

imaging *in vivo*. Alzheimer's Disease and Related Disorders : Research Advances, ed by Iqbal K, Winblad B, Ana Aslan International Academy of Aging. Bucharest, 2003, pp. 237-245

- 3) Kudo Y. Development of amyloid imaging PET probes for an early diagnosis of Alzheimer's disease. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 15 : 209-213, 2006
- 4) Furumoto S, Okamura N, Iwata R *et al* : Recent

advances in the development of amyloid imaging agents. *Curr Top Med Chem* 7 : 1773-1789, 2007

- 5) Okamura N, Furumoto S, Arai H *et al* : Imaging amyloid pathology in the living brain. *Curr Med Imaging Rev* 4 : 56-62, 2008
- 6) 荒井啓行 : 軽度認知機能障害と痴呆症の早期診断. 第125回日本医学会シンポジウム記録集 アルツハイマー病, 2003. pp.21-28



Figure 1. PET scans of the brain showing amyloid plaques. The images show the distribution of the radiotracer in the brain, with the most intense uptake in the middle slices.

なっている。これに対し Ishihama らのグループは、DHB を用いない前処理法として DHB と比較して極性の高い、つまり LC での残留が低い低分子脂肪族化合物をキレート剤として用いた HAMMOC (hydroxy acid-modified metal oxide chromatography) 法を確立し、細胞抽出物のトリプシン処理を施した試料中よりリン酸化ペプチドの特異的濃縮に成功している。² そのほかにも、オンラインでの濃縮システムを目的として C18 を担体としたトラップカラムを用いた手法なども報告されているが、¹ 非リン酸化ペプチドの影響のため、実用的な手法に至っていないのが現状である。

最近 Ishihama らは、HAMMOC 法と関連して焼成したチタニアを用いたオンラインでの濃縮過程を含む LC-MS/MS について報告した。³ チタニアにはアナターゼ型とルチル型の2種類の結晶多型が存在しており、アナターゼ型は焼成することにより充填密度の高いルチル型へと結晶構造が転移する。Ishihama らは、その充填密

度の差がリン酸化ペプチドの濃縮において何らかの影響を与えるのではないかと予想した。そこで、まずそれぞれのチタニアのピーズを充填したチップを作成しオフラインでの検討を行った結果、アナターゼ型のチタニアと比較して焼成して得られるルチル型では HAMMOC 法のようにキレート剤を用いずとも高いリン酸化ペプチドへの選択性があることが明らかとなった。

次に、キレート剤が不要であるという利点を生かし、トラップカラムを用いずオンラインでの濃縮・分析を行う事が可能な焼成したチタニア/C18 の2相カラムを作成し、その有用性の検討を行った。この2相カラムを接続した LC-MS/MS 法でトリプシンにて消化した細胞抽出物の分析を行った結果、HAMMOC 法と比較してリン酸化ペプチドの同定数では劣っていたものの、HAMMOC 法によるものと共通して同定されたリン酸化ペプチドとその部位は 34% のみと、HAMMOC 法では得られないリン酸化ペプチドの同

定を可能にすることが明らかとなった。さらにマルチリン酸化ペプチドに関しては、本法によって同定されたリン酸化ペプチドの 90% は HAMMOC 法では確認できなかったものであることが明らかとなった。

以上の結果より、このルチル型チタニア/C18 の2相カラムは HAMMOC 法とは異なった濃縮特性を有していることから、リン酸化プロテオーム解析の範囲を広げる意味で有用であるといえる。また本研究は、細胞抽出物などの複雑試料でのリン酸化プロテオーム解析をオンライン濃縮にて分析を行った初めての報告である。今後、この手法によってシグナル伝達ネットワークの解明が効率的に進行することが期待される。

- 1) Kokubo M. *et al.*, *Anal. Chem.*, 77, 5144-5154 (2005).
- 2) Larsen M. R. *et al.*, *Mol. Cell. Proteomics*, 4, 873-886 (2005).
- 3) Sugiyama N. *et al.*, *Mol. Cell. Proteomics*, 6, 1103-1109 (2007).
- 4) Cantin G. T. *et al.*, *Anal. Chem.*, 79, 4666-4673 (2007).
- 5) Imai K. *et al.*, *Anal. Sci.*, 24, 161-166 (2008).

(岐阜薬科大学助教)

物理系薬学

古本祥三 Shozo FURUMOTO

マウス脳内アミロイド斑のポジトロン断層撮影に成功!

アルツハイマー病 (AD) の革新的診断手法として、AD に特徴的な神経病理像であるアミロイド斑をポジトロン断層撮影法 (PET) により生体画像化する技術が熱い注目を集めている。¹ ¹¹C-PIB (Pittsburgh compound-B) はそのアミロイド斑画像化を目的として開発された PET 薬剤であり、近年積

極的に臨床研究が展開され、AD 患者脳のアミロイド斑を感度よく描出でき、AD 発症前も含めた早期診断に対する有用性が示されつつある。²

一方、AD の疾患モデル動物としてアミロイド斑を形成する Tg マウスが数多く開発されてきたが、そのアミロイド斑を PET で

非侵襲的に画像定量化できれば、その病理機構の解明手段や抗アミロイド療法の評価系として利用でき、前臨床研究の効率化に大きく貢献すると期待されている。しかし、先行した Tg マウス PET 研究ではアミロイド斑は検出できないという結果しか得られなかった。^{3,4} これは、Tg マウスの β ア

ミロイドタンパク質(A β)凝集体(アミロイド斑の実体)にはPIB結合サイト数がAD患者のものと比較して大幅に少ないことが原因であると考えられた。このように、マウスアミロイド斑の画像化が原理的に困難であることが示唆されていたなかで、最近Maedaらはその画像化に成功した。¹⁾

Maedaらは、結合サイト数の少ない標的を画像化するためには技術的に高比放射能の標識プローブが必要であると考え、先行研究よりも比放射能が約2~7倍高い¹²C-PIB(291 \pm 10.3 GBq/ μ mol)を用いてTgマウスの1系統APP23マウスのPIB-PETを実施した。その結果、17か月齢以上のTgマウスでアミロイド斑好発部位の大脳皮質と海馬に放射能の集積が明瞭に描出され、その程度は月齢が増すほど強くなることが明らかになった。その集積の詳細を*ex vivo*オートラジオグラフィにより調べたところ、放射能はスポット状に分布し、FSB染色及び免疫染色で確認されたアミロイド斑の分布と正確に一致した。

さらに、各領域の時間-放射能曲線から小脳を参照領域とした定量解析法によりリガンド結合能(BP)を算出したところ、野生型マウスと比較してAPP23マウス

では有意に高い値となり、BPは月齢と正の相関を示した。そして画像化に対する比放射能の影響を同一個体で検証したところ、高比放射能では描出された領域の一部が比放射能の低下に依存して消失し、BPも減少した。撮像後の病理検査では、その部位に未成熟なアミロイド斑の存在が確認された。これらの結果から、高比放射能¹²C-PIBを用いればTgマウスのアミロイド斑の画像化やその定量的評価が可能であることが実証され、未成熟なアミロイド斑ほど比放射能の影響を受けやすいことが示唆された。

しかし、彼らはアミロイド斑画像化の成否が比放射能のみに依存するとは考えず、A β サブタイプに対するPIBの結合特異性についても、AD患者及びTgマウスの脳切片を用いてARGと免疫染色の比較により調べた。するとA β のC末端長が異なるA β 40とA β 42では、その分布や沈着量は¹²C-PIBの結合分布や量と関係せず、N末端側が代謝修飾されたA β N3(pE)とは強く相関した。脳切片中のA β N3(pE)は、AD患者では多量に存在したがTgマウスでは量が少なかった。

また、人工A β N3(pE)凝集体に対する¹²C-PIBの*in vitro*結合試験では、N末端側が未修飾の場合

と比べて結合サイト数は約5倍も存在することが判明した。これらの新知見を通じて、ヒトとマウスのアミロイド斑画像化の乖離した結果には、比放射能だけでなくA β N3(pE)凝集体の存在量も大きく関与することが示唆された。

以上の成果だけでもアミロイド斑画像化研究に大きなインパクトを与えるが、さらに彼らはTgマウスの抗アミロイド療法の評価系としての有用性についても実証的に検討し、その治療効果(アミロイド斑の減少)を同一個体で経時的にモニターできるという有望な成果も報告している。

本研究は、独自のアプローチでアミロイド斑画像化メカニズムの核心に迫り、その画像定量解析手法が前臨床的にも十分実用性に優れていることを証明した。PIB-PETによるアミロイド斑蓄積量の非侵襲的測定は、前臨床と臨床で共用可能な有用性の高い手段として、今後、ADの橋渡し研究の更なる推進に大きく寄与するものと期待される。

- 1) Small G. W. *et al.*, *Lancet Neurol.*, 7, 161-72(2008).
- 2) Klunk W. E. *et al.*, *J. Neurosci.*, 25, 10598-10606(2005).
- 3) Toyama H. *et al.*, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 32, 593-600(2005).
- 4) Maeda J. *et al.*, *J. Neurosci.*, 27, 10957-10968(2007).

(東北大学加齢医学研究所助教)

生物系薬学

山口雅也 Masaya YAMAGUTI

Atg 16 L 複合体が LC 3 の脂質修飾の場所を決めている

オートファジーは細胞内の大規模な分解機構で、飢餓ストレス時に自身の一部を分解して栄養素を

自給自足するための役割や細胞内の新陳代謝機構としての役割を担っている。細胞に飢餓ストレス

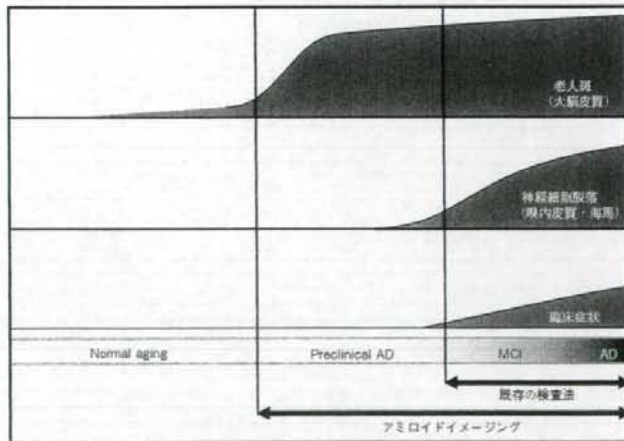
を与えると隔離膜が出現し、細胞質成分やオルガネラなどを取り囲んだ小胞(オートファゴソーム)が

アミロイド斑の生体イメージング

岡村 信行, 谷内 一彦

要約: 生体内分子の非侵襲的画像化をめざした分子イメージング法が様々な分野に応用されているが、アルツハイマー病 (AD) 研究においては特徴的病理像である老人斑を描出するアミロイドイメージング技術が近年、大いに発展を遂げている。アミロイドイメージングは、人口の高齢化とともに急増する AD を早期発見する検査として、さらには脳内 A β の沈着過程をモニタリングする新たな薬効評価系として、診断・治療評価の両面から強く期待されている。アミロイドの検出法としては、PET, SPECT, MRI, 近赤外光イメージングなどを用いた手法が提案されているが、PET を用いた方法が現在の主流である。PET を用いたイメージングでは、老人斑への結合選択性に優れたプローブ開発が成功のカギを握る。プローブはアミロイド

β タンパクへの高い結合親和性に加えて、高い脳血液関門透過性と正常組織からの速やかなクリアランスが要求される。これまでにプローブの候補化合物が数多く開発され、Thioflavin-T 誘導体である [14 C]PIB や [18 F]FDDNP, [14 C]BF-227 などのプローブが実用化されている。これらの PET プローブを用いたアミロイドイメージングでは、AD の臨床診断を受けた大多数の患者の大脳皮質で集積異常を示す。また AD の病前段階に相当する軽度認知障害 (MCI) の過半数の症例も異常集積がみられ、将来の AD への進行を予測する指標となる。また健康成人の中にも異常所見を認める者が一定数存在する。これらは無症候段階でのアミロイド沈着を検出している可能性が高く、発症前診断へ向けたエビデンスの蓄積が求められる。本検査のさ



AD: Alzheimer's disease; MCI: Mild cognitive impairment

図1 アルツハイマー病における老人斑の沈着と臨床症状との乖離

キーワード: アミロイド β タンパク, アルツハイマー病, PET, 早期診断, 分子イメージング
 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野 (〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1)
 e-mail: oka@mail.tains.tohoku.ac.jp 原稿受領日: 2008年2月5日, 依頼原稿
 Title: In vivo imaging of amyloid plaques. Author: Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai

らなる普及をめざし、 ^{18}F 標識 PET プローブや SPECT 用プローブの開発が進められている。

1. はじめに

近年のアルツハイマー病治療薬開発の進展を見ると、アルツハイマー病 (AD) を治療あるいは予防できる日が訪れるのも、そう遠くはないように感じる。近い将来、優れた治療薬が実用化されたとして、その効力を最大限発揮させるには、神経細胞へのダメージの少ない病初期段階から治療を開始することが求められる。また臨床試験の効率化をめざして有効なサロゲートエンドポイントを確保することも重要となる。AD の臨床においては、神経心理学的検査や様々な画像診断法が診断、治療評価の両面で活用されている。これらの検査の多くは神経細胞の脱落やシナプスの機能障害などに基づく変化を捉えたものであるため、加齢変化や脳虚血などの他の病態の影響を受けやすいという欠点をもつ。早期診断における精度向上には、従来よりも疾患特異性に優れた新たな診断指標が求められる。Neuritic plaque の広範な脳内沈着は AD の特徴的病変の一つであり、また臨床症状の出現に先行することから、アミロイドイメージングは理想的な AD の早期診断法となり得る (図 1)。また、抗アミロイド療法の治療効果判定にあたっては、認知機能の評価や行動観察だけでは十分にその効果を汲み取れないことから、脳内アミロイド沈着量を直接モニタリングすることの有用性には疑いの余地がない (1)。このような理由から、アミロイドイメージングが AD 早期診断・治療のカギを握る技術として広く注目されるに至っている。本稿では、近年進歩の著しいアミロイドイメージングについて自験例を含めて概説する。

2. 脳内アミロイドの計測法

アミロイドイメージングでは通常、組織中のアミロイドに結合するプローブと、そのプローブを非侵襲的にモニターする計測系が必要とされる (2)。計測系としては、PET、SPECT、MRI、近赤外光イメージングなどが提案されている (3)。それぞれが長所と短所を抱えているが、検出感度や定量性の高さ、プローブの設計の容易さなどの面で、現状では PET が最も臨床応用に有利な手法といえる。MRI に関しては、基礎研究レベルではマウス脳内のアミロイド斑を生体で画像化できている (4)。ただし現在臨床で使用されている MRI 装置では病変の検出感度が不足しており、撮像装置およびプローブ両面での改良が待たれる。近赤外光イメージングでは 600 nm を超える長波長の蛍光

を有し、老人斑への結合性を有するプローブを静脈内投与することで、脳内に集積したプローブの蛍光を体外から検出する。近赤外光プローブは未だ開発途上の段階にあるが、AOI-987、NIAD-4 などのプローブが相次いで報告され、筆者らも独自のプローブを開発中である (5, 6)。MRI と同様、基礎研究レベルではマウス脳内のアミロイド斑の画像化に成功している。ただし原理的には空間解像度や定量性に難があり、また深部病変の検出にはあまり向いていない。それでも PET や MRI に比べて計測機器の製造コストが安く、また可搬性を確保しやすいことから、ベッドサイドやクリニック外来での検査を可能にする技術として期待が大きい。

3. アミロイドイメージング用プローブの開発

現状において広く臨床応用に至っているのは PET を用いた方法のみであるので、以後 PET プローブの開発研究について述べる。アミロイドイメージング用プローブを実用化するにあたっては、線維化したアミロイド β タンパク ($\text{A}\beta$) に対する結合親和性、脳血液関門 (BBB) 透過性、正常組織からのクリアランス、生体における安定性、安全性、などの様々な特性のバランスを考慮した構造最適化が求められる (7)。アミロイド検出用プローブの開発は 1990 年代中ごろに始まり、初期の研究ではアミロイドの染色剤として知られるコンゴレッドを母化合物として候補化合物の探索がなされた。だがコンゴレッド誘導体は PET プロー

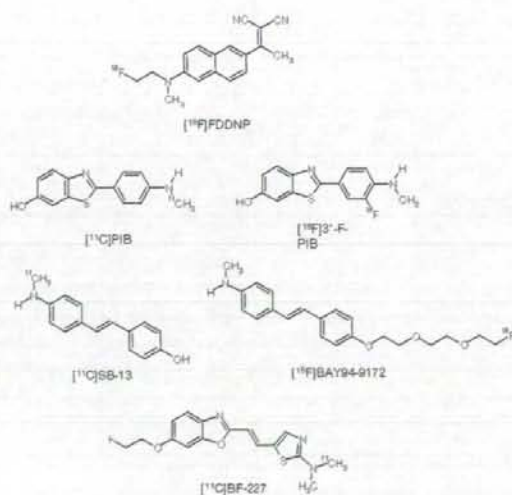


図2 アミロイドイメージング用に開発された主な PET プローブ

ブとして使用可能なレベルでのBBB透過性を確保することが難しく、実用化は見送られている。その後はチオフラビンTを母化合物としたプローブ開発へと主流が移り、数多くの候補化合物が産み出された。現在までにPETプローブとして臨床で使用されたのは、図2に示す化合物である。これらはすべて β シート構造を形成したタンパクに結合する特性をもつことから、 β シート構造を共有する老人斑以外の構造物(神経原線維変化、レビー小体、プリオンタンパクアミロイドなど)とも結合するポテンシャルをもつ。ただしプローブのA β 、タウ、 α シヌクレイン、プリオンの各凝集体に対する結合親和性には違いがあり、放射性トレーサーとして投与された際の脳内濃度領域ではすべての構造物と結合性をもつとは限らない。またプローブにより結合様式も多様であるため、プローブ間でも結合性にバリエーションが存在する。

ピッツバーグ大学のKlunk, Mathisらが開発したPIBはThioflavin-Tの誘導体であり、A β との結合親和性、BBB透過性を確保した上で、正常組織における非特異的集積が最小限にとどまるよう最適化された化合物である(8)。患者脳ホモジネートとの結合性が検討された結果、老人斑への結合選択性が高く、神経原線維変化やレビー小体への結合性は低いとみなされている(9,10)。動物用PETを用いてAPPトランスジェニックマウス脳内のアミロイド斑を検出することは当初困難とされていたが、最近の研究では高比放射能のトレーサーを用いることでin vivoでの画像化が実

現している(11,12)。したがって創薬研究における脳内アミロイドのモニタリング法としても応用可能である。一方、米国UCLAのSmallらが開発したFDDNPは、 ^{18}F による標識が可能なフッ素化合物である。AD剖検脳を用いたオートラジオグラフィや蛍光顕微鏡下の観察結果から、FDDNPは老人斑・神経原線維変化の両者に対する結合性が示唆されており、PIBとは結合性がやや異なる(13)。筆者らは、時限研究法人である(株)ビーエフ研究所においてアミロイドイメージング用プローブの開発に着手し、現在は東北大学で研究を継続中である。A β との結合親和性とBBB透過性を両立した化合物をスクリーニングした結果、プローブ候補化合物群としてベンズオキサゾール誘導体を見出し、その化合物群の一つであるBF-227を後述するように国産初のPETプローブとして臨床応用した(14-16)。

4. プローブの臨床応用

1990年代後半に ^{18}F FDDNPが初のアミロイドイメージングプローブとして臨床応用され、世界から大いに注目された(17)。AD患者のPET画像では、糖代謝の低下している大脳皮質領域を中心に高集積が観察される。また神経原線維変化の好発する内側側頭葉領域にも集積することから、老人斑・神経原線維変化の両者への結合が示唆される。またADの発症予備群に相当する軽度認知障害(MCI)の症例でも数多くの検討が行われており、AD患者と健常高齢者の中間的

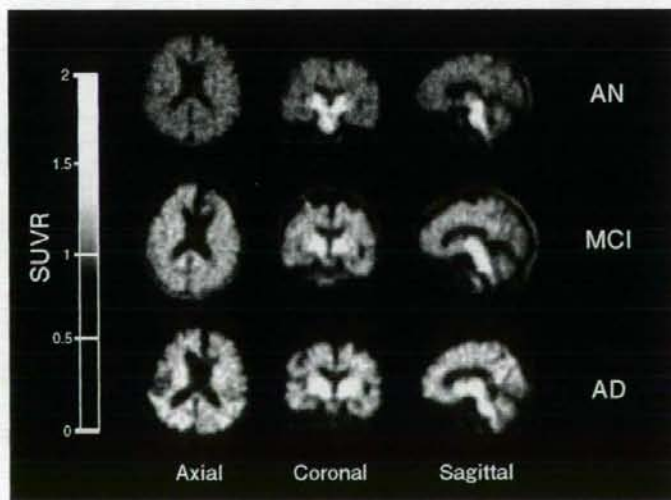


図3 健常高齢者(AN)、軽度認知障害(MCI)、アルツハイマー病患者(AD)における ^{11}C BF-227 PET画像(投与後20~40分のSUVR画像)

な集積値をとることが示されている(18)。本プローブの難点は、その脂溶性の高さからバックグラウンドでの非特異的集積が目立つことであり、病変部のコントラストを低下させる要因となっている。

PIBはFDDNPに数年遅れて実用化され、現在アミロイドイメージング用プローブのスタンダードとして位置づけられている。AD患者では、病変の存在しない小脳に比べて大脳皮質における集積が約2倍に上昇し、コントラスト良くアミロイド沈着病変を描出する(19)。その集積分布はBraak and Braakが記載した老人斑の蓄積分布に一致する。PIBの脳内集積は脳脊髄液中 $A\beta_{1-42}$ 濃度の低下と相関し、またエピソード記憶の障害とも相関する(20, 21)。またMCIの約半数の症例においてもAD患者と同程度の異常集積を示し、このような症例の多くがADへコンバートする(Progressive MCI)(22)。これはアミロイドイメージングによってMCI段階でADへのコンバートを予測可能であることを示唆しており、MCI段階での治療介入を行う上で意義は大きい。

筆者らが開発したBF-227は、PIBに比べると病変部のコントラストが低いもののAD診断における有用性は高い。AD患者のほぼ全例、MCIの約60%の症例で大脳皮質領域での集積異常を示す(図3)(2, 15)。ADへの進行が確認されたProgressive MCIの全例で初回検査時に高集積がみられており、MCIからADへの進行を予測する検査法としてPIBと同様、高い有用性が期待できる。これまでのデータを見る限り、MCI段階ではBF-227の集積によって反映される老人斑の沈着量はまだピークに達していない印象であり、老人斑の脳内蓄積プロセスはMCI段階ではまだ進行途上にあることが推察される。

以上で述べたように、アミロイドイメージングがMCI以降のAD病変を感度良く捉えることは間違いないだろう。では、無症候段階でも果たしてAD病変を検出できるのだろうか？健康成人を対象としたPIB-PETの検討では、約10%の症例でPIBの高集積が観察されている(23)。これらの症例ではADのバイオマーカーである脳脊髄液中 $A\beta_{42}$ 濃度にも異常がみられており、AD病変を発症前に検出できている可能性が高いと思われる(20)。ただしこのような集積異常が、良性(正常加齢の範囲内)か悪性(将来ADへの進行を意味する病的変化)かを結論付けるのは現時点では難しい。今後のフォローアップの過程でADを発症するか否か、また亡くなった段階でどのような脳病理像を呈しているか、を確認する以外に方法はない。剖検例の報告では、脳アミロイドアンギオパチーがア

ミロイドイメージングにおける異常集積の原因となることが示されている(24)。したがって無症候の異常集積例に対しては、老人斑以外へのプローブの結合の可能性も念頭に置き、慎重な対応が求められる。

5. 今後の課題

今後のプローブ開発の方向性であるが、まず第一には、本技術の普及をめざしたプローブの改良が挙げられる。現在主流のPETプローブは半減期の短い(20分) ^{11}C で標識されるため、自施設での放射性薬剤の合成が要求される。したがって実施可能な臨床施設は限定され、日本国内では多くても10~20施設が限界と思われる。本検査の普及には、放射性薬剤としてデリバリー供給できる ^{18}F 標識プローブの実用化が望まれる。 ^{18}F 標識プローブの開発に関しては、PIB、SB-13の ^{18}F 標識体である ^{18}F 3'-F-PIB、 ^{18}F BAY94-9172の臨床評価が海外で実施されている(25)。Preliminaryなデータを見る限り、臨床的有用性は十分に確保できているが、 ^{11}C PIBに比べるとフッ素化の影響により正常組織からのクリアランスがやや悪化している。 ^{11}C PIBと同等の動態を示すプローブを ^{18}F 標識で実現することが当面の課題といえる。筆者らもBF-227に代わる新たな ^{18}F 標識プローブを評価中であり、AD診断薬としての実用化をめざしている。SPECT用プローブに関しては、 ^{125}I (半減期13.2時間)標識プローブが国内外で複数開発され、その評価が進められている。

老人斑以外の構造物、すなわち神経原線維変化やピック小体(タウ)、レビー小体(α シヌクレイン)、プリオンタンパクアミロイドなどを検出するプローブの開発も、新たな研究の方向性である。ただし、 β シート構造を認識する化合物の大半は老人斑や脳血管アミロイドなどの $A\beta$ 線維との高い結合親和性を示すことから、各々のタンパクに対する結合選択性を確保することが難しく、未だ実用化されていないのが現状である。

おわりに

ADの根本的治療薬が開発された暁には、当面の治療介入のタイミングは早期段階のADもしくはMCI段階に設定されるであろう。その際、多くの臨床施設で共通して使用できる早期診断指標が求められるが、現在進行中のADNI(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)プロジェクトがその指標づくりの役割を果たすと思われる。さらに将来的には、発症前段階における予防的な治療介入が試みられるものと予想さ

れるが、アミロイドイメージングによる発症前診断を実現するには、正常加齢と病的なA β 蓄積プロセスをいかに区別するかが課題となる。長期フォローアップ研究を通じて、老人斑蓄積量と認知機能の変化を経時的に評価し、適切なカットオフ値を設定する必要がある。そのためにも一般住民を対象とした大規模かつ長期にわたるフォローアップ研究が今後望まれる。

文 献

- 1) Mathis CA, et al. Nucl Med Biol. 2007;34:809-822.
- 2) Okamura N, et al. Curr Med Imag Rev. 2008;4:56-62.
- 3) 岡村信行, 他. 日薬理誌. 2005;126:347-352.
- 4) Higuchi M, et al. Nat Neurosci. 2005;8:527-533.
- 5) Hintersteiner M, et al. Nat Biotechnol. 2005;23:577-583.
- 6) Nesterov EE, et al. Angew Chem Int Ed Engl. 2005;44:5452-5456.
- 7) Furumoto S, et al. Curr Top Med Chem. 2007;7:1773-1789.
- 8) Mathis CA, et al. J Med Chem. 2003;46:2740-2754.
- 9) Klunk WE, et al. J Neurosci. 2003;23:2086-2092.
- 10) Fodero-Tavoletti MT, et al. J Neurosci. 2007;27:10365-10371.
- 11) Klunk WE, et al. J Neurosci. 2005;25:10598-10606.
- 12) Maeda J, et al. J Neurosci. 2007;27:10957-10968.
- 13) Agdeppa ED, et al. J Neurosci. 2001;21:RC189.
- 14) Okamura N, et al. J Neurosci. 2004;24:2535-2541.
- 15) Kudo Y, et al. J Nucl Med. 2007;48:553-561.
- 16) Okamura N, et al. Geriatr Gerontol Int. 2007;7:393-400.
- 17) Shoghi-Jadid K, et al. Am J Geriatr Psychiatry. 2002;10:24-35.
- 18) Small GW, et al. N Engl J Med. 2006;355:2652-2663.
- 19) Klunk WE, et al. Ann Neurol. 2004;55:306-319.
- 20) Fagan AM, et al. Ann Neurol. 2006;59:512-519.
- 21) Pike KE, et al. Brain. 2007;130:2837-2844.
- 22) Forsberg A, et al. Neurobiol Aging. 2008 (in press).
- 23) Mintun MA, et al. Neurology. 2006;67:446-452.
- 24) Bacskai BJ, et al. Arch Neurol. 2007;64:431-434.
- 25) Rowe CC, et al. Lancet Neurol. 2008;7:129-135.

著者プロフィール

岡村 信行 (おかむら のぶゆき)

東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野, 助教, 医学博士。

- 1994年東北大学医学部卒業, '96年~'98年東北大学サイクロトロンRIセンター研究員, '98年東北大学大学院医学系研究科修了, '98年~'01年東北大学医学部老年内科医員, '01年~'03年ビーエフ研究所研究員, '03年から現職。
- 研究テーマ: 分子イメージングプローブの開発と臨床研究。



第59回日本東洋医学会学術総会

会頭講演

アルツハイマー病の制圧と東洋医学

荒井 啓行

東北大学加齢医学研究所加齢脳・神経研究部門加齢老年医学研究分野，宮城，〒980-8545 仙台市青葉区星陵町4-1

Fighting with Alzheimer's Disease and Kampo Medicine

Hiroyuki ARAI

Department of Geriatrics & Gerontology Institute of development, Aging and Cancer Tohoku University, 4-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8545, Japan

第59回日本東洋医学会学術総会
会頭講演

アルツハイマー病の制圧と東洋医学

荒井 啓行

東北大学加齢医学研究所加齢脳・神経研究部門加齢老年医学研究分野, 宮城, 〒980-8545 仙台市青葉区星陵町4-1

Fighting with Alzheimer's Disease and Kampo Medicine

Hiroyuki ARAI

Department of Geriatrics & Gerontology Institute of development, Aging and Cancer Tohoku University, 4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8545, Japan

Abstract

Alzheimer's disease (AD) research from 1984 disclosed that there is 10-20 years of time for transition from normal brain to Alzheimer's disease brain. Therefore, AD is a disease with long "Mibyo" phase. Since treatment effect in AD could be partial and limited, we need to consider prevention or "Youjou" not to develop AD more seriously. Amyloid imaging with PET can be promising in the visualization of amyloid burden or Mibyo state. Several medicinal herbs have a potent anti-amyloid aggregation effect as a new class of disease-modifying drug. Yi-Gan-San which has been originally described in Ming dynasty in China is efficacious in improving behavioral and psychological symptoms of dementia without developing falls or extra-pyramidal adverse effects. Multi-potent traditional medicine doctor with not only practicing traditional medicine alone, but they can also get insights on Western medicine and collecting information from abroad is warranted.

Key words: Alzheimer's disease, amyloid, tau, biomarker, imaging, Kampo, Yi-Gan-San, Mibyo

要旨

1984年から本格的に始まったアルツハイマー病 (AD) 研究から, AD には正常から AD 発症に向けて走っている長い無症候期間があることが明らかにされた。つまり AD は未病性を有している疾患である。水面下の氷塊が水面上に顔を出さないようにどのような養生が必要なのだろうか? またこの氷塊はアミロイドイメージングという新技術によって可視化することも可能となった。氷塊を溶かすのに漢方薬に大きな期待がされている。抑肝散は認知症に伴う問題行動や精神症状を有害事象の誘発なく穏やかに改善に導くばかりでなく, 神経難病とされているハンチントン病の不随意運動を軽減する効果もある。

これからの漢方医には, ①西洋医学の何たるかと西洋医学の欠点をしっかり理解し, 西洋医学サイドと協調できる, また WHO などの海外動向をしっかりと収集できるなどの多様な能力が要求されると思われる, これを「多機能型漢方医」と呼びたい。

キーワード: アルツハイマー病, アミロイド, タウ, バイオマーカー, イメージング, 漢方生薬, 抑肝散, 未病

石川 会頭講演の座長をさせていただきます, 石川です。恒例ですので, 先生のご略歴をご紹介しますと思います。

先生は1980年に東北大学の医学部を卒業され, 87年にアメリカ合衆国ミシガン州立大学に留学, 88年にペンシルベニア大学に留学されました。先生はアミロイドの蓄積の研究では世界的な権威でおられまして, その後, 老年科に戻られ, 2003年に東北大学大学院医学系研究科の先進漢方治療医学講座の教授になられました。今年の1月に東北大学加齢医学研究所教授, 東北大学病院の老年科と漢方内科長をされております。後期高齢者制度の問題も含めて, 認

知症, その他, 非常に興味のあるところがございます。これに対する対策が今求められております。先生の抄録を読ませていただきまして, 認知症, 特にアルツハイマー病の治療及び対策に非常に明るい希望が持てる内容ではないかと思ひまして, 今日期待して, 先生のご講演をお聞きしたいと思います。先生, よろしく願ひいたします。

荒井 どうもごていねいな紹介をいただきまして、ありがとうございます。まずはこのような大きな学会を開催する機会、これは私にとって初めてですが、このような機会を与えていただきました日本東洋医学会の石野会長に、御礼申し上げます。それから、座長の労をお執りになっております石川先生には、わざわざ仙台までお越しいただき、学会開催についてのいろいろなアドバイスをいただきましたことを、この場をお借りしまして御礼申し上げます。

ただ今、石野、金澤両先生から漢方医学に対する大綱というようなものをお示しいただきました。私は若輩者なので、まだそういうお話ができません。ですから、私は自分の研究を少し振り返ってみてどうして自分が今、東洋医学に関わっているのかということをお示ししたいと思っております。

私が認知症医療、あるいは脳の老化という問題を考え始めたのは、あまりはっきりとは記憶していませんが恐らくは昭和60年ごろだったと思います。昭和60年ごろというのは、認知症の研究もほとんど日本では育っていないという時代でした。将来、何をしようかと考えていたときに、日本でほとんどやっていないようなものに挑戦してみようということで、この認知症あるいは脳の老化という研究に取り組む決意をしたわけです。その後、アメリカに留学し、日本に戻って参りましたが、時代も大きく変化し、今日はその研究の流れを少し紹介していきたいと思っております。

1995年東京都において、認知症の有病率調査が行なわれましたが、私がこの調査を見て非常に驚いたのは、後期高齢者と言われる80代、90代、100歳以上の中で認知症の有病率が非常に高いということです。80代では約20%、90歳代では40%、100歳を超える、いわゆる百寿者と呼ばれる方々の中では、90%以上が認知症になっているということです。ですから、われわれはこれまで、長生きはともかくいいことだと、長生きはすればするほどいいということをお信じてきたわけですが、実は長生きをした、その行き着く先には認知症という問題が待ち構えていること、そういうことをこの東京都の調査は言っているわけです。ですから、還暦から始まって長生きのお祝いをするという習慣が日本にはありますが、認知症になってまでお祝いをするというのはいかがな

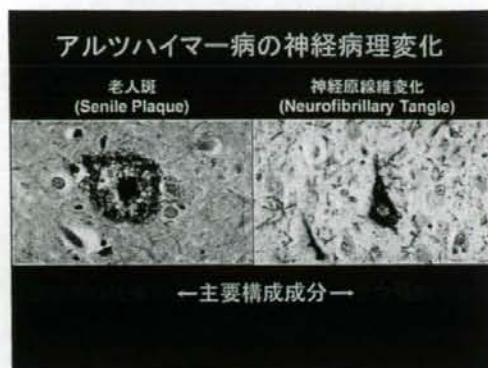


図1

ものかというような気持ちにさせられるのです。

そこで、このようなアルツハイマー病をはじめとする認知症というのは一体どういうものなのかということの基本的な理解をまずお示ししたいと思っております。

これはアルツハイマー病に出現する二つの重要な神経病理所見、老人斑と神経原線維変化であります。この現代的といえますか、分子レベルでの理解が進んだのは1984年以降です。まだまだ非常に新しい研究の歴史です(図1)。

この老人斑というものの中には、アミロイドβ蛋白というアミノ酸が40あるいは42個くらい小さいペプチドなのですが、そういうものが蓄積しているということが1984年、米国のGeorge Glennerによってまず報告をされました。この報告の2~3年目後くらいから、私はこの研究領域に入ったのですが、それとはほぼパラレルに神経原線維変化というのは一体何でできているのかという研究も行われておりまして、これには日本の研究者、特に東京大学の井原先生や貫名先生という先生方の貢献が非常に大きかったわけですが、神経原線維変化というのはなかなか正体がかつめなかつたわけです。

というのは、このたまっているものが、どんな可溶性にも溶けないという非常に特殊な性格を持っていたものですから、なかなか分子レベルの理解が進まなかつたのですが、1990年代に入って、最終的に、これはタウ蛋白が非常に高度にリン酸化したものであるということで決着がつかしました。この二つの神経病理所見つまり蓄積物質を基本的な出発点として、認知症の理解が進んできたと言っても過言で

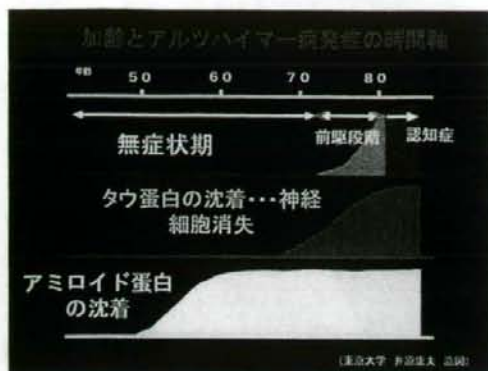


図 2

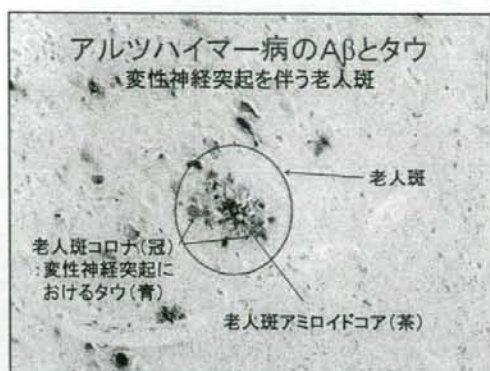


図 3

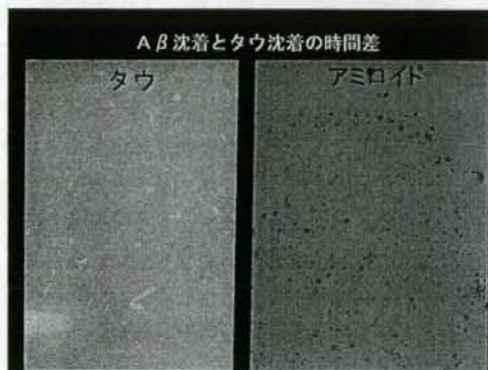


図 4

Quantitative epitope analysis of senile plaques (SPs) in control and Alzheimer (AD) disease entorhinal cortex.

Case	No. of SPs/section		No. of Aβ42/section		No. of Aβ40/section		No. of Aβ42/Aβ40	
	AD	Control	AD	Control	AD	Control	AD	Control
1	100	0	100	0	0	0	100	0
2	100	0	100	0	0	0	100	0
3	100	0	100	0	0	0	100	0
4	100	0	100	0	0	0	100	0
5	100	0	100	0	0	0	100	0
6	100	0	100	0	0	0	100	0
7	100	0	100	0	0	0	100	0
8	100	0	100	0	0	0	100	0
9	100	0	100	0	0	0	100	0
10	100	0	100	0	0	0	100	0
11	100	0	100	0	0	0	100	0
12	100	0	100	0	0	0	100	0
13	100	0	100	0	0	0	100	0
14	100	0	100	0	0	0	100	0
15	100	0	100	0	0	0	100	0
16	100	0	100	0	0	0	100	0
17	100	0	100	0	0	0	100	0
18	75	0	100	0	28	0	100	0
19	100	0	100	0	0	0	100	0
20	100	0	100	0	0	0	100	0
21	100	0	100	0	0	0	100	0
22	100	0	100	0	0	0	100	0
23	100	0	100	0	0	0	100	0
24	100	0	100	0	0	0	100	0
25	100	0	100	0	0	0	100	0
26	100	0	100	0	0	0	100	0

The 11 control (C-01) and cases are numbered consecutively. The number of SPs labeled with a given antibody in a section of entorhinal cortex is shown.

Kawabuchi M, Yanai H, Suzuki M, et al. J. Neurol. 2007; 254: 1147-1152.

図 5

はありません。

現在、アルツハイマー病がどのように考えられているかですが、これは時間軸で見た経過ですが(図2)、この上が年齢です。例えば70歳の辺りから少しずつ物忘れが進んで、70代後半にアルツハイマー病だという診断がついた方を想定してみますと、この人がアルツハイマー病の種がまかれたとき、つまり、脳の老化が本格的に始まったときというのは実は50歳くらいであるということです。そのアミロイドの蓄積に続いてタウ蛋白の蓄積が起こります。その結果として、この辺はまだブラックボックスのところが随分あるのですが、神経原線維変化形成を経て、神経細胞の消失が起こって、その結果として臨床的な症状が出ているということになるわけです。ですから、この病気というのは、症状が出るまでに実に20年くらいの潜伏期間と申しましょうか、無症状の時間が非常に長いということになります。これを漢方の用語で言い直してみますと、病気に向って

進んではいるが、未だ自覚されていないという意味で、「未病」と言い換えてもいいと思います。ですから、この病気には未病性があると言えます。

これがアルツハイマー病に蓄積をする老人斑の典型的な形ですが(図3)、中央にアミロイドがたまっています。コアといいます、その周辺には何かぼつぼつとしたものがあります。これは変性した神経突起です。軸索や樹状突起といったものが、アミロイドの影響を受けて変性して周囲に集まったものであろうといわれています。青く染まっているものですが、ここにはタウがたまっています。こういう形のものがアルツハイマー病に特徴的な典型的老人斑とされています。

しかし、老人斑が最初からこういう形になるのではないのです。今の時系列と併せて考えてみますと、以下のようなことがしばしば観察されます(図4)。この方は全く別の原因で亡くなった方の脳の剖検のスライスですが、連続切片で見てみますと、アミロ



図6

イドがこのようにいっぱいたまっているのに対して、タウは全くないと、こういう方が正常高齢者にたくさんいるわけです。これは一体どういうことか。最初はいろいろな研究者を悩ませました。アミロイドは何も悪いことはしていないのではないかと、タウの沈着がなくてもアルツハイマー病と言っているのではないかと、いろいろな意見があったのですが、結局は、これは時間差を見ているのだということになりました。

つまり、アミロイドの蓄積がまず先行して、その後タウが変化を起こすということです。この方はアミロイドの蓄積が起こった段階で別の原因で亡くなったので、タウの変化まで至っていないのです。もしこの方が、もうちょっと長く生きていたら、タウにまで変化が起こっただろうと推定されます。そういう時間軸を加味して病理所見を見ると非常によく理解できると思います。

図5が私がペンシルベニア大学留学時に最初にやった仕事ですが、これもまさにそうだったのです。上の13例が正常者、下の13例がアルツハイマー病で亡くなった方の剖検例ですが、どのような形の老人斑が出現しているかを見たものです。アルツハイマー病になりますと、アミロイド蛋白の蓄積プラス、タウをはじめとした細胞骨格蛋白といわれるものの変性がここに加わるということです。コントロールでも今言ったような、一つ前のスライドのように、正常者でも実はアミロイドがこんなにいっぱいたまっています。

ですから、この正常の方々もこのときは正常だったわけですが、もうちょっと長く生きていたら、こ



図7

の方々ももしかするとアルツハイマー病になっていった可能性があるということです。ですから、正常とは言いながら、ほとんどの方に実はアルツハイマー病の予備群として最初期変化が見られるということです。これが先ほど私が東京都の調査を示して年齢が上がるに従って、どんどん有病率が増えていくと言いましたが、なぜそのようになるのかということの説明になるわけです。

つまり、どういうことかといえますと、図6は氷山の一角と書いたわけですが、老人斑ができて、それに神経原線維変化が加わって、神経細胞死が起こって発症するわけですが、先ほどの時間軸に沿って見た図ではなくて、今度は縦に切ってみます。そうしますと、神経細胞死をベースにして、これが発症につながるわけですが、実はこの神経細胞死は水面に出ているほんのわずかなものであって、その水面下には非常に広範な神経病理変化が既にもうでき上がっているということです。ですから、発症したときは、すでに重大な病変が頭の中に広がっていることとなります。

一方、老人斑だけであって神経原線維変化が加わっても、まだ神経細胞死がこれしか起こっていないときというのは、これはまだ水面上に顔を出すということに至らずに水面下で収まっています(図7)。こういうときには、アルツハイマー病というもの病理学的には発症していても、臨床的には明らかでないとして理解されます。ですから、アルツハイマー病には非常に長い期間の「未病」というフェーズがあるということになるわけです。

では、この未病というフェーズをわれわれの知る

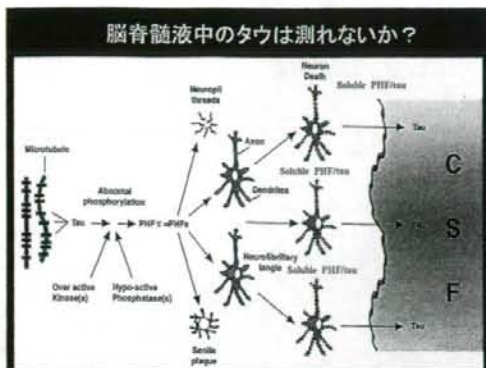


図 8

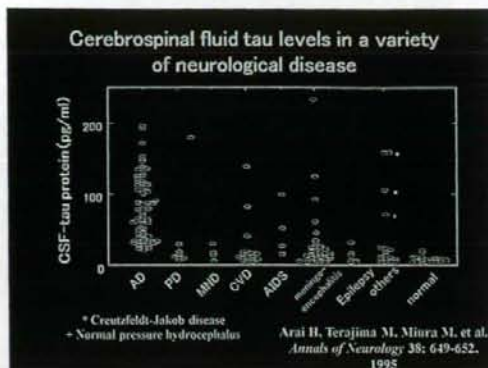


図 9

範囲でどうやって検出していったらいいのでしょうか。人間の目を超えるような、そういう高い精度を持つ方法を用いることによってこの未病を有効に検出できないかということを考えるわけですが、ここから先はいわゆるテクノロジーの進歩というものを活用していくことになります。

バイオマーカーですが、例えてみれば、肝臓の病気のときに、黄疸が出る前に GOT や GPT など、いろいろな臨床検査値の変化が起っていますが、その GOT や GPT に相当するようなバイオマーカー、こういうものが認知症の検出に利用できないかどうかということです。もう一つは、イメージングを考えるということです。図7で示していましたように、水面上に顔を出す前に水面下には大きな氷の塊があるわけですが、この氷の塊をイメージングする方法が開発できれば、発症前にこれをとらえることが可能になります。

一番最初に私が考えたのは、このバイオマーカーということです。以前は、認知症は人の目で判断するものであってバイオマーカーなんていうものはあり得ない、こういうものを研究するやつはばかだという言われ方もしてきたわけですが、実はバイオマーカーは存在したのです。探せばあるということです。私はこれをどうやって探したかということですが、神経原線維変化というものはタウが変化してきたものです。タウというものは、神経細胞のいろいろな所にいろいろな形で蓄積するということです。その蓄積が起こった神経細胞は、最終的には死に至る、亡くなっていくということです。そうしますと、この神経細胞の中にあつたタウ、そういうものが細

胞外に出るであろうと。細胞外に出たものは、脳脊髄液とフリーに交通している細胞外液ですから、脳脊髄液の中にタウというものがリークしてくるだろうと考えたわけです。ここで大きな問題点であったことは、タウがこんなに自由に動けるのかということです (図8)。

東京大学の井原先生は、アルツハイマー病で沈着しているタウは決して溶けないし、分離精製が非常に難しい物質であると言ったわけですが、その不溶性タウになる前の段階でタウが実は水溶性の状態で存在できるということが、その後、1991年に米国の研究者から報告されたわけです。私はその事実を踏まえて、もしかしたら、このsolubleな状態のものがニューロンから出てくれば、これはCSFの中で検出可能であろうということを考えてみたわけです。

ちょうどそのころ、ベルギーのあるベンチャー企業がタウを測定するキットの開発をしておりまして、私とそのニュースを聞いて、そのキットに使われた抗体を送ってこないかと頼んだのですが、なかなかその会社はうんとは言わずに、自分たちが作ったインハウスの出来損ないのキットみたいなものがあるから、それをまずおまえに送ってやるよと、それで試してみなさいと言われて、このベルギーの会社からそのキットをまず取り寄せてみたわけです (図9)。

そうして測ってみたところ、私はこのとき身震いがしましたね。自分の臨床診断とほとんど変わらない。要するに、アルツハイマーの人の脳脊髄液では発色が強く、正常の人はほとんど色が付かないということです。こいつは本物だろうと直感しました。

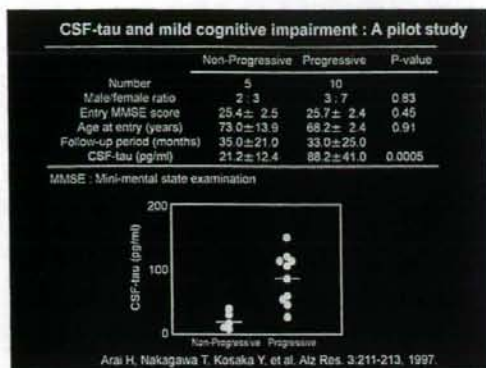


図10

この仕事はその後、パーキンソン病とか、Motor Neuron Disease (MND)、脳血管障害、エイズ、脳炎や髄膜炎、こういういろいろな神経疾患の方々をまとめて一つの図にしているわけですが、非常に若い正常な方をここにノーマルとして取りますと、これとアルツハイマー病、これは年齢がマッチしていませんが、アルツハイマー群には脳脊髄液タウ値が高い人たちがたくさん出てくるということです。それから、脳炎やエイズ、そういうものの中にも陽性者はいます。つまり、この方法は神経原線維変化そのものというよりは、むしろ神経細胞死の度合い、どのくらい早く神経細胞が亡くなっていくかという指標になっているのだろうと考えたわけです。私は国際的にみて認知症研究の領域でだろうじて生き残っているわけですが、恐らくはこの仕事から認められたからではないかと今は思っています。

その後、軽度認知機能障害という概念が世界中で広がりまして、つまり、アルツハイマー病になる前段階、そこをどうやってとらえるのだということが2000年になってから大きな話題になってきました。その背景には将来的にはアルツハイマー病になる前に有効な介入を始めたいと、なってからではなく、なる前に始めたいという治療戦略があるからです。ですから、軽度認知機能障害の段階をどうやって押さえるかという方法論をつくるというのが大きな研究テーマになったわけですが、そこにもこのタウが登場します。

図10は、10例の方々は Mini Mental State Examination が26点くらいです。まだ認知機能がよくて、生活もほぼ自立できているという方々です。この方々

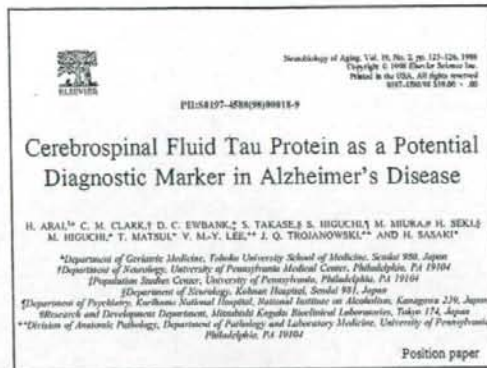


図11

を3年間くらい追っかけたわけです。結果的にはこのグループはアルツハイマー病になってしまったグループですが、なってしまったグループの一番最初の段階での脳脊髄液のタウ値を見てみますと、これはもうその段階で非常に上がっているということです。これは当然といえば当然で、先ほどの時間軸に沿った図でいきますと、発症する前には広範に、神経細胞が破壊されているということがあつたわけですが、これはそれを見たのだらうと、既に神経細胞がある程度駄目になっているということの証拠にもなつたのです。

ということで、その後、NIA (米国国立老化研究所) が、将来のバイオマーカーの開発について、世界中の専門家の意見を求めたわけですが、私のところにも依頼がきまして、これは脳脊髄液のタウが将来的なバイオマーカーになり得るのだということを示したポジションペーパーです (図11)。

しかし、バイオマーカーとしてのCSFのタウの最も弱い点は脳脊髄液を取ることにあるわけです。そうではなくて、より簡便に、しかも非侵襲的に例えば採血をしたり、あるいは写真で撮ったりする、もうちょっと人にやさしい方法はないかとその後、探し続けたわけです。

今日、アミロイドを基点として、アミロイドが一番上流側にあつて、その後、タウが変化して神経細胞が変化し、その結果として認知症が起こるという、この流れをアミロイド仮説と呼んでおります。その仮説の中身は、アミロイドの蓄積というのはその後のすべての事象を引き起こすことで、つまり、アミロイドが一番上流側にあつて、アミロイドが一番悪

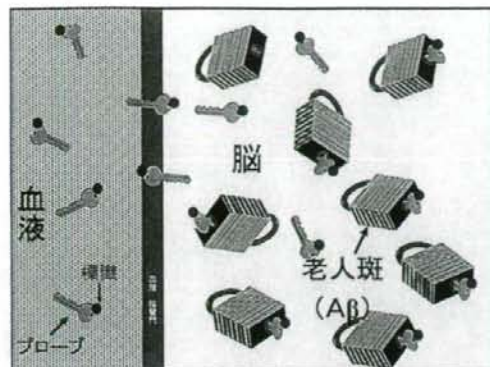


図12

いことをしているのだということです。従って、アミロイドの蓄積を阻止できれば、その後の一切の事象は起こらず、アルツハイマー病の発症を阻止できると考えるわけです。ここのところを何とかして食い止めれば、アルツハイマー病そのものが制圧できるのだとこの仮説は言っています。つまり、そのような薬を作りなさいと言っているわけです。

今言いましたように、脳脊髄液を取るという問題をクリアする方法としては、一つは血液から候補物質を探ってくる、あるいはイメージングに持ち込むという方向性があります。イメージングに関しては、私一人の力ではどうにもならないものでした。ちょっと昔のことを振り返りますと、1999年にアメリカでバイオマーカーのクローズドのミーティングがあったときに、アメリカのある学者がほんの数秒間だけ、アミロイドの蓄積を画像化するPET技術を考えているのだと述べて、写真をばばっと見せたのです。何だこれはと思って、そのときは非常にびっくりしたものです。それが実は世界初のアミロイドイメージングというものの開発だったわけです。

全く方法論も分かりませんし、どうやったらそんなものができるのかと日本に帰ってきて、いろいろと悩んでいたわけですが、日本でただ1カ所、この研究を始めている所がありました。大阪の循環器病センターの中にありました、BF研究所という所です。そこでアミロイドイメージングの研究に向けて、まさにスタートしたという状況でした。そこに私たちの研究グループから人を送り、基礎的な研究を積み上げ、現在に至っています。何をしたいかということ、要するにヒストロジーを画像化したいというこ

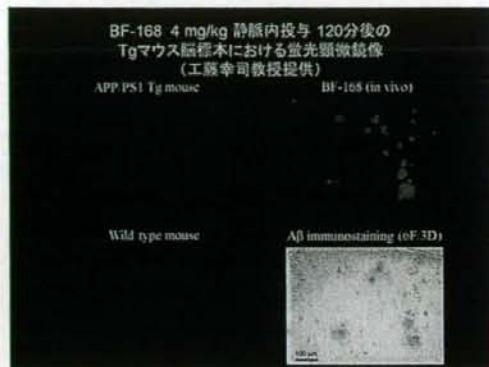


図13

とです。ヒストロジーというのは顕微鏡の下で見るものとみんな思っているわけです。だけれども、方法論を変えれば、生きている状態だって見えるということです。そこで何を考えたかということ、蓄積物質、つまり、アルツハイマー病でいうとアミロイドあるいはタウ、こういうものを画像化するという分子標的のイメージング技術です。そういうものが作れば、先ほどから言っているアルツハイマーの未病性、つまり水面下にある病変を検出できます。そういうものが検出できれば、その状態に基づいて、予防あるいは養生と言い換えてもいいかもしれませんが、そういうものにつなげていけるのではないかと考えました。

大阪のBF研究所におられた工藤幸司先生という方を東北大学にお招きをして、東北大学の先進医工学研究機構の教授になっていただき、私どもの先進漢方治療医学講座と老年病態学分野の三つの組織が協力して、アミロイドイメージングというものを立ち上げていこうということになったのが2005年辺りの話です。

アミロイドイメージングは、原理は非常に簡単です(図12)。プローブというものにカーボンの11、あるいはフッ素の18をラベルしてやって、これを静脈の中に入れてやるのです。

しかし、この仕事のハードルの高いところは、いかに性能のいいプローブを合成するかということです。私のような臨床医の頭では無理だということです。こういうところには有機合成化学の本当の専門家や核薬の本当のプロが加わらないと、医学部の人間だけでやるなんていうのはとてもできないという

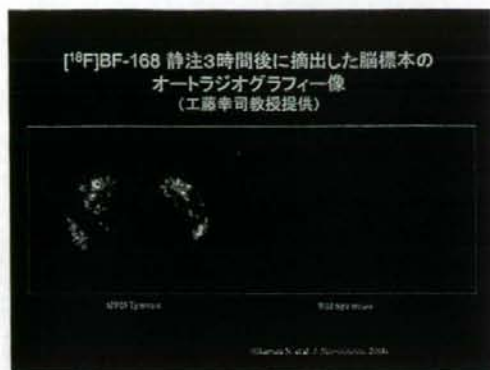


図14

相談です。プローブを少量静注して、脳血液関門を通るような形にデザインをしてあげるといことです。これが脳の中にあるアミロイドにうまくくっつくことを目標とするわけです。

動物実験において、図13はアミロイド蛋白が脳にたまる遺伝子改変マウスモデルですが、よく見るとこういう小さい点がたくさん夜空の星のように見えるわけです(左上)。これは老人斑です。強拡大で見ると、こういうものが見えます(右上)。それから、それを免疫染色に持っていくと、このBF-168というものがくっついた所と全く同じ所に免疫染色で陽性になるものが見えます(右下)。つまり、これはアミロイドβ蛋白そのものであることが分かるわけです。そして、F-18というものでラベルをして、オートラジオグラフィーを撮っても、このようにきれいに画像化できるということです(図14)。

今日、臨床で用いているのはBF-227というプローブですが、静注後2分間で約7%が脳に入って、30分するとほとんど脳には残っておりません。非常にラピッドに入って、ラピッドにクリアされるということです。脳の中にβ-シート構造となったAβがあれば、非常に高い結合係数でこれにくっつきます。こういうものを工藤教授の研究チームが作り、2006年からでしょうか、臨床応用を始めています。

図15が代表的な一例です。左が正常人、70歳の方です。こういう物質は脂溶性がある程度あるから、大脳白質の所に少し残ってしまうという欠点はまだクリアできないでいます。それから、右がアルツハイマー病の患者さんですが、大脳皮質に沿ってかなり濃い黄色い所とか、赤い所とか、たくさん見える

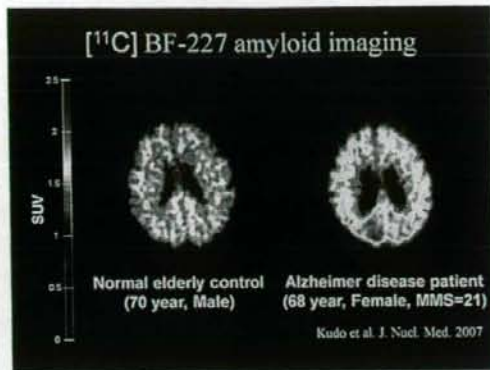


図15



図16

のではないかと思います。ですから、一目瞭然で、両者の違いがおわかりいただけると思います。これは実際にもう病気になってしまった方ですが、こういう風に見えたといっても別にそんなに自慢することでもなく、こういう方法論を使わなくても分かるはずで、つまり、臨床的に診断をすれば済むからです。こういう方法論の一番の使い出のあるところは、その前の段階、早期の段階、あるいは発症前の段階をこの方法論でどこまでとらえられるかどうかです。それができるかどうかにか大きな関心がありました。

今日まで東北大学で行った被検者は、全部で65~70名くらいがこの検査に協力していただいております。アルツハイマー病の患者さんでは、陽性例が多いのは当たり前なのですが、軽度認知機能障害という段階は、将来、アルツハイマーに移るのか、それともこの段階にとどまるのか、別の認知症になっていくのか、よく分からないのです。そういうときに

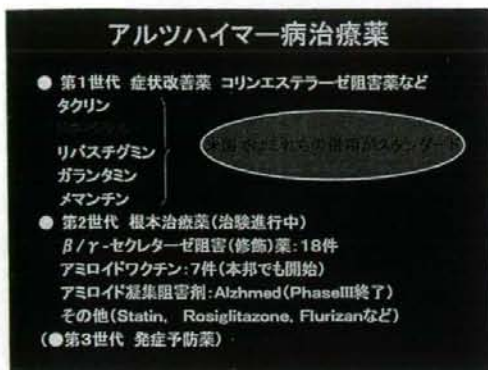


図17

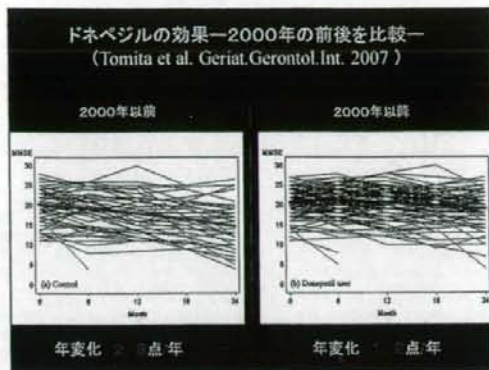


図18

アミロイドイメージングをやって陽性だった方が多数出てくるわけです。これはまだ臨床的にはとてもアルツハイマーとは言えない人たちが、この蓄積の程度を見ますと、ほとんどアルツハイマー病だと言っても過言ではないと思われま

す。しかも、少なくともその中の3例は、その後のフォローアップでアルツハイマー病になっていったということが確認されている方々です。ですから、この段階でインターベンションを行う。つまり早期に何らかの予防策を取るということが大切になってきます。なぜなら、恐らくアルツハイマー病や他の認知症では、発症してから治療を施しても高い治療効果を期待できないからです。というのも、既に神経細胞死が起こってからのものですから、そこを何とかするといっても、実際は難しいわけです。ですから、その前の段階で予防をかけること、つまり未病を治すことを真剣に考えていく必要があると思

います(図16)。そうしてみると、正常者でもちょっと怪しい方が出てまいります。この人たちは認知面では全く問題がないのですが、こういう方法論で見ますと、もう蓄積を始めているのです。こういうものが見えてしまうということです。この辺がなかなか悩ましいところなのですが、早期診断と早期治療はセットで提示されなければならないということです。これは未病性の確認から漢方治療を含めた予防への可能性ということを言っているわけです。つまり、診断と治療というものが車の両輪であって、どちらか一方だけではぐるぐる回るだけで前に進まないことになります。つまり、今、このイメージングの方法で

早期診断がかなり前にさかのぼれるということが分かった以上、何らかの方法論で早期治療を同時に考えておかなければならないということです。これには、現在までによく薬の性状が分かって、有害事象も含めてですが、薬の特性なりが分かっているものの中からアルツハイマー病、あるいはその他の認知症に使える予防薬を見つけ出していくことが一番私は早道ではないかと思っております。漢方薬は、そのような検討の対象として、有力な候補素材になると考えています。

治療の話に移りますが、現在、承認されているアルツハイマー病の治療薬は、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、メマンチンという五つですが、残念ながら日本で使えるのはドネペジルだけとなっております。現在は、ガランタミンとメマンチンが、日本で臨床治験の第3相を行っているところで(図17)。

大きな期待を集めているのは、こういう症状改善薬、あるいは対症療法と呼ばれるものではなくて、第2世代、これは根本治療薬と呼ばれているもので、先ほどのアミロイドの蓄積を抑える、あるいはタウのリン酸化を抑えるといった根本的な作用機序を持ったものですが、そういうものが今、次々に開発をされてきております。ちょっと難しい名称ですが、βあるいはγセクレターゼの阻害薬、あるいはアミロイドワクチン、あるいはアミロイド凝集阻害薬、そういうものが、世界中で開発が進んでおります。

また、本来は認知症の薬として開発されてきたものではないわけですが、一つはスタチンがあります。高脂血症の薬の中のある群が、もしかすると効果が

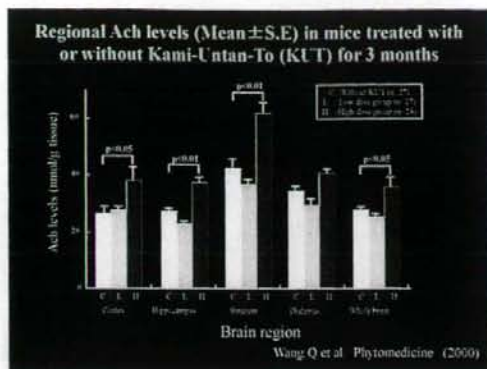


図19

あるかもしれません。あるいは、ロシグリタゾンと
いってインスリン抵抗性を改善する薬です。あるいは、
フルリザンといい、炎症をおさえる薬の中のある
群がアミロイドの蓄積に変化を与えるということ
も期待されて、各種の治験が世界中で盛んに行われ
ております。日本でもアミロイドワクチンが最近、
ある限定された施設ですが、開始されたということ
です。

私はドネペジルは、長期効果も有していると思っ
ています(図18)。非常に判定が難しいので、長期
間にわたる効果はなかなか調べられてこなかったの
ですが、これは東北大学における長期効果を見たも
のです。2000年以前というのはまだドネペジルがな
い時代のもので。私どもの診療科で物忘れ外来を
始めたのが1990年ごろなので、2000年以前のデー
タもたくさんカルテ室に眠っています。それと2000年
以降、ドネペジルが出てからのデータと、この二つ
を同じ方法論で比べてみたわけですが。2000年以前は
ミニメンタルで年間約2.8点ずつ、どんどん落ちて
いくというのが平均的な患者さんの像でした。これ
はミニメンタルでスタートが20点くらいのところで
す。つまり、20点の方が次の年になると17点、そ
次の年になると14点くらいに下がっていくというこ
とでしたが、ドネペジルを使ってからはこの年変化
が約1.2点にまで縮小できました。落ちることは落
ちるのです。悪くなることは悪くなるのですが、そ
の幅をかなり縮めることはできたということになり
ます。ただ、全例がこのように効くという感じには
とても見えません。レスポンスの比率が低く、根
本治療ではなく対症療法であること、それから、軽



図20

度認知機能段階での治験は、実はあまりうまくいき
ませんでした。ですから、早期治療としてドネペジ
ルに期待するには限界があるということが示唆され
たわけです。

そこで私が考えたのは、漢方治療と併用してやっ
たら、もっとこの効果が高まるのではないかとい
うことです。加味温胆湯ですが、実はこれは北里大
学教授の花輪先生があるとき仙台に来られたときに、
自分の持っている患者さんの中でどうも認知症らし
い患者さんに加味温胆湯を使ったら、うんと良くな
ったのだよというお話をされて、私は花輪先生の
北里研究所に行って「どういう症例ですか」と教え
を請いに行ったのが最初です。行ってみて非常に驚
いたのは、加味温胆湯に関しては基礎的なデータが
しっかりしていたということです。

図19はネズミに実際に加味温胆湯を飲ませたとき
に、大脳のアセチルコリン含量そのものを見たわけ
ですが、大脳皮質、海馬、線条体と呼ばれる所で、
このようにアセチルコリンの含量が有意に増える
というところまで確認をしました。

いよいよこれを患者さんに使うというところに来
たわけですが、一つはこれを単剤として使うという
経験も自分たちではしているわけですが、一番興味
があったのは統合医療として、西洋の薬と東洋の薬
を合わせ技にしたときに、それぞれの薬より良い効
果がもたらされないかということです。答えはおそ
らくイエスだろうと私は初め思ったわけです。とい
うのは、ダムの水量を考えてみたときに、加味温胆
湯というのは流入路における水量を増やしているわ
けです。つまり、合成を増やしているわけです(図

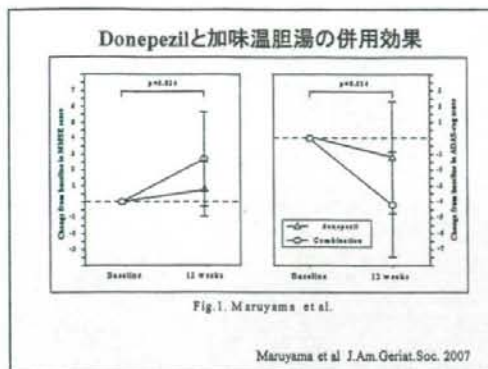


図21

20)。ドネペジルは、ダムから出て行く流出路の門を閉めていると言えます。ですから、両方を合わせれば、このダムの水位が一番上に来るだろうということを考えて、患者さんにドネペジルと加味温胆湯の両方を飲んでいただく治療群を作りました。対照群としてはドネペジルだけを飲んでいただく群を作ったということになります。

先ほどのEBMのレベルからいうと、これは決してダブルブラインドの比較実験ではないのです。特に加味温胆湯は刻み薬ですから、プラセボなんていうのはとても作れないということです。評価する方を盲検化して、どっちを飲んでいるかが分からずに評価させました。そういうことで客観性を担保しております。

その結果ですが(図21)、ミニメンタルのスコアの改善が、併用群の方が確かに効果が高いということです。また、ADASというスケールで見ても、やはり併用群の方が高いことがわかります。単純に認知機能検査の点数だけで見ても、これだけの差が出るということになります。

それから、レスポナーの比率ですが、レスポナーではドネペジル単独では11%留まりでした。ここでは、12週投与でミニメンタルで3点以上改善というところを一つのカットオフにしたわけです。3点改善するというのはなかなかないです。12週で3点改善というのは著効例を拾ってくると言ってもいいのですが、そのような著効例が単独群では11%なのに対して、併用群では44%にアップするということです。ですから、併用した方が明らかにいいということになります。

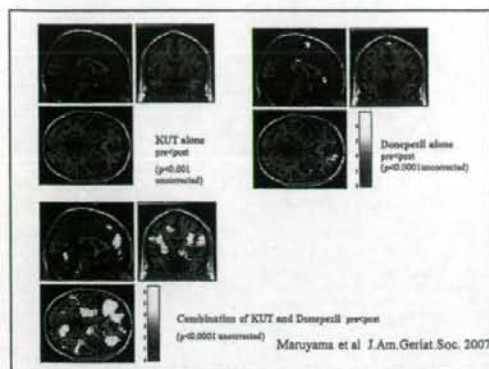


図22

一番私が恐れていたのは、併用するとアセチルコリンの刺激による有害事象が増えるのではないかといいことですが、これは不思議なことに全くありませんでした。ドネペジル単独では、下痢や嘔吐が多少あるわけです。ドネペジルは両方の群に入っているのもそれはそれとしてあるのですが、それ以上に加味温胆湯を加えたがための新たな有害事象の出現は全くありませんでした。これは非常に使いやすい薬です。

認知機能検査だけだと何となく物足りないもので、もう一つは脳血流シンチという方法で証明したものです(図22)。一人について2回撮って、これは脳血流シンチを2回撮るのです。それを後から前を引き算してやるということで、こういう画像が出てきます。

これはドネペジル単独群です。そうしますと、この黄色い所が優位に局所神経細胞群の活動が上がった所ですが、ドネペジル単独でも、ある部位で上がります。

併用すると、これがなんともすごく増えるのです。併用群の方が明らかに脳血流が増えた場所が多く、その場所での神経活動が高まったことを意味しています。これは恐らくアセチルコリン系なのでしょうが、アセチルコリン系の神経活動が高まったということを見ている結果であろうと考えております。

ですから、これは西洋医学と東洋医学を合わせて、合わせ技というものにエビデンスを与えたということが出来ます。こういう方法論であれば、これからいくらかでも「合わせ技の妙を」証明しているのでは