

昭和大学公開講座 アルツハイマー病とは？

ここからですね、後半に入っていきます。アルツハイマー病の治療ということになってくるのですが、これは、神経疾患等における薬剤貢献度と治療満足度を示します。縦軸に、いわゆる薬剤の貢献度。横軸に治療満足度を示しています。これは、主に我々脳神経内科が扱う疾患を示しておりますが、少し見にくくて申し訳ありませんが、いわゆる脳梗塞とか、てんかんとか、パーキンソン病とか、髄膜炎とか、こういったところは非常に満足度も貢献度も高い位置にありますね。ところが、今回のトピックになっているアルツハイマー病とか、レビー小体型認知症とかというのは、まだまだ十分な満足度貢献度が得られていないと考えられています。

ところが最近、病態が明らかになってきて、少しずつこういう流れになっています。これは、昨年改定された認知症疾患治療ガイドライン 2017 から持ってきたものですが、我が国で承認されているのは、現在 4 剤あります。1999 年に承認されたドネペジルと 2011 年に承認されたガランタミンとリバスチグミンという、いわゆるコリンエステラーゼ阻害薬。これは何かというと、アセチルコリンという物質が我々みんなにあるのですが、脳を元気づける源の物質なので。これを生理的に分解する酵素を阻害してあげるといのが、このお薬なので。つまり、それを阻害することによってコリンを増やして脳を活性化させようというのが、この 3 剤です。それとは別に、このメマンチンというお薬がありまして、これは何かというと、いわゆる神経伝達機能を改善させる。神経の機能効率をあげるといのがこのお薬です。なので、この 3 剤は併用できないので、どれか 1 つですが、メマンチンに関してはこの 3 剤と併用できるのです。その他として、周辺症状には、抗精神病薬とか、こういったものを用いますが、残念ながらまだ保険適応はおりていないのが現状です。

先ほど言いましたお薬ですね、ドネペジルとガランタミンとリバスチグミン。これはいわゆるコリンエステラーゼ、コリン分解酵素を阻害する。プラス、メマンチン、これはグルタミン酸受容体拮抗薬で神経伝達機能改善薬です。この 3 剤の違いは、ドネペジルは軽度から高度に使える 1 日 1 回。ガランタミンは軽度及び中等度で、経口薬ですね。これは 1 日 2 回です。一方、リバスチグミンに関しては、パッチ剤なので 1 日 1 回です。メマンチンに関しては、1 日 1 回で、この 3 剤とは併用が可能ということになっております。

こういったお薬は、いずれもグレード 1A ということで、すごくエビデンスを伴っているもので、加えないよりは明らかに認知機能の低下が、緩やかにできると考えられております。

さらにはですね、同じコリンエステラーゼ阻害薬でも、ドネペジルとリバスチグミンとガランタミンは、化学的な構造式がこれだけ違うのです。すなわち、我々認知症専門医に求められているのは、ドネペジルが効かないからといって、すぐメマンチンに切り替えたり、あるいは、メマンチンを加えるという考え方ではなくて、それも 1 つの方法として

もちろん我々は念頭に置きますが、ドネペジルが効かなくてもリバスチグミンが効くケース。あるいは、ガランタミンが効くケースというのもあるので、例えば、ドネペジルだと比較的元気がない人には比較的効きやすいといわれているし、ガランタミンといったお薬は、周辺症状、興奮症状が強い人には効きやすいというのもいわれているので、いわゆるコリンエステラーゼ阻害薬同士でもですね、スイッチング。あるいは、メマンチンにどうやって切り替えたり、加えていくかということが我々認知症専門医の腕の見せ所ということになります。

繰り返しになりますが、ドネペジルは軽度から高度。ガランタミンは軽度、中等度で、リバスチグミンは軽度、中等度。メマンチンに関しましては、中等度から高度に適応となっています。それで、先ほど言いましたが、同じコリンエステラーゼ阻害薬同士でも、幾分特徴が少しずつわかってきて、ドネペジルに関しましては、元気がない、抑うつ、不安症状によく効くのではないかと。ガランタミンに関しましては、抑制がきかない方、異常行動、攻撃性のある方に効くのではないかと。メマンチンに関しましては精神的に不安定になっていたり、あるいは攻撃性があったり、幻覚妄想が出ている人にはメマンチンが効くのではないかといわれております。リバスチグミン、パッチ剤に関しましては、ワンステップ 9mg から 18mg にあげていく方法と、4.5、9、13.5、18.0 と、4 段階で、いわゆる体重の少ない方、消化器症状の弱い方、高齢者の方は 3 ステップ漸増、1 ステップ漸増の 2 つがありますが、リバスチグミンパッチ剤に関しましては、元気がないか不安脱抑制、あるいは食欲がない人、夜間に異常行動がある人等に効果がより望めるのではないかとということになっております。

すなわち、アルツハイマー病のポイントとしては、最新の診断基準に基づいた早期診断早期介入。それぞれの患者さんに適した治療薬の選択および治療薬の切り替えと、どのような患者さんにどのような治療を選択すればよいかは、患者ひとりひとりの臨床症状を細かく見て使い分けるようにしております。

現在のコリンエステラーゼ阻害薬 3 剤、あるいはメマンチンというのは、症状を緩やかにできてグレード 1A なので、進行を遅らせることはできると言われておりますが、やはりこの（グラフの）傾きが同じなんです。理想的にはこの段階（根本治療）に近づきたいというのが我々の願いではあります。

すなわち、どうしたらこういう根本治療疾患修飾に持っていけるかと、すなわち、根本治療疾患修飾を考えるに至っては、アルツハイマー病という病態を考えなければいけない。これがアルツハイマー病患者さんの脳、こちらが正常対照です。先ほどの頭部 MRI で見た通りですね。正常対照の脳に比べて、アルツハイマー病の患者さんは、側脳室が開いてきて、海馬がまんまるとあるのが、ぺちゃんこになってきてこれだけ間隔、隙間が開いてきます。

これをさらに顕微鏡でミクロで見ると、こういうことがわかってきた。すなわち、神経細胞の外に、染みのようなものが出てきた。これこそが老人斑と言われているアミ

ロイド β 蛋白が溜まってきたものです。もうひとつの主役をなしているタウ蛋白ですね、タウ蛋白が神経細胞の中に溜まってきた変化、これを神経原線維変化という。このアミロイドが溜まった老人斑とタウが溜まった神経原線維変化、この2つが主役をなして、神経細胞が死んでしまって、認知症がきます。この3つがアルツハイマー病の主要な病理的な特徴とされています。

老人斑ですね。これは、電子顕微鏡のアミロイドが溜まった老人斑で、コンゴレッドにするとこのようにアミロイドなのでピンク色に染まっています。この主要構成成分はアミロイド β 蛋白というアミロイドです。

もう1つは、神経細胞の中に溜まってくる神経原線維変化というもので、電子顕微鏡で見ると、こういう線維状の構造をしているのです。この主要構成成分はタウ蛋白。すなわちアミロイド β 蛋白とタウ蛋白がアルツハイマー病の病態を司っています。

すなわち、アミロイド β が溜まってきて、老人斑ができます。タウが溜まってきて、神経原線維変化が起こり、それによって神経細胞、あるいは神経細胞をつなぐネットワークであるシナプスが障害されて、神経細胞が死に陥られます。

アルツハイマー病の病態を説明していくと、このAPPという難しい言葉で書いてあるのですがアミロイド・プレカーサー・プロテイン。アミロイド前駆体蛋白です。この蛋白からアミロイド β 蛋白が、先ほど言いました1量体、モノマーで産生される。それで、我々の脳のまわりや、髄液のまわりをぐるぐる回っているのです。先ほど言いましたが、1個の段階では何も悪さはしないのです。ところが、これが2個以上集まって凝集してきてオリゴマー。あるいは、数百以上集まってきて、がちがちの線維ができます。これがトリガーになって、タウが凝集してきて神経原線維変化。それで、神経細胞同士をつなぐネットワークであるシナプスが障害されて、神経細胞死が起こります。そういう病理学的バックグラウンドをもとに、正常認知機能から前段階であるMCI（軽度認知障害）、認知症となってくると考えられております。すなわち、この病態を考えると1番最初に起こってくるのが、先ほどの繰り返しになりますが、アミロイドが産生されて、凝集してくる過程が最も先に起こってきます。すなわち、ここの過程をどう制御しようかというのが、我々の根本治療薬、疾患修飾薬開発の流れになっております。

すなわち、アミロイドが溜まって、タウが溜まって、神経細胞死で認知症がくるのだから、最も先に溜まっているアミロイド β 蛋白の蓄積を抑えれば根本治療につながるのではないかという流れになってきました。

そこで、アミロイドの過程、アミロイド病態から考えて、疾患修飾薬、根本治療薬の開発のターゲットは、3つあるのです。すなわち、前駆体蛋白から、 $A\beta$ （アミロイド β 蛋白）が1量体として産生されるので、この産生に関わる酵素、すなわちセクレターゼという2つの酵素を阻害、あるいは修飾してあげれば、 $A\beta$ （アミロイド β 蛋白）が産生されないのだから、この酵素を阻害してやるというのが1つ目の根本治療薬のターゲットです。これに関しましては、特にこの β セクレターゼ阻害薬に関しましては、現在第3相試験ま

できて、この第3相をクリアすれば、我々のもとにおりてくる段階にきています。もう1つ、2番目のターゲットは、 $A\beta$ （アミロイド β 蛋白）を、元々我々には分解する酵素が生来備わっているのです。例えば、ネプリライシン。あるいは、インスリンは糖尿病で聞いたことがあるかもしれませんが、インスリン分解酵素というのは、インスリンを分解するだけではなくて、このアミロイド β 蛋白も分解する作用を持っているのです。すなわち、このネプリライシンとかインスリン分解酵素とか、こういう作用を強めてあげるお薬をだしてあげれば、 $A\beta$ （アミロイド β 蛋白）がどんどん分解されていくわけだから、 $A\beta$ （アミロイド β 蛋白）が溜まらないだろうというのが2つ目のターゲットです。そして、最後のターゲットは、 $A\beta$ （アミロイド β 蛋白）は単量体、1個の段階、モノマーの段階では悪さをしないだろう。ところが、これが2個以上に集まってくると悪さをするのだから、この固まる部分、凝集を阻害すれば、神経毒性を及ぼさないのだから、凝集を制御しようというのが3つ目のターゲットです。私はこの3つ目のターゲットに絞って特に研究を進めてきた。

どういふふうに進めてきたかという、このチオフラビン T という方法を使って研究を進めました。これは化学構造式です。これはどういふ色素かという、アミロイド β 蛋白が1個の段階では、445nm（ナノメートル）の光を発しても何も変化は起こらないのです。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、445nmの光を当てると、490nmの光を発します。すなわちこの490nmの光の度合いを捉えることによって、アミロイド線維の出来具合がわかるというモデルをつくりました。

このように、試験管内にアミロイド β 蛋白を入れて、37°Cで中性pHで温めてあげると、このように線維状の構造ができてくると、これをチオフラビン T と混ぜて、445nmの光を当てて、490nm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みようというのが、我々の実験の出発点です。

そのような実験系を経てできたのが、これなんです、線維。これこそが老人斑、アミロイド斑の正体で、アミロイド β 蛋白が多数集まって凝集してできたがちがちの成熟線維になります。

これを超音波破碎すると、このようになります。超音波破碎されたアミロイド線維のシートを、アミロイド β 蛋白の1量体、1個、モノマーと試験管内で混ぜて、もう1度37°Cの中性pHで温めてあげるとこのように伸びてきます。

こういった試験管内モデルを用いて我々は様々な実験をしました。今日はその一端を紹介しますが、例えばこういったワインに関する疫学的報告。ワインをよく飲む人はアルツハイマー病をはじめとする認知症にかかりにくい。（アルツハイマー病の相対危険度を）グラス3、4杯で1/4程度に、グラス1、2杯で1/2程度に減少させるという疫学的報告にも着目して、ポリフェノールにキーがあるのではないかと考えて、私は2003年、2004年に、こういうポリフェノールが、白い（グラフ）線ですね、何も加えないとチオフラビン T がどんどん上がってきます。ポリフェノールを加えますと、黄色（いグラフ線）、濃度依存性

に線維ができてきません。実際何も加えないとスタートポイントから、老人斑と考えられる伸びた線維ができてきますが、ポリフェノールを加えますと、蛍光色素もあがってきませんし、実際に線維もできてきません。

あるいは、すでにできあがった老人斑としてのがちがちの線維にポリフェノールを加えていくと、何も加えないと何も蛍光値は変わりませんが、黄色（のグラフ線）、ミリセチンを加えますと、だんだん蛍光色素が減ってきます。実際に電子顕微鏡でもこのように、がちがちの線維が、だんだんポキポキ切断されてきて、やがてぐちゃぐちゃの構造をとることがわかりました。

じゃあ、これで治療法が見つかったじゃないかとみなさん思われるかもしれませんが、そうは単純にいかなくて、世界もここをターゲットにして今研究を進めてきました。すなわち最終段階である線維であろう老人斑、アミロイド斑をターゲットにして2000年代前半までは研究が進められてきました。ところが、アミロイドワクチンが失敗に終わったのですね。アミロイドワクチンが失敗に終わって、実際に剖検でみたイギリスでの研究結果がでているのですね。これは何を言いたいかというと、アミロイドワクチンは、最初アミロイドをターゲットにして、線維、老人斑をターゲットの1つにしていました。すなわち、ワクチンをしていない非免疫群では、いっぱいプラーク、老人斑がありますね。ワクチンをやって、プラークがこれだけ、老人斑が減っているケースがあって、実際 MMSE が16点なので、よくなったケースはありました。ところが、その一方で、ケース3とケース4を見てください。これ、MMSEの先ほどの検査が0点です。ところがケース4に関してはワクチンをしていない群と同じくらい最終段階の線維である老人斑がいっぱいありますよね。ところが、このケース3は劇的に老人斑、アミロイド斑を減らしているのですね。両例とも MMSE が0点です。なんでだろうかとなって、世界は再考を迫られました。

そこで、世界は今まで揃ったツールをもとに、どのように認知機能が、あるいはアミロイドの沈着が進行していくかということを考えられるようになりました。これは、アミロイド PET を実際に見ております。発症20年以上前からアミロイドが溜まってくると言いましたね。これは、マイナスカウント、まだ発症前ですが、だんだん、前とか横とか後ろにアミロイドが溜まってきています。だんだん0の発症が近づいてきます。少しずつ、アミロイドがさらに沈着してきております。そろそろ0になります。ここで0、発症しました。ここで気づくと思いますが、あれだけぐっと強まってきたアミロイド沈着が、発症した瞬間にほぼ止まっていることがわかりました。

つまり、ここが発症ポイントだとすると、アミロイドの沈着はオレンジ（色のグラフ線）ですね、PETでのアミロイド沈着、ぐっと上がってくるのだけど、発症すると止まってしまうのですね。それと同様に髄液のアミロイドβ蛋白もだんだん凝集して消費されていくにつれ下がってくるのだけど、やはり発症すると下がりが止まります。その一方で、もう1つの主役をなしている緑（色のグラフ線）の、髄液中のタウの蛋白は、発症とともに上がってきて、さらに発症後も上がってきます。黒（色のグラフ線）の臨床症状の進行も、緑

(色のグラフ線)のタウの上昇と一緒に上がってきます。青(色のグラフ線)の海馬の萎縮、あるいは紫(色のグラフ線)のPETでの糖の代謝の低下も、発症後もだんだん落ちてくることわかりました。すなわちアミロイドの沈着だけは発症したらほぼ止まっています。そこで、アミロイド仮説に否定的な意見が出てきました。

さらに、放医研の先生がニューロンに面白いペーパーを出していて、アミロイドPETとタウのPETをやってみて、認知機能を、健常高齢者、アルツハイマー病の軽度から高度の患者さんを追ってきました。するとアミロイドPETは、だんだん沈着してくるけど、軽症の段階でほぼ平行になります。一方タウに関しては、認知機能の低下ともに応じてだんだん広がっていきます。すなわち臨床症状の説明をできるのは、タウなのかというふうになってきました。

アミロイド支持者は、どういう考えかという、今まで私たちは、2000年前半までは、アミロイドが1量体から、老人斑としてのがちがちの成熟した線維をターゲットの1つにしていますが、ここをターゲットにしても根本治療にはつながらないかもしれません。すなわち、その前の段階、まだ2個か、3個の段階のオリゴマーか、がちがちの線維になる前、まだ20個くらいの段階のプロトフィブリル、こういった段階の早期あるいは中間の凝集段階をターゲットに、あるいは、この段階の毒性のメカニズムを明らかにしないと根本治療薬につながらないのではないかという流れになってきました。

そういった中で、この早期凝集体、オリゴマー仮説ということになりますが、遡ること1997年、約20年前、私の留学先のボスの先生がハーバードにおられたときに、アミロイドの凝集過程において、がちがちの線維でもないものを取り出すことに成功したのです。すなわち、粒々状の1量体でも、先ほど言いましたがちがちの線維でもない、ビーズ状あるいは、ミズズ状の構造体を見つけることができた。彼は、それをアミロイド β 蛋白が凝集していく過程の中間段階として、プロトフィブリルと名付けたのが、現在のオリゴマー仮説の先駆けになるのですね。

その後、詳しい実験系は話ませんが、アメリカの先生が、原子間力顕微鏡(画像)ですが、こういった球状の構造体を取り出してきて、10個くらいのアミロイドの凝集体が、すでに我々の学習記憶を阻害するというのを証明しました。

さらに、ハーバードの先生が、面白いことをやっていて、わずか2個の段階、2量体なので我々ダイマーといいます、2量体、2個の段階で、すでに学習記憶障害を引き起こすということを動物レベルで証明しました。

私も、そこで2000年代前半は、最終段階の老人斑のがちがちの線維を対象にしていますが、これでは根本治療につながらないということで、渡米しまして、ワイン関連ポリフェノールを、がちがちの線維の前の段階のプロトフィブリルの系に加えると、明らかに抑制するというのを報告させていただきました。

さらに、2個か3個が重要だと報告もありますので、これはアミロイドが1個、これはアミロイドが2, 3, 4個ですね。こちらは2, 3, 4, 5, 6個、こういうまだ10個以下のオリ

ゴマーができてくる実験系というものを開発して、ここに低濃度、高濃度でグレープシード、ブドウの種から抽出したポリフェノールを加えると、このようにオリゴマーのバンドを薄くして、オリゴマーの形成を抑制できるということを報告しました。

さらに、詳しい実験系は話しません、こういったポリフェノールがアミロイド β の細胞毒性も軽減するということを報告しました。

さらに、私が金沢大学にいたとき、3、4年かかった実験ですが、アミロイドが溜まってくるマウスを購入しまして、約1年間、普通の餌を食べさせた群と、ポリフェノールを混ぜた餌を食べさせた群、その後どうなるかをみたところ、コントロール群に比べると、ぶどうのポリフェノールを混ぜた群が、明らかにアミロイド沈着、海馬を見ていますが明らかに抑えられました。実際、オリゴマーの量もですね、バンドが薄くなっていますね、抑えられるということを報告しました。

ニューヨークのグループとも組んで、別のポリフェノール、グレープシード（ブドウの種）抽出ポリフェノールですが、このポリフェノールを混ぜたら、オリゴマーが、コントロール群の白（の棒グラフ）に比べると、黒ボックス（棒グラフ）のグレープシード群とでは、明らかに抑えられています。

これは実際にマウスの海馬を見ていますが、コントロール群ではアミロイド沈着が見られますが、グレープシードポリフェノール群では、黄緑に光っているポリフェノールで明らかに抑えられているということで、日本とアメリカの両方で動物レベルでの報告をさせていただきました。

さらに、これはちょっと難しいので何を言いたいかというと、赤で示したアミロイドの部分に実際にポリフェノールが結合しているということを報告しました。すなわち、赤の部分に、ポリフェノールが結合することによって、1個の段階に留めることによって、さらに進んだ2個以上の段階のオリゴマーや、プロトフィブリル、あるいはがちがちの老人斑としての成熟線維、こういう凝集過程を制御できるのではないかと考えております。

実際、私が昭和大学に戻ってくる前に、こういったロスマリン酸をはじめとするポリフェノールは、実際、血液、肝臓、腎臓には悪さをしない、有害事象は無いので、これは実際に、人間に効果が望めるのではないかと金沢大学の先生と報告しました。みなさんご存知の通り、2000年代後半に様々なお薬が期待されたのですが、実際アミロイドの産生、セクレターゼを抑制する、産生抑制薬、アミロイド凝集阻害薬、アミロイドワクチン、いろいろ期待されて、第3相までいったものもありますがいずれもうまくいきませんでした。

これは何故うまくいかなかったかということ、やはり実験での試験管の動物の細胞とは違いますよね、人間は。あるいは、様々な段階の患者さんを対象にし過ぎた。あるいは、時期が遅いのではないかと、すなわちがちがちの線維になってしまったら効かない、早期の凝集段階が悪さをしているのだから、発症前から介入していかないと疾患症状、根本治療につながらないのではないかと世界は考えるようになってきました。

すなわち、こういった段階を対象にしてはだめだ。もっと早い段階で見つけて疾患

修飾に持っていけないといけないという流れになってきました。

そういった中で、これはまだ未承認ではありますが、モノクローナル抗体、いわゆるワクチンですね。ワクチンが、早期のアルツハイマー病患者さんで、これはオレンジ（色のグラフ線）がプラセボ群ですが、プラセボ群に比べると認知機能の臨床症状の進行を優位に青（色のグラフ線）が抑制していますね。これは MMSE を見ているのですが、プラセボ群がぐっと悪くなっていきますけど、実薬群では明らかに抑えられている。実際のアミロイド PET ですが、プラセボ群では 1 年たっても変わりません。ところが実薬群では、これだけ劇的にアミロイド PET を軽減させることがわかりました。

さらに、私たちの研究を紹介させていただきますが、我々、もの忘れ外来の患者さんを対象にしまして、MRI の解析をやっていて、認知機能が側頭葉内側の皮質複雑性、すなわち、脳の折りたたみ構造というものがあって、脳の複雑性、すなわち脳の折りたたみが、こういったところに増してくると認知機能が改善するというのを昨年報告しました。

さらにはですね、ビタミン B12 が高い人は、こういう折りたたみが、さらに複雑になって、折りたたみ構造が増すことがわかり、認知機能が改善するかもしれません。すなわち、ビタミン B12 も、1 つ認知機能改善のヒントになるのではないかという報告を今年札幌でしております。

では、ビタミンで他にどういう報告があるかという、色々な報告があります。葉酸プラス、あるいは加えないで、他のビタミン B 群、B6、B2、B12 投与による認知機能低下を妨げられるか、という色々な報告があります。これを全部総合した報告では、残念ながら治療開始後 3 年以内に他のビタミン B 群の有無にかかわらず、葉酸が認知機能に影響を与えないという結論も出ています。

その一方で、あるグループは、ビタミン B6 20mg、ビタミン B12 0.5mg、葉酸 0.8mg を同時に投与することによって、軽症なアルツハイマー病患者さんの脳の萎縮が遅くなり、特に、アルツハイマー病で重要な海馬を中心とした脳の萎縮を、ビタミン B 群のこういった組み合わせで予防できるという報告もあります。

では、ビタミン B6 とは何でしょうか。レバー、まぐろ、かつお、こういったものがビタミン B6 ですね。

ビタミン B12 は何でしょうか。貝類、あさり、しじみ、レバー、海苔です。

葉酸は、レバー、うなぎ、緑黄色野菜、こういったものになります。

すなわち、レバニラ炒め。には、ビタミン B1、葉酸を多く含む。ただし、妊婦さんはビタミンの摂り過ぎに注意。糖尿病、高脂血症、高血圧とかカロリー制限が必要な方にはビタミン剤、内服も意味があるかもしれません。

あと、最近睡眠も言われていますね。睡眠時間、やはりアルツハイマー病の方の睡眠の特徴といえば、睡眠効率が悪くて中途覚醒が増加していることもあります。すなわち、こういう睡眠障害というのは、アミロイド β 蛋白の排泄を障害したり、タウ蛋白を上昇させる。あるいはシナプス、神経細胞ネットワークを障害させたりして認知症を引き起こして

いるのではないかとされるようになってきました。

これは、マウスの実験ですが、実際、覚醒時より、寝ている方が脳脊髄液の流れがいいという報告があります。そのために覚醒時より寝ている方が、アミロイドβ蛋白が減るのです。言い換えると、これは、縦軸にアミロイドβ蛋白の濃度が書いてあって、1時間当たりの覚醒時間が下に書いてありますが、やはり起きているとアミロイドβ蛋白が高いです。寝るとアミロイドβ蛋白が下がります。すなわち、寝ないとアミロイドβ蛋白が排泄されていきません。外へ出ていかないから溜まってしまいます。やはり寝ないと、アミロイドβ蛋白の代謝が阻害されて、あるいは、体内時計のリズムも悪くなってきて、認知症につながるのではないかとされるようになってきています。

さらに、最近興味深いことに、平均年齢76歳の方を対象にした研究から、睡眠時間が短かったり質が低かったりすると、実際アミロイドPETで、アミロイドの沈着がだんだん亢進していくということもわかっています。

あと、高血圧とか、糖尿病とか、たばこも、アミロイドとかタウとか、脳の萎縮を早めることにつながる可能性があることが予想されておりますので重要です。

こういったことで生活を楽しむということですね。

最後ですね、私、金沢大学にいました関係で、金沢大学の先生と、高速原子間力顕微鏡というものを使って、アミロイドの凝集過程を捉えることに成功しました。

これが、アミロイドβ42蛋白ですね。ご覧の通り動画でアミロイドがだんだん溜まって線維ができていく、というものを捉えることに成功しました。

実際、波を打ったようなタイプもあれば、フラットに平坦に伸びていくタイプもあります。さらには、スパイラルであって、フラットにきてまたスパイラルと、様々な構造を有する線維ができてくることがわかったのです。

実際、アメリカの研究グループが、臨床症状が違うアルツハイマー病の脳をみると、溜まっている線維形態が違うということを報告しております。なので、我々の実験結果と合わせると、アルツハイマー病患者で症状が違うのは、溜まっている線維の形態が違うことが、1つのキーになっている可能性があるのではないかと考えております。

この、高速原子間力顕微鏡の系に、ポリフェノールを加えてみました。これはアミロイドβ42蛋白ですが、ポリフェノールを投与して見ております。これはだいたい1時間くらいみっていますが、少しずつは線維ができていきますけど、1時間待つてこの程度です。ところが、ここで1回ポリフェノールを取り除きます。そうすると、ポリフェノールが、今まで抑制していたのが嘘かと思うくらいにアミロイドの凝集が始まって線維ができてきます。すなわち、ポリフェノールはアミロイド凝集を抑制しますが、これは可逆的だということがこの研究でわかりました。

最後、結語です。アルツハイマー病の診断と治療について概説させていただきました。アルツハイマー病においては、早期凝集段階であるオリゴマーが重要な治療ターゲットになりうるかと考えております。ポリフェノールを始めとする低分子化合物は、Aβ（アミロイ

ドβ蛋白)の早期凝集段階を抑制しますので、根治的治療薬の開発につながる可能性があるのではないかと考えております。謝辞は以下の通りです。ご清聴ありがとうございました。