
慶應義塾大学神経内科における 認知症診療と研究の現状について

Current clinical and research projects for dementia at Neurology in Keio University

慶應義塾大学医学部神経内科

鈴木則宏* (教授) 伊東大介* (専任講師)

1. はじめに

かつてなく急速に進む高齢化とともに、医療のさまざまな領域で加齢とともに有病率の増加する疾患が注目されている。神経領域では脳卒中、パーキンソン病をはじめ、多くのこのような性格を有する疾患があるが最も注目されているのは「認知症」であろう。大学病院を含む多くの診療機関において認知障害を主訴とする受診患者数は著増している。このような状況に対応すべく、慶應義塾大学神経内科では2006年度より「認知症の包括的研究プロジェクト」を立ち上げ、認知症に特化した外来である「メモリークリニック」を開設しこのような需要に対応するとともに、認知症の基礎研究を平行して進めている。本稿では、その現状について述べたい。

2. 認知症の包括的研究プロジェクト

1) 慶應義塾大学病院認知症専門外来 「メモリークリニック」

メモリークリニックでは認知症の早期診断、初期の治療を主な目的としている。しかし、中等度以上の認知症も診療の対象とし病状の評価、治療法や長期的な対応の指導をする。一人の患者を、専門の異なる2名の医師（神経内科医および精神・神経科医）が各々診察した上で総合的に評価し、個々の患者の病状に応じた外来治療を行うことが特徴である。神経内科部門ではアポE遺伝子多型をはじめとする感受性遺伝子の解析、髄液、血漿βアミロイドなどのバイオマーカーの測定を駆使して、生化学的手法に

より新しい診断法の確立をめざす。精神・神経科部門では詳細な神経心理検査を行うことにより、診断困難な症例の高次機能を評価し、診療精度の向上をめざす。初診は1日3人までの完全予約制で行っている（各診察医としては6人）。本クリニックは診療科として独立しておらず、固有床は持たないため入院治療は原則行わず、合併症の悪化による緊急入院が必要な場合は、対象疾患の診療科に委ねる。図1-4にメモリークリニックにおける診察のステップを示す。

本クリニックの今後の展望については、以下のようにとまとめられる。

- ① MCIに対して、リスクの高いapoEε4キャリアのMCI患者を対象に、塩酸ドネペジルによるAD進展抑制効果のエビデンスの確立を目指す。
- ② 新規の遺伝子リスクの同定を目指す。
- ③ 慶應義塾大学メモリークリニック「メモリークリニックマニュアル」の作成を目指す。

ApoEε4についてはすでにその遺伝子多型について認知症（アルツハイマー型）発症へのリスクのエビデンスが蓄積されており、当クリニックでもε4保因者はNon ADで21.5%、ADで61.5%であった。Non ADで比較的陽性率が高いのはMCI症例が混入しているためと推測している。塩酸ドネペジルのMCIに対するAD発症抑制効果ははまだ議論のあるところであるが、当クリニックのMCIの対する治療方針は図5に示すように、apoEε4のキャリアであることが明らかになった場合には積極的に投与を行っ

* Norihiro Suzuki (Professor and Chairman), Daisuke Ito (Assistant Professor): Department of Neurology School of Medicine, Keio University.

初診者数 600人/1.5年
 平均年齢 72.7 ± 11.6 歳
 MMSE 21.6 ± 6.1/30
 CDR 0.88 ± 0.6
 (平成21年5月8日現在)

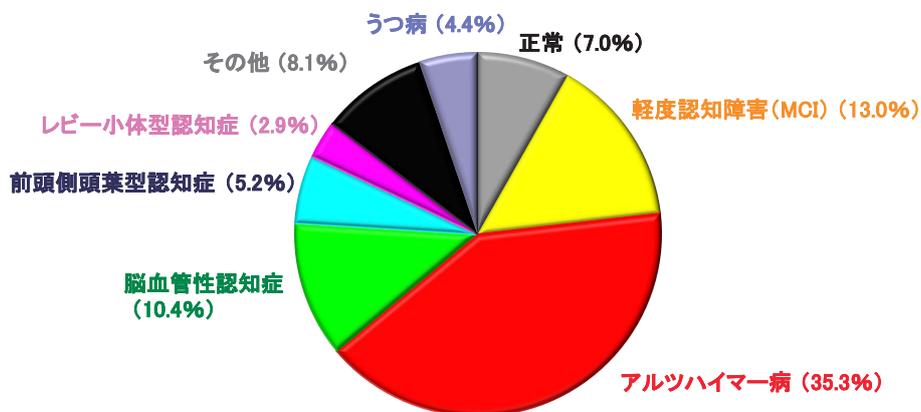


図4 当院メモリークリニックの疾患分類、頻度

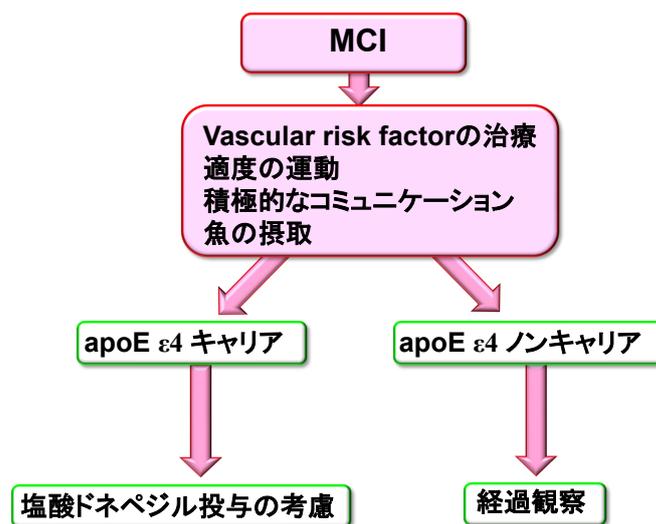


図5 当クリニックの軽度認知障害 (MCI) へのとりくみ

ている。また、最近パーキンソン病発症の危険変異遺伝子であることが明らかになった、Glucocerebrosidase (GBA) についても DLB の発症危険因子である可能性を想定してスクリーニングを計画している。

2) 新規 age-related neurodegenerative disorder 関連分子、TDP-43 蛋白の生化学的解析

FTLD-U および ALS において新たに蓄積が報告された TDP-43 protein は認知症に関連した新規タンパクとして注目されている。われわれは、TDP-43 蛋白の断片に関して生化学的特性を詳細に解析した。マウス脳組織、培養細胞において TDP-43 蛋白は、全

長以外に 35kDa、25kDa の C 末端断片 (CTF) の発現を認めた。caspase-3 欠損細胞を用いた解析では、従来報告されている caspase-3 依存性の CTF (p35f、p25f) 以外に、caspase-3 非依存性の CTF (p35iso、p25iso) が存在することが確認された。欠損変異株、alanine scan により、p35iso、p25iso が開始コドンのシフトにより産生される新規のアイソフォーム (p35iso : aa 85-414、p25iso : aa~170-414) であることを同定し、さらに、p35f、p35iso を培養細胞に発現させることにより、RNA の安定化や代謝に関与する Stress granule が誘導されることが示した。すなわち、TDP-43 蛋白の新規機能として Stress granule を

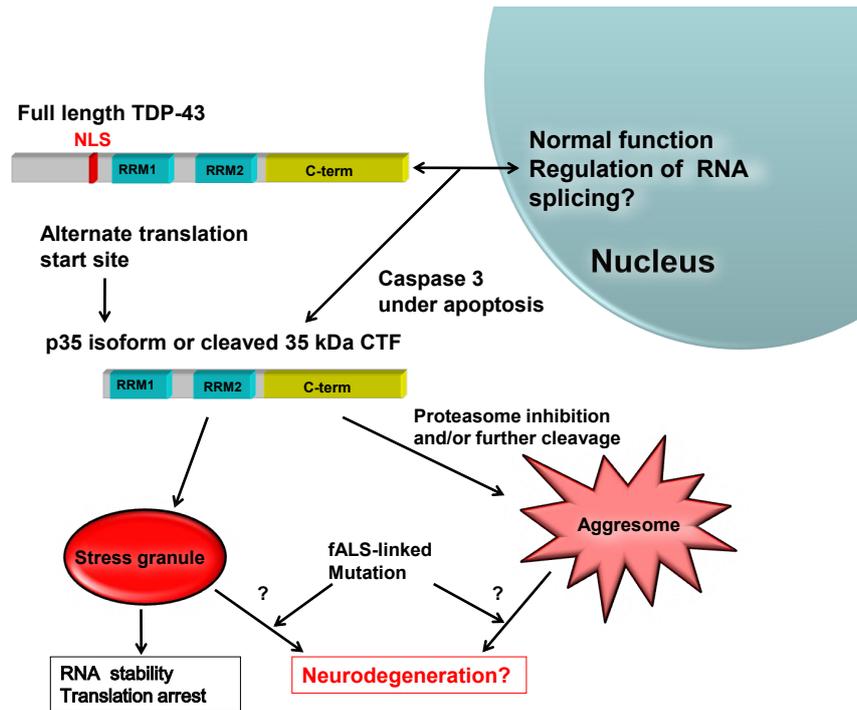


図6 TDP プロテノパチーの病態仮説 (Nishimoto S, et al., J Biochem 2010 (in press))

介し RNA の安定化に関わることが示された。以上より、TDP-43 プロテノパチーの病態に RNA 品質管理機構の異常が関与していることが示唆され、新規治療ターゲットにつながる可能性があると考えられる。図6に TDP プロテノパチーの病態仮説を示す。

3) 神経疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明と臨床応用

孤発性 AD、PD といった神経変性疾患研究の障壁は、侵襲的な脳生検は施行するのが難しく、死後変性に脆弱な神経系の剖検検体からは生化学に適した組織を得ること困難な点であった。しかし、iPS 細胞の樹立法により、その多分化能をより患者体細胞より神経細胞を誘導することが可能となり、これまで検体採取困難だった神経疾患の原因・治療研究において、従来にない観点からの病態の解明、創薬スクリーニング、脳生検に変わる画期的な診断法、再生治療が可能になる、と考えられる。われわれは孤発性パーキンソン病患者由来 iPS 細胞から神経細胞への分化誘導 stromal cell-derived inducing activity

(SDIA 法)により、神経細胞への分化を行い、tyrosine hydroxylase (TH) 陽性神経細胞を確認した。これは、次の段階として DLB の iPS 細胞樹立につながるものと考えられる。

3. おわりに

慶應義塾大学神経内科における認知症診療と研究の現状について述べた。現在、われわれが避けては通れない「認知症」に対する医療はまだまだ確立されたものがない。しかし、これまでに述べたような臨床のエビデンスの確立とそれに付随するさまざまな型の認知症の基礎的研究の一步一步が、その克服につながるものと考えられる。近い将来、認知症診療のゴールデンスタンダードとも呼べるような標準的治療方法が確立され、根治治療への道が開かれることを期待したい。

この論文は、平成 21 年 11 月 14 日 (土) 第 18 回 東北老年期認知症研究会で発表された内容です。