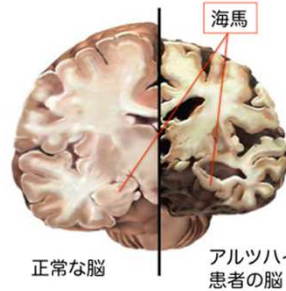



若い頃の生活習慣とアルツハイマー病



ニューロンの変性脱落により
大脳皮質や海馬の萎縮や脳室
の拡大が見られる
寿命が延びた分、どうしたら
脳の萎縮を遅らせることが
できるのだろうか

岐阜大学大学院
連合創薬医療情報研究科
木内 一壽 

若い頃の生活習慣とアルツハイマー病

1. 認知症について
2. アルツハイマー病とは
3. 脳の記憶に係わる部位とアルツハイマー病
4. アルツハイマー病の中核症状と周辺症状
5. 生活習慣病とアルツハイマー病
6. アルツハイマー病の危険因子とゲノム解析
7. アルツハイマー病にならないためには

認知症について

認知症は「後天的な脳の器質的障害により、いったん正常に発達した知能が低下した状態」をいう。これに比し、先天的に脳の器質的障害があり、運動の障害や知能発達面での障害などが現れる状態は知的障害、先天的に認知の障害がある場合は認知障害という。

大きく「血管障害性」と「神経変性性」に分類され、日本では血管性認知症が最も多いといわれていたが、最近ではアルツハイマー型認知症が増加している。

認知症の原因となる主な疾患には、脳血管障害、アルツハイマー病などの変性疾患、正常圧水頭症、ビタミンなどの代謝・栄養障害、甲状腺機能低下などがあり、これらの原因により生活に支障をきたすような認知機能障害が表出してきた場合に認知症と診断される。脳血管障害の場合、画像診断で微小病変が見つかったような場合でも、これらが認知症状の原因になっているかどうかの判別は難しく、これまでは脳血管性認知症と診断されてきたが、実際はむしろ「アミロイドβ (Aβ)」と呼ばれる小さなタンパク質 (ペプチド) の沈着が原因となっている、「脳血管障害を伴うアルツハイマー型認知症」である場合が少なくない。

Wikipedia より一部改変

認知症が医師の“必須科目”に？



認知症患者数と総患者に占める割合
近年、アルツハイマー型認知症の患者数が急増しており、1996年度には1.26%だった総患者数に占める認知症患者の割合は、2011年度には5.95%と急増した。65歳以上の高齢者の全人口に占める割合は、1995年には14.5%であったが、2010年には23.1%までに上昇している。

日経メディカル 2013年1月号「特集 医師を襲う10の大問題」Vol. 3より

高血圧と糖尿病の既往があり、かかりつけの内科診療所に10年以上通っていた80歳の女性患者は、数年前から物忘れがひどくなった。認知症ではないかと不安になった患者の家族が診療所のA医師に相談したところ、「認知症は診られない」と言われてしまった。認知症は、高血圧や糖尿病のように検査値を基に病状を把握することができず、時間をかけて患者や家族と話をしないと拾い上げが難しい。診断時も、数多くの鑑別疾患を除外する必要がある上、発症したかどうか明確な線引きがあるわけではないため、ある程度の診療経験が必要になる。いざ診断がついても、薬物治療で治癒するわけではなく、患者に喜んでもらえることも少ないだけに、医師にはやりがいを感じにくいと思っている人もいる。

アルツハイマー型認知症の初期症状

アルツハイマー型認知症の初期症状としてよく知られているのが「もの忘れ」で、特に**体験したこと(エピソード)を全く忘れてしまう**ことが特徴である。夕飯を食べたことを忘れて「夕飯はまだか」と何回も聞き返せば、誰でも病的な「もの忘れ」と気づく。しかし、そこまで進行する以前にも「もの忘れ」は起こっており、多くが「年のせい」と見過ごされている。アルツハイマー型認知症の極初期の症状を見つけるポイントは、「その人らしさが失われていくこと」や「その人らしくない言動」に注意することである。例えば、趣味の盆栽に興味を示さなくなったり、料理の味がおかしくなったり、好きな旅行に行きたがらなくなったりすることが挙げられる。つまり、「えっ、なんでこの人がこうなったの!」と感じることが多くなったら、年のせいとは考えず、アルツハイマー型認知症が始まったかもしれないと考え、医師に相談することがとても大切である。

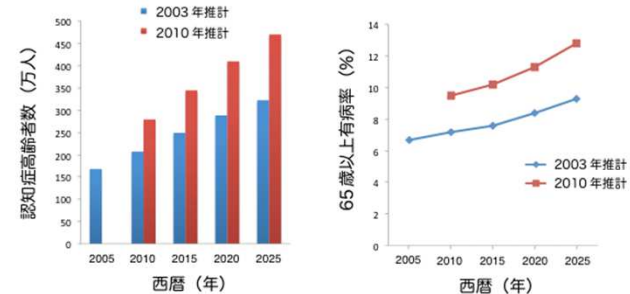
アルツハイマー型認知症の初期症状

- ・同じことを何度も聞き返す
- ・今まで夢中になっていた趣味に興味を示さなくなる
- ・料理上手なのに味つけがおかしくなる
- ・毎日同じ料理を作る
- ・毎日同じものを買ってくる
- ・好きな旅行に行きたがらなくなる
- ・話し好きだったが人を避けるようになる

しくなったり、好きな旅行に行きたがらなくなったりすることが挙げられる。つまり、「えっ、なんでこの人がこうなったの!」と感じることが多くなったら、年のせいとは考えず、アルツハイマー型認知症が始まったかもしれないと考え、医師に相談することがとても大切である。

認知症患者数の推移

日常生活自立度 II 以上



日常生活自立度 II：日常生活に支障を来すような症状・行動や意思疎通の困難さが多少見られても、誰かが注意していれば自立できる。

2010年推計では2003年推計と比べて、認知症高齢者数、65歳以上有病率のいずれも予想より上昇している。2010年における認知症の有病率は、65歳以上で9.5%、85歳以上で27%になると予測されている。

厚生労働省の報道発表資料「認知症高齢者数位について」より

アルツハイマー病とは

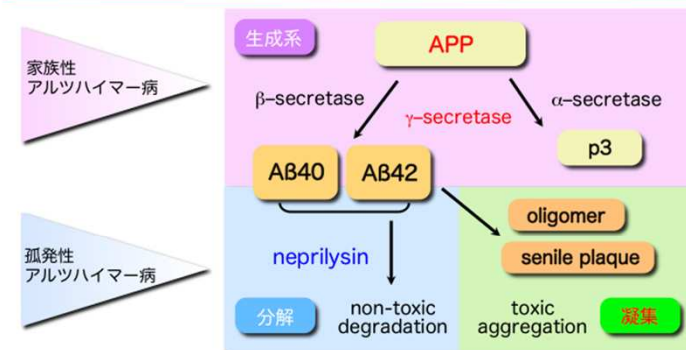
「アルツハイマー病 (Alzheimer's disease)」の病名は、最初の症例報告を行ったドイツの精神科医アロイス・アルツハイマー (Alois Alzheimer) に由来する。アルツハイマーは「レビー小体型認知症」にその名を残すフレデリック・レビーとともに、ミュンヘン大学で、ドイツ精神医学の大家エミール・クレペリンの指導のもと研究活動に従事した。アルツハイマーは、1901年に嫉妬妄想などを主訴としてはじめてアルツハイマーの元を訪れた、世界で最初に確認された患者アウグステ・データー (Auguste Deter) という名の女性に関する症例を、1906年にチュービンゲンのドイツ南西医学会で発表した。発症時、アウグステ・データーは46歳であり、56歳で死亡した。また、翌年「精神医学および法精神医学に関する総合雑誌」に論文をこの症例を発表した。その後、この症例はクレペリンの著述になる精神医学の教科書で大きく取り上げられ、アルツハイマー病 (AD) として広く知られるようになった。アルツハイマー型認知症は、**弧発性**で老齢期 (60歳以上) に発症するものを指す。



Alois Alzheimer

Wikipedia より一部改変

家族性アルツハイマー病と弧発性アルツハイマー病

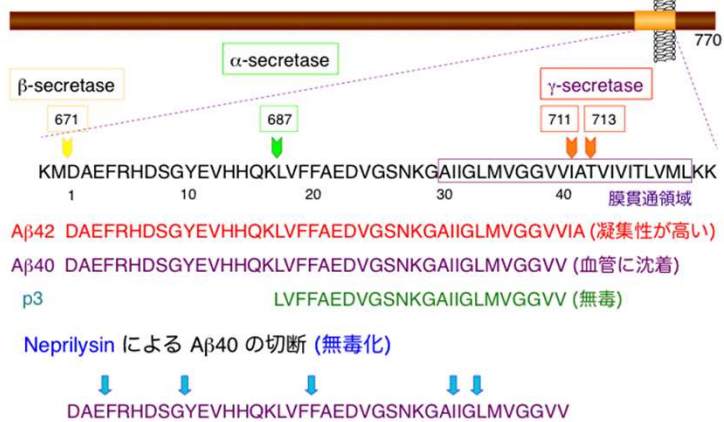


家族性アルツハイマー病：アミロイド前駆体タンパク質 (APP) や APP の限定分解に係わるプロテアーゼの一つ γ -secretase の遺伝子変異により発症

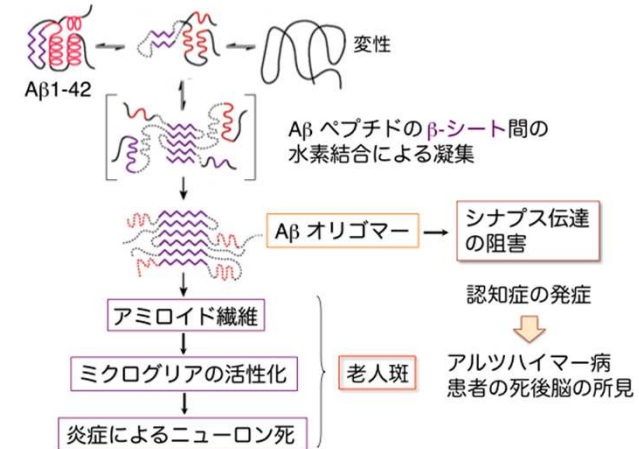
弧発性アルツハイマー病：遺伝ではなく個人の**生活習慣**などに依存して発症
アミロイド β (A β) ペプチド分解の低下が一因と考えられている

アミロイド β (Aβ) ペプチドの生成および分解

アミロイド前駆タンパク質 (APP) の各種 secretase による切断



アミロイド β (Aβ) ペプチドとその繊維化による毒性



無症候性脳梗塞とアミロイドβ

無症候性脳梗塞 (認知症や脳卒中発作の予測因子)
加齢やメタボリックシンドローム (高血圧、糖尿病、喫煙習慣、冠動脈疾患など) が危険因子となる

局所的低酸素状態による膜表在 neprilysin 活性の減少
[Biochem. Biophys. Res. Commun. 334, 380-385 (2005)]

Aβ 分解の低下による凝集体生成の亢進

脳血管の脆弱化による脳機能の低下

酵素活性の高感度測定法を開発し、低酸素状態による膜表在 neprilysin 活性の減少を報告した論文



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Biochemical and Biophysical Research Communications 334 (2005) 380–385

BBRC

www.elsevier.com/locate/ylbr

Determination of hypoxic effect on neprilysin activity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells using a novel HPLC method

Kentaro Oh-hashi, Takeki Nagai, Tatsuhide Tanaka, Hai Yu, Yoko Hirata, Kazutoshi Kiuchi*

Department of Biomolecular Science, Faculty of Engineering, Gifu University, 1-1 Yanagida, Gifu 501-1193, Japan

Received 15 June 2005
Available online 28 June 2005

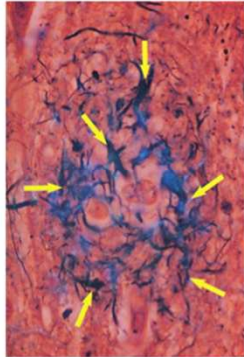
Abstract

Alzheimer's disease (AD) is characterized by extracellular deposition of amyloid-β-peptide (Aβ), which is closely associated with the metabolic balance between Aβ production and clearance activities. Neprilysin is one of the important enzymes to degrade Aβ in the brain and alteration of its activity would contribute to the AD neuropathology. However, measurement of neprilysin activity in neuronal cells, especially the extracellular activity, is very difficult because of its weak activities. In the present study, we established a sensitive method enough to estimate extracellular neprilysin activity of living cell cultivated in a 96-well plate using HPLC-fluorometric system, and investigated the effect of hypoxia, a closely associated event with neurodegenerative diseases, on neprilysin activity of human neuroblastoma SH-SY5Y cells. We demonstrated that chronic but not acute hypoxia significantly attenuated neprilysin activity without any alterations of neprilysin gene expression. The present study suggests that chronic hypoxia may down-regulate extracellular neprilysin activity of neuronal cells to impair Aβ degradation and associate with the development of amyloid pathology.

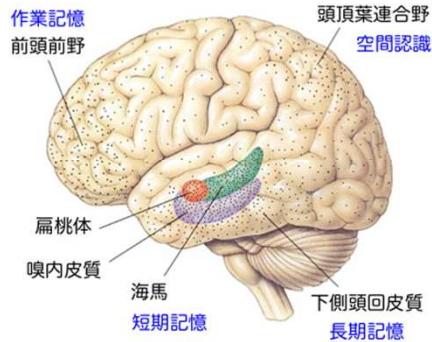
© 2005 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Alzheimer's disease; Neprilysin; Hypoxia; HPLC

脳の記憶に係わる部位とアルツハイマー病



老人斑 (Aβ を含む凝集体でアミロイド斑とも言う)

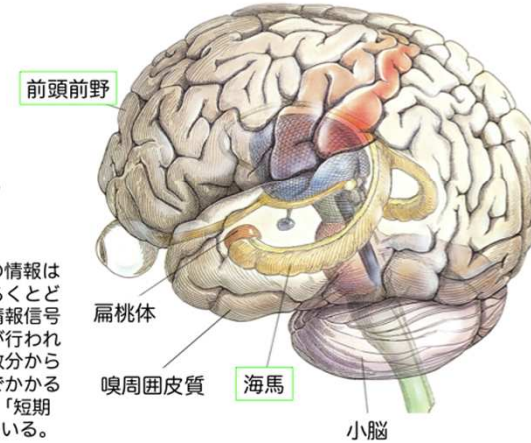


進行したアルツハイマー病認知症患者の剖検脳における老人斑と神経原線維変化の典型的な分布

作業記憶と短期記憶

電話番号などの数字を数秒間覚えるようなきわめて短時間の記憶を「作業記憶」といい、大脳皮質の前頭前野を中心に行われる。

視覚や聴覚などの情報は海馬の中にしばらくとどまり、何らかの情報信号の処理と符号化が行われる。この期間は数分から数時間、数日までかかるといわれており、「短期記憶」と呼ばれている。

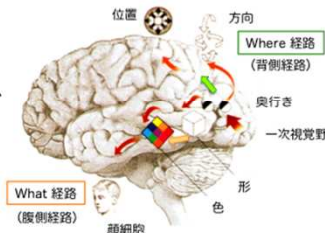


長期記憶

長期記憶は、顕在記憶(言葉で説明できる記憶)と潜在記憶(体で覚える記憶)に分けられる。

顕在記憶では、視覚、聴覚などを通じて得られた様々な情報が、大脳皮質の各連合野で処理され、さらに大脳側頭葉の内側に位置する海馬に入り、ここで符号化された記憶情報は再び大脳皮質に戻り、側頭葉の連合野に蓄積されると考えられている。どの様に記憶情報が処理され、どの様な形で蓄積されるのかについては、まだ明確にはなっていない。海馬から側頭葉への情報の移し替えには睡眠が重要な役割を果たしていると考えられている。

一方、潜在記憶には、大脳皮質の運動前野、大脳基底核、小脳など、運動に係わる部位が関与している。



大脳皮質における視覚情報の流れ

アルツハイマー病発症の経過

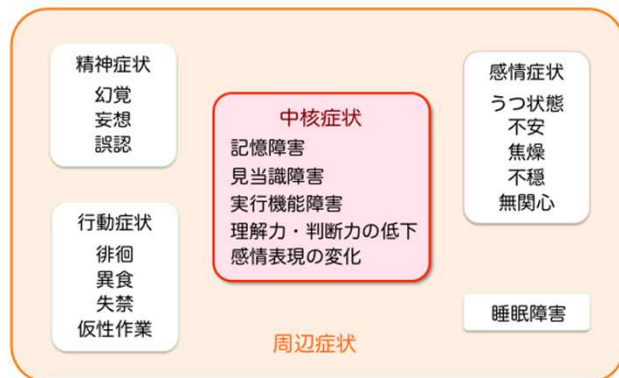
- 「30分前の体験を忘れてしまう」(短期記憶の形成不全、海馬)
- 「人や物の名前を忘れるなどの記憶障害(ヒントを与えても思い出せない)」(長期記憶の想起機能の低下、側頭葉と海馬)
- 「日付が分からなくなる、お金の管理が出来ない、薬の管理が出来ないなど、日常生活に支障」
- 「自分がいる場所が分からなくなり徘徊を始める。介護が必要」(前頭連合野と頭頂連合野の萎縮が進行)
- 「自分の妻や子供など人物が分からなくなる」
- 「寝たきりになり、施設介護が必要」
- と数年~数十年かけて進行するのが特徴。

人の名前や物の名前が出てこない等年齢の割に物忘れが目立つものの、料理が作れる、身だしなみを整える等認知機能に障害が無く、生活に支障がない場合は「軽度認知障害」と言い、認知症とは診断されない。しかし、放置しておくとも1年で10%が認知症に移行すると言われており、運動や食事を工夫して認知症への移行を遅らせることが大切である。

認知症の中核症状と周辺症状

中核症状：脳のニューロンが脱落することにより直接起こる症状

周辺症状：個人の性格・素質や取り巻く環境により出方が異なる症状



生活習慣病

生活習慣病とは生活習慣が発症原因に深く関与すると考えられている疾患の総称で、習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣が、その発症・進行に関与する疾患群を指す。

日本では生活習慣に起因する疾病として主として、ガン、**脳血管疾患**、**心臓病**などが指摘され、それらは日本人の3大死因ともなっている。肥満はこれらの疾患になるリスクを上げる。肥満自体が生活習慣病の一つとされることがある(肥満に関連して起きる症候群をメタボリックシンドロームとも呼ぶ)。また、**II型糖尿病**、**脂質異常症**(家族性を除く)、**高血圧**、**高尿酸血症**などが挙げられることもある。

2011年の厚生労働省の国民健康・栄養調査で、10年前と比べて日本人が魚や野菜を食べる量が減り、肉食が1割近く増えていることが分かった。厚生省は「野菜の摂取量が少ないと生活習慣病の発症リスクが高まる」としている。

Wikipedia より一部改変

日本における死因の統計(平成20年度)

| 主な死因 | 死亡数(人) | 死亡率* |
|----------|-----------|-------|
| 悪性新生物(癌) | 342,849 | 272.2 |
| 心疾患 | 181,822 | 144.4 |
| 脳血管疾患 | 126,944 | 100.8 |
| 肺炎 | 115,240 | 91.5 |
| 不慮の事故 | 38,030 | 30.2 |
| 老衰 | 35,951 | 28.5 |
| 自殺 | 30,197 | 24.0 |
| 腎不全 | 22,491 | 17.9 |
| 肝疾患 | 16,229 | 12.9 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 15,505 | 12.3 |
| 全死因 | 1,142,467 | 907.1 |

*死亡率：人口10万人当たりの人数

厚生労働省ホームページより
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai08/kekka3.html#k3-2>

II型糖尿病

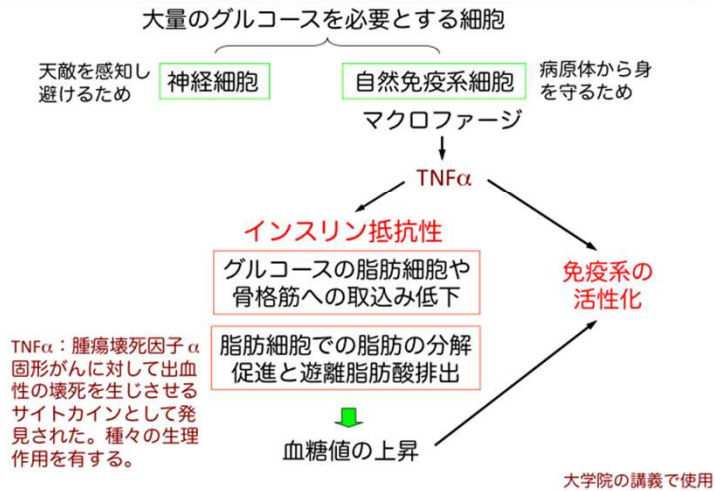
日本では糖尿病と診断される人のうち95%がII型糖尿病である。この病気は過食、肥満、運動不足、飲酒、喫煙、ストレスなどの、複数の要因によって、**インスリンが存在するにもかかわらず、骨格筋や肝臓でのグルコース利用が低下し**、その結果、**膵β細胞が疲弊したために発症する**。すなわち、インスリンの生理的効果の低下や分泌量不足のため、血中のグルコースが過剰となり、糖尿病となる。

血糖値を上手くコントロールできれば、普通に生活ができるが、高血糖が長く続けば毛細血管が脆くなり、手足末端の壊疽、失明、腎不全などを引き起こす。また、**脳梗塞**、**狭心症**、**心筋梗塞**、**認知症**などを合併することが多い。

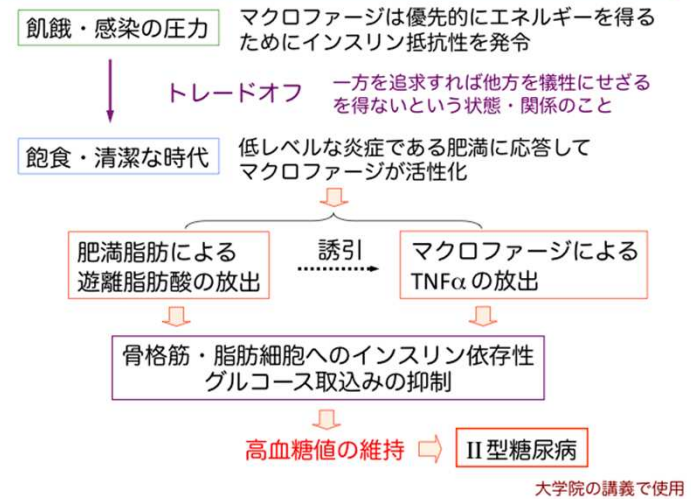
治療法としては、まず「食事療法」や「運動療法」を行い、次いで、経口薬(GLP-1受容体作動薬ピクトーザなど)の服薬となる。それでも血糖値が改善しない場合には、インスリンを補充することになる。以前はインスリンが高価だったので、合併症の末期的な患者に使われていたが、現在では、早めにインスリン使用を開始することが推奨されている。

GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)：小腸から分泌されるホルモンで、膵臓ランゲルハンス島β細胞を活性化させ、インスリンを分泌させる作用がある。

肥満による免疫系の活性化とインスリン抵抗性

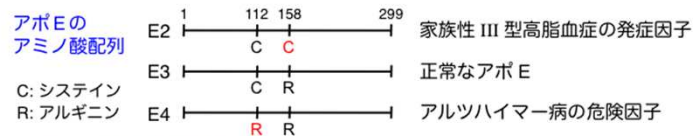


インスリン抵抗性とトレードオフ



アルツハイマー病の危険因子

アルツハイマー型認知症では脳の中にアミロイド β と呼ばれる特殊なペプチドが蓄積し、そのペプチドの凝集によってニューロンの活動が損なわれ、ニューロンが変性脱落することで徐々に脳の機能が失われていく。孤発性アルツハイマー病の危険因子として、遺伝子では唯一「**アポリポタンパク質 E (アポ E)**」が知られており、**一塩基多型 (SNPs) の解析**から、発症リスクは高くなることが報告されている。従って、アポ E の SNPs を知った上で、若い頃から生活習慣病を予防することが、アルツハイマー病の予防につながると考えられている。



コドンの1番目の塩基が置き変わっている (コドン: 有機塩基3つの並び方がアミノ酸を指定)

E4/E4 の人はアルツハイマー病を発症する確率が高くなる

一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphisms)

定義

ヒトの染色体には約30億の塩基対があるが、その塩基配列は相同染色体間で全く同じではない。配列の異なる割合は1000塩基に1つ程度である。同じ対立遺伝子における変異が集団において1%以上の頻度で見られるとき、これを「**一塩基多型 (SNPs)**」という。SNPs (スニップスと発音) の解析から遺伝的背景を調べることができればだけでなく、原因遺伝子の分かっている遺伝病については、将来的な危険率も診断することができる。

例 アルコールに対する強さなどの遺伝的な要因は、主にアルデヒドデヒドロゲナーゼ遺伝子 (ALDH2) の SNPs に依存することが知られている。

学部の基礎科目の講義で使用

個人のゲノム解析

自分のゲノムをタブレットで確認できる——。米イルミナ (Illumina) は、医師の指導を前提に、〇〇ドル(約?万円)前後の費用で希望者のゲノム解読を受託するサービスを展開している。昨年からは、米アップルの「iPad」を使い、利用者が自分のゲノムを自在に観察できるアプリ「MyGenome」を公開した。



ジョナサン・ロスバーグ
[米ライフテクノロジーズ、
シーケンサー部門責任者]
高性能シーケンサーを発明



米イルミナのiPad用アプリでは自分のゲノム中の
病気と関連した遺伝子が分かりやすく表示される

アルツハイマー型認知症に対する初期対策の実例

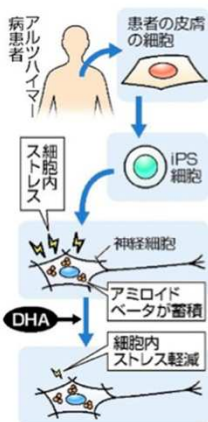
「軽度認知障害」の段階で本格的な治療を開始すれば、アルツハイマー病への移行を遅らせることができる。

(例) 昼寝 30 分、ウォーキング、緑黄色野菜や青魚を摂取、料理を作る、趣味など生き甲斐を持つ、ストレスをなくする等を積極的に行う。ウォーキングの後に、歩いた道を地図に書いてみる訓練を続けると、脳の前頭前野は活性化されるという報告がある。

認知症の人の脳を MRI や X 線 CT 検査すると大脳皮質や海馬が萎縮し、が大きな隙間があいているのが確認できる。但し、脳が萎縮していても認知機能に異常のない人もいる。社交ダンス、合唱、俳句・短歌、有酸素運動(早歩き)など、何らかの活動を継続的に行っている人では症状が出ないことがある。

→ 脳の神経細胞が減っていても、活発に頭や身体を使っている人は、認知症の発症予防になっていると考えられている。

最新の話：DHA がアルツハイマー抑制



認知症の中で最も多いアルツハイマー病患者から作製した iPS 細胞(人工多能性幹細胞)を使って、青魚などに多く含まれる「ドコサヘキサエン酸(DHA)」が同病の発症予防に役立つ可能性があることを確認したと、京大 iPS 細胞研究所の井上治久准教授らのチームが発表した。イワシなどの青魚を食事とすることとの関係はこの研究では不明だが、新薬の開発などにつながる成果である。22日付の米科学誌セル・ステムセルに掲載される。アルツハイマー病患者の脳内では、Aβ(アミロイドベータ)と呼ばれるたんぱく質の「ゴミ」が過剰に蓄積することで、「細胞内ストレス」という有害な現象が起きて神経細胞が死滅し、記憶障害などを引き起こすことが知られている。研究チームは、50代~70代の男女の患者計4人の皮膚から iPS 細胞を作製。それを神経細胞に変化させ、Aβが細胞内外に過剰に蓄積した病態を再現した。このうち、細胞内に Aβ が蓄積した2人の細胞に低濃度の DHA を投与した場合と、投与しなかった場合とで、2週間後に死滅した細胞の割合をそれぞれ比較。その結果、DHA 投与の場合、細胞死の割合は15%で、投与しなかった場合は2倍以上の32%だった。

読売新聞 平成 25 年 2 月 22 日
14 時 1 分配信

アルツハイマー病にならないための生活習慣

- 生活習慣病に陥らない食生活を心がけ、糖尿病、高血圧、脂質異常症などを発症しないようにする
 - 毎日30分程度の散歩(あるいはスロージョギング)を行うことにより、脳血流の改善、血圧安定、血中コレステロール値の低下が得られるようにする
- +
- 新しいことに意欲を持って取り組み、脳を活性化させる