

新潟大学脳研究所
 附属生命科学リソース研究センター
 遺伝子機能解析学分野
 桑野良三

はじめに

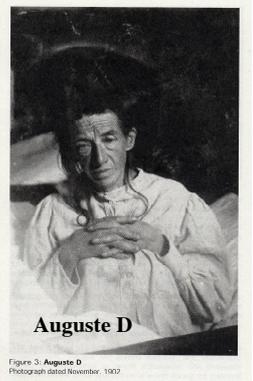
我が国をはじめ世界各国は、これまでに経験したことのない高齢社会に向かっている。近年、乳児栄養の改善、抗生物質による感染症の克服、外科手術、抗がん剤など治療可能な病気に取り組んできた。そして現在、長生きと引き換えに人類は新しい病魔と向き合うこととなった。高齢社会の我が国の認知症は170万~200万人、世界では2400万人と推定されている。2020年には4000万人、2040年には8000万人が罹患し、毎年460万人が新たに発症する(7秒に1人の割合)。その認知症の大半はアルツハイマー病である。

アルツハイマー病

Alois Alzheimer がフランクフルト市立精神病院で、1901年11月26日に、前日入院した“Eine Frau von 51 Jahren” Auguste Dを初めて診察した。入院中に文章を書きながら何を書いていたかを忘れる-「健忘性書字障害と名付けた」-等、これまでの病気とは異なる症状に気づいた。Auguste Dは4年後に死亡した。剖検を行い、神経細胞に特異な繊維性の蓄積を観察し「大脳皮質の特異的な疾患について」を学会誌に発表した。その後、同様の臨床症状を呈した籠職人(45歳)、主婦(60歳)、裁判所職員(65歳)をまとめて4例を報告した。

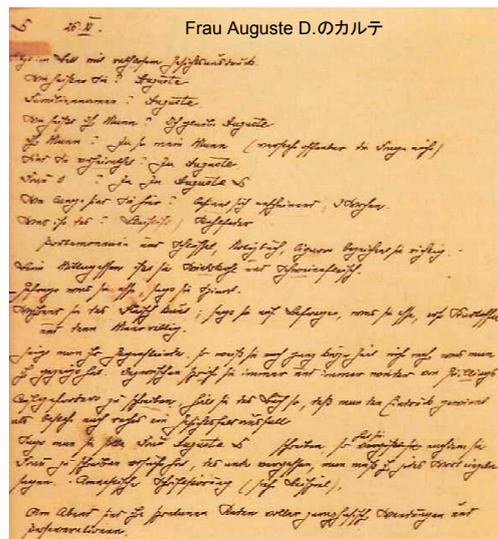


Dr. Alois Alzheimer



Auguste D

Figure 31: Auguste D
 Photograph dated November, 1902



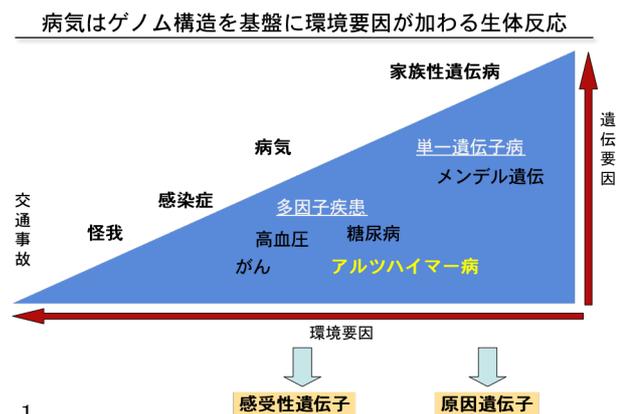
1910年にドイツ精神医学会の大御所である Emil Kraepelin が教科書を改訂した時に、新しい病気として Alzheimer 博士に因んで Alzheimer's Disease (アルツハイマー病) と命名した。

Alzheimer 博士が報告した初老期のアルツハイマー病と老人性認知症は長い間別の病気と考えられていたが、両者は神経病理学的に同じであることから、1970年代になってアルツハイマー病

に病名が統一された。アルツハイマー病は、「軽い物忘れ」から「寝たきりで食べることもできない」状態に緩徐ではあるが、約10年かけて確実に進行する脳の病気である。

病気と遺伝子

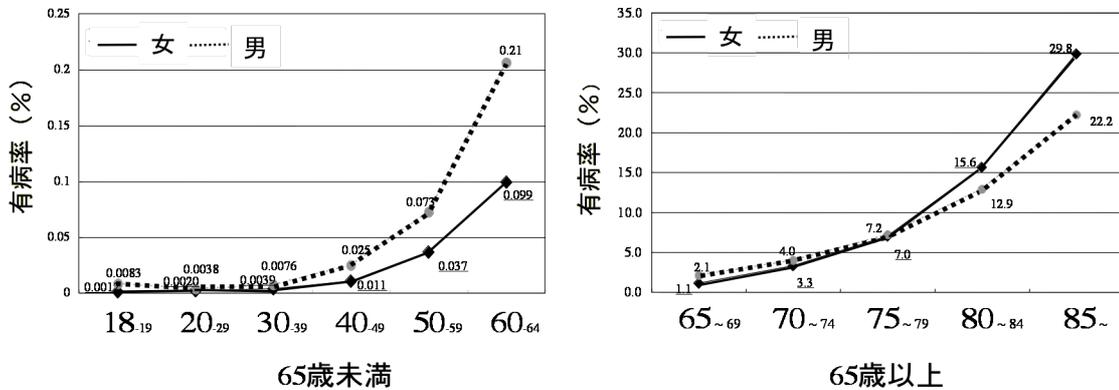
アルツハイマー病も多くの病気と同じくゲノム情報を基調として、加齢、性差、生活習慣、など生体内部あるいは自然現象、ストレス社会など外部環境が加わって、身体機能が破綻して発症すると考えられる(右図)。ゲノム情報とはほぼ無関係な交通事故(注意散漫、病的ふらつきはゲノムが関与しているかも知れない)から、単一遺伝子病まで遺伝要因と環境要因が関わっている。



加齢はアルツハイマー病最大のリスク

アルツハイマー病は加齢が最も大きいリスクである。65-69歳の有病率は1%であるが、80歳で4~5人に1人、95歳以上になると40~50%に増加する。65歳未満では男性が多く、75歳後か

日本人アルツハイマー病の有病率



平均寿命の推移

縄文時代	15才以下
奈良時代	22才
江戸末期	28才
明治中期	42才 (男) 43才 (女)
昭和22年	50才 (男) 54才 (女)
昭和30年	64才 (男) 68才 (女)
昭和60年	75才 (男) 80才 (女)
平成21年	79才 (男) 86才 (女)

* 17世紀 ロンドンの平均寿命：18.2才

* 大正の頃：10才までに25%が死亡

ら男女比が逆転して、女性が増加している。この性差による発症は欧米についても同じ統計がある。女性が長生きするだけでは無さそうであるが、その意味は明確ではない。参考までに過去の平均寿命を表にした。

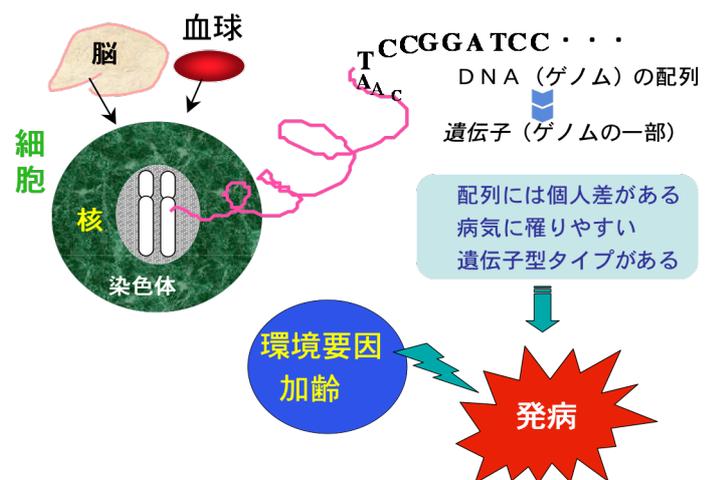
遺伝子解析

両親から受け継いだ遺伝子は、身体をつくる約60兆個のどの細胞も基本的に同じDNA配列を持っている。例外的に、抗原に対応してDNAを組換える免疫系の細胞や“がん”細胞のDNA配列は変化することがある。脳の病気については血液細胞のDNAを使って遺伝子解析ができる。

ヒトは22対の常染色体とXYの性染色体(全部で46本)からなっている。父親または母親からそれぞれ1セットの染色体をもらう。この1セットに含まれる30億塩基のDNA配列をゲノムと言う。ゲノムは、生物種を規定し、種の保存と生体の維持には不可欠である。

生体の機能は主にタンパクが担っている。タンパクはアミノ酸が連なったもので、そのアミノ酸の並び方によってタンパクの種類が異なる。アミノ酸の並び方はそのタンパク遺伝子DNAの配列によって決まる。それらの遺伝子を、いつ働かせるか停止するかを制御するDNA配列、その間を埋めるDNAからなっているゲノムは、まさに生体の設計図である。

体細胞はどの細胞も同じゲノム構造である

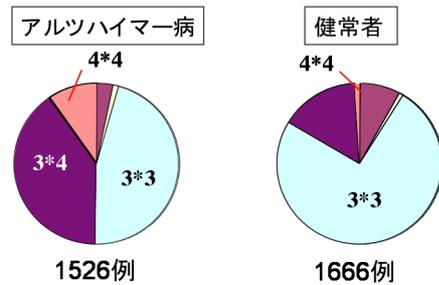


アルツハイマー病と遺伝子

上に述べたように、アルツハイマー病も遺伝要因を受けて発病する。まれな常染色体優性遺伝の若年発症の家族性と 95%以上を占める孤発性がある。1990 年代に入って、家族性アルツハイマー病の原因となる遺伝子が同定された。第 21 番染色体のアミロイド前駆対タンパク (APP) 遺伝子、第 14 番染色体のプレセニン 1 (PSEN1) 遺伝子、第 1 番染色体のプレセニン 2 (PSEN2) 遺伝子の 3 遺伝子であり、今日もなお、それらの遺伝子に新しい変異が報告されている。

大多数を占める孤発性アルツハイマー病は、これらの原因遺伝子に異常が認められないが、第 19 番染色体のアポリポプロテイン E 遺伝子 (APOE) の $\epsilon 4$ アリル (1 本の染色体の APOE ハプロタイプ) が発症型に強く関連することが分かった。 $\epsilon 4$ のアリル数が増えれば (3*3、3*4、4*4: 0、1、2 個)、発病リスクが上がり、発症の年齢が下がる。一方 APOE $\epsilon 2$ は防護的に働くことが知られている。ところが、アルツハイマー病のほぼ半数 (42 - 68%) は APOE $\epsilon 4$ を持たずに発症する。また僅かであるが APOE $\epsilon 4$ を持っても発症しない健常者がいる。このような病気になりやすいが必ず発症しない遺伝子を疾患感受性遺伝子という。アルツハイマー病の最も強い感受性遺伝子は APOE であるが、APOE で孤発性アルツハイマー病全部は説明できない。そこで、個人を識別できる DNA 多型を手がかりに、世界中で APOE 以外の感受性遺伝子の探索が精力的に行われている。

APOE 遺伝子型



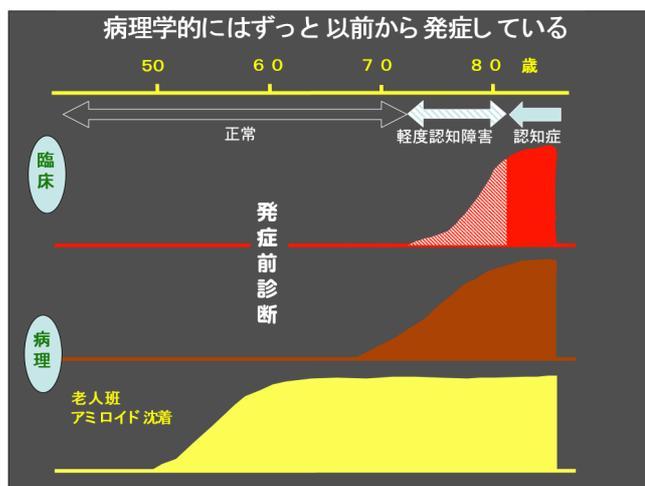
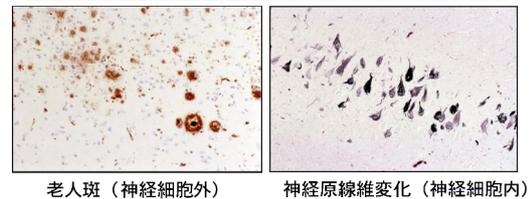
発症診断と予防

アルツハイマー病は脳の病気であり、病気が進行すると脳は萎縮する (下図)。初期の段階でも、記憶に関係する脳の奥にある海馬は小さくなっているのが MRI 画像で観察することができる。顕微鏡レ

認知症の脳は萎縮している



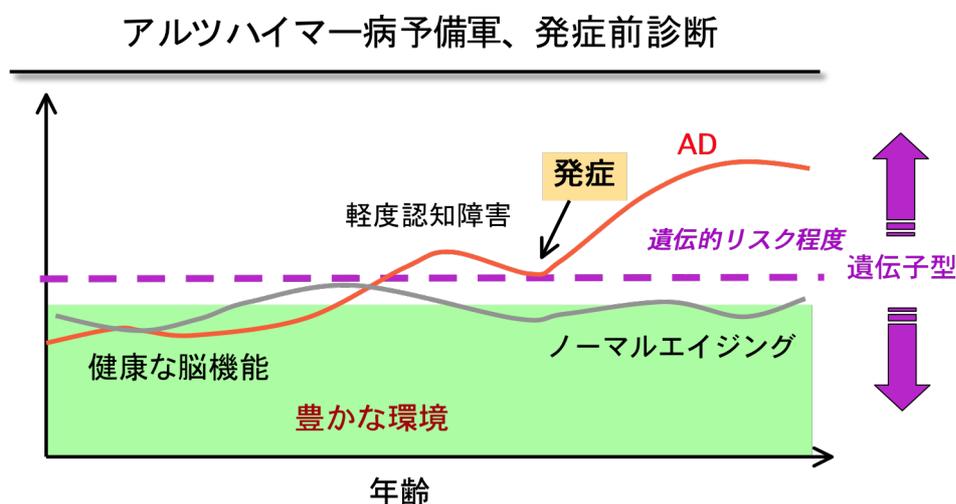
アルツハイマー病の脳病理所見



ベルでは、神経細胞の外に分泌されたアミノ酸が 40 ~ 42 個からなるアミロイド β というペプチドが凝集し沈着してくる。神経細胞内にはタウというタンパクが糸くず様に溜まってくる。そして神経細胞は死滅する。臨床経過と脳の中の出来事を左の図にまとめた (井原の図)。身内や職場の同僚がやっと気付く程度の軽い物忘れの段階 (軽度認知障害) で、すでに神経原線維変化は進んでいる。それより 20 年も前の認知機能が正常の頃でも、すでにアミロイド β が蓄積する老人斑が作られている。誰もが認知機能障害からアルツハイマー病になるわけではない。しかし、認知機能に異変を感じた時には、すでに脳は

取り返しがつかない状態に陥っている。しがって、重要なことは、いかにして発症前診断を行うかである。現在、MRI、血液や脳脊髄液のバイオマーカー測定、高感度心理テストによって、かなり正確

に診断ができるようになってきている。また、遺伝型は生まれてから変わらないので、アルツハイマー病になりやすい遺伝型であるかを知ることが可能となろう。そして、健康な脳をいつまでも保つための対策、不幸にも発病したら経過を遅らせる薬の開発が望まれる。疫学調査から、週3日程度3kmの運動は効果的という結果がある。ポリフェノール、青魚、日記をつける・・・の予防法が注目されている。参考図書に挙げた「アルツハイマー病にならない」に献立や日常生活の注意が紹介してある。アルツハイマー病の予備軍を探して予防し、健康寿命を延ばす研究が始まったばかりである。



参考図書

- 1) Alzheimer, A. : *Allg Z Psychiat Med* 64: 146-148, 1907.
- 2) コンラート・マウラー、ウルリケ・マウラー共著：「アルツハイマー」新井公人監訳、保健同人社
- 3) ルドルフ・タンジ、アン・パーソン共著：「痴呆の謎を解く」森啓、谷垣暁美訳、文一総合出版
- 4) 井原康夫、荒井啓行共著：「アルツハイマー病にならない」、朝日新聞社