 家系に  $\beta$ APP 717 点突然変異が証明され<sup>39)</sup>、AD の発症に  $A\beta$  が根源的に関与していることが明らかとなった。常染色体優性遺伝性を示す家族性 AD 家系の連鎖解析から、原因遺伝子は他にも存在することが示唆されていた。14 番染色体に連鎖している家系からプレセニリン 1<sup>40)</sup>が、1 番染色体に連鎖している家系からプレセニリン 2<sup>41)</sup>が同定された。いずれも、早発型家族性 AD を引き起こすことが知られている。プレセニリン 1 遺伝子の異常によって生じる家族性 AD は、常染色体優性遺伝を示す家族性 AD の 18% を占めており、現在同定された 3 種の遺伝子のなかで、最も頻度が高い。先述したように、最近 21 番染色体  $\beta$ APP 領域の重複を



示す家系，プロモーター変異による発現亢進に基づく家族性 AD が同定され，*βAPP* 変異より頻度が高いことが報告された。

## アポ E $\epsilon$ 4

アポ E には主なアイソフォームとして，アポ E2，アポ E3，アポ E4 の 3 種類が存在する。これらに対応する遺伝子多型としてそれぞれ，アポ E $\epsilon$ 2，アポ E $\epsilon$ 3，アポ E $\epsilon$ 4 が知られている。これらは，アミノ酸 1 つの塩基置換より生じる。1993 年，Corder らは，孤発性 AD 患者の発症年齢とアポ E 遺伝子多型の解析から，アポ E $\epsilon$ 4 の保有により AD が早期発症することを証明した<sup>42)</sup>。ただ，アポ E $\epsilon$ 4 を持たない AD が約 18% 存在しており，発症機転よりも，発症速度に関与していると考えられている。家族性 AD でも，アポ E $\epsilon$ 4 を持っているると早発発症となることもわかってきている。Namba らは 1991 年，アポ E 蛋白が老人斑に沈着していることを証明しており<sup>43)</sup>，最近では，Saito らにより，組織切片上でアポ E4 アイソフォームを区別して免疫染色可能となっている<sup>44)</sup>。

## 病理像，病理診断

AD の病理診断の指標は，染色標本から得られる組織診断が基本である。神経細胞の脱落と神経原線維変化 (neurofibrillary tangle ; NFT) と老人斑 (senile plaque ; SP) の出現分布と出現量が指標である。診断基準の作成は NIA (National Institute on Aging) criteria<sup>45)</sup>，NINCDS-ADRDA work group<sup>46)</sup>，CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) criteria<sup>47)</sup>，Mann らの診断基準<sup>48)</sup>が汎用されている。最近では，特に Braak らの進行度分類が用いられている<sup>49)</sup>。しかし，年齢による差異，正常加齢と病初期との境界をどこで引くのかが問題である。

SP は銀染色で確認されるが，銀染色の種類によって確認しやすい SP としにくい SP が存在する。SP の主成分は A $\beta$  であるが，アミロイドの形成は，しみのように沈着しているびまん性老人斑 (diffuse plaque) と凝集した形で斑 (core) を形成しているものまでさまざまである。Core を伴っている場合には，神経突起が周囲を取り巻いている neuritic type と神経突起のない核斑が存在する。びまん性老人斑の同定には山口晴保らが解明したメセナミン銀染色が優れている。Core の同定はさまざまな銀染色で可能であるが，Bodian 染色でも明瞭に判別できる。しかしながら，Bodian 染色ではびまん性老人斑が同定しにくい。一方，core 周囲の神経突起を同定するには Gallyas-Braak 染色法が最も感度の高い染色方法であるが，染色に技術を要するために，国

際的に汎用されにくい点が問題である。また、びまん性老人斑の同定も困難である。これらを比較的観察しやすいのが Bielschowsky 法であるが、びまん性老人斑の観察がやや困難なことから、神経変性突起の観察が Gallyas-Braak 染色に劣るのが、難点である。SP のみを選択的に観察する方法としては、抗 A $\beta$  抗体を用いた免疫染色が最も有用であり、びまん性老人斑と core がともに同定可能である。

最近、家族性痙性対麻痺を伴う AD で、プレセニン 1 遺伝子異常を伴った症例の脳皮質に、cotton wool-like plaque が観察されている<sup>50)</sup>。本邦での症例は、進行性のパーキンソン症状と認知症、一部に痙性対麻痺を伴っていることが特異的である。Cotton wool-like plaque はびまん性老人斑と明らかに異なり、Hematoxylin & Eosin 染色で判別可能な淡い円形のしみ状構造として観察される。

NFT の同定には、さまざまな銀染色が有用であるが、メセナミン銀染色、Bodian 銀染色では観察がやや困難で、比較的 Bielschowsky 法が優れており、後述する CERAD の診断基準では採用されているが、施設間での差が生じやすい。Gallyas-Braak 染色は最も明瞭に観察可能であるが、染色に熟練を要する点が問題である。抗リン酸化タウ抗体による免疫染色、特に AT8 によるものは、最も施設間での差が少なく、ヨーロッパブレインバンクネットワークでは基本染色に採用されている。

NIA criteria では、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、扁桃体、海馬、線条体、黒質、小脳皮質、脊髄を標本部位と指定しているが、明らかな他の疾患を否定したうえで、各年齢層における SP と NFT の出現密度を、大脳新皮質で算出し、判定している。NINCDS-ADRDA work group の特徴は海馬、新皮質における SP と NFT の出現と虚血性病変の有無を考慮して組織学的に診断する方法である。CERAD の criteria では、neuritic type の SP を半定量的に、海馬、嗅領皮質、中前頭回、上・中側頭回、下頭頂小葉、中脳を検索する。100 倍視野で見た老人斑の頻度を sparse, moderate, frequent と参考図に照らし合わせて評価する。

Braak らのステージ分類では、NFT の分布の特徴を詳細に検討し、その分布の特徴から stage I, II ; transentorhinal stage, III, IV ; limbic stage, V, VI ; isocortical stage の 6 段階に分類した。Stage III から、認知症症状が出現すると考えられている。さらに、SP の分布より A, B, C と分類されている (図 3, 4)。

多数例の組織病理所見の集積により、臨床症状の出現と関連していく手法は、パワー神経病理と呼ばれる。AD の日常生活動作を障害するのは、記憶障害を中核とする認知機能障害と、動作そのものが緩慢となる錐体外路症状である。AD の錐体外路症状の原因として、黒質、線条体の AD 病変に加え、レビー小体が発見する群が確認され、罹病期間を短くする原因と考えられている<sup>51)</sup>。また、認知機能そのものが急速に進行する症例のなかに、嗜銀顆粒

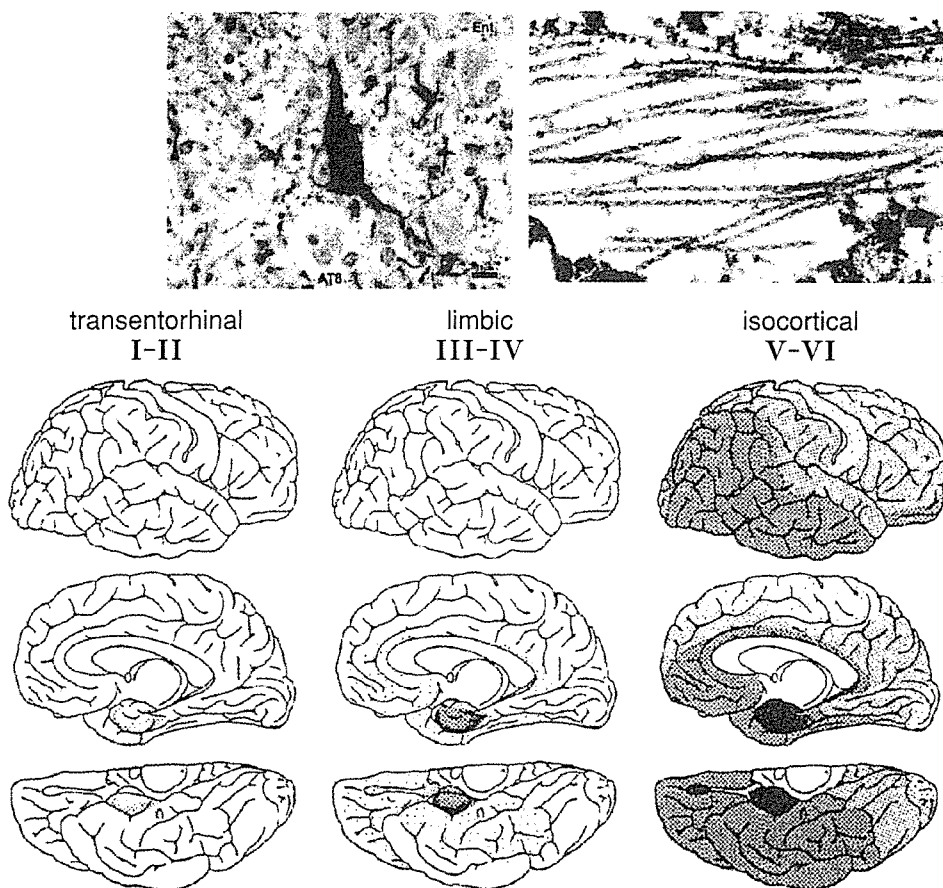


図 3 神経原線維変化の Braak ステージ分類 (Braak & Braak, 1994)  
 認知機能障害とステージ分類が平行して動くことは、多くの所見が支持する。上左は抗リン酸化タウ抗体で染色された神経原線維変化、上右はその電顕像。(高齢者ブレインバンクホームページより引用)

性認知症に出現するものと同じ嗜銀顆粒が出現しているという報告もある<sup>52)</sup>。今後、前方視的臨床研究を、病理学的に認証していくことで、臨床症状のバリエーションを説明できるさまざまな所見が集積されるものと期待される。

## 治療

機能的改善を目指す治療、神経細胞死を免れるための治療、根治的な治療への試みが現在推進されている。アセチルコリンの減少を防ぐ治療として、アセチルコリン分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の開発が行われ、欧米、本邦で投薬が行われている<sup>53)</sup>。なかには、アセチルコリン受容体の1つであるニコチン受容体にアゴニスト作用を持つアセチルコリンエステラーゼ阻害薬も開発され、欧米では認可されており、現在、本邦では臨床

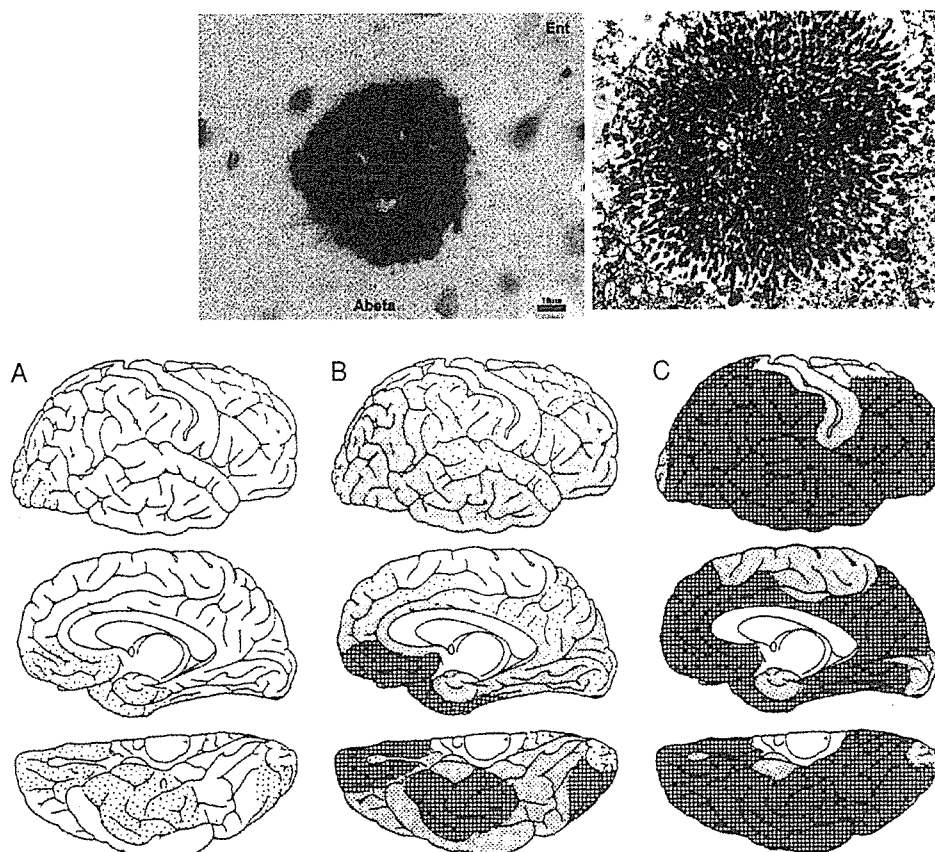


図 4 老人斑の Braak ステージ分類 (文献 49 より引用, 一部改変)  
 ステージ分類と認知機能は相関しないが, ステージ C でないと, Braak 神経原線維変化新皮質ステージにはならないという, 相互作用が存在する. 上左は抗アミロイド  $\beta$  蛋白抗体で染色された老人斑. 上右はその電顕像. (高齢者ブレインバンクホームページより引用)

治験が推進されている<sup>54)</sup>. 神経細胞死のメカニズムのなかで, AD 特異的な  $A\beta$  の生成機序に対す薬剤の開発もすでに行われ,  $\gamma$ -セクレターゼの  $A\beta$  生成に対する選択的阻害薬の開発も進んでいる.

現在, 最も注目されているのは,  $A\beta$  に対するワクチンの開発である. Schenk らは, SP を形成する  $\beta$ APP トランスジェニックマウスに対して  $A\beta$  ワクチンを投与することで SP が免疫的に除去されることを証明し<sup>55)</sup>, AD 患者へ臨床治験を開始した. このワクチンは皮下投与であったが, 副作用として脳炎が 10 例に出現し<sup>56)</sup>, 臨床治験は中止となった. 現在, 皮下投与でなく, 経口投与, 鼻粘膜投与のワクチンが開発中である. また,  $A\beta$  が脳血管にも強く沈着している場合, 脳血管に免疫的応答が生じる可能性を考慮し,  $A\beta$  の老人斑への沈着, 脳血管への沈着機序の解明に基づいたワクチンが開発されている. 一方, NFT の形成と神経細胞死が深く関わっていることが多くの研究で証明され, タウ蛋白の異常リン酸化に対する阻害薬の開発も多数検討されている.