
認知症克服のシナリオを考える

Toward a effective scenario to stop Alzheimer's and dementia

東北大学加齢医学研究所脳科学研究部門老年医学分野／東北大学病院老年科

荒井啓行*

1. はじめに

2013年12月、英国のキャメロン首相は全地球規模での認知症対策（Global action against dementia）を訴えて、G8認知症サミットをロンドンで開催した。先進国のみならず開発途上国においても高齢化を背景に認知症患者の激増がみられ、現在すべての国・地域を合わせて4,400万人の患者がいると推定されている（Lancet 383：2185, 2014（July 28））。日本では団塊の世代がすべて75歳に達する2025年には認知症患者数は675万人に達すると予測されている。2014年11月、G8認知症サミットの後継イベントが東京で開催され、挨拶に立った安倍総理大臣は認知症政策を省庁横断的な国家戦力として強力に推進することを宣言した。日本の高齢化率は2015年には26%を超えると予測され、超高齢社会を背景にとりわけ増加している認知症疾患がアルツハイマー病（Alzheimer's Disease, AD）である。従って、認知症克服の最重要課題はADへどのように向かい合うかということに尽きる。

2. ADの病態解明と先制医療

過去20年間にADなど認知症の病態解明には著しい進歩が見られ、脳内蓄積物質を基本的な出発点として疾患の本質が論じられるようになったことは特記すべきことである。ADにおいては最も大きな流れがアミロイド仮説である。アミロイド仮説は2002年Selkoe & Hardyによって提唱され、上流側にアミロイド、下流側にタウや神経変性が位置するものである¹⁾。つまり、アミロイド前駆体蛋白から切り出

されたアミロイド断片は凝集の過程で神経毒性を獲得しその結果タウ蛋白の異常リン酸化や神経細胞死などすべてのイベントを引き起こすものである。アミロイドやタウの蓄積がコントロールされれば、ADの克服が可能であろうと考えられている。例えば、70歳から物忘れが目立つようになり5年ほどは日常生活が自立していたが、75歳時には問題行動が出現しADとの診断を受けた患者を想定すると、この患者では、アミロイド蛋白の脳への蓄積（老人斑の形成）が始まったのは50歳前後、タウ蛋白のリン酸化（神経原線維変化の形成）とそれに伴う神経細胞死を生じ始めたのが60歳-65歳と予想される。年齢には多少の前後はあるにしても、ADではアミロイド蛋白の蓄積開始から臨床的に記憶力障害など初期症状が出現するまでにおよそ20年ものタイムラグがあり、その間自らの脳にどのような変化が起きているか自覚されることはない²⁾。ゲノム情報やバイオマーカーなどの成果を生かして様々な病気を発症前に診断し、介入治療することにより発症を未然防止ないしは症状を軽減しようとする新しい医療コンセプトが最近、「先制医療」と呼ばれている（井村裕夫、第29回日本医学会総会2015 関西）。

3. 東北大学における分子イメージング研究と個別化医療

このような水面下の変化をバイオマーカーを用いて早期に検出できれば、認知症の発症前診断と予防や先制医療を可能にできると想定される。東北大学加齢医学研究所の老年医学分野とニューロ・イメー

* Hiroyuki Arai : Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University / Department of Geriatric Medicine, Tohoku University Hospital

ジング寄付研究部門では、2000年からAD脳に蓄積するアミロイドやタウを実臨床下で検出するバイオマーカーの開発を進め、世界有数の研究チームに成長した^{3,4)}。特に、PETを用いての分子イメージング開発では、[18F]THK-5351 タウプローブの開発に成功し、[11C]PIBアミロイドイメージングと併用することによってアミロイドとタウの蓄積を同時に追跡することが可能となった。また、近未来におけるアミロイド抗体やタウ凝集阻害薬をもちいた先制医療におけるコンパニオン診断薬になることも期待されている。[18F]THK-5351 タウプローブは東北大学発ベンチャー企業であるクリノ(株)を介して特許権をGEヘルスケア社へライセンスアウトし、社会実装化に向けて研究をすすめているところである。ヒトが長く生きるということは、1人1人の多様性が強調されることでもある。1)アミロイド蓄積の感受性遺伝子であるApoE4遺伝子を有するか；2)アミロイドが蓄積しているか；3)タウが蓄積しているか；4)生活習慣病や脳梗塞などの血管性病変を有していないかなど個人個人の病態に即した個別化予防と個別化医療が重要となる。

文 献

- 1) Hardy, J. and Selkoe, D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297: 353-356. 2002 1.
- 2) Arai H, Okamura N, Furukawa K, Kudo Y. Geriatric Medicine, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and Biomarker Development. *Tohoku J. Exp. Med.* 2010 ; 221:87-95.
- 3) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Maruyama M, Itoh M, Iwata R, Yanai K, Arai H 2-2-Dimethylaminothiazol-5-yl Ethenyl-6-(2-Fluoroethoxy) Benzoxazole: A novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J. Nucl. Med.* 48:553-561, 2007.
- 4) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Hiraoka K, Watanuki S, Shidahara M, Miyake M, Ishikawa Y, Matsuda R, Inami A, Yoshikawa T, Tago T, Funaki Y, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. [18F]THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Mar 20. [Epub ahead of print]

この論文は、平成27年4月25日(土)第20回中・四国老年期認知症研究会で発表された内容です。