

## 第26回昭和大学学士会シンポジウム

「認知症の基礎と臨床の進歩」

日 時 平成29年7月1日(土) 13時～15時  
場 所 昭和大学1号館7階講堂  
担 当 昭和大学医学部内科学講座(神経内科学部門)

開会の挨拶 昭和大学医学部長 小川良雄  
昭和大学学士会副会長

座 長 昭和大学医学部内科学講座(神経内科学部門)教授 小野賢二郎  
昭和大学医学部内科学講座(神経内科学部門)准教授 村上秀友

1. オリゴマオパチーとしてのアルツハイマー病(13:00～13:30)  
昭和大学医学部内科学講座(神経内科学部門)教授 小野賢二郎
2. 昭和大学病院における認知症外来の現状と展望(13:30～14:00)  
昭和大学医学部内科学講座(神経内科学部門)講師 金野竜太
3. 認知症をめぐる臨床的および社会的課題(14:00～14:30)  
順天堂大学大学院医学研究科精神行動科学教授 新井平伊
4. iPS細胞を用いた認知症研究(14:30～15:00)  
京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門教授 井上治久

閉会の挨拶 昭和大学医学部生化学講座教授 宮崎章  
昭和大学学士会運営委員

主 催 昭和大学学士会  
共 催 昭和大学医師会

## 開会の辞

○進行 じゃあ、それではですね、定刻となりましたので、ただいまより、第26回昭和大学学士会のシンポジウムを開催いたします。本日、司会を務めさせていただきます、昭和大学神経内科の黒田です。よろしくお祈りいたします。

はじめに開会のご挨拶を昭和大学医学部長並びに昭和大学学士会副会長でいらっしゃる小川良雄先生にお願いしたいと思います。小川先生、よろしくお祈りいたします。

## 開会の挨拶

昭和大学医学部長  
昭和大学学士会副会長  
小川 良雄

○小川副会長 皆さま、こんにちは。梅雨の週末、7月に入りまして、第1日目、皆さん、お集まりいただきまして、ありがとうございます。

第26回昭和大学学士会シンポジウム、きょうは内科学講座神経内科学部門の小野教授に企画していただきました。「認知症の基礎と臨床の進歩」という現在とてもホットな話題でございます。

私は認知症につきましてそんなに勉強しているわけじゃないですけども、ヒトはだんだん歳をとって、70歳台以上になると、25%ぐらいの人が認知症になる可能性があると言われておりますし、実は私も家族に90歳の高齢者を抱えておりますので、非常に身近な話題でございます。

前回のときは2004年に同じ題名のシンポジウムを開催しましたが、そのときはまだ「認知症」という用語でなく、当時の用語である「痴呆症」を今喋ると差別用語と言われてしまいます。用語だけでなく、13年間の進歩の内容を、本日の会でぜひ聞きたいと思っております。

まず、演者である小野教授は、皆さんご存じのとおり、昭和大学の中で一番若い現役バリバリの教授です。今までの研究業績も非常に多く、これからが将来をずっと囑望されている教授でございます。

その後、金野先生ですね。金野先生から認知症外来が出来たので、その現況もお話していただきます。そして、次に順天堂大学の新井教授にお願いし

ております。ご高名な先生なので、テレビで何回かお顔だけは拝見しておりますけれども、今回は臨床の話をととても分かりやすくお話して下さると思います。最後に京都大学のiPS研究所CiRAですね。CiRAの井上教授に将来の夢であるiPSが認知症で治療できるのかということでお話をいただきます。非常にホットな話題を4つ組んでもらいましたので、とても楽しみにしております。

一応2時間ということですがけれども、皆さん、いろんなことを聞きたいことも多くあり、興味がありますから、少しぐらいの時間超過は全然問題ありません。このあと予定は詰まっておりますので、先生方のご講演を聞いたあと、また、いろいろ質問とかしていただき、活発に勉強していきたいと思っております。

それでは、きょうはよろしくお祈りいたします。(拍手)

○進行 小川先生、ありがとうございました。

それでは、本日のシンポジウムを始めたいと思っております。本日の座長は、昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門教授の小野賢二郎先生、さらに同講座の准教授、村上秀友先生をお願いしております。

では、お二人の先生、よろしくお祈りいたします。

## 1. オリゴマオパチーとしてのアルツハイマー病

小野 賢二郎

昭和大学医学部内科学講座(神経内科学部門) 教授

○村上 皆さま、お集まりいただき、ありがとうございます。これから私、村上と小野教授のほうでこの席を進めさせていただきたいと思っております。まあ、座長の話が長くなってもシンポジウム、実質の時間が短くなってもいけませんので、早速進めていきたいと思っております。

最初、当科の小野教授と金野講師にお話をいただきます。その2つのセッションを私の方で担当させていただきます。

それでは、最初に小野教授から、「オリゴマオパチーとしてのアルツハイマー病」ということで、お話しさせていただきます。オリゴマオパチーという言葉は最近、新しく使われるようになった言葉ですけども、非常にホットな話であると思っております。

まあ、恒例に伴いまして、簡単に小野先生の略歴

を紹介させていただきます。小野先生は、1997年3月に昭和大学医学部をご卒業になり、そのあと、直ぐに金沢大学の神経内科に入局され、その後、2007年からはカリフォルニア大学ロサンゼルス校、UCLAの神経学教室のテプロフ教授のところに留学されています。その後、帰国なさって、金沢大学神経内科の助教、講師、臨床准教授と昇進なさって、2015年7月から僕たち昭和大学神経内科の教授として、僕たちと一緒に働いておられるところです。

沢山の研究業績もありまして、多くの賞を受けられています。例えば、第22回とやま賞、金沢大学十全医学賞、日本神経学会賞、その他たくさんの賞をとられています。昭和医学会同窓会学術奨励なども受賞なさっております。

僕の話が長くなってもいけませんので、早速、小野先生、よろしく願いいたします。

○小野 昭和大学の神経内科の小野です。きょうはですね、学士会学術運営委員の宮崎教授が神経内科を当番に推薦していただき、小川医学部長はじめ関係者の皆さまに、まず、この神経内科が2004年以来、担当させていただくということで、感謝申し上げます。

小川先生おっしゃられましたように、2004年に当時の第二生理学の本間先生と神経内科の河村先生が、「痴呆研究の最前線」というタイトルで主催されたときに僕を呼んでいただきまして、そのときは新井平伊先生も一緒に、僕が新井先生と始めて知り合いになったのは、ちょうどそこに逆上ということで、非常に感慨深いものと感じております。で、今日はその上、井上先生というトップランナーの先生もお呼びすることができて、本当にありがたく思っています。

このスライドは、横軸が治療満足度で、縦軸が薬剤貢献度という結構、最近、興味あるスライドだと思うんですが、神経内科領域に限ります。今、昭和大学も大変力を入れている脳梗塞は非常にいい位置にあるんですね。

で、一方、パーキンソン病等も非常にいい位置にあるのですが、今回のテーマであるアルツハイマー病、あるいはレビー小体型認知症という二大認知症疾患というのはまだまだ満足が届いてない状況です。少しずつ病態が明らかになると、こういう風になる兆しが見えてくると思います。

で、認知症患者は、現在のところ、462万人いる。すなわち65歳の以上の15%。で、その前段階と言われている軽度認知障害は400万人、65歳以上の13%。すなわち、65歳以上の3人から4人に1人が認知症、あるいはその前段階に当たります。

その一方で、昨年、認知症学会を開催された新井先生がリーダーとなっている認知症学会の認知症専門医の数というのは、少し古いデータではありますが、人口10万人当たり0.7名ということで、まだまだ少ない状況であります。

認知症の種類と割合ですが、小阪先生のレビューから取ってきていますが、一番多いのアルツハイマー病で、大体半分ぐらいはいます。次は、レビー小体型認知症や脳血管性認知症で、前頭側頭型認知症等はその他に含まれまして、やはり一番多いのはアルツハイマー病です。

アルツハイマー病というのは徐々に認知障害が進んできて、やがて問題解決能力障害、あるいは妄想、幻覚というような周辺症状も来て、やがて寝たきりになっていく。そして介護上、大きな困難を伴う疾患です。

認知症の臨床症状はもちろん重要ではありますが、画像、あるいはバイオマーカーの検査も進んできています。これは頭部MRIのT1強調画像の冠状断です。いわゆるここが重要なキーとなっている海馬というところになりますが、これはゼロということで、萎縮なしですね。

で、1, 2, 3, 4と行くにつれて、側脳室の下角が徐々に開いてきて、海馬萎縮が進んでくるのが分かります。

でも、最近ではこういったCT、あるいはMRIでの海馬萎縮がなくても、その前の機能の異常を捉えられるようになってきておりまして、いわゆる頭頂側頭葉でのこのような血流低下、あるいは脳を真っ二つに切って、奥から、ちょうど脳の奥になるわけですが、後部帯状回、楔前部といったところで脳血流が落ちることが分かっています。

あるいはですね、糖の代謝のPETですね、先程のこの脳血流、SPECTと同様なところ、頭頂側頭葉の部分、あるいは後部帯状回、楔前部といったところで糖の代謝低下が見られます。

更にですね、最近では直接病変を可視化できるアミロイドPETというものが出来てきて、健常に比べ

てアルツハイマー病患者さんでこのようにいわゆるアミロイドのトレーサーが詰まっている。すなわちアミロイドが蓄積することを直接可視化できるようになってきています。

あるいは、アミロイド PET ができないとしても、脳脊髄液のバイオマーカーの測定ですね。こちらに A  $\beta$  と総タウ蛋白、そしてリン酸化タウ蛋白の値が書いてありますが、A  $\beta$  の 42 は髄液中では低下する一方、リン酸化タウ蛋白は上昇します。すなわち分母である A  $\beta$  が低下して、分子であるリン酸化タウ蛋白が上昇するという、この比の 0.075 以上をカットオフとすると、感度と特異度をここまで上げることができるようになっていきます。

で、そういったさまざまなツールが揃ってきたのを背景にして、やはり前段階、軽度認知障害、Mild Cognitive Impairment, MCI の診断というのを考える必要性があります。すなわち、正常でも認知症でもないが、認知機能の障害の訴えがあって、テストで認知機能低下を証明、あるいは時間の経過と主に低下を認める。しかしながら、日常生活動作は保たれている。ほとんどの日常生活は自分でできる段階を MCI というふうに診断しています。

すなわち、正常からプレクリニカル・ステージで軽度認知障害、認知症というふうに臨床が進んでいくわけですが、このいわゆる認知機能低下、あるいはこういった臨床症状が出てくる 20 年前からの変化をアミロイドが蓄積してくるわけですね。これをもうアミロイド PET や髄液中の A  $\beta$  の低下で捉えられます。

で、その次に起こってくる、神経細胞同士を司るネットワークであるシナプスの機能障害に関しては、脳血流 SPECT、あるいは糖代謝 PET で detect できます。そしてタウの上昇、そして MRI や CT でのボリュームの萎縮というものを捉えられるようになっていきます。

すなわち臨床症状が出てくる約 20 年前からの変化を捉えられるツールが既に揃ってきているということですね。

でも、そういった中で、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンという、コリンエステラーゼ阻害薬、メマンチン、この 4 剤が現在、処方できるお薬ではありますが、確かに効果はあるのですが、対症療法にとどまるというのが現状です。

すなわち、アルツハイマー病の進行としては、正常から記憶障害、これが軽度認知障害になってくるわけです。更に日常生活に支障が出てくる。時間、そして場所が分からなくなって徘徊等が見られて、人物も分からなくなって、寝たきり、こういうふうに進んでくるわけですね。

で、今の現在の 4 剤も確かに効果はあるのですが、この傾きが同じなんです。すなわち、このように持っていかなきゃいけないということで、本題に移っていきます。

アルツハイマー病研究治療の方向性として、伝達物質のアプローチと、病理学・生化学、蓄積蛋白のアプローチと、この 2 つがあるわけですが、今の 4 剤は効果ありますが、あくまでも進行の傾きは同じ、すなわち対症療法にとどまります。やはり今後はこちらのほうのアプローチ、すなわち疾患修飾療法、disease modifying therapy, DMT というところに着目が移ってきています。

DMT を考えるに当たって、アルツハイマー病の病理を考えます。すなわち、コントロール患者さんとアルツハイマー病患者さんのこれはマクロの病理像です。こちらがミクロの病理像です。重要な特徴としては、 $\beta$  アミロイド蛋白が主要構成成分を成している老人斑、そして、異常リン酸化タウ蛋白が重要な構成成分を成している神経原線維変化、そして神経細胞死があるわけです。

で、アルツハイマー病の発症のメカニズムとしては、神経細胞膜の APP、アミロイドの前駆体蛋白ですね。これから  $\beta$  と  $\gamma$  がセクレターゼによって A  $\beta$  がモノマー、1 量体で切り出されます。これが 1 量体、モノマーの段階では悪さをしないんですが、それが 2 個以上集まってオリゴマー、さらに数千、数万集まってがちがちの線維状になって老人斑になっていきます。

ここのアミロイド、凝集がトリガーになって、タウが異常リン酸化されて、凝集して神経原線維化、そして、神経細胞同士のネットワークでシナプス機能障害が生じて、神経細胞死が来ます。そういった中で正常からプレクリニカル、MCI で認知症となっていくというふうに考えられています。

最上流にあるのが、アミロイド凝集過程、すなわちアミロイド仮説ということなるわけですが、これがアミロイド仮説の模式図になります。このアミロ

イド仮説に基づいて根本治療を考えるに当たっては 3 つターゲットがあります。すなわち、前駆体蛋白から A $\beta$  が切り出されるので、この切り出しに関わっている  $\beta$ 、 $\gamma$ 、セクレターゼの酵素を修飾、あるいは阻害しようというのが 1 つ目の根本治療のターゲットです。

2 つ目のターゲットとしましては、われわれは元来、ネプリライシン、あるいはインスリン分解酵素といったアミロイド  $\beta$  蛋白を分解する酵素を持っています。すなわち、この分解酵素の作用を促進しようというのが根本治療の 2 つ目のターゲットです。

で、最後のターゲットとしましては、A $\beta$  は 2 個以上集まってオリゴマー、更に数千集まって線維状になると毒性を及ぼしてくる。すなわちこの毒性を制御しようというのが最後のターゲットになります。

で、私はその最後の A $\beta$  凝集制御というところに着目して研究を進めてきました。その実験の基本はチオフラビン T 法です。すなわち、アミロイド  $\beta$  が一量体、すなわちモノマーの段階では、チオフラビン T と混ぜても 445 nm で励起させて光を発しない。ところがこれが凝集してきて、線維状の構造をとってくると、440 nm で励起させると、490 nm の光を出してくる。すなわちこの 490 nm の光の度合いを捉えることによって、A $\beta$  の線維の出来具合が分かります。

このチオフラビン T の実験方法を用いて、A $\beta$  をインキュベーションすると線維が出来てきます。この線維の出来具合をチオフラビン T と混ぜて、440 nm で励起させて、490 nm の光の度合いを捉えることによって、この線維の出来具合を見ます。

こういった実験手法を用いて出来上がってきた A $\beta$  42 の成熟線維がこれになります。この成熟線維を超音波で破碎しますと、このように線維の破碎された像が見られます。これをシードというふうに言いますが、これを A $\beta$  の一量体、モノマーとエペンドルフチューブ内で混和しまして、pH7.5、37 度でインキュベーションしますと、このような線維伸長が見られます。

この実験方法を用いて、私は、2000 年代前半、ちょうど昭和大学学士会シンポジウムに呼んでいただいた頃に出したスライドですが、ワイン関連ポリフェノールがチオフラビン T の増加を濃度依存性に抑制します。電子顕微鏡におきましても、スター

トポイントから何も加えないとこのようにフレッシュな線維が見られるけども、フェノール化合物添加群では、チオフラビン T も増加しないし、形態学的にも線維伸長が見られない。

あるいは既に出来上がった状態の線維にですね、フェノール化合物を加えると、このようにチオフラビン T の蛍光値が下がってきます。形態学的にもフレッシュな線維が徐々に切断されてきて、ぐちゃぐちゃになってくるということを報告してきました。

ところがですね、2000 年代前半に、まあ、『ネイチャー』誌でアミロイドワクチンが動物実験等で立て続けに成功して、期待されて、臨床治験まで行ったんですが、うまくいかなかった。実際に剖検の脳を調べて見たんですね。そうしたところ、アミロイド斑を抑えても、認知機能の改善と結びつかないことが分かってきたということで、世界は再考を迫られたんですね。すなわち、アミロイド  $\beta$  のモノマーの段階から、最終段階での老人斑としての成熟線維は抑えられます。ところがここをターゲットにしても、説明がつかない。すなわち、言い訳としては、1 つ目の言い訳としては、タウが重要だと。アミロイドの支持者としては、最終段階である成熟線維ではなくて、むしろその前段階のプロトフィブリルや 2 個以上の可溶性のオリゴマーこそが悪いと。すなわち、ここを明らかにしないと、根本治療の開発に繋がらないのではないかというふうに考えられるようになりました。

そして、オリゴマーが注目されて、オリゴマー仮説という話が出来てきたんですが、オリゴマー仮説の先駆けとしては、逆上ること 20 年前ですね、僕のボスのデーブ・テプロフがハーバードにいたときに、A $\beta$  42 をですね、溶液に溶かして、クロマトグラフにかけたところ、彼の予想としては、モノマーのピークだけが出てくるというふうに予想をかけたと思うのですが、モノマーピークが出てくる前に可溶性のフラクションが出てきた。

で、ここを実際、取り出してきて電子顕微鏡で見たところ、先程のがちがちの線維でもない、顆粒状のモノマーでもない。こういうミミズ状の、ビーズが繋がったような構造式を呈したということで、彼はそれを A $\beta$  線維形成過程の中間段階ということで、プロトフィブリルというふうに名付けたのが今のオリゴマー仮説の先駆けになります。

で、その翌年に共同研究者でもあるアメリカのクラインですね。クラインが ADDL という存在を報告した。すなわち、アミロイド由来の瀰漫性リガンドというふうな意味で ADDL というふうに名付けた。これをシナプスの可塑性と言われる海馬の長期増強の系にかけたところ、コントロールでは高頻度刺激でシナプスの活動の電位が上がってくる。すなわち、学習記憶がしっかり行われるわけですが、この ADDL を投与すると、シナプスの活動の電位が上がってこないということでシナプス毒性を發揮してくるということを報告しました。

そして、その後ですね、ドミニク・ワルシュが 2002 年ですね、彼らはこの二量体、ダイマーだけを分泌する細胞の系というのを作りまして、二量体で既にシナプス毒性を發揮するというのを報告しました。

そして、彼らは 2008 年の『ネイチャー・メディスン』ですが、実際に患者さんの脳から二量体を取り出してきました。で、その二量体を先程のシナプスの可塑性の系にかけたところ、コントロール患者さんの脳ではシナプスの活動というのはジャンプアップは見られるが、アルツハイマー患者さんの脳でダイマーを多く含むとジャンプアップが見られてこないということを実際のアルツハイマー病患者さんの脳、あるいは髄液で証明してみせました。

これは私、留学のときの報告ですが、実際、 $A\beta$  のモノマーとダイマーとトライマーとテトラマーを分けて取り出してきました。そして、これを細胞の系で毒性をみてみました。そうしたところ、モノマー、ダイマー、トライマー、テトラマーとになっていくわけですが、モノマーからダイマーになる過程で大きく毒性が上がって、トライマー、テトラマーの順になっていきました。蛋白の二次構造を見たところ、モノマーの段階では全く構造をとってない。ところが、これがダイマーになる過程で折り畳まれることが分かりました。すなわち、蛋白の二次構造が大きく変わることによって、一量体から二量体になる過程で毒性が一気に増してくるということが分かりました。

で、これが実際に取り出した原子顕微鏡のモノマーとダイマーとトライマーとテトラマーになると、このように明らかに大きさも大きくなっていくことが分かりました。

で、われわれの報告も含めて、 $A\beta$  のモノマーからダイマー、テトラマー、ヘキサマー、ペンタマーになって、プロトフィブリルで老人斑の線維になってきます。そういったモノマーから老人斑までの過程のオンパスウエイのオリゴマー、あるいは別にオリゴマー自体が行き止まりにある、オフパスウエイとしてのオリゴマーというのでも報告されてきて、どちらの過程のオリゴマーが悪いのかということが今、最も注目されている領域です。

臨床学的な報告でオリゴマー仮説を決定づける報告は、僕の共同研究者でもある富山先生、森先生の報告です。すなわち、大阪でアルツハイマーの臨床症状を呈してくる家系を彼らは見つけました。これがアミロイド PET の結果なんですが、ノーマルコントロールでアミロイド PET は蓄積しない。アルツハイマーの典型例ではアミロイド PET で蓄積します。ところがこの大阪の家系は、臨床上はアルツハイマー病ですが、アミロイド PET では蓄積は認められません。ところがその正体はオリゴマーが増えていたということで、老人斑がなくても、オリゴマーでアルツハイマー病の臨床症状を起こせることが分かりました。

で、彼らはそのトランスジェニックマウスを作って、ワイルドタイプと、Osaka 変異の系で比べたところ、ワイルドタイプではまだ、病理学的な変化が起こってない段階で Osaka 変異でオリゴマーを増やせば、タウのカスケードが、タウのリン酸化が進んでくることを証明してみせました。すなわち、 $A\beta$  オリゴマーさえあれば、老人斑がなくても、タウのカスケードは動きだすことを証明したと。

そして、これ、去年の『ブレイン』のペーパーですが、ドイツのグループがダイマーマウスというのを作ったんですね。これ、アルツハイマーの基本的なトランスジェニックマウスの海馬にこのように老人斑が見られてきます。ところが、このダイマーマウスというのは、一見、海馬に沈着が見られない、アミロイドプラークがみられないけども、よく見ると、細胞の中に染まってくるものがある。すなわちこの正体が  $A\beta$  のダイマーです。すなわち  $A\beta$  ダイマーがあれば、アミロイド斑の出現がなくても、早期障害でのシナプス可塑性、あるいは学習記憶障害を引き起こすということを証明してみせました。

で、私はこういうワイン関連ポリフェノールが

A $\beta$  40,あるいはA $\beta$  42のプロトフィブリルをこのように抑制できること、あるいはオリゴマーの系ですね。A $\beta$  40は、モノマー、ダイマー、トライマー、テトラマーですね。A $\beta$  42は、モノマー、ダイマー、トライマー、テトラマー、ペンタマー、ヘキサマー、こういったオリゴマーの系に低濃度、高濃度でポリフェノールを加えると抑制することも報告して、さらに遺伝子改変動物でポリフェノールを混ぜた群と普通の餌の群で1年間食べさせて、そのあと、サクリファイしたところ、対象群でこのように海馬にアミノイド沈着が見られた、ところが予防介入群では減っていました。

一方、これ、ウェスタンブロットでオリゴマーの量を見たら、やはり明らかに介入群で減らせることが分かりました。

じゃあ、シナプスの可塑性はどうかということということで、富山大学の西条教授のグループと共同研究をしました。

そうしたところ、やはり先程のセルコーたちの報告と同様で、A $\beta$ のモノマーを投与すると、高頻度刺激でシナプス活動でのジャンプアップが見られるのですが、A $\beta$ のオリゴマーではジャンプアップが見られません。

ところが、フェノール化合物を添加することによってオリゴマーを抑制すると、ジャンプアップが回復してくることが分かりました。

で、更にその核磁気共鳴法を用いて、原子の動きを見ることで、実際、A $\beta$ とポリフェノールが結合するかをみました。その結果、このA $\beta$ の全長になるわけですが、ここでナンバーがアミノ酸番号になります。

すなわち、こういった部位で実際にフェノール化合物が結合して、モノマーの段階で結合して、更に進んだステージのオリゴマーやプロトフィブリル、あるいは老人斑としての線維形成を抑制できるのではないかというふうに報告しました。

ただですね、アルツハイマー病の治験の結果に関しては、なかなかフェーズⅢまでは行くんですが難しい、実際、今のところの結果はうまくいっていないのが現状です。

それはなぜ、抗アミロイド療法の治験がうまくいかなかったのか、すなわち、やはりヒューマン、動物、細胞モデルとは違うんじゃないかと、やはりへ

テロジニアスな患者を対象にしていたのではないかと、やはり時期が遅いのではないかと、やはりがちに線維が出来ている段階では遅い、やはりより早期から介入しなきゃいけないのではないかと。

すなわち、こういった段階で治験に持っていくのではなく、より早期の段階から治験に持っていかないと、ワクチン等の根治療法は効かないのではないかとというふうに考えられるようになってきました。

そういった中で、例えば抗結核剤のリファンピシンですね、これはフェノール構造式を持っているのですが、先程のチオフラビンTの系にリファンピシン投与すると、このようにチオフラビンTが下がってくると、実際、電子顕微鏡においても分解されてくることが分かりました。で、実際、こういう疫学的な報告もあります。

では、オリゴマーはどうかということで、大阪市大の富山先生と、Osaka 変異の細胞の分泌系を見て調べました。そうしたところ、リファンピシンやカレースパイスのクルクミン、あるいはミリセチン、あるいは緑茶ポリフェノールのエピガロカテキン等をかけてみたところ、リファンピシンが最もA $\beta$ のオリゴマーの分泌を抑えました。逆にモノマーは増やしてることが分かりました。

僕らの実験系で見たところ、A $\beta$  40, A $\beta$  42のオリゴマーの系で見たところ、低濃度、高濃度でA $\beta$  40, A $\beta$  42両方のオリゴマー形成を抑制しました。

では、パーキンソン病、あるいはレビー小体型に重要な $\alpha$ シヌクレインオリゴマー、あるいはタウのオリゴマーの系でみたところ、このように低濃度、高濃度でシヌクレインもタウのオリゴマー形成もリファンピシンが抑制することが分かりました。

すなわち、A $\beta$ 、 $\alpha$ シヌクレイン、タウといったオリゴマーをリファンピシンがA $\beta$ のモノマーに解離させます。これがオンパスウェイに乗かって、プラーク形成に繋がるという仮説を私と富山先生でたてさせていただきました。

これ、去年の『ネイチャー』の論文ですが、アデユカヌマブですね、モノクローナル抗体、アデユカヌマブが認知機能の悪化を抑えたという報告がなされました。実際、アミロイドPETでプラセボ群でアミロイドPET,1年してもほぼ変わりませんが、実薬群ではこれだけアミロイドPETを劇的に改善

させました。

で、どうやらこの正体というのは、アデユカヌマブはモノマーに反応しないけど、オリゴマーに反応してくると、ここが1つの効果が出てきたヒントになっているのではないかとこのように考えております。

で、私のボスの報告したプロトフィブリルにおきましても、やっとそのプロトフィブリルだけを認識する抗体というのが出来てきて、フェーズ1の安全性、忍容性が確認できて、テプロフの報告から約20年を経て、ついにこちらでも臨床治験のフェーズ2に移ってきているというのが現状です。

ということで、アルツハイマー病、あるいはパーキンソン病、レビー小体型認知症というのは、オリゴマオパチーというふうな概念で述べてもいいのではないかとこのことが昨年、述べられております。

で、最後にですね、この高速原子間力顕微鏡という方法を用いて、これ、金沢大学の理学部のグループとやっているんですが、実際、このカンチレバーを入れることによって、画質を作ります。この高速原子間力顕微鏡というものを用いて、先程のテプロフの報告にあったプロトフィブリルとモノマーを取り出してきて、観察してみました。これがAβ42のモノマーですが、これをインキュベーションすると、このように凝集が進んできて、線維が出来てくるのが分かりました。

これは、ある程度濃度が高いので、更に生理的濃度に近づけることということで、5μMまで濃度を下げてAβ42を凝集させてみたところ、これで分かってきたのは、なかなかモノマーの段階からインキュベーションしていく中で、ある程度凝集してくると、こう、花を開くようにそれがシードになって、ぱっと線維が出来てくるんですね。

じゃあ、プロトフィブリルはどうかと、当初の予定としては、プロトフィブリルはハイオーダーのオリゴマーなので、直ぐに線維が出来るとはならないかというふうに予想しました。ところが、このプロトフィブリルをインキュベーションしても、モノマーをインキュベーションしたときに、もう既に線維が出来上がっている状態でも全然線維が出来てこないことがあったんですね、1時間たっても。

で、ここで僕は、まあ、再考を迫られたのですが、すなわちモノマーよりプロトフィブリルのほうが線維ができにくいのではないかと。なぜだろうか、20年

前のテプロフの論文に逆上ったところ、モノマー、オリゴマー、プロトフィブリルで、老人斑の線維が出来るといのが一般的に考えられた考え方で、彼もそれを第1番目の可能性として挙げています。

ところが、彼が2番目の可能性としてプロトフィブリル同士がインターアクションして、線維が出来るとい可能性。そして、彼が最後にプロトフィブリルは行き止まりだと、これがモノマーに解離してから線維形成が出来てくるということ最後に言っているんですよ。恐らくこれが有力な説になるのではないかとこのことが今回の実験で分かりました。

最後、結論ですが、アルツハイマー病におきましては、早期凝集段階ではオリゴマーが重要なキーになる。そういった中で、こういった低分子化合物というのは試験管、動物レベルにおいてオリゴマー形成を抑制して、毒性を軽減させます。

最後、謝辞ですが、僕が所属していた金沢大学の山田教授他教室員の皆さん、福井大学、富山大学、大阪市大、富山大学薬学部、大阪大学神経内科、長寿医療研究センター、そして先程の顕微鏡は中山先生、滋賀医大、昭和大学に来てからは木内先生のグループにお世話になっており、あとはケースウェスタンのマイケル・ザゴルスキーと、ニューヨークのパシネッティ先生、そして僕のアメリカのボスのテプロフ教授に深謝します。

ご清聴ありがとうございました。(拍手)

○村上 小野先生には、小野先生の長年の研究の成果を発表していただきましたが、ここでぜひ、先生に聞いておきたいという何かご質問などあれば、お受けしたいと思います。

いかがでしょうか。じゃあ、お願いいたします。

○宮崎 生化学の宮崎でございます。アミロイドプリカーサープロテインAPPは膜蛋白ですね。これが発現している細胞は神経細胞ですか？

○小野 神経細胞にも少なくとも発現していると言われていますが、それ以外にある可能性についてはよく分かりません。

○宮崎 ちなみにこの膜蛋白であるAPPの生理的な機能はわかっていますか？

○小野 それが重要なところで、免疫系にはむしろいい役割を果たしてるんじゃないかと、いろいろ報告はあるのですが、そこが定かでないところが今の治験においては、先生のおっしゃられるとおり、



一番心配するところではあります。

○宮崎 関連したのですが、 $\gamma$ 、 $\beta$ のセクレターゼで切り出されたA $\beta$ が機能単位である可能性もあるのではないですか？

○小野 おっしゃるとおりですね。

○宮崎 ええ、その点はどうですか。

○小野 ええ、先生のおっしゃるとおりで、例えばセクレターゼ阻害薬、こちらに関しても今、フェーズ3まで進んできて、われわれも昭和大学も関わっていくことになっているのですが、まあ、それはA $\beta$ のモノマー自体を抑えてくるわけなので、もし、これが生理的な機能をになっているとすると、そうですね、少しそこは僕も心配しているところです。

○宮崎 アルツハイマー病のモデルマウスはどういう遺伝子改変をすることでできるのですか？

○小野 それはですね、どういう遺伝子改変というのは、そのA $\beta$ をその増やしてきて、蓄積させるということですね。

○村上 他に先生方、いかがでしょうか。先生、私から1つだけ、初歩的な質問かもしれませんが、アミロイド $\beta$ 、1つモノマーでは悪さしないけれども、それが複数繋がる、まあ、同じものが繋がっているのに、なぜこう、結合して大きくなると、悪さをするのか。どういったメカニズムでこう、神経に障害を与えるのか、その辺、何か知見がありますか。

○小野 今、木内先生や辻先生たちとやっているとところなんです、カルシウムの流入をオリゴマーが上げる、あるいはそのミトコンドリアの機能障害を引き起こすなどですね。ただ、その神経細胞の外から内にどう作用を及ぼしてくるか、実際、A $\beta$ がそこを通過してくるのかどうかというところを今、われわれも含めて捉えようとしているところが現状です。

○村上 他に先生方、いかがでしょうか。まあ、それではそろそろちょうどいいお時間ですので、第一席、これでクローズにしたいと思います。

小野先生、ありがとうございました。(拍手)

## 2. 昭和大学病院における認知症外来の現状と展望

金野 竜太

昭和大学医学部内科学講座(神経内科学部門) 講師

○村上 それでは、第2席、「昭和大学病院における認知症外来の現状と展望」、臨床的な話題ですけれども、当教室の金野竜太先生に講演していただきたいと思います。

金野先生の略歴を簡単ですが、紹介させていただきます。金野先生は、2002年に昭和大学医学部を卒業になりました。その後、大学院に進まれましたが、2004年から東京大学大学院総合文化研究科関連基礎科学系の酒井邦嘉先生の研究室に国内留学されています。

2007年に学位を取得され、その後、昭和大学に戻っていらっしゃいまして、2011年からは昭和大学横浜市北部病院の内科の助教、そして講師と昇進なされて、2016年から旗の台の内科学講座神経内科部門の講師として活躍されている先生です。金野先生もかなり研究のほうには精力的に取り組んでおられて、いくつかの受賞歴があります。ヒト脳機能マッピング学会若手奨励賞、公益信託成茂神経科学研究助成、日本血管性認知障害研究会臨床部門 young investigator award、昭和大学医学部同窓会学術奨励賞を受けられております。僕たちの教室の研究を引っ張っている大事な先生です。

それでは、金野先生、よろしく願いいたします。  
○金野 村上先生、ご紹介ありがとうございます。皆様初めまして、昭和大学の金野と申します。先程の小野先生の話と少し被るところはあるかと思いますが、『昭和大学病院における認知症外来の現状と展望』について少しお話できればと思います。よろしく願いいたします。

この図は「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」の結果です。縦軸は患者さんの人数を表しております。横軸は年数ですね。右側は高齢者人口における認知症患者の占める割合をパーセント表示しております。見ていただくと分かると思うのですが、2015年、もう既に現時点で認知症患者は400万人を超えたところでございます。そして認知症患者の数はどんどん増えておりまして、2025年には実に700万人の方が認知症と診断

されるのではないかと推測されております。これが、どのぐらいの数なのかと申しますと、65歳以上の5人に1人が認知症になるだろうと言われております。すなわち、将来的には国民病になるのではないかとされております。

そもそも、認知症というのはどういうものであるかということなのですが、認知症にはいろいろな診断基準がありまして、まだ、決まったものではありません。しかし、大まかに診断基準を言いますと、まず、認知機能、例えば注意力、記憶力、言語といった認知機能が以前の水準より低下しているということが重要になります。そして、その認知機能の低下によって日常生活の自立が障害されている場合は認知症となります。日常生活の自立が維持されている場合は、軽度認知障害、Mild Cognitive Impairment, MCIとなります。このような状態がせん妄と言われる意識障害ですとか、他の神経疾患によらない、ということが認知症の診断において重要となってきます。

今、お示した通りなのですが、認知症というのは病名というよりは、その症状を表す、ということになります。つまり、認知症というものはその背景に何らかの病気があるということになります。認知症を来しうる疾患というのが幾つかございます。これがその比率ですが、先ほど小野先生が示した図と少し比率が違うのですけれども、研究施設の違いですかね、まあ、そこはご容赦ください。概ね6割程度はアルツハイマー病、血管性認知症が15%、レビー小体型があって、前頭側頭型認知症、また、その他の認知症というものがあると言われております。

従いまして、認知症の診療においては、ただ「認知症です」と言うだけではなくて、この認知症はどんな病気が原因なのかということ、なるべく正確に診断することが重要になってきます。各疾患には診断基準が出ております。しかし、決まった診断基準はありません。それを専門医は診断していくのですが、大まかな特徴としましては、病初期から記憶障害がある場合は、アルツハイマー病の可能性が高いだろうと言われております。一方で、幻視、人が見えたり、レム睡眠行動障害という、睡眠時に行動異常が出たりする場合というのは、絶対ではないのですが、レビー小体型認知症というものを考えてもいいだろうというふうにされております。CTや

MRIで脳梗塞の所見があった場合は、血管性認知症の可能性も考える必要がありますし、問題行動、性格変化、英語で言うとgoing my wayと言われてはいますね、そういった性格の変化が出てきた場合は、前頭側頭型認知症の可能性を考えていきます。また、病初期から言語障害がある場合は原発性進行性失語と言って、この場合は例えば進行性核上性麻痺だったり、大脳皮質基底核変性症だったり、他の病気の可能性が出てきます。あとは特殊なところでコンタクト・スポーツ歴、例えばボクシングですとか、アメリカンフットボールといったスポーツをやってきた経歴がある方の場合は、慢性外傷性脳症というものも認知症の鑑別として考えていかなければいけません。このような診断はですね、国内の本ではなかなか1つの本にまとまって記載されたものがございません。海外の本でかなりいい本がありまして、これに基づいて今回紹介しているのですが、ちょっと英語なのでハードルが高く、とっつきにくくなっていうところはあります。けれども、今回、小野教授が監修した訳本が出版されますので、もう少しお待ちいただければ訳本が手元に届くかと思えます。皆さんご期待いただければと思います。

このように認知症は国民病になってきて、やはり診断も多岐にわたるということで、認知症外来、物忘れ外来というものが重要である、というふうに最近では言われております。そこで、当科も昨年度から小野教授に全面的に物忘れ外来を見直していただいて、現在、昭和大学の東病院というところで行っております。いろいろな病院で「物忘れ外来」は行われているのですけれども、当院は大学病院ですので、もちろん臨床が大事であります。教育と研究ということについても当科では行っております。今日はこの3点についてご紹介していきたいと思えます。

まず、診断ですけれども、われわれが実際にどのように診断をしているか、ということですが、何も特殊なことはないかと思えます。まず、神経内科医による診察をします。月曜日の午後ですね。週2人の患者を診ているのが現状です。問診、診察、MMSEという簡易的な認知機能の検査をします。その結果に基づいて、生化学検査、血液生化学、MRI、SPECTといった画像検査、血液検査をしますが、何よりも重要なのがこの臨床心理士による神経心理学的検査です。この神経心理学的検査によっ

て、わずかな記憶障害が明らかになることがあります。そういったわずかな記憶障害というものは、実は病的であることもあれば、正常であることもあります。もちろん適用にならない場合は神経心理学的検査はやりません。これらの結果を総合判断して診断に至っております。ただ、確実に診断が分からないものもございまして、必要に応じて入院検査ですね、先程話がありました髄液バイオマーカーの採取ですとか、今後、PET とかも出来ればと考えております。

昨年度の実績でございまして、2016 年度の総受診者数は 65 名でした。月 8 人で 12 か月ですと、1 年で 100 人ぐらい来るものかなあと考えていたのですが、まだ、100 名には達しておりません。予約は入っているのですけども、どうも受診を忘れるという方もいらっしゃってですね。その点は今後の課題かと思っております。年齢としては平均 77 歳です。75 歳以上の方が多いです。若い方ですと、51 歳の方も来られております。これは最近、マスコミでも「若年性認知症」ということがしきりに言われていますので、理解しやすいと思っております。また、97 歳の方も、「私、認知症ですか」とって心配になって来られております。この方は家族に連れられて来たのではなく、自分の意思で来院されたので、ちょっとびっくりしました。そういった幅広い年齢を診察させていただいています。性別はあまり差がなく、MMSE の平均は 22.7 点です。この点数の意味合いというのは、軽度の認知症かな、ということになります。CDR とは、Clinical Dementia Rating の略語でありまして、日常生活がどれぐらい保たれているか、という指標になります。0、0.5、1、2、3 と Rating するのですが、平均が 1.0 であり、これは何らかの軽い問題が日常的にあるな、という程度でございまして。ただ、0 という方ももちろんいますし、3 という方ですとかかなり重症の方ということになります。

先程の 65 名を病型分類してみましたが、先程と大体同じですね、アルツハイマー病が 6 割程度。その他、レビー小体型認知症だったり、前頭側頭型認知症とかそういったものが 26% でした。また、現状では「正常」と一応診断している方が 17% いらっしゃいます。ただ、この「正常」というのは現段階で、と言わしていただければと思います。というの

も、先程も小野先生の話にありましたが、プレクリニカル期っていうものがございまして、「正常」と判断された方に対してはご本人様のご希望に従い外来で継続して診察させていただくこともあれば、「受診はやめたい」という方は無理して引き止めないで、「じゃあ、また何かあったら来てください」というふうにお返ししているのが現状です。

このような診断が一般的な認知症外来の役割だと思っております。しかし、認知症というのはやはりその診断だけではなく、その地域での問題っていうのがやはり大きな問題になっていると思っております。われわれは「認知症の地域医療への貢献」というのを、1 つテーマに掲げております。地域医療を考える上で知っておかなければいけない問題がありまして、それが、認知症の入口問題と言われております。患者さんは開業の先生を中心とした「かかりつけ医」や、地域包括支援センターと中心とした公的機関が入口となり、専門的医療やケアを受けていくというのが認知症にとって重要な医療システムであり、なるべく早期にこの医療システムに入れば良いと考えられております。けれども、この入口のところに問題があるが故に、こういった医療システムによる医療やケアを受けられない、ということが問題になっております。

この入口問題というのはどういうものがあるのか、ということを一応確認しておきたいのですが、医療側の要因としては、まず、アウトリーチ機能の未成熟です。アウトリーチっていうのは英語で言うと、手を伸ばすとかそういった意味ですけども、ここで言うアウトリーチっていうのは、地域包括支援センターを中心とした公的機関が、認知症の疑いがある方の受診を促すような機能、これをアウトリーチ機能といいます。これがやはり発達してないのだらうということです。また早期に認知症の方を発見するというシステムがないのが現状です。もちろん、どうやって診断するかっていうことも問題となります。更に、医療とケアの連携不足というものも言われております。これらの医療側の問題だけではなくて、やはり患者や家族側の要因というものもあります。独居や貧困であるということ。どうしても認知症の方が独居になると貧困になってしまい、社会的に孤立してしまうということですね。あとは認知症の病気によっては支援を拒否してしまう、あとは

いろいろな複合的な家族の問題、というものがございいます。

認知症診療を行うということは、このような地域医療に取り組んでいかなければいけないということです。その取り組みの1つに認知症カフェといわれているものがございいます。この認知症カフェというのは何かと言いますと、厚労省の文章をそのまま引用しますと、「認知症の人と家族、地域住民、専門職等の誰もが参加でき、集う場」と言われております。つまり、認知症患者や家族の孤独感を軽減する、というのが一番のポイントだと思います。誰でも参加できる。認知症だから参加するのではなくて、認知症の人も含め、地域で参加する場を作ろうということです。

これは入口問題に解決に向けた取り組みで、その実態はさまざまであり、決められたものはございませぬ。例えば、ご近所レベルでもあります。昔からあったと思うのですが、「あの人は、最近どうしているのだろう」とって、そういった近所付き合いが、昔はあったかと思うのですが、最近はなかなか少なくなってきたとあります。また、自治体レベルで行う大掛かりなものもございいます。認知症に関する講演型のものであれば、認知症の人を助けたい、という支援的なものなど、いろいろな形式の認知症カフェがあります。

このような認知症カフェは、いろいろな場所で行われておりますが、これまで品川区で行われておりませんでした。そこで、小野先生が、「じゃあ、行おう」ということになりまして、2017年度から当院で認知症カフェを開始させていただきました。これを始めるに当たって、実は東病院は2017年度から新しい院長、稲垣院長に変わりました。こういった面倒くさそうなことを新院長が受けてくれるかな、ちょっと心配だったのですが、二つ返事でしたね、「ああ、いいですよ」ということでした。これは本当に助かりました。

認知症カフェ用にこのようなポスターを作りました。売りとしては、「専門医とお喋りをしましょう」ということですね。こんな風を書いておりまして、第4月曜日に行っています。やはり地域医療に貢献するものですので、地域から参加者を募ることが重要です。患者家族はもちろんですが、認知症が気になる人、自分が気になる人でもいいですし、

家族が気になる人でもいいし、認知症のことが気になる人でもいいです。近くに住んでいる人、もう認知症と全く関係ないですね。この前来た方なんかは、話したときも「コーヒー飲めるから来た」という人もいました。そういうようなことでも、いいかなと思います。そういう人もいて、認知症の方も触れ合えるというのが、入口問題の解決に繋がると思っています。あとは病院で働いている人ですね。医師、薬剤師、歯科は勿論ですが、今後、地域医療連携の方とかも来ていただけるといいかなと思っています。専門医の話聞ける認知症カフェってあまり聞いたことがなかったのですが、どれぐらい近いかってのをちょっと写真でお見せします。誰か分かりますかね。これ、小野先生です。先程すごいレベルの高い研究の話をしてくれた先生がこれぐらい近くでお話してくれるんですね。もう3人ぐらいの女性の方を虜にした感じですね。一方、6年目の彼はちょっと考え込んでいますね。小野先生との臨床力の差が出たのかな、ということですかね。小野先生は研究に対してはもちろん積極的ですが、認知症診療もかなり積極的にやられていますので、ぜひ皆さんも今後こういった地域医療の取り組みというものを支援していただければ、と思います。

臨床の貢献だけではなく、やはり大学病院ですので、教育というものを重視しております。メインは認知症のカンファレンスを行っております。月1回、第4月曜日です。認知症カフェのあとはカンファレンスが待っているという状態です。カンファレンスの参加者は物忘れ外来の担当医、臨床心理士、神経内科の外来担当医、研修医です。目的は診断の確定です。診断というのは1人だけでやると少なからず誤りを含むこともありますので、必ず皆で確認します。その際、臨床心理士の意見も必ず確認しています。次に専門医教育です。先程の小野先生の話にもありましたが、専門医の数が少ない状況ですので、1人でも多くの専門医を育てることが重要になってきます。最後に卒後教育です。これも大切でして、「物忘れ外来」と銘打っていると、来院される患者さんの多くはやはり、アルツハイマー病が多いわけがございいます。レビー小体型認知症や前頭側頭型認知症の方は、一般の神経内科の外来に来ることが多いわけですから、この認知症カンファレンスに神経内科医を目指す若手医師に

参加していただいて、神経内科専門医の卒後教育を行っております。

さらに、ついこの間始めたばかりですが、薬理学教室医科薬理学部門と合同で勉強会をさせていただいております。月1回の開催予定です。この勉強会では、神経内科側からは認知症の診療の実際を伝えて、医科薬理学教室側からは貴重な研究成果の発表・検討を行うことを予定しております。この合同カンファレンスの目的として、医薬合同のカンファレンスというものを行っていただければと考えております。特に、実地の薬剤師の卒後教育に貢献できればいいかなあ、と思っております。医者だけではなく、実際に患者さんに触れることが多い薬剤師の方に教育の機会を与えることによって、地域医療に貢献するという側面もあります。

最後ですが、研究についてですが、時間が迫ってまいりましたので手短かに紹介します。ポイントとしては認知症診療に役立つ研究開発ということです。まずは治療薬に関する研究です。現在、認知症治療薬としては、先ほども小野先生から話がありましたが、本邦ではコリンエステラーゼ阻害剤、NMDA 受容体拮抗薬というものが使用可能です。ですが、いずれも認知症の進行抑制効果はありません。先程ご案内した小野教授が監修している訳本では、これらの薬は「時計の針を半年から1年戻すようなもの」と説明をしていると書いてあります。つまり、認知症進行抑制効果をターゲットにした治療薬を作ることが重要であり、そのような薬剤を作ろうという動きが全国的にあります。先程、小野先生から説明がありましたが、BASE ( $\beta$ -site APP cleaving enzyme) という、 $A\beta$  前駆体蛋白質を切断する酵素があります。 $A\beta$  前駆体蛋白質が BASE により切断されると  $A\beta$  が産出され、神経毒性を有する、とされております。この BASE を阻害する、という薬の開発が進行しております。当院でもその薬に治験の準備を進めているところです。この治験の中心が、今日ご講演いただく新井先生であります。

また、当科では診断方法に関する研究も行っております。実際の臨床において、MRI の解析方法の一つに VSRAD と言われているものがあります。これは、患者の灰白質の体積を、患者と同世代の脳における標準的な灰白質の体積と比較し、例えば、側頭葉に萎縮があるかどうか、ということを経験

に評価する方法です。私が以前から東京大学で画像解析をやっているということもあるので、その経験を生かして、画像解析に関する研究も行っております。この図はその一例です。皮質フラクタル次元というのはちょっと難しいのですが、皮質構造の複雑さを表しております。この皮質フラクタル次元というものを診断に使えないか、ということで、現在、その皮質フラクタル次元の解析をしております。この図では、言語性記憶がいい人ほど、図に示した脳領域の構造が複雑であるということが分かりました。このような診断補助に向けた画像解析研究も行っております。

さらに基礎医学との共同研究です。どうしても病理に迫った研究になりますと、基礎医学との共同研究が重要になってきます。現在、シロスタゾールという脳梗塞の治療に使われる薬剤のアミロイド $\beta$ 蛋白毒性、軽減効果の解明、アミロイドオリゴマーの毒性メカニズム解明を行っております。また MCI の患者において、実際の香りと香りに関する記憶とどのような関係があるか、ということに関して、functional MRI 用いた研究を行っております。

最後ですが、全国規模の研究への参画も行っております。プレクリニカル期におけるアルツハイマー病に対する客観的画像診断、評価法の確立を目指す研究ということで、大阪市立大学の森先生を代表とした研究に、当科も小野教授、矢野講師を中心に参画する予定です。また食品関連の危険因子・防御因子が作用する認知症の分子標的の解明と予防・治療法の開発に関する研究についても参画しております。

最後にまとめです。臨床的には正確な鑑別診断と地域医療への貢献、これを臨床面における目標としております。教育としては、専門医教育のみならず、卒後教育全般において寄与することを目標としております。最後、認知症の研究に関してですが、認知症診療に役立つ研究・開発に寄与することを目標としております。

以上です。ありがとうございました。(拍手)

○村上 昭和大学におけるいろいろな取り組みを金野先生から紹介していただきましたが、ここでフロアーのほうから先生方、質問などあれば、よろしくお願ひします。

では、宮崎先生、よろしくお願ひします。

○宮崎 生化学の宮崎ですが、アルツハイマー病は

非常に難治性の疾患であることは間違えないと思います。そういう状況では、やはり先制医療、病気になる前のはたらきかけが非常に重要だと思うのです。せっかく今日、土曜日の貴重な午後に参りましたので、今日から始めたらいという生活の工夫を3つ教えてください。

○金野 3つですか。なかなか難しいところですが、まずは生活においていろんなコミュニティーに参加すると認知機能が低下しにくい、というのがあります。過去に百歳ぐらいの方で末期まで認知機能が保たれた方がいまして、その方の死後に病理解剖したら、脳の病理はもう完全にアルツハイマー病だったという例がありました。その方は、末期まで仕事をやられていたということです。そうことを考えますと、よく仕事なり頭を使うのがいいのかな、ということが1つあります。あとは、先程から繰り返し話しておりますが、どうしてもアウトリーチ機能が未熟な点があり、病院を受診するきっかけがなく、受診が難しくなっております。ですので、病院受診する前に、われわれがやっているような認知症カフェみたいなものに、気になった段階で少し寄っていただいて、それでちょっと少しずつ早めに医療システムに入る、ということが重要な、ということが2つ目です。最後の1つがなかなかちょっと今、出てこないで、宿題にさせていただきます。すみません。

○村上 他に、皆様、何か質問などありませんでしょうか。

では、私のほうから1つよろしいですか。本当に皆様の実生活の中であるかもしれませんが、よく、僕も神経内科医しておりますので、よく知り合いの人から家族がどうも最近気になるっていうことをよく相談されるのですが、なかなか患者さんご自身が、「俺は正常だ」っていうことで、なかなかこの、まあ、その入口問題でもあると思うのですが、なかなかこう周りが気にしているけれども、受診に繋がらない。本人が「病院が嫌いだ」とか、そういうケースも多いと思うのですけれども、そういった方をうまく医療と繋げていくのに、その周囲にいる人にどういうふうに僕たちアドバイスしてあげればいいのかっていう、先生、何かお知恵があれば教えてくださいましたらと思います。

○金野 ご質問ありがとうございます。

その取り組みの1つが認知症カフェであります。

「受診」という形にすると、やはり身構えたり、来なくなったりします。ですので、先程も話していたとおり、気軽に認知症カフェにいらしていただければと思います。「お茶飲めるから来た」みたいな言い訳も認知症カフェならできますし、こういう認知症カフェっていうものを一回でも使っていただければと思います。ですが、ちょっと最近、気になっているのが、あの認知症カフェの名前をもう少し何か変えられないか、ということです。「物忘れカフェ」という名前ですとちょっと抵抗があるかもしれません。今後そういったところも改善しながら、なるべく早めに医療システムに入っていき、認知症は国民病になる可能性が高いので、認知症になることを特別なことと思わないで、気軽に触れるような機会を今後もわれわれは作っていきたいと思っております。

○村上 大事なことだと思います。他に皆様、よろしいでしょうか。ちょっとお時間もよろしい時間になっておりますので、金野先生、どうもありがとうございました。(拍手)

では、次のセッション、小野先生に司会を交代させていただきます。

### 3. 認知症をめぐる臨床的および社会的課題

新井 平伊

順天堂大学大学院医学研究科精神行動科学 教授

○司会 では、次のセッション、小野先生に司会を交代させていただきます。

○小野 それではいよいよ、今回の主役のお2人の先生に登場していただくことにさせていただきます。今回、宮崎先生から、学士会から神経内科にシンポジウムを推薦していただいた後で、「認知症の基礎と臨床」ということで宮崎先生からお話をいただき、真っ先に思い浮かんだ先生が、来てくれるかどうかは別にして、2人が思い当たりました。

やはり、認知症の臨床ではもう、日本のトップのリーダーである新井先生と、基礎研究ではもう、今、時の人である井上先生しかないということで、2人にメールを送らせていただいた所、2人とも一発返事でOKしてもらって幸運に恵まれました。でも、新井先生は、クローズアップ現代とかきょうの健康では必ず出て来られる先生ですので、改めて僕が述べることではないのですが、一応恒例ですので、簡単

にだけ述べさせていただきます。

1978年に順天堂大学をご卒業されて、1984年大学院修了。その後、東京都精神研、ケンブリッジ大学等の国内、国外の留学を経て、1989年に順天堂の講師、1997年より教授になさっております。1999年にわが国で初めて唯一の若年性アルツハイマー専門外来を開設して、認知症疾患医療のセンター長、そして日本老年精神学会理事長、日本認知症学会理事を始めとして、各種の、今、Aβ根治薬の治験のトップの責任者として、日本の認知症医療を先導して下さっています。

それでは、「認知症をめぐる臨床的および社会的課題」ということで、ご講演よろしくお願ひします。

○新井 よろしくお願ひいたします。

今日はこのようなすばらしい会にお招きいただきまして、ありがとうございます。思い起こすと、2004年ですかね、前回の学士会でも呼んでいただいた。その時、初めて金沢で活躍している小野先生と会って、それから13年、私としては、小野先生が東京に戻って来てくれたのがほんとにうれしくて、今後、東京のこの地区に限らず、日本、世界へ、このアルツハイマー病の臨床と研究で引っ張っていただけていただけるお一人だと、ほんとに確信していますので、今日はそのエールを送りに来たようなものです。これからもどうぞよろしくお願ひいたします。

私の話は、先ほどの金野先生のお話を受けて、少し、臨床と社会的な問題ということを書いてみたいと思います。臨床と研究をやっている一連の研究者の立場としては、最終走者、アンカーという観点でみなさまに、現実的な問題をお話しできればと思っています。資料は特別ございません。

まず最初に、認知症の概念が最近少し変化しているということから、話をしたいと思います。DSM-5これはアメリカ精神医学会が決めた診断基準です。ここで、neurocognitive disordersという概念が初めて出て来ました(表1)。この中に、せん妄とmajor and mild neurocognitive disorder。このmildがMCIに当たって、majorが認知症(dementia)病に当たります。

これはどういう流れかと言いますと、今までは言うまでもなく dementiaの中にアルツハイマー病あった訳ですけども、先ほどからいろいろお話しただいてますけども、アルツハイマー病がプレクリニ

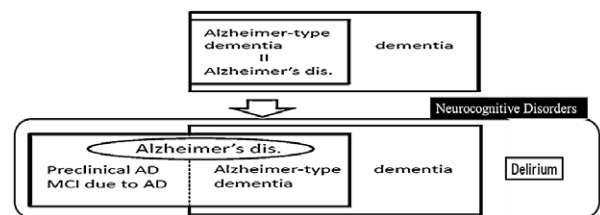
カル、それからMCIが入って来て、これを全てアルツハイマー病と呼ぼうというふうになり、認知症の中から飛び出してきた。今までの認知症概念とアルツハイマー病の関係が変わってきたということでこの概念が入ってきた訳です(図1)。

もう1つ大きなのは、WHOが決めたICDですね。これも、10から11に移行中です。そして、11の最初は、衝撃的なことがありました。認知症が最初は精神と行動の章から全部消え、神経疾患の中に入った。これは、DSMよりもさらに大きな変化で、一大センセーショナルだったんです。しかし、その後また紆余曲折して、4月バージョン、6月バージョンを経て、最終的にはまた精神の章に戻っています。こういったように、認知症に関する概念とか、そのポジションが、今世界で動いているってところが、1つのトピックになります。

こういったことが、どういった影響を及ぼすかということですけども、EBMに非常に関係してくると思います。EBMはもちろん重要です。しかし、EBMだけで、実臨床ではそれらの限界を踏まえる必要があるということがあると思います。それは、国際的診断基準に従って母集団を集めてそこからエビデンスを収集して、EBMを立ち上げて、これに基づいて治療ガイドラインができるというのが、当

表 1 DSM-5における認知症の分類

Neurocognitive Disorders 神経認知障害	
Delirium せん妄	
Substance intoxication delirium	
...	
Major and Mild Neurocognitive Disorders 認知症, 軽度認知障害	
Mild Neurocognitive Disorder due to AD	
Major Neurocognitive Disorder due to AD	
...	



(新井平伊: クリニシアン, 2014)

図 1 アルツハイマー病概念の拡大

然の流れです。でも概念がいろいろ変わってきて、改訂ごとに分類が変わってしまうと、なかなか統一した統計的なデータが収集できない。大規模になりにくい。そうすると、有効性とか長期予後に関わる研究がどうしても断続的になってしまう。そうしますと、エビデンスとしてあるものはありますが、治療ガイドラインではこのエビデンスを集めるだけです。ですから、実臨床をすべてカバーする訳ではないということです。

あともう少し、落とし穴の話をして。いまの診断基準ってというのは、どうしても操作的に診断する訳ですが、『Journal of Clinical Psychiatry』有名な雑誌ですけれども、神経変性疾患では以前に精神疾患の病名が付いていた例がかなりあると。前頭側頭葉型だと半分、アルツハイマー病でも 1/4 ぐらいの方が、精神科の病名が付いていた。双極性気分障害やうつ病と初期診断をされていて、そのうちになかなか治らないので、よく調べたら、神経変性疾患であったということです。これが誤診かという、決して誤診ではないんだと思います。精神症状というのは多層構造をとっている。例えばアルツハイマー病の方が最初、うつ状態を示していたとします。レビー小体型の方でもいいんですけども、操作的に診断すると、うつ病になります。しかし、われわれ臨床家としては、その下に他の病態や薬の影響がないかとか、アルツハイマー病はないかとか、常にその存在を見ていないと、途中の診断で終わってしまうということがある。

もう一つ、これは精神科的な話になりますけれども、本来の性格が非常に重要です。勝気な人と気弱な人によっては、全然病態が違ってきますし、置かれた環境によっても、先ほど地域の話が出ましたけれども、環境によって病状は全然変わってきますので、多面的に理解しないといけないということがあるかと思うんです。

それから画像診断も、なかなか落とし穴があるということをお話したいと思います。これはある、私の所の若年性アルツハイマー病の専門外来にご紹介いただいた方ですけども、やっぱり、認知機能は下がっていて、少し所見があるんですね。短期記憶障害もあるんですけども、MRI でこれは画像解析ソフト VSRAD、Zスコアが 1.0 だと。全く海馬の委縮がない。他の所見もない。1年フォローアップし

て、MMSE 変わってないんですけども、家族はどうしても心配されているので、ご高診ということで紹介されたんですね。

確かに、MRI 見ますと、海馬の委縮は最初は目立ってこないのが多いですね。よく見ると、この頭頂葉の少し脳溝が拡大あるぐらいで。確かに VSRAD で全く正常だと。しかし、これを、スペクトをやってみますと、このように、先ほど小野先生が紹介されたような特徴的な所見があって、この方は若年性のアルツハイマー病と診断した訳です。このように画像診断だけに頼ると問題が生じるということです。

では、あとの残りの時間では、いろいろ話題をご紹介して、今後の先生方に少しでもご参考になればと思います。まず初めは、抗精神病薬を BPSD に対して使うと死亡率が高まるということで、アメリカの FDA それから日本の厚労省から警告が出されています。じゃあ、実際日本ではどうなのかということで、われわれが最近調査をした結果をお示ししたいと思います。

これは、去年『Alzheimer's and Dementia』、非常に impact factor が高い雑誌に載ったんですけども、このポイントは日本では 1 万例の大規模コホート研究を前方視的に行い、抗精神病薬を飲んでいるアルツハイマー病の方が 6 か月間でどのくらい死亡が発生するかということを見ました。そのポイントだけ、1つのスライドでお示しますと、1万例で、約半数は抗精神病薬を飲んでいない、高齢のアルツハイマー病の方。平均 80 歳ぐらいですけども、新しく抗精神病薬を始めた人は 10 週から 24 週までの間で死亡率が非常に増えたということが分かりました（図 2）。しかし結局、非定型抗精神病薬を使わざるを得ない場合も、もちろんある訳ですけども、やはり、特に最初に使う場合は短期間で、少なくとも 10 週を越えた場合はなるべく軽減、中止を図るということが、今回の日本人のデータでも出たということが大きなポイントであるというふうに思います。

こういったものを受けて、昨年度、かかりつけ医の先生方に BPSD の治療ガイドラインを作成しました。その際にかかりつけ医の現状をアンケートとったんですけども、家族もこの興奮性の BPSD には困っていて、かかりつけ医もやはりこういった



症状に対して治療している。ただ、暴力行為なんかが出た場合には、専門医を紹介するということがある。そして、約半数の方は抗精神病薬も使っていた。そのために、ガイドラインを作った訳です。

このガイドラインは厚労省のホームページでダウンロードできますし、日本老年精神医学会のホームページでもダウンロードできますので、もし興味ある方はご参照いただければと思います。このポイントは、まずは何かあれば必ず専門医との連携をして下さいという推奨をするとともに、抗精神病薬を第一選択としない、まあ警告が出ている薬剤は最初から使わないほうがいいとかかりつけ医の医療安全面を考えたものになっています。その前に、メマンチンとかコリンエステラーゼ阻害薬、バルプロ酸、抑肝散の可能性を提示しました。この場合には、アルツハイマー病に認知機能改善作用で保険適用を取っているメマンチンとかコリンエステラーゼの可能性を最初に示したというのが順番です。

ただ、興奮性の症状に対して、コリンエステラーゼ阻害薬などは逆に増悪する場合も往々にしてあるので、それもきちっと示し、かかりつけの先生方の医療安全面を考えた BPSD に対するガイドラインを作ったというのが、最近の 1 つの話題提供であります。

あとは、自動車運転の問題が現場ではこれからいろいろ出てくると思います。最近の読売新聞では「認知症の恐れ 1 万人超 高齢ドライバー」と。これは、75 歳のドライバーでは、更新時に認知機能検査を受けた人がこの 2 か月半の間に 43 万人いて、第一分類として 1 万人ぐらいが認知症の恐れがあったということでした。そして、この方たちは、行政指導として、公安での指示した施設に行くか、もし

くはかかりつけの先生からの医師の診断書をもらうということが、指導されます。そうすると、結果が判明したのが 800 人で、認知症の人が 160 人いたと。それで、この人たちは免許の取り消しになってしまいうし、診断書によって「怖れ」ということであれば、6 か月で再受診。診断書で「問題なし」ということであれば更新。こういうふうに、医師の診断がかなり、かなりというかほとんどが免許更新の根拠になっている。

これが、警察としてはもちろん、これで免許を取り上げれば事故が少なくなって、社会安全になる。それは非常にストレートな考えなんですけど、実際それでいいのかということが、アカデミックな団体からは、いろいろ指摘されている訳です。われわれ、老年精神医学会も最初に、去年の 11 月に学会として最初に提言を出しました。

問題は、もちろん医学的には認知症と一括されていて、アルツハイマーでもレビーでも FTD でも。ここが、ほんとの認知機能と運転技能っていうのは、並行している訳ではないので、これは、われわれがもっときちっと臨床データを出す必要があるだろうと。これはわれわれに対する課題です。

それから、実際には、やっぱり認知機能ではなくて、実車テスト、運転技能によってやるべきだろうというのが、この 3 番目。1 番目と 2 番目は、むしろ、予算を国が使えれば、すぐできること。例えば、交通網のインフラというのは、逆走防止のゲートを作るとか、通学路にガードをすぐ作るとか、それはお金掛ければすぐできる訳です。事故はゼロにできないけども、守ることはできる。そういったものをまずやるべきじゃないかっていうのも提案しましたし、じゃあ、取り消し返納した場合に、お年寄りの生活、病院に掛かるとか、買い物はどうするんだと、そういった所の保証をまずしないと、自主返納なんかできないだろう。

これは、読売新聞が論点に、その所を取り上げてくれました。ポイントだけ言いますと、やっぱり、一番われわれ臨床医として望ましいのは、患者さん、ご家族といろいろ話し合っ、認知症が疑われる場合は、自主返納が一番、これが合意ができれば一番いいだろうというふうに思います。それから、今回の制度で一番の問題は、やはり根本的な問題は、高齢者の免許更新の可否というのを、医学的な

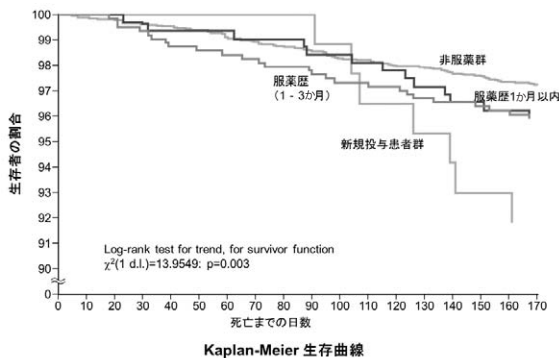


図 2 抗精神病薬服用と死亡の関係 (J-CATIA 研究)

概念である、認知症かどうかという所に根拠を置いてあるということだと思うんですね。認知症によってもレベルが違うので、必ずしもそれが運転技能と並行する訳ではないので、ここが一番大きな問題だと。国土交通省、それから公安はむしろ、自分たちの判断を逃げて、医者の方の判断を根拠にしているんですね。ここは非常におかしいと思います。

結局、やっぱり根本的な解決法というのは、高齢者の免許更新の可否を、やっぱり運転技能によって正しく判断するべきだと思うんですね。例えば、18歳の時免許取る時には、実車試験と学科試験をやっている訳ですよ。この時には決して認知機能とか知的機能はやっていない訳ですよ。それだったら、やっぱり75歳でも、一度は同じような高齢者向けの実車試験と学科試験をやってもいい訳です。それを公安がしないで、医者の方に診断書で出せていうのは、やっぱり、本来の在り方じゃないと思いますし、むしろ考案で実地試験と学科試験をやれば認知症の早期発見に繋がる可能性もある訳ですよ。これで、認知症の早期発見に繋がって、公安から認知症を治してくださいと依頼されるのが医者の在り方であって、決して免許を取り上げるために診断書を書くっていうのは医者のやる役割ではないと思うので、この辺がやっぱり大きな問題なんだろうと思います。

あとは最後に、メッセージとして、認知症をめぐる問題というのは、臨床ではご本人だけの問題ではなくて、ご家族の問題、それから環境調整、これをすべて関わり合うことによって、症状は軽減されるものだと思います。この中で、やっぱりEBMはもちろん大事ですけども、われわれが実際に行っている医療の中にこそずっと培ってきた確かなものがあるんだろう。ここはやっぱり、実臨床にこそ、この疾病や人間の本質があって、疾病の成り立ちのヒントがあるんだろう。むしろ、これこそが、私はエビデンスだというふうに思ってますし、この両方を、やっぱりいかに、認知症とか高齢者医療では、融合させるかっていうことが大事だというふうに思います。

最後は、去年ですかね、ラグビーワールドカップで日本が南アフリカに34対32で勝ちました。これはすばらしい快挙なんですけども、この時に監督が立てた作戦がJapan Wayとして名付けたものです。日本人は非常に勤勉で、デカイ体格の外国人に対し

てタックルを低くして執拗に熱心に、外人だと諦めちゃうような所まで熱心にタックルして、それで巨漢を倒していった。これがJapan Wayとして、非常に高く評価されたものです。やっぱりわれわれも、もちろん医学では国際標準化の中でグローバルイゼーションしなくちゃいけませんけども、実臨床ではJapan Wayとして、外国よりも優れた所を養う。決して外国に合わせることなく、われわれのものを大事にしていって医療をやっていくっていうのが、とっても大事なんじゃないかというふうに思います。最後に、これをお伝えして終わりたいと思います。どうもご清聴ありがとうございました。

○小野 新井先生、大変限られた時間で、幅広く分かりやすくアップ・トゥー・デイトまで含めて、どうもありがとうございました。フロアのほうから、何かご意見ご質問、ありますでしょうか。

○平 青葉台腎クリニック内科の平と申しますが、すばらしい講演、ありがとうございました。私は透析をやっているんですけども、この前、透析患者さんで、ちょっと、やっぱり認知症かなりひどくて、それで、精神科のほうで出ていた薬を、ご家族がちょっと止めていいでしょうかって質問されたの、いや、まあ、ちょっとそれは精神科の先生に相談してくださいって言って。で、一度止めたら、まあ、前よりはかなりよくなったような症例が1例あって。で、ご質問なんですけど、先ほどの抗精神病薬での死亡率の件と、死亡率の死因というのは、どういふものがあったんでしょうか。

○新井 はい、ありがとうございます。それは薬を飲んでいない高齢者と全く同じだったんですけども、やっぱり感染症で、気管支炎、肺炎が一番多いです。あと尿路感染。あとは、血管障害も心筋梗塞とか、脳梗塞もあったんですけども、それはそんなに多くなくて、両群間で差もなかったんですね。実際に2番目に多かったのはフレイルで、高齢者ですので主治医が老衰と判断されたものが両群とも多かったです。

それから抗精神病薬は確かに副作用でかなり影響があるので、一度は減量するなり、中止するっていうのは、悪くない方向だと思います。その上で悪くなるようなら、また再開すればいいので、量については正しい方向だと、私は思います。

○平 もう1点、私の所で、44年透析をやっている

る患者さんで、アミロイドが非常に高いんですけど、この患者さんはわりと元気で自立していて、自分で家事やるんですが、最近導入した患者さんで、アルツハイマー型の認知症っていう診断されているんですけども、なんか、先週も何か、極端に急に悪くなり出して、まあ、レビー小体かなという。

○新井 そうですね。

○平 それで、なんかこう、きっかけっていうか、急に悪くなるようなきっかけ、娘さんもちょっと困って、相談をちょっとしてきていますけど、なんか、急に悪くなるきっかけっていうのは、なんかあるんでしょうか。

○新井 アルツハイマー病で急に悪くなるっていうのはいくつかありまして、1つは、身体的な合併症なり何か加わった、もしくは心理的、先ほど言ったように本人の性格と環境によって何か心理的に引かかるものがあったかですね。

それからあとは、中等度から高度になってくると、自分でもどうしても精神的なものの自己制御がうまくいかなくなって、適応がやっぱりどうしても悪くなってくるので、焦燥感とかが非常に強くなってくる。これが3番目の理由ですが、まあ急に悪くなってくるというのは、たぶん、1番目か2番目です。

で、もう1つは、先生おっしゃるように、レビー小体型認知症の可能性もあると思うんですね。それは4番目の可能性で、レビーだとかなり変動がありますよね。ですから、それもありますね。

○平 ありがとうございます。

○新井 先生、アミロイドが高いとか低いっていうのは、どういう？ 非常に興味があったんですけど、測っているんですか。

○平 測ってます。

○新井 それ、おもしろいデータじゃないですか。透析で末梢のアミロイドは抜けますかね？

○平 アミロイド、一応血中のアミロイドは透析前は測っているんですけど、あとβⅡミクログロブリンは、HDFをやると、かなり抜けます。

○新井 抜けると、要するにその後は脳脊髄液内から血液へ脳内のアミロイドが出てくるので、脳内でアミロイドが減る可能性があります。そういうシンクセオリーっていうのがあって、とっても面白いです。もっと、調べたらいいと思いますよ。

○平 はい。ありがとうございます。

○小川 小川でございます。私は泌尿器科でございます。最近、神経内科の先生方にお叱りを受けるんですが、泌尿器科領域で過活動膀胱による頻尿のお薬。で、抗コリン薬が中心に6剤ぐらいあって、もちろん、口渇とか便秘とか、そういった副作用には気を付けるんですが、認知機能ということが、能書きにちょっとだけ書かれているんですね。ただ、私たちも不勉強なもので、実際に接している患者さんには、あんまりそういった副作用がおきるということも聞くのも少ないので、症状が良くなるまで、漫然と半年ぐらいとか、何年も続けてしまうこともあります。

もちろん、患者さんが効いて症状がなくなり、じゃあ、止めましょうねって言える状態になればいいんですけども、私たちがそういう薬を使う上で、注意点というか、どこかの時点で、先生方にちょっとチェックをしていただくのがいいのかというようなことはございますでしょうか。

○新井 そうですね、失禁の問題、ほんとに臨床で、特にご家族が介護している場合には、一番大きな問題で、失禁もいろいろあって、病気の進行とともにどこかの段階で出てくるんですね。その時に、確かに泌尿器の先生方から出してもらうことがあって、それは末梢性の抗コリン薬ですか、中枢にはあんまり影響しないということで、一応薬理上はなっていますので、使っていただいて、かまわないと思います。で、臨床症状に影響あるかどうかは、やっぱり見ていけばいいことで。

私の経験では、病状に悪い影響を与えたっていうのはないです。ですから、併用している場合も少なからずあります。病状の進行とともに尿失禁はどうしても出てくるので、使わざるを得ないと思いますし、結局は副作用と効果の判定でやっています。

あとは、失禁がいつあるかっていうところで、心因性のものももちろんありますですね。外出する機会が多いとか、家にいると大丈夫だけど、外に出ている時はどうしてもあるとか。あとは、施設入所でも、他の部屋に行ったり、コーナーでしゃうとか。そういう失禁のタイプ。そういうふうな場合には、早め早めに家族の人なり介護者にトイレ導入してもらえればいいというのはあります。あと運動機能の問題でどうしても間に合わないというのもあり

ますし、その時には近くに簡易のトイレを置いておくとか、ですから、その状況に合わせてやっているのが現状だと思います。

○小川 はい、ありがとうございます。

○小野 よろしいでしょうか。それでは、先生、どうも素晴らしいご講演を、お忙しい所、ありがとうございます。

○新井 どうもありがとうございます。

#### 4. iPS 細胞を用いた認知症研究

井上 治久

京都大学 iPS 細胞研究所増殖分化機構研究部門 教授

○小野 それでは、最後のプレゼンターは京都大学の iPS 細胞研究所の教授であられます、井上先生にお願いしました。井上先生も、大変ご高名で、最近ほんとに研究会、全国学会あっちこっち、先生、ご講演されて、僕もご一緒させていただくことが多いんですが、井上先生が来られると、例年よりも明らかに聴衆が多くなって、井上先生、お忙しいので、もう、終わるといつも帰られるんですが、みんなエレベーターまで走っていかれる先生が多くて、僕はいつも諦めているんですが、今日はここに呼ぶことができたので、ゆっくり話すことができた次第です。

井上先生は 1992 年に京大医学部ご卒業されて、僕らと同じ神経内科を専門にされてます。1997 年に国立精神・神経センターの研究員、で、ハンガリーのペイチ医科大学の神経病理の研究員、1999 年には理研の脳科学総合研究センターのスタッフサイエンティスト。2004 年にはハーバード大学にご留学されて、帰国されて、京大の神経内科の助教。2009 年に iPS の特定拠点准教授になられて、2010 年に iPS 細胞研究所の准教授、そして 2014 年に教授にご就任されてます。

井上先生は、まさに山中先生が作られた iPS 研究所、この前呼んでいただいて、講演させていただきましたが、ほんと素晴らしい研究室を見せられて、圧倒されたんですが、それでも、井上先生、ほんとにトップになれても、常にみんなとフェアに接してくれて、大変ありがたく思っています。

で、もう、数多くの受賞があるんですが、1つだけ言うとしたら、2 年前に読売新聞のゴールド・メ

ダルを受賞されております。それでは、井上先生、よろしくお願ひします。

○井上 小野先生、過分なご紹介いただきまして、どうもありがとうございます。みなさんこんにちは。京都大学 iPS 細胞研究所の井上治久と申します。よろしくお願ひいたします。本日はこのような伝統ある会にお話させていただく機会をいただきましたことを、小野先生を始め、オーガナイザーの先生方にお礼申し上げます。どうもありがとうございます。

本日は「iPS 細胞を用いた認知症研究」ということで、まず初めに iPS 細胞について、次にアルツハイマー病、そして前頭側頭葉変性症についてお話させていただきます。

2012 年に山中先生はノーベル賞を取られました。皮膚や筋肉など分化した細胞が、体の全ての細胞になれる能力を持つ、未成熟な細胞へと初期化できることの発見であります。この iPS 細胞のお手本は ES 細胞と言われる細胞で、受精卵が分割していった時に出る、小っちゃな粒々した細胞。これを培養すると無限に増えるということが、1980 年代、マウスで分かりました。

この細胞は、論理的にはあらゆる細胞に分化することができました。分化というのは変化するという事です。もし、この細胞は ES 細胞といいます。ES 細胞からドパミン神経、さまざまなものを作れば、それぞれが無くなってしまう病気に移植することで、それが治るかもしれない。そういった可能性が生まれました。

しかしながら、この移植する側の ES 細胞というのは移植される人にとっては他人の細胞になります。すなわち、拒絶反応が起こってしまいます。そこで、この拒絶反応を無くすために、核移植という方法で、自分の細胞にしてしまおうという考え方も生まれたんですが、技術的に非常に難しかった。そこで、山中先生は、この課題を解決しよう。体細胞から ES 細胞を作ろうとされました。

まずどうやって作られたかと言いますと、山中先生が着目されたのは、皮膚の細胞も ES 細胞も、元々は同じ、DNA という設計図からできている。この設計図を読む、読み手である転写因子が違っていただけだと、読み手が違っていただけで、そこから出てくるタンパク質は違っていると。皮膚の細胞

のタンパク質、あるいは ES 細胞のタンパク質ができると。そこで、山中先生は、皮膚の細胞の中に ES 細胞用の転写因子、読み手を入れてしまおうと。そうすることで、もしかするとこの細胞がこちらに変化するかもしれないと考えられました。

実際に行われました。2006 年にマウスの ES 細胞のような細胞が、マウスの皮膚の細胞からできました。iPS 細胞と名付けられました。また翌年には、人でも同じように、3つの転写因子を入れることで、皮膚の細胞が iPS 細胞という、ES 細胞のような細胞になるということが分かりました。

この過程、皮膚の細胞から ES 細胞のような過程ができる過程を、リプログラミングという、コンピューター用語が付けられて名付けられました。当初は皮膚の細胞でしたが、現在では血液の細胞からもそれを作ることができます。

リプログラミングするためには、この転写因子を導入することが必要なんです。その導入するための車、導入するもの、ベクターと言うんですけども、当初はウイルスベクター、ウイルスに入れて、この転写因子を入れていました。現在はプラスミドという輪っか状の DNA を入れて、体細胞から iPS 細胞を作ります。もちろん、トランスポゾン、RNA、タンパク質、こういったものでもできるんですが、効率が低いので、現在では、安全性と効率を考えて、そのちょうどバランスのいい所ということで、輪っか状の DNA が使われています。

2007 年当時は、皮膚の細胞をパンチバイオペシーという方法でくり抜いて、この皮膚の細胞の中にある、皮膚の細胞から線維芽細胞を作って、そこから iPS 細胞を作っていました。今では、血液 20 ml って書いてますが、2 ml あれば、iPS 細胞を作ることができます。

これが iPS 細胞の写真です。これ 1 個が細胞ではありません。小っちゃな粒々 1 個 1 個が iPS 細胞です。すなわちこれは、iPS 細胞のコロニーになります。先ほどの方法で、皮膚もしくは血液の細胞に、転写因子を輪っか状のプラスミドに入れて導入します。そして、2、3 週間培養します。そうすると、こういった iPS 細胞のコロニーができます。

じゃあ、どこに培養するかというと、この周辺の細胞、フィーダー細胞という、お母さんのような細胞の上なんです。フィーダーというのは、栄養を与え

るあるいは、支えるという意味ですけど、フィーダー細胞の上に血液もしくは皮膚の細胞に転写因子を入れて、しばらく培養しますと、2、3 週間培養しますと、こういった iPS 細胞ができます。

iPS 細胞、非常によかったことっていうのは、お手本にしていた ES 細胞の研究が進んでいたということです。具体的にどういうことかと言いますと、ES 細胞からどんな培養方法、あるいは料理に例えるとどんなレシピを加えると、例えば心筋ができるか、心臓の筋肉ができるかということが分かっていたので、このレシピをそのまま iPS 細胞に適用すると、iPS 細胞から心筋ができるということが分かりましたし、また、神経もよく分かっていた。iPS 細胞から神経の幹細胞、神経の幹の細胞ですね。神経の幹の細胞、それを培養皿の中に撒くと、これ、大脳の神経ですけど、大脳の神経ができるということが分かっています。

そもそも、例えばアルツハイマー病にしても、認知症にしても、バイオペシーという方法で直接患部を取り出して調べることはできません。なぜかという、中枢神経系というのは、再生しないからです。そこで、いったん iPS 細胞を作って、そこから大脳を作れば、間接的に患者さんからバイオペシーをして、直接調べるということが出来る。そういうふうにも考えることができます。

iPS 細胞研究所では今 500 人の人が働いていて、その中で私たちも働かせていただいています。iPS 細胞何が出来るかと。大きく 2 つです。移植に使えるかもしれない。そしてもう 1 つは、病態研究とか創薬の研究に使えるかもしれない。この 2 つの可能性ががあります。

実際にこの細胞移植、再生医療のほうですが、現在 5 つのプロジェクトがわが国の中で進んでいます。京都大学の高橋淳先生は iPS 細胞研究所のドパミン神経を作って、パーキンソン病の方に移植しようとしてされています。あるいは、理研の高橋政代先生がされているような、眼の疾患。あるいは、大阪大学の澤先生がされているような心筋。あるいは、慶応大学の岡野先生がされているような脊髄損傷。あるいは、iPS 細胞研究所の江藤先生がされているような血液疾患、特に血小板。こういったものを作って、再生医療に使おうという研究が進められています。

私どもは、細胞移植ではなくて、こちらの病態創薬研究をさせていただいています。先ほどからお話がありました、認知症なんですけれども、特に神経変性疾患、神経細胞が死んでしまう、こういった疾患について研究させていただいています。脳を、大まかに言いますと、脳を前のほう、真ん中、そして後ろとしますと、アルツハイマー病は真ん中あたり、そして前頭側頭葉変性症は前あたり、そして先ほどお話ありましたけど、レビー小体型認知症は後ろ。それぞれ、溜まるたんぱく質が既に知られていました。

もう1つ、小野先生のお話ありましたけれども、タンパク質が溜まるということが、神経疾患、特に認知症の病態の1つの特徴、変性型の認知症の特徴ですが、あるたんぱく質のシーズ、種になるものがあるって、それが数個から数10個連なる。あるいは、だんだんそれが凝集してきて、目で見える、病理でよく見られるような、こういった経過をたどって悪くなるということが想定されてきました。それと共に細胞が死んでしまうということも分かっています。

私どもは、この中で、アルツハイマー病の研究について進めさせていただきました。先ほどからお話ありましたが、アルツハイマー病の大きな特徴は、脳が萎縮すること。これ、何を反映しているかと言いますと、神経細胞が死んでしまって、脳が萎縮して見えるということです。そしてもう1つは、アルツハイマー博士が見いだされた、老人斑と言われたもの、このコンポーネントはアミロイドβというのですが、これが脳に蓄積するということ。これがアルツハイマー病の特徴の2つ、もう1つ Tau っていうのもありますが、これが特徴であると言われてます。

このアルツハイマー病のことは、非常に多くの研究がされてきました。分かっていることは、この老人斑というのがアミロイドβというコンポーネントから成り立っているのですが、アミロイドβは、βセクレターゼ、γセクレターゼというハサミによって、ハサミのような酵素によって膜タンパク質である APP から切られて、これが凝集して、最終的には毒性を持って、脳がアルツハイマー病になってしまうということがアミロイドβ仮説として想定されてきました。

しかしながら、先ほどお話がありましたけれども、アミロイドβに対するワクチンをしていても、

きれいにアミロイドβは消えるんですが、認知機能はどんどん低下すると、これはどういうことを意味しているかということ、考え方を一部修正する必要があるんじゃないか、そういったことが考えられました。

修正した仮説をサポートする家系が、この日本で、大阪でみつけられました。APPの大阪変異というものです。これは、アミロイドβオリゴマーというものが、非常にアルツハイマー病に関係しているということを強く示唆する家系でした。具体的には、APPのアミロイドβをコードするこの領域の中に遺伝子変異があって、病気になります。頭MRI所見はアルツハイマー病ですが、アミロイドPETは、先ほどお話ありましたが、普通ですとアミロイドβが蓄積して見えるのが、全く見えません。

大阪市立大学の森先生、富山先生たちは、この遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを作られました。そうすると分かったことは、細胞の外に蓄積するということが想定されていたアミロイドβが、どうも、細胞の中に蓄積していそうだということを証明されました。そこでわれわれも、この大阪変異の患者さんのiPS細胞を使って調べてみようということを行いました。実際にアミロイドβオリゴマーがヒトの神経細胞の中で何をしているのか。あるいは、アルツハイマー病という高齢発症の病気が、そもそも、非常に初期の段階の神経細胞、赤ちゃんのような神経細胞の中で、アルツハイマー病モデルができるのか、こういった疑問もございました。

進めてみました。実際には、高齢の健常者の方、あるいは遺伝性のアルツハイマー病の方。これは大阪変異の方です。これは、別の変異の方です。こちらは、家族歴の無い、孤発性と言われている、高齢発症のアルツハイマー病の方です。これらの方々から、iPS細胞を、作らせていただきました。iPS細胞というのはES細胞のマーカーを発現しています。また、遺伝子変異というのは、血液でみつかった遺伝子変異というのは、やはりiPS細胞にしても保たれているということが分かっています。

ここから、このiPS細胞から、それぞれ神経細胞を、大脳の神経細胞を作ってみました。作り方というのは、お亡くなりになりましたが、理化学研究所の笹井先生が作られた方法で、大脳の神経細胞を作ってみました。

作った後に、アミロイドβというのを測定してみました。アミロイドβは、40 というタイプと、42 という、アミノ酸が40個と42個のタイプがあるんですが、どちらかというところ、こちらは42は毒性、凝集性が高くて毒性があると言われていて、逆に40は、どちらかというところ保護的であると言われています。そこで、40と42の比率を調べることもあります。

調べて分かったことは、APPの大阪変異では、アミロイドβが外に出て来ないと。

アルツハイマー病、大阪変異では、アミロイドβが外へ出て来ないということが分かりました。一方で、別のアルツハイマー病の変異では、逆に外に出て来やすい、来やすそうだと、特に比率にしてみるとよく分かります。

そこで、大阪変異の方のアミロイドβ、どこにあるんだろうと調べました。調べるために、先ほど小野先生のお話にありました、抗体を使いました。クライン先生という先生が作られたアミロイドβ、オリゴマーというものに対する、抗体で染色してみると、大阪変異の方の神経細胞の中では、オリゴマーというものが蓄積しているということが分かりました。また非常に興味深いことに、孤発性と言われている遺伝歴の無い方の細胞の中でも、1人の方の神経細胞の中で蓄積しているということが分かりました。

また、生化学的にアミロイドβオリゴマーは、非常に壊れやすいものなんですが、細胞を潰してすぐに膜の上に乗せて、すぐに検出してみると、ドットプロットという方法ですが、大阪変異の方、そしてこの孤発性の方では、アミロイドβオリゴマーが検出されるということが分かりましたし、またこのハサミの部分、βセクレターゼというものをブロックするもの、βセクレターゼインヒビター、BSIを加えてみると、この蓄積というものがキャンセルされるということが分かりました。

以上から、われわれは、この蓄積物はアミロイドβオリゴマーであると結論付けました。また非常に興味深いことに、アミロイドβオリゴマーというのは、毒性を持っているということも推定されますし、また凝集していくということも推定されたので、細胞の中で凝り固まっているだろうというふうに想定したんですが、βセクレターゼインヒビターを加えて8時間してみると、どんどん消えてくると

ということも分かりました。すなわち、アミロイドβオリゴマーの蓄積というのは、可逆的であるということが分かりました。

じゃあ、細胞の中のどこにあるか調べてみると、ERという、小胞体という所に存在していると。小胞体というのは、そもそも、タンパク質を作る工場ですけど、細胞の中の工場の中に蓄積しているということが、ERの他のマーカーと一緒に共局在するというところから分かりました。アミロイドβオリゴマーというのは、ERの中にどうも蓄積していると。

じゃあ、蓄積してしまうと、いわゆる小胞体ストレス、細胞の中に、この工場に余分なたんぱく質が溜まってしまうと、小胞体ストレスという現象が起きるんですが、これが起こってないかということも調べました。具体的には、小胞体に余計なたんぱく質が溜まってしまった時に、それを取り出すことを助けるシャペロン、それを誘って、他の所に行く、そういったタンパク質があるんですが、それ、BiPと言うんですが、それが非常に大阪変異では増えているということが分かりました。また当然ですが、BSIでアミロイドβ作らなくすると、BiPの上昇というのがキャンセルされるということが分かりました。

そこで、この細胞の中で起こっていることをさらに調べるために、遺伝子発現を調べてみました。そうすると、酸化ストレスというものに対して対抗するタンパク質が増えている。そのトップ、ナンバーワンはPRDX4、ペロオキレドキシン4というものが増えているということが分かりました。実際にタンパク質レベルでも増えていました。また、BSIを加えてみると、その上昇がキャンセルされるということが分かりました。

実際に、じゃあ、酸化ストレスが溜まっているということは、酸化ストレスを引き起こすもの、いわゆるRosと言われているのですが、活性酸素ですけど、活性酸素の量というのを調べると、大阪変異の神経細胞は増えていて、BSIを加えてみると、それがキャンセルされるということも分かりました。

すなわち、この大阪変異の神経細胞の中では、アミロイドβオリゴマーが蓄積していて、小胞体ストレス、そして酸化ストレス、この2つを起こしているということが分かりましたし、また、それを細胞はブロックするために、BiPを上昇をさせてしてい

たりとか、あるいは PRDX4 という、酸化ストレスをブロックするものも増やしているということが分かりました。実際には、もう 1 つ、キヤスペース 4 と言われている、細胞死ですとか神経の炎症を起こすものも増えているということが分かりました。

ただ、神経細胞を培養皿の中で培養しながら見てみると、一見すると、どんどん細胞が死んでくるとい現象は見られませんでした。実際には、培養条件というものを調べてみると、昔から、神経細胞を培養皿の中で培養する時には、非常に神経にとっていいものばかり入れてます。中でも、グロソファクター、神経栄養因子というものを入れているんですが、BDNF、GDNF、NT3 というものを入れているんですが、その神経栄養因子というものを抜いてあたたかも崖から落とすようにしてみようということを行いました。

そうすると、大阪変異の方と、コントロールの方の神経細胞で、崖から落としてみると、コントロールの方の神経細胞は死なないと。しかしながら、大阪変異の方の神経細胞は、どんどん死んでくるとい現象を見出しました。すなわち、神経栄養因子を抜いてみると、細胞が非常に死にやすいということが分かりました。

次にわれわれは、小胞体ストレス、酸化ストレスというものをブロックするものを、いくつかの候補を探しました。結論としては、DHA という、いわゆる青魚に入っている物質が、酸化ストレスあるいは小胞体ストレスを軽減するということが分かりました。そこで、細胞が死んでくるとい現象下に、この DHA を加えてみるということを行いました。分かったことは、DHA は 100% ではありませんが、細胞死を抑えるということが分かりました。

分かったことは、大阪変異の方の神経細胞の中では、アミロイドβオリゴマーが細胞ストレスを起こしているということが分かりましたし、アルツハイマー病の高齢発症の方の細胞も、モデル化に使えるんじゃないかという可能性が分かりました。

次に、大阪変異の方、あるいは他の方から、グリア細胞と言われている、神経細胞の周辺の細胞も作って見たんですけど、そうすると、その中でもアミロイドβオリゴマーが蓄積しているということが分かりました。

まとめますと、4 名の方から、iPS 細胞を作って、

神経細胞を作って、グリア細胞を作ると、大阪変異の方と一部の孤発性の方で、アミロイドβオリゴマーが蓄積しているタイプがあって、それぞれ、酸化ストレス、小胞体ストレスが起きて、それを DHA が改善するということが分かりました。

アルツハイマー病という、非常に、アルツハイマー病の中で重要なアミロイドβという、昔から分かっているものの観点からだけでも、実は、細胞を実際に作ってみると、アミロイドβオリゴマーが中に溜まっているタイプと、外に出ていくタイプがあるということが分かりました。

もしかすると、iPS 細胞から神経細胞を作ると、それぞれに効く薬、効かない薬が分かるかもしれません。これまでの考え方というのは、病名を付けると、同じ薬だったんですが、それぞれに対して適切なものを適用できる可能性がある。いわゆるオバマ大統領が言われたプレジジョンメディシンとして、それぞれの方に、どの患者にどの治療法がベストかを選択するための、新しいツールとしての iPS 細胞というのが、あり得るのかもしれないということが分かりました。

次に、この FTLD という別のタイプの認知症の研究について、ご紹介させていただきます。FTLD では言語に関連がある部位、あるいは記憶に関連がある部位、あるいは行動に関連がある部位が変性しますので、それぞれの症状が出てまいります。

Tau というタンパク質をコードする遺伝子が異常になると、FTLD を起こします。

非常に興味深いことに、エクソンと言われている、実際に遺伝子をコードしている所以外に、エクソン以外の所のイントロンという所の変異でも、病気が起きます。イントロンの変異でも、エクソンの変異でも、どちらでも起きます。これ、非常に興味深いことです。

この遺伝子のスプライシングパターンっていうのが、この遺伝子からできてくるタンパク質のパターンっていうのが、6 パターン、人では知られていません。実際にこの 10 番のエクソンが入る場合は、リピート部分が、3 つが 4 つになりますということが分かっています。

いろんな研究から分かっていることは、どうも、この 4 つになってしまうことで、タウタンパク質の凝集性が高まるんじゃないかということが分かって



きました。すなわち、4リピート Tau というものが増えると、どうも、悪そうだとということが分かってまいりました。

それ以外に分かっていることとしては、これ、エクソン変異なんですけど、エクソン変異の遺伝子を導入したトランスジェニックマウスを Tau のオリゴマーというものに対する抗体を作った、その抗体で調べてみると、こういったマウスでは、Tau のオリゴマー増えているということが、生化学的にも、あるいは免疫組織学的にも分かっています。

確かに、マウスで Tau のオリゴマーが存在している。それでは、人で Tau のオリゴマー存在しているのか、ということの研究することになりました。はたして患者さんのサンプルで、Tau のオリゴマーが存在しているのか。Tau のオリゴマーは、患者さんの細胞で悪い事をしているのか。こういったことを研究することになりました。

実際には、Tau のエクソン変異の方と、イントロン変異の方から iPS 細胞を作って、神経細胞を作るということを行いました。iPS 細胞を作ると、ES 細胞のマーカーを発現していますし、遺伝子変異は、患者さんの血液で分かっているものを持っています。大脳神経細胞をそれから作るということを行いました。iPS 細胞から大脳神経細胞を作ってみると、約 90% の細胞が、大脳の神経細胞になります。

さらに、このイントロン変異の部位について、クリスパー技術という、最近出て来た技術なんですけど、目的の部位の遺伝子を治す、元に戻す、コレクトって書いてますけど、コレクションするということを行いました。そうすると、イントロン変異の方では、4リピート Tau というのが増えていたんですが、コレクションして、遺伝子を治してあげると、4リピート Tau が減るとということが、タンパク化学的にも、RNA レベルでも変わるということが分かりました。

神経細胞の中だけではなくて、細胞の外にもどんどん出て行っていることも分かりました。

分かったことは、イントロン変異でも、エクソン変異でも、オリゴマーが細胞内外に存在しているということが分かりました。

最近の海外のグループの研究で、Tau のオリゴマー合成して外から細胞にかけてみると、Tau のオリゴマーというのは、細胞のカルシウムのレベル

を上げて、細胞死を起こすということも分かっています。細胞の中にカルシウムが入るってということは、細胞の機能が高まる、興奮性が上がるってということなんですけど、そういうことも分かっていますので、実際に細胞の外に出ているってということも、僕らの細胞でも分かっていたので、興奮性を調べてみました。

カルシウムが細胞の中に入ってくる量というのを調べてみると、患者さんの Tau の遺伝子変異がある場合には、カルシウムが、細胞の中に入って来やすいということが分かりました。3週間ぐらい培養してますと、細胞は死にやすいということも分かっています。

そこで、FTLD の患者さんの神経細胞は興奮しやすいということが分かりましたので、人工的に細胞が興奮しやすいことをブロックしてみました。

具体的にどんなことをしたかと言いますと、最近の技術で、ドレッドという技術があります。これは、人工受容体、人工的なレセプターなんですけど、これを導入する。M3 タイプ、M4 タイプありまして。M4 タイプを入れると、細胞の中のカルシウムが減ります。M3 タイプを入れると、細胞の中のカルシウムが増えます。このそれぞれの人工的な受容体は、CNO という、どこにもない、人工的な物質ですが、これを加えると、カルシウムの流入を、制御できるということが分かっています。

そこで、この M4 タイプを入れてみることにしました。M3、M4 はそれぞれ、細胞を興奮しやすく、あるいは細胞の興奮をブロックする、こういったことが分かっています。そこで、M4 タイプを入れてみると、オリゴマーの凝集自体が検出できなくなる。あるいは、細胞の外にオリゴマーが出なくなるということも分かりました。すなわち、細胞の興奮というのが、どうもオリゴマーに関係して、形成に関係しているということも分かりましたし、またそこで、神経細胞の興奮自体をブロックするという方法を行いました。具体的には、NMDA 受容体阻害剤、あるいは AMP 受容体阻害剤を加えてみると、細胞死が抑制されるということが分かりました。

分かりましたことは、FTLD 患者さんの神経細胞では、こういったオリゴマーが溜まっています。アクティビティが、興奮性が上がっていると、こういったものにカルシウムのインフラックスが関

係しているということが分かった訳ですが、他の先生方の研究で、逆に Tau オリゴマーを外から加えると、興奮性が上がるということ、細胞死が起こるということは分かっています。

われわれの結果と過去の論文の結果をあわせるとどうも悪循環があるんじゃないかと推測されました。神経細胞の興奮性が上がって、Tau のオリゴマーが出て来て、それがまた興奮性を上げる。こういった悪循環が、もしかすると、長い間掛かって、細胞がどんどん、徐々に死んできて、高齢発症の病気のメカニズムの一端になっているのかもしれない。

結論ですが、本日、アルツハイマー病と FTL D の研究についてご紹介させていただきました。培養皿の中の、アルツハイマー病、FTL D のモデルというのは、今日、小野先生のお話されました、オリゴマーというものを持っている。実際に iPS 細胞は若い細胞ですから、病気の初期の段階の状態を見るのに非常に適している訳ですが、そういった意味で、病初期のオリゴマーというのが検出しやすいのかもしれない。

共同研究者の先生方に感謝いたします。ご清聴どうもありがとうございました。

○小野 いや、もう、ほんとに、まさに人での iPS 使ってこれだけやられたら、もう、どこまでトップを行くんだろうというような研究なんです。せっかくの機会ですので、井上先生が帰られてしまう前に、ご質問等ありましたら、いかがでしょうか。はい、どうぞ。

○山田 薬理化学の山田と申しますけれども、カルシウムが上がるっていう所で、細胞死が起きるっていう話だったんですけど、そのカルシウムが上がるメカニズムが分かったら、要は、カルシウムが上がったり下がったりする時は、薬理的には、カルシウム…みたいなのをを使うってのが簡単なことだと思うんですけど、なんか、効きそうな。

○井上 カルシウムが上がることは、最終的な結果なんです。それが細胞の外のオリゴマーの Tau、もしくは中の Tau、どちらかが変えているんじゃないかということを考えてます。まだ、現在研究している所です。

○山田 ありがとうございます。

○小野 その他いかがでしょうか。ああ、新井先生。

○新井 …ありがとうございます。臨床的な観点か

ら 2 つ、1 つは、そうすると、細胞内のオリゴマーが溜まるタイプと溜まらないタイプがあって、それが遺伝子変異、大阪変異と他の遺伝子。あれは、あのはどこかでアルツハイマー、もしくはアミロイドのパソロイズして、どこかで一致してくるんですかね。

○井上 非常に重要なポイントをどうもありがとうございます。われわれは、大阪変異とよばれる APP 異変の細胞と、それ以外の APP 変異、の細胞を使わせていただいています。そうすると、大阪変異では、細胞の中にオリゴマーが溜まってきます。外に全然出て来ません。一方で、別の APP 変異では、A β 42 というのが、細胞の外に出て来ます。そうすると、おそらく、細胞の中でオリゴマーライズしているタイプと、外でオリゴマーライズするタイプがあるのではないかなと考えています。外からの A β オリゴマーが起こす現象と、中から起こす現象というのが、神経細胞に対して同じことを起こしている可能性を考えています。

○新井 ねえ、だって、片一方は小胞体ストレスとか、酸化ストレスとか、そういうアレですからね。そこがどうなっているか。

○井上 おそらく、細胞の外のタイプでは、A β オリゴマーは、神経細胞の興奮性を、上げているんじゃないかなというふうには考えています。Tau のオリゴマーと一緒になんですけど、興奮性が上がることで、おそらく、中のタイプと同様に、ER ストレスとか、酸化ストレスがそこで起きてくるってことが、そこが収斂されるパスウェイかなと推測しています。

○新井 なるほど。もう 1 つは、時間経過の、初期の変化ってのが非常に、先生、最後にコメントされてましたが、APP の所の遺伝子変容を入れて、あれが、こう見ていると、Tau のほうの変化、まあ、アルツハイマーパソロジー考えると、アミロイド変化があって、その後、Tau 変化があって、細胞変性があるっていう、一応、仮説になっているけど、あの細胞のモデルだと、アミロイドの変化から Tau の変化って、なんかこう、一連の見えるものですかね。

○井上 海外のグループは、まず、アルツハイマー病 iPS 細胞から作製した神経細胞で A β 42 が外に出やすいついていう現象と、細胞内のリン酸化 Tau が増えているっていう現象を観察した後に、βセク

レターゼ阻害剤を加えると、細胞外への A $\beta$  42 の分泌と細胞内の Tau のリン酸化が抑えられる、ということ報告しています。残念ながら、われわれはまだできていません。

○新井 そうでしょ。そんな単純な、簡単に、関連じゃないと思うんですね。

○井上 ですが、今後やっぱり、A $\beta$  と Tau の関係が 1 個の細胞のレベルで生じていることなのかネットワークを考えないと分からないのか、調べる必要があります。まだ、われわれは研究できていないのですが。

○新井 いや、昔からの、われわれ、基礎と臨床をやりながら、こういう問題が、どんどんこの iPS を使って明らかになってくるっていうのは、ほんと、隔世の感ですよ。どうもありがとうございます。

○小野 他はいかがでしょうか。よろしいですか。僕も新井先生と全く同じ所の質問だったので大丈夫です。よろしいでしょうか。それではもう一度拍手をしまして、終わらせていただきます。どうもありがとうございます。

(記念盾贈呈)

## 閉会の挨拶

昭和大学医学部生化学講座教授

昭和大学学士会運営委員

宮崎 章

○宮崎 これをもちまして、第 26 回昭和大学学士会シンポジウム「認知症の基礎と臨床の進歩」を終了いたします。最後までご参加いただきまして、誠にありがとうございました。どうぞ、お気をつけてお帰りくださいませ。