

オールジャパンの底力を認知症研究で示さん！

森 啓

アルツハイマー病、認知症は国民病のなかでもがん、高血圧、糖尿病、心疾患、脳卒中を抜いて最も患者数が多い疾患であるが、根本的治療薬がなく患者、家族は10年以上の長きにわたり、希望のない暗黒の闘病生活を強いられている。その結果、医療費、介護費の負担は家庭ばかりではなく国家の財政をも揺るがしているのが実情である。税収が伸び悩む中、総予算に限りがあるため政府予算案成立のために隔年ごとの公的介護サービス圧縮がさまざまな介護サービス料金の減額制度の書き替えとして余儀なく求められている。しかし、中長期的国家戦略のうえから抜本的に認知症対策を進める必要があることは論を俟たない。

臨床面では、国際的なレベルでの精微な研究体制が確立しつつあるが、肝心の新薬開発、そのシードとなるべき認知症医学研究が順調に進んでいるかと言えば、答えに窮する。なぜなら諸外国と比して認知症研究支援は十分とは言えないからである。医療現場、社会、家庭事情に余裕がない今だからこそ disease-oriented research である基礎医学研究を推進する環境が望まれており、その必要性は国民の強く認めるところである。幸い日本国内の認知症基礎医学的研究のレベルは、米国と比しても遜色のない高い評価を得ている業績が多いことを強調しておきたい。国内の輝ける研究シードに「水と肥料」が与えられ、広く国民に還元できる研究成果を「開花」させるタイミングを図る目的で本増刊号を企画した。

1. アルツハイマー病へのアプローチ

認知症は、記憶力障害から記憶障害、人格変化、遂行機能障害に留まらず、周辺症状あるいは随伴症状ともよばれる行動・心理症状まで現れることが多い。いわば全脳的機能不全が進行、拡散していくことが特徴である。今から111年前に、Alois Alzheimer 博士がアルツハイマー病を報告して以来、脳神経病理学の研究と分子遺伝学から原因遺伝子、原因分子が同定されてきた。以後、アセチルコリン仮説から、現在世界中で使用されている認知症薬が開発され、老人斑仮説が提唱されたことからワクチン療法の治験挑戦がなされてきた。最近では、新仮説としてオリゴマー仮説が主流になろうとしている。下克上のごとく次々と新しい仮説が旧仮説を席卷しているものの、認知症研究の進歩は牛歩のごとく遅い。しかし、その歩みは脳神経疾患のなかでも最も目を見張る医学研究となっている。

認知症という壮大な疾患は、加齢という生理的脳変化として、一見避けがたい生理現象のようにも映る。事実、後期高齢者の6人に1人が認知症患者になるという調査報告があり、国民病として定着するほど最もCommonな疾患となっている。ただし、認知症が単なる生理現象かと言われれば、われわれは正しくNoと回答し、丁寧に説明しなければならない。誰しも生理現象である老化、加齢を阻止できないわけであるが、85歳以上に限っても3人に2人は認知症にはならない。そこには、何らかの病態スイッチがあるはずであり、病態を制御している調整機構が働いていると考えるべきである。すなわち、加齢はアルツハイマー病にとって最も重要な調整因子であるが、加齢の先にアルツハイマー病があるのではない。最近では、地中海食やMIND食が予防にも有効であるとか、運動、軽眠、趣味、ウォーキング、ダンス、赤ワイン、非喫煙の効果が議論されはじめているが、その統計学的有効性は保険薬と比較して桁違いに低いことに留意すべきである。

一般社会で応用されるこれらの予防法を精査し、その有効性を検証する作業も重要であるが、本特集は、あくまでも認知症の根本治療薬あるいは疾患修飾薬を追求することを究極のゴールとしている。病態解明と、鑑別診断に必要なバイオマーカーや検査法開発も、このゴールに辿り着くための一里塚であり、避けて通れない基礎医学研究といえる。

2. アルツハイマー病を解きほどく

アルツハイマー病の脳の萎縮像と変性像から、皮質全体に神経突起投射をしている無名質マイネルト核の神経脱落が注目され、そこから分泌される神経伝達物質（アセチルコリン）の低下を原因とする“アセチルコリン仮説”が提唱され、パーキンソン病における麦角アルカロイドからDopaなどの補充療法の発想で現在の保健薬の開発に至っている。これらの薬剤は、神経変性疾患を見据えた疾患修飾薬ではなく、精神疾患としての視点に立つ点で共通している。

やがて、アルツハイマー病脳での細胞外沈着物である脳血管アミロイドアンギオパチーや老人斑分子成分として $A\beta$ （アミロイド β タンパク質、A4などと呼称された）が同定され、細胞内封入体分子成分としてタウ（ τ ）やユビキチンが同定されるようになり、パーキンソン病ではシヌクレインが病態形成に関与する分子として明らかにされた。これらの分子が細胞毒性をもつという視点から異常蓄積物である“アミロイド老人斑仮説”が有力となった。

次に、分子遺伝学時代となるが、認知症が遺伝する家系（家族性疾患）では、明らかに染色体異常が原因で惹起される疾患であり、多くの場合若年性発症を示すことが知られている。すなわち、孤発性病態が未知の因子によって加速されることで発症に至ると

いう考えであり、原因不明の神経変性疾患には、最も有力な分析手法として注目された。

遺伝性認知症の解明からアルツハイマー病原因遺伝子としてAPP、プレセニリン1、プレセニリン2が同定され、パーキンソン病原因遺伝子としてシヌクレイン、パーキンが同定され、運動障害を伴う認知症原因遺伝子としてTDP-43が明らかにされてきた。各原因遺伝子産物は、脳神経病理像にも確認され病理と遺伝子が合体して、原因究明と治療薬開発へ拍車がかかった。最も重要なハイライトとして2点が挙げられる。APPという695個のアミノ酸からなる1回膜貫通型タンパク質からBACE1加水分解酵素による第1段階切断とプレセニリン1あるいはプレセニリン2という加水分解酵素による第2段階切断によって生じるペプチド断片が $A\beta$ であることと、APPでのロンドン変異を含むすべての原因遺伝子変異により通常の $A\beta$ 成分の産生バランス ($A\beta 42 : A\beta 40 = 1 : 9$) が崩れ、 $A\beta 42$ 産生が高進することである。原因となる遺伝子がわかれば、直ぐにモデル動物を作製することが可能となる。モデルでの子細な解析とヒトとの比較でさらにモデルの意義を検証することができる点で大きな進歩が期待される。当然、病態の分子レベルでの解明、病体の時系列での考察、さらには治療薬効果の評価など多くのインパクトがある点で、さまざまなモデルの有効性は疑う余地がない。

“アミロイド老人斑仮説”に基づく治療薬開発は成功していない。 $A\beta$ を抗原とする直接ワクチン免疫療法でも、アミロイド抗体を使用した間接ワクチン免疫療法でも患者脳からアミロイド老人斑は消失させることに成功したが、臨床症状は改善されなかったことから、“アミロイド老人斑仮説”から、あたらしい仮説が求められるようになった。

アミロイドとは $A\beta$ モノマーが無数に重合した高分子線維であるが、数個集合したオリゴマー状態にある $A\beta$ 凝集体は、シナプス機能を傷害することが報告され、“オリゴマー仮説”が注目されるようになった。Dennis J. Selkoe博士は、「アルツハイマー病は、シナプス不全病である」としてオリゴマー仮説の旗頭となった。オリゴマー仮説の決定的な証拠として、アミロイド老人斑ではなくオリゴマーが原因でアルツハイマー病を発症させる原因となる大阪変異が発見されたことから、 $A\beta$ の異常状態がアルツハイマー病発症要因の最終解答であることが認められるようになった。

3. 次世代アルツハイマー病研究の落とし穴

当初の予想を遙かにしのぐほど、アルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病の奥は深い。多くの知見が解明されてきており、その研究成果をもとに、製薬メーカーは数百億円をかけて治験に挑戦してきている。この「序にかえて」の稿でも明らかのように、 $A\beta$ オリゴマーとは何か、1つの試験管内に提示できた研究はない。 $A\beta$ オリゴマー

の構造，性質などは言うに及ばず，細胞内微細生成機構も完全解明されていない。万人が認める特異抗体も今後の課題である。これらの基本的な問題点から目をそらしてはならない。安易な成果を求めてはならない。われわれは，まことに自分たちが知りたい謎を解くという学問，課題に注力しなければならない。それは，自分たちが技術的にできることを研究するのではなく，何を知るべきか，何を解明すべきかの原点にシンプルに戻る勇気と大義が必要である。

このために本特集がある。まず第1章では，アルツハイマー病，パーキンソン病，レビー小体病，ピック病，ALSD，プリオン病をとりあげ，これらの全く異なる疾患の臨床から診断，病理までを，各領域の権威者に概観していただいた。本特集から認知症を学ぶ諸氏には，この第1章を精査して読み解いていただきたい。事実，编者自身も自らの研究遂行上のマイルストーンで，いつも原点ともいえる臨床，病理，分子に戻ることが多い。一見寄せ集めのようにみえる本章こそ，認知症の複雑でありながら統一した病態が凝縮していると信じて疑わない。アルツハイマー病を究明しようとする研究者は，これら類縁疾患の学問の進歩にも精通しておくことは，マイナスにはならない。例えば，プリオン病が，狂牛病騒動で有名になったことでもわかるように感染性タンパク質分子によることが明らかにされてきたが，この発想がタウ病変での伝播という新規仮説にも大きな影響を与えてきていることなどは最好例といえる。さらにパーキンソン病の病因が異常タンパク質凝集体の細胞内処理機構の破綻であることが明らかとなっているが，これもアルツハイマー病の研究成果であるユビキチン分子の作用から変性疾患共通の分子病態が解明されてきた例である。改めて，これらの独立した疾患研究者の相互刺激が重要なことがわかる。この点において，日本の神経変性疾患研究者の集まりが，1+1の研究が2ではなく3とか4の研究成果を生み出してきたように，世界のなかでも有数の業績とインパクトを与えてきたことが，今こそ正しく評価されてもよいし，幅広い研究者の結集が，日本における独自の神経疾患研究を展開してきたのではないかと考えている。ある意味で，アルツハイマー病および認知症研究領域は，異業種交流の成功例として日本オリジナルな研究体制の特徴となってきた。多くの関連特集が組まれている昨今，今こそ真の特集の意義を追い求めたい。

続く第2章以後は，病因分子，遺伝子，モデル動物，バイオマーカー，発症制御因子まで議論していただいた。本特集の目玉となるべく，最新仮説考察と新しい萌芽的治療研究について最先端領域にある研究を紹介していただいている。これら最新知見の情報は，主として第7章，第8章に纏めているが，関連する章にもちりばめることで，各章の構成が興味深く知的好奇心が大いにくすぐられるものに仕上がった。

当初，編者の狭い知識をもとに本特集の企画を推し進めるうちに，日本認知症学会基礎研究推進委員会での議論にまで自然と広まることとなった．その結果，本特集の各執筆者と課題は，編者自身の想像と能力を遙かに超えるものとなり，さらに一部未発表のアイデアを含む内容については，同委員会で本特集のために特別な議論を積み重ねていただき格段の御貢献をボランティアで実施していただいたがゆえであることを付記しておかなければならない．同委員会メンバーには，医師だけではなく薬学，農学，理学，工学に至る幅広い分野の学会員が含まれる点も，総合的で先端的な視点と切り口となった背景として重要である．末筆ながら，建設的な議論と惜しみない提言をしていただいた各研究者にこの場をお借りして篤く感謝するしだいである．