第 104 回日本精神神経学会総会

教育講演

認知症に関わる最近の話題

朝田　隆（筑波大学臨床医学系精神医学）

I　はじめに

認知症に関わる最近の話題としてアルツハイマー病（AD），若年性認知症（EOD）と前頭側頭葉変性症（FTLD）に注目する．

AD については，まずアミロイド（Aβ）ワクチンなど根本治療薬開発の現状を紹介する．AD の最も有力な原因仮説であるアミロイドカスケード仮説において中核的な物質は老人斑だと思われてきた．しかし最近オリゴマー状態の Aβ が最も重要ではないかとする知見が報告されているので，これに言及する．

次に若年性認知症に関わる諸課題が注目されているがその実態はほとんど知られていない．そこでその疫学的な知見と当事者・家族が直面する問題を示す．

最後に，変性性認知症として以前から注目されてきたピック病などの前頭側頭葉変性症（FTLD）の病理学的メカニズムに迫る新たな知見も紹介する．

II　アルツハイマー病関連の話題

1　アルツハイマー病の根治薬

AD 治療薬は，現在流通しているコリンエステラーゼ阻害薬に代表される対症療法薬（Symptomatic drugs）から根治療法薬（Disease modifying drugs）へとシフトしつつある．この 2 タイプの薬物に関する概念を図 1 に示す．後者であるための必要条件は，疾患の進行プロセスが変化することである．次に AD などの治療を論じる上で，Surrogate marker という疾病の本質を意味する新概念がある．現在のところ AD におけるそれは Magnetic Resonance Imaging（MRI）で測定された脳容積の減少速度だとされる．

多くの治療薬候補のうちで，最近もっとも注目されているのが Aβ ワクチン療法だろう．Schenk らは，脳内に β アミロイド蓄積を生じる APP トランスジェニックマウスに Aβ 1-42 を免疫したところ脳内 Aβ 沈着が劇的に減少すると報告した[6]．これにより免疫治療開発の機運が生まれた．欧米ではヒトにおいて治験がなされたが，その第 II 相において死亡例を含めて 6 %の対象で髄膜脳炎が発症した．そこで 2002 年に治験は中止を余儀なくされた．

一方で大きな成果も得られた．まずワクチン投与により Aβ への抗体が現れた症例と，ワクチンを投与されなかった対照とを 1 年後に比較したところ，認知症の進行が抑制されていた．また死亡例の剖検脳では，典型的な AD 脳であれば多くの Aβ や老人斑の沈着がみられる部位で，これらの沈着が少ないことが判明した．つまりワクチンの効果は確かにありそうだから，副作用を生じない方法を開発すればよいのである．

1）アミロイド（Aβ）カスケード仮説

AD の病理学的特徴には，まず大脳新皮質や海

教育講演　認知症に関わる最近の話題　座長：武田　雅俊（大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座・精神医学教室）

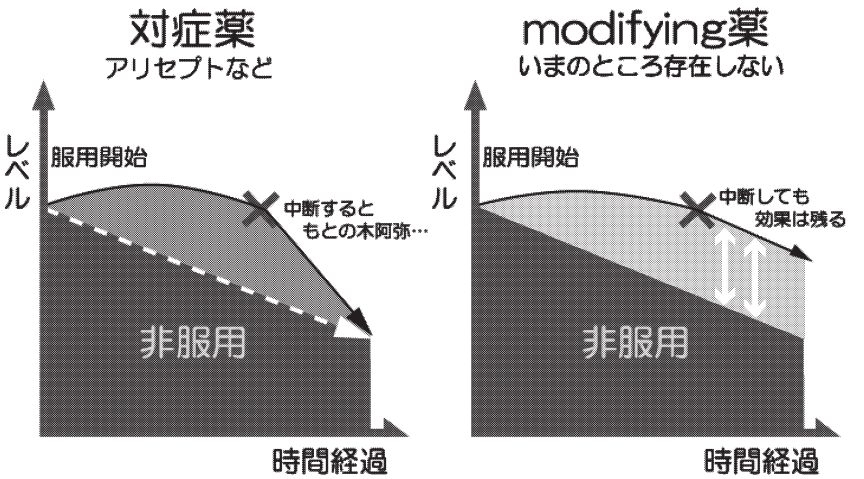

図 1　Symptomatic drugs と Disease modifying drugs

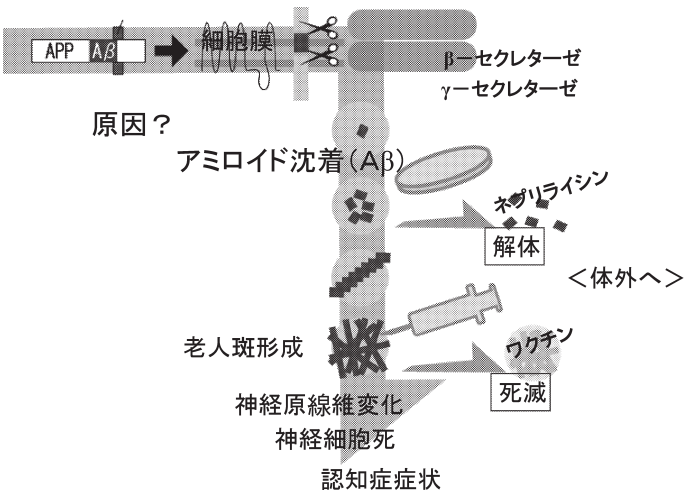

図 2　アミロイドカスケード仮説

馬における神経細胞の顕著な変性・脱落がある．次に主として神経細胞外に認められる Aβ を主要構成成分とする老人斑（SP）があり，そして神経原線維変化（NFT）もある．

AD の病因仮説として最も有力なのが，アミロイドカスケード仮説である．つまり β，γ セクレターゼと呼ばれる 2 種類のプロテアーゼの切断によって，Aβ がその前駆体であるアミロイド前駆体蛋白（Amyloid precursor protein：APP）から切り出される（図 2）．これがモノマーからオリゴマー状態となり，凝集して SP を形成してゆく．このプロセスが同時にタウの過剰リン酸化を促して NFT を出現させる．このような過程において，神経細胞を傷害するという考えが本仮説である．これが正ければ，Aβ の蓄積を防止できれば，AD の根治療法になるはずである．

Aβ のペプチド長にはいくつかあるが，最も注目されている Aβ 42 は産生量こそ少ないが凝集性が高い．そこで現在，この Aβ 42 の産生抑制・蓄積阻害・分解促進をターゲットとした薬物

療法が盛んに開発されている．なおアミロイドカスケード仮説には次のような欠点がある．まずもう一つの重要な病理学的指標であるNFTとの相互作用関係が不明なことである．実際SPを欠き，NFTだけを認める変性性認知症さえ存在するのである．

2）個々の新規アルツハイマー病治療薬

①アミロイドワクチン

既述した初期のワクチン療法の失敗に鑑みて，多くの製薬企業がAβに対するヒト型モノクローナル抗体を用いた受動免疫療法を開発した．わが国でも既にこの種の治療薬を用いて複数の治験が始まっている．ワクチン療法のメカニズムとして次の2説が注目されている．まず血中に生じた抗Aβ抗体が血液脳関門を超えて脳内に移行してゆきミクログリアによるAβ貪食作用を促進するという考えである．また可溶性Aβの脳から血中への排出，つまりsink現象が抗Aβ抗体によって促進される可能性もある．

しかしこのタイプの治療法には批判的な意見もある．例えば，外部から繰り返し抗体を投与し続けないと効果が期待できないとされる．またヒトの免疫機構は抗Aβ抗体を異物と認識してしまい，これに対する抗体を産生する可能性もある．

一方，能動免疫療法に則りつつも，Tリンパ球に対する刺激を回避できるワクチン療法の改良なども行われている[3]．わが国では国立長寿医療センターの原・田平らによって経口投与と経鼻投与による副作用の少ない2種類の新ワクチンの開発が進んでいる．

②γセクレターゼ阻害剤（GSI）

Aβの産生阻害を標的とするセクレターゼ阻害剤のうち，最も早くから研究が進んだものがγセクレターゼ阻害薬（GSI）である．GSIはAPP以外にも多くのI型蛋白質の切断を行っている．そのうち生理学的に最も重要と考えられる標的は，細胞の分化・運命決定に関わるNotch受容体である．GSIは，副作用としてNotchシグナルの抑制による，リンパ系・消化管粘膜障害を惹起する可能性をもつ．そこでNotch抑制を回避し，しかもAPP，Aβ42に特異的なGSIの開発が目指された．こうして一部の非ステロイド系消炎鎮痛薬（NSAIDs）がAβ42産生を特異的に阻害することが報告された[8]．しかもγセクレターゼがその標的分子であることが明らかになったのである．こうした化合物は，GSIによる基質切断部位を変化させることでAβ42産生を低下させると考えられている．このような選択的作用を持つ薬物はγセクレターゼモジュレーター（GSM）と呼ばれる．GSMとして期待されるのだがNSAIDsには薬理学的に幾つかの問題がある．特にCOX阻害による消化管粘膜障害の危険性は危惧される．そこでCOX阻害能の低いR-flurbiprofenを用いた治験が海外で進められてきた．

わが国のエーザイもAβ42やAPPに特異的な抑制能を示すGSMの開発を進めている．そしてE 2012というGSMは*in vivo*でAβ40と42の産生を抑制したとされる．本剤の特徴には，Notchプロセッシングを抑制せず，細胞分化シグナルに障害を与えないことがある．既に2006年からアメリカでは治験も行われている．

③βセクレターゼ阻害剤

アスパラギン酸プロテアーゼであるβセクレターゼ（memapsin 2：M 2）は1999年にクローニングされた．以来その阻害薬の開発が活発である．βセクレターゼ活性を担うBACEは，図2に示されるようにAPPからAβの切り出しに関与し，その産生の律速酵素である．βセクレターゼ阻害薬はγセクレターゼ阻害薬に比べて重篤な副作用が少ないと考えられ，Aβ産生の阻害薬として期待されている．

3）Aβのオリゴマー真犯人説

既述のようにアミロイドカスケード仮説ではアミロイド前駆体蛋白（APP）から切りだされたAβ42に始まり老人斑へと至るプロセスが重要である．

以前から，老人斑は真犯人ではなく，「火事の焼け跡」に過ぎないとする説があった．

最近，森啓らのグループはこの説を裏付け，治

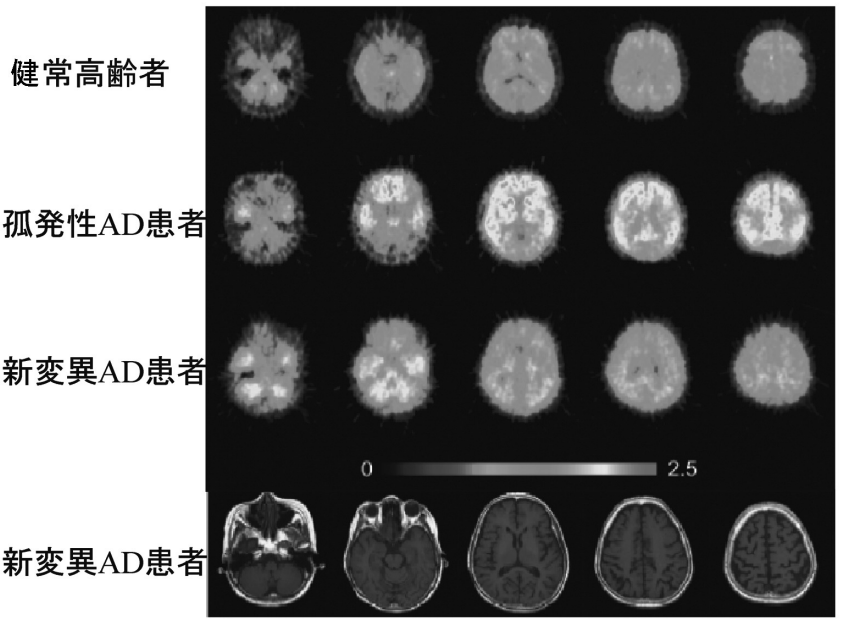

図 3　変異患者の脳アミロイドイメージング（森　啓先生による）

療薬開発のパラダイムシフトにもつながるような報告をした[7]．これは脳に老人斑が蓄積してこない遺伝性 AD 家系が日本に存在するという発見に基づく．そして Aβ のオリゴマーが真犯人であることを示唆するものである．

近年 AD における最初期の病理学的障害はシナプスに生じると考えられ，ここに及ぼす可溶性オリゴマーの作用が注目されるようになった．つまりオリゴマー状態にある Aβ が，実験レベルでは海馬における長期記憶増強（LTP）に影響し，シナプスの密度を減少させることが知られていた．こうした基礎的知見をヒトのレベルで検討した彼らの研究概要を紹介する．

APP 遺伝子異常は主に欧米からいくつか報告されてきた．これに対して彼らは日本人において新たに E 693 Δ という異常を見出した．この遺伝子異常は以下のような特徴をもつことが明らかにされた．まず変異型 Aβ の総産出量はむしろ少なめであるにもかかわらず，ネプリライシンとインスリン分解酵素という 2 種類の Aβ 分解酵素に対して高い抵抗性を示す．このオリゴマーは固有の凝集能を有しており，また海馬における LTP を有意に抑制する．そしてアミロイドイメージング画像上，この E 693 Δ 遺伝子異常をもつ AD 患者脳ではごく僅かなアミロイドシグナルを認めるに過ぎない（図 3）．以上の所見に基づいて，AD の直接的な病因はオリゴマー状態の Aβ にあると結論されている．

Ⅲ　若年性認知症

いわゆる「若年性認知症」は通称である．正式には 18 歳以降 44 歳までに発症する認知症を若年期認知症と呼び，45 歳以降 64 歳で発症するものを初老期認知症と呼ぶ[4]．なお発症年齢の上限については，60 歳と 65 歳をとる場合との 2 通りがある．

1　患者数

わが国の疫学的な現状が実はよくわかっていない．患者数は 3 万人とも 10 万人とも言われるが，実態は不明である．唯一の疫学調査の報告は厚生科学研究「若年痴呆の実態に関する研究」と題し

表1 Comparison of percentages of causes of presenile dementia in western countries

			AD	FTDL	VD	DLB/PDD	Miscella-neous
Western countries							
Woodburn, et al. (1999) Scotland	(n=114)	Com	53	12	11	NR	24
Panegyres, et al. (2000) Australia	(n=150)	Cli	21	24	5	NR	50*
Ratnavalli, et al. (2002) England	(n=88)	Com	22	17	13	10	39
Harvey, et al. (2003) England	(n=220)	Com	34	12	18	6	30
McMurtray, et al. (2005) U.S.A	(n=278)	Cli	17	3	29	4	47
Total	(n=850)		27	12	18	4	39
Japan							
Yokota, et al. (2005)	(n=34)	Cli	38	15	24	3	20
Shinagawa, et al. (2007)	(n=185)	Cli	39	21	13	1	26
Total	(n=219)		38	20	14	1	27

AD, Alzheimer's disease ; VaD, vascular dementia ; FTLD, frontotemporal lober degeneration ;
DLB/PDD, Dementia with Lewy bodies/Parkinson's disease with dementia.
NR, non reported.
Com, Community-based study ; Cli, Clinical-based study.
* : Dementia due to psychiatric disease was included.

て平成9年に出されている[4]．ここでは全国の患者数は，最少で25,613人，最多で37,434人と推定されている．基礎疾患として最多は脳血管性認知症（VD）であり，これにADが続くとされる．

われわれは最近，茨城県において，患者数と基礎疾患に注目した2段階調査を実施した．県内の2,475施設に回答を依頼して，1次では89％，2次では86％の回収率を得た．その結果から，人口10万当たりの本県における有病率は24.3人と推定された．30〜64歳人口においては，10万人当たり49.6人になる[2]．

これを単純に日本全国に当てはめるなら，若年性認知症の患者総数は30,300人になる．仮にこの数値が実態とさほど相違がないのなら，有病率は平成9年の報告と大差ないと思われる．

2 基礎疾患

1）専門施設

これについて，欧米ならびにわが国からの報告を表1にまとめてみた．要約すると，まず大多数の報告でADが最多であるが，17〜51％と幅は大きい．次に脳血管性認知症，もしくはピック病を含む前頭側頭型認知症である．これらは各々ADの半分前後を占める．

これに続くのがDLBあるいは認知症を伴うパーキンソン病（PDD）である．この2疾患については，その概念が最近になって広く浸透してきたので，従来は過小評価されていた可能性も否定できない．

その他の内訳としては，プリオン病，皮質基底核変性症，いわゆるアルコール性の認知症などがある．

2）地域

意外であったが，最多は男女合わせると脳血管性認知症（VD）であり，ADは第2位の有病率であった[2]．もっとも性差があり，女性ではADが最多であった（図4A，B）．3位はレビー小体型認知症（DLB）・PDDであり，これに前頭側頭型認知症が続いた．

周知のようにかつてはわが国における認知症全体としてVDが最多であったが，近年ADに代わったとされる．そこでこのように若年性認知症としてVDが最多となった理由を検討した．その結果，老年期と若年期におけるVDの原因が異なることが寄与していると考えた．つまり前者では多発性脳梗塞タイプやビンスワンガー型が多

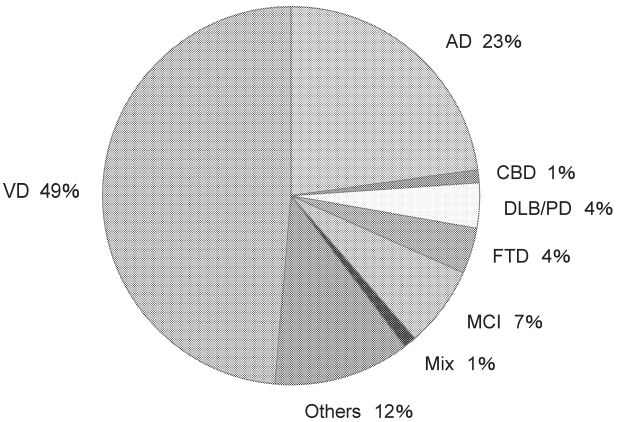

図 4 A　若年性認知症の基礎疾患診断名（男性）
平成 18 年茨城

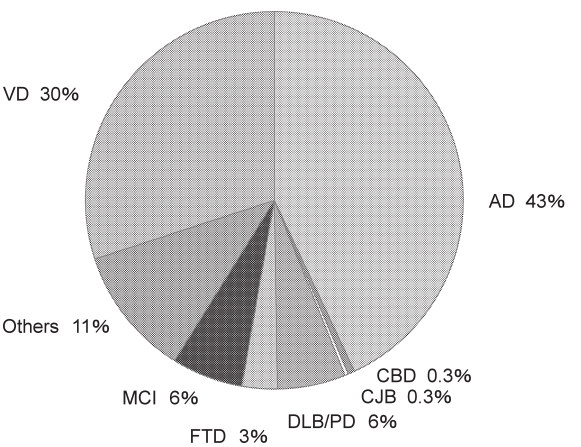

図 4 B　若年性認知症の基礎疾患診断名（女性）
平成 18 年茨城

いが，後者ではこうしたものは稀である．それに代わって被殻出血などの脳出血や単発の広範な脳梗塞，またくも膜下出血が多いのである．

3）家族会の調査から

当事者・家族が直面する諸問題の中でもとくに経済関係は深刻である．今回の家族調査では生命保険の高度障害認定や職場の福利厚生の利用状況とともに退職にも注目した．

その結果，とくに男性患者の解雇・退職の問題が注目された．発症に気付かれ，告知を受けた後の就労は喫緊の重要課題かと思われる．つまり，発病の当初であれば従来からの職場において，たとえ職種は違っても就労継続ができることが望ましい．次にたとえ退職に至っても，福祉的就労という形での継続が望まれる．これさえできない状態となっても，仕事を介した生きがいあるいは社会的つながりが求められる．

Ⅳ　前頭側頭葉変性症の原因

前頭側頭葉変性症（Frontotemporal lobar degeneration：FTLD）とは，前頭・側頭葉に限局性の変性を生じ，人格変化や言語障害等の認知症

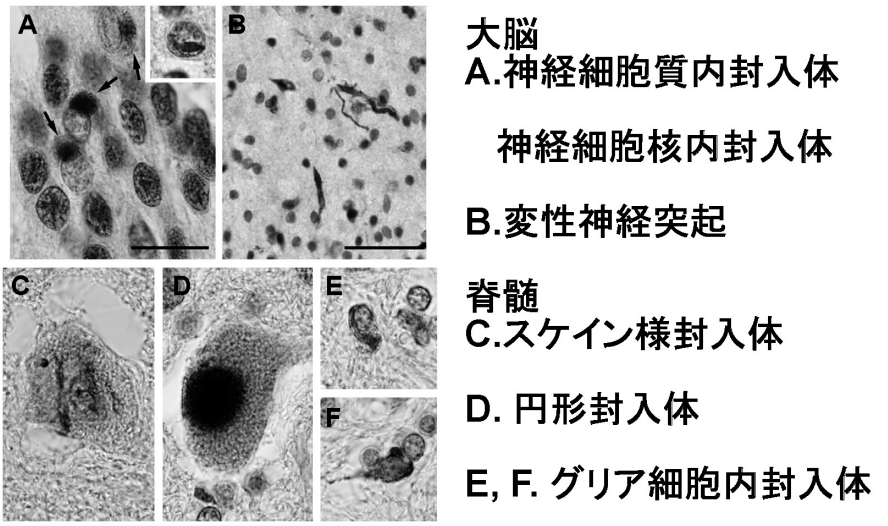

図 5　FTLD および ALS に同定された TDP-43 陽性構造（新井　哲明先生による）

症状を呈する変性疾患群の総称である．既述のように，若年性認知症としては高比率のものである．その 5〜10 %のケースにおいては，筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic lateralsclerosis：ALS）と同様の運動ニューロン障害を伴うことが知られ，わが国では三山病とも呼ばれる．

FTLD 症例の約半数では，大脳皮質の神経細胞内にタウ蛋白が蓄積している．これを欠く残りの半数では，タウ蛋白でも α シヌクレインでもない不明の蛋白質がユビキチン化されて蓄積している．ALS でも同様に，ユビキチン化した何らかの蛋白が脊髄に蓄積しており，封入体を形成している（図 5）．

これらの異常構造物の本体は長い間不明であったが，2006 年新井ら日本のグループ[1] とアメリカのグループ[5] が，その本体として TAR DNA-binding protein of 43 kDa（TDP-43）を同定した．TDP-43 という名称は，HIV 遺伝子の TAR に結合し，その発現を抑制する因子の名前に由来する．TDP-43 は，細胞の核に存在し，mRNA のスプライシングや安定化に関与する不均一核リボ蛋白質の一種である．

免疫組織化学的検討により，FTLD の大脳および ALS の脊髄において，TDP-43 は神経細胞とグリア細胞の内部に蓄積していることがわかった．また生化学的検索により，患者脳に蓄積した TDP-43 は，異常なリン酸化，ユビキチン化，線維化といった特徴を有することも明らかにされた．こうした病理学的特徴は，AD におけるタウ蛋白やレビー小体型認知症における α シヌクレインと共通するものである．つまり TDP-43 の異常が神経変性に深く関与する可能性が示唆されたわけである．

さらに家族性および孤発性 ALS 例において，TDP-43 遺伝子の変異が相次いで同定された．こうした経緯で TDP-43 が神経変性の中心的物質として脚光を浴びることになった．今後，TDP-43 の蓄積メカニズムを明らかにすることが，FTLD および ALS の診断および治療法の開発につながるものと期待されている．

以上，認知症領域の最近の進歩と新知見について紹介した．

文　　献

1）Arai, T., Hasegawa, M., Akiyama, H., et al.: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-nega-

tive inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amytrophic lateral sclerosis. Biochem Biophys Res Commun, 351 ; 602-611, 2006

2）朝田　隆：厚生労働科学研究費補助金　長寿科学総合研究事業　若年性認知症の実態と対応の基盤整備に関する研究．平成 19 年度総括・分担研究報告書．2008

3）Hara, H., Monsonego, A., Yuasa, K., et al.: Developmenta of a safe oral A beta vaccine using recombinant adeno - associated virus vector for Alzheimer's disease. J Alzheimer Dis, 6 ; 483-488, 2004

4）一ノ渡尚道：厚生省科学研究費補助金　若年痴呆の実態に関する研究．平成 8 年度研究報告書．1997

5）Neumann, M., Sampathu, D.M., Kwong, L.K., et al.: Ubiquitinated TDP-43 in frototemporal lobar degeneration and amytrophic lateral sclerosis. Science, 314 ; 130-133, 2006

6）Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., et al.: Immunization with amyloid-βattenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. Nature, 400 ; 173-177, 1999

7）Tomiyama, T., Nagata, T., Shimada, H., et al.: A new amyloid β variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. Ann Neurol, 63 ; 377-387, 2008

8）Weggen, S., Eriksen, J.L., Das, P., et al.: A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Aβ42 independently of cyclooxygenase activity. Nature, 414 ; 212-216, 2001