

アルツハイマー病について

長谷川 亨

On Alzheimer's Disease

Tohru HASEGAWA

ヒトの人生は約87年⁽¹⁾と伸び、長寿を楽しむ時代になったのでしょうか？人生の最終章において、脳機能が衰え、記憶が薄れ、自分を認識できなくなる事が長寿を楽しむ事なのだろうか。アルツハイマー病とはその様なヒトの人生を無残にも奪い取ってしまう病気なのです。現在この病に対して、果敢な戦いがなされており、既に臨床試験にまで行っている薬も開発されています。これでこの病も過去のものになれるだろうと、誰しもが疑わず、希望をもっていました。しかし、結果は惨めなものでした。今年の米国での国際アルツハイマー病学会⁽²⁾では、皆が期待していた臨床試験の結果が報告され、原因タンパクとして知られていたアミロイドの治療薬はいずれも失敗に終わりました。即ち、確かにアミロイドの濃度は患者の脳で減少していたのですが、肝心の患者の認知機能は回復できませんでした。それどころか、かえって悪化した患者も報告されました。これは学会出席者に大きな失望を抱かせるものでした。なぜこのような結果が出てきたのでしょうか？全て動物実験では成功していたのです。動物と人間の結果に乖離が生じたのです。特にマウスとヒトの結果は完全に乖離していたのです。何故なのでしょう？

マウスではアミロイドの除去により、認知機能の回復がなされました。しかしヒトではそれができなかったのです。ヒトの結果から、アミロイドだけがアルツハイマー病の原因ではない事は明らかです。なぜならコッホの三原則のように、真の病因であれば、それが除去されたなら、病気からの回復がなされるはずだからです。では、アミロイド以外に何が原因なのでしょう？

ここで、私達の研究の結果を報告しなければなりません。結論から申し上げますと、ホモシステイン酸という化合物こそ、アルツハイマー病の原因物質であるという事です。アミロイドはこのホモシステイン酸の毒性を増強する作用があるだけであり、アミロイドそのものには毒性がないのです。

ではこの事が動物とヒトの実験の乖離に繋がる理由は为什么呢？説明しましょう。まずマウスではホモシステイン酸単独の毒性は数十マイクロモル濃度です。そしてこの毒性濃度はアミロイドの存在下では約10分の1になります。ですからアミロイドが除去されて場合、ホモシステイン酸濃度は単独では10倍低い濃度になっているので、ホモシステイン酸単独の毒性は発現しません。そこでマウスではアミロイドの除去で認知機能は回復できるのです。ヒトの場合、まずホモシステイン酸はヒトの高次機能と直結しているので、単独での毒性濃度はかなり低くなりま

す。ですからアミロイド存在下では勿論ホモシステイン酸の毒性は増強されますが、そのときの作用濃度は単独の毒性濃度とそれ程変化がありません。ですから、ヒトの場合アミロイドの除去でも、ホモシステイン酸の毒性が十分発現するので、アミロイド除去でも認知機能は回復ができないのです。あるいはアミロイドがホモシステイン酸を結合させ、かえってホモシステイン酸の毒性を弱める事だってありえるのです。ですから、アミロイド除去により、かえってホモシステイン酸の毒性が強まり、認知機能が悪化することもあります。

以上が私自身の現在のアルツハイマー病の研究での結果です。この結果は現在学術雑誌に投稿中です。専門家の査読を受けて、受理されるかは未だ不明です。しかし、私の研究が初めてです。アルツハイマー病の原因をアミロイド以外の物質に求め、その物質の抗体やワクチンによる療法で、アルツハイマー病のモデルマウスの病状が改善した事を観察したのは。ではこれから、全般的なアルツハイマー病の研究を概観してみましよう。

1900年の初頭、ドイツのアルツハイマー医師のところに、主人に対する極度の妄想嫉妬を患っている女性の患者が入院してきました。その患者がこの世に始めて認定されたアルツハイマー病の患者だったのです。この患者の脳の病理所見には、今まで見られたことのない、病理所見が観察されたのです。それは、神経細胞外の老人斑、そして神経細胞内に見られる神経原繊維変化という糸くず様のものの二つです。そして著しい脳細胞の脱落です。

この著しい病理変化が多く研究者を惹きつけてしまったのです。その結果この病理変化に騙されてしまったと言えるのです。アルツハイマー病の原因はこの目に見える老人斑か、あるいは神経原繊維変化が原因かという事にかなりの時間を割いて研究されました。

ヒトのアルツハイマー病の研究で大いに貢献したのは、ダウン症でした。このダウン症は染色体21が3本生じる遺伝性の疾患です。このダウン症は40歳前後になると、必ずアルツハイマー病を発症するのです。そこで、ダウン症の方々と、死亡された方々のいろいろな年齢層の方の病理変化を観察したのですが、その結果アルツハイマー病の発症する前から老人斑が観察され、病気が発症と共に神経原線維変化が観察されるようになりました。やっとこの問題が解決されました。即ち老人斑がまず原因と関係し、神経脱落には神経原繊維変化が関係する事が判明したのです。

この結果多くの研究者がこの原因と関係する老人斑に注目したのです。そしてこの老人斑はペータアミロイドというタンパクから成り立って、アミロイド40（アミノ酸が40個）とアミロイド42とがあり、より毒性が強いのはアミロイド42であるという事も理解するようになり、遂に全世界が注目したアミロイドアスケード仮説が米国ハーバード大学のセルコー教授から提出されました⁽³⁾。アミロイドの毒性により神経機能が抑制され、遂には変性脱落を引起すという仮説でした。この仮説にほとんどの研究者がひきつけられ、ついには大事な現象を見落としてしまったのです。

つまり正常の脳でも老人斑が観察されるという事です。この事実は非常に大事な点を示しているのです。即ちアミロイドはそれ自体は毒性を示さないという事です。ではダウン症の観察は何を示しているのでしょうか。アルツハイマー病以前に観察されているという事とアミロイド自体には毒性がないという事は、一見すると矛盾するようになります。しかし、アミロイドが本当の

原因物質の毒性を増強するものであるという事であれば、矛盾はありません。そうです、正常脳でもアミロイドがあるという事は、その真の原因物質が存在しないからです。ですからアルツハイマー病を発症させないのです。

いずれにしても、このアミロイド仮説に引きつられて、アミロイドを破壊する種々の薬剤やワクチンの開発がなされるようになりました。そして前述したように、2008年米国のシカゴで開催された国際アルツハイマー病学会でその臨床試験の結果が報告されたのです。間違った仮説に基づいた治療は当然の帰結を示したのです。全て治療効果が失敗に終わったのです。

ここで、私達は初心に戻り、この失敗の経験を虚心坦懐で見ることが必要です。はっきりしている事は、アミロイドの濃度が患者の脳で減少しても、真の原因を取りのぞいていない場合は、患者の認知機能は回復しないという事です。

さて家族性アルツハイマー病という病気もあります。両親共アルツハイマー病の患者ですと、その両親から生まれてくる子どもは、両親の遺伝子を受け継ぎ、普通のアルツハイマー病患者と異なり、年齢の若い時から発病します。そしてこの家族性アルツハイマー病の遺伝子を解析した結果、APP 遺伝子とプレセリニン遺伝子の二つが同定されました。この遺伝子をマウスの受精卵に組み入れた場合、両者共にアミロイドの生成が増強していたのです。この結果からアミロイドがアルツハイマー病の原因と関係があるという結論が導き出されたのですが、真の原因物質の毒性を増強する作用でも説明できます。

この家族性アルツハイマー病の発症のきっかけに、ストレスが関係している事が、種々の報道で知られています。例えば、「私の頭の中の消しゴム」は上司との不倫からくる極度のストレスによるアルツハイマー病発症。「明日の記憶」は広告代理店の中での極度の疲労からくるストレスによる病気の発症。また九州島原で起きた、雲仙普賢岳の火砕流による自然災害の後の高齢者のアルツハイマー病発症の増加。この様にストレスによるアルツハイマー病の発症の増加、そして特に家族性アルツハイマー病の若年化による発症。この理由はなんだろうか。

ではアルツハイマー病の危険因子についても論じましょう。現在までに危険因子として確定しているのは、次の三つです。

(1)女性、(2)高齢、(3)アポプロテイン E 4 です。この三つはいずれも共通してストレス感受性と関係があるのです。それぞれを論じましょう。

(1)女性；女性は男性よりも大脳辺縁系の容積が大きく、それ故ストレス感受性は男性よりも高いのです。それはうつ病の患者では、女性が男性よりも2倍高いという事実からもうなづけられます (2)高齢；高齢者はストレス反応が若年者に比較して長時間持続する事が知られています。(3)アポプロテイン E 4 はもともとコレステロール運搬体として知られていましたが、理由は未だ不明ですが、ストレス感受性が高くなる事が知られています。このように危険因子三つとも、ストレス感受性が高まる事が共通因子である事が理解できます。ではなぜこの事が危険因子と関係があるのでしょうか。当然原因物質であるホモシステイン酸と関係があるのです。

ホモシステイン酸は脳内のアストロサイト細胞内で合成されます。そしてベータアドレナリジック受容体の活性化により、約4倍合成量が増大し、アストロサイトから遊出する事が知られて

います。この事から、ストレス感受性が高まると、ベータアドレナリジック受容体の活性化が起き、ホモシステイン酸濃度が増加し、それにより、前述したように、ホモシステイン酸による記憶障害、神経変性現象が発現するのです。つまりアルツハイマー病が発現するのです。

以上が家族性アルツハイマー病、そして危険因子から導き出された結論です。ホモシステイン酸がアルツハイマー病の原因物質であり、アミロイドの存在により、このホモシステイン酸の毒性が増強するのです。それで、若年性アルツハイマー病という形で、発症の若年化が起きるのです。逆に言えば、ホモシステイン酸の濃度が増加しない場合、あるいは、ストレスによる、ベータアドレナリジック受容体の活性化が起きない場合、この様な特異体質の持ち主は、ホモシステイン酸の増加が起きず、アルツハイマー病の発現が起きない、あるいはアミロイドが存在しても、正常脳でおれる事になるのです。

現在このホモシステイン酸の毒性を抑制するワクチンの開発がなされ、マウスでは十分成功しています。このワクチン療法により、アルツハイマー病の予防、あるいは治療がなされ、アルツハイマー病は過去のものになる日は、そう遠くないと確信しています。

しかし何故全世界の研究者はこのアミロイド仮説に惑わされてきたのでしょうか。この事実は大きな問題を提示しているのです。自分の研究は果たして同じように、このような間違いを犯していないだろうかという事です。他人と同じではない研究を始めるのは大きな勇気が必要です。また他人と全く異なる視点から物事を見つめてみる事も必要でしょう。私達人間は、全能の神と異なり、物事を全体的に見ることはできません。ある現象を観察する場合、人間は必ず一方向からのみしか、現象を理解できません。全体的に物事を理解できないのです。ですから必ず、その現象の理解には限界が存在する事を私達は認めていなければなりません。

ではアルツハイマー病について考えてみましょう。アミロイド仮説だけでは説明できない事柄にはどのようなものがありますか？(1)アミロイドは正常な生理機能を持っている。正常な神経細胞はアミロイドを細胞外に排出している。これは正常な生理機能を持っている事を示唆しています。にも拘らず、アルツハイマー病の原因物質としての毒性のみに執着した事が、間違いの始まりでした。(2)老人斑は正常脳でも観察される。これもアルツハイマー病の老人斑という一面のみに執着した結果の間違いでした。(3)アミロイドの存在が認められないアルツハイマー病も存在するという事も、見落としていました。

このように、アミロイド仮説にはかなりの部分、無理な場合もある事を理解した上で、この仮説を検討する必要があったのではないのでしょうか。

また動物実験の限界もあったかもしれません。確かにマウスの実験ではアミロイドの除去は記憶障害の回復をもたらしました。なぜでしょうか。またそれが何故ヒトでは観察できなかったのでしょうか。それはこの小論文で前述したホモシステイン酸との関係で説明ができますが、一般的に考えた場合、老人斑があっても、正常脳でいるヒトもいるという事、また老人斑のないアルツハイマー病があるという事を総合的に考察すれば、次の結論に到達できる事は必定でした。即ちヒトの結果から、アミロイド以外に、原因物質が存在するという事です。ではマウスではこの事はどの様に説明できますか。それはアミロイド存在により、その原因物質の単独毒性の濃度が

非常に低濃度に移行したことにより、アミロイドの除去と一緒に毒性が見れなくなって、回復したという事です。またヒトとマウスの脳機能は根本的に異なります。ヒトのように脳の高次機能が非常に複雑に発達した場合、その原因物質はこの高次機能と密接に関係しているはずですが、ストレス感受性をみても、マウスとヒトでは全く異なる感受性を発揮しています。言い換えれば、ヒトの方が、はるかにマウスよりも感受性が高いのです。考えてみてください。アルツハイマー病の患者は病状が進行するにつれて、パニック事や、アグレッシブになり攻撃的になったりします。また被害妄想やうつ病などマウスに比較していろいろな行動異常も発現します。ですから、マウスとヒトの結果は全く異なる事はうなずけられますが、アルツハイマー病そのものには、根本的な違いは存在しないでしょう。このような状況は、アミロイド仮説を再考するのに、十分の理由を挙げているのです。

終わりに

私がこのアルツハイマー病と関わりを持つようになったきっかけは、佐賀医大時代に一人の学生が私の研究室を訪れた事が始まりでした。学生は「なぜ日本人はアルツハイマー病の罹患率が欧米に比較して低いのでしょうか？その理由はいろいろあるでしょうが、私は欧米にない緑茶飲用の習慣にあるのではないのでしょうか」という学生の質問から私の研究は出発しました。それから10数年経ちました。私もそろそろ引退の時期が来ています。しかし、この仕事は私の定年と関係がありません。自分のライフワークとしてこれからも研究できればと考えております。今この研究を振り返ると、いろいろな人たちとの関わりがあった事が思い出されます。一人の若い学生の思考に刺激され、この研究に入れた幸運に感謝しています。あの時、「さあ一自分には分からない。君が自分で研究したら」という答えをだしていたら、今の研究は存在していなかったのです。とても不思議に思えます。自分の人生を左右する重要な機会が、この様なところにあるとは。ただ自分の深く思考する癖というか性格が、この機会に刺激された事は確かです。いろいろと黙想することが大好きでした。この黙想する性格は、いい場合もあれば、かえってマイナス思考をして、どんどんとあり地獄に陥ることもあります。これをうまく研究分野に適応させたことが、幸いさせたかもしれません。しかしいずれにしても、今考えると自分の研究方向はなにか自分には理解できない力によって導かれてきたような気がします。いずれにしても、多くの研究者が惑わされてきた、アミロイド仮説に執着せずに研究できた事に感謝します。

まだまだ自分のワクチン療法は問題を抱えています。これも多くの方々の助けによって一日も早く患者さんの苦しみを開放できればと考えながら、この小論文をしめくりたいと思います。アルツハイマー病の克服をめざして！

注

- (1) <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life04/1.html>
厚生労働省の統計局の URL です。
- (2) <http://www.alzforum.org>, <http://www.alzforum.org/res/adh/cur/default.asp>
- (3) <http://www.alzforum.org/res/adh/cur/knowntheamyloidcascade.asp>