

特集

SPECIAL ARTICLE

# アルツハイマー病の 免疫学的治療戦略



木村 宏 教授  
(分子神経科学研究センター)

最近のアルツハイマー型痴呆の研究の進展には目をみはるものがあるが、病因は依然として不明であり、推測の域を出ないのが実状である。滋賀医科大学分子神経科学研究センターでは、アルツハイマー病の脳における活発な免疫・炎症反応の出現を見いだし解析を加えてきた。その過程で、本来生体防御機構として機能する免疫・炎症反応は、アルツハイマー病の脳では神経細胞死の実行犯としてふるまう、別の顔をもつことが浮かびあがってきた。病因が不明であるといっても、アルツハイマー病の脳には明らかな異

## はじめに

常が認められる。その最も根幹的な脳病理は大脳皮質や海馬に生じる脳萎縮である。脳萎縮の主な原因は神経細胞の死滅であるが、その神経細胞死の原因についてはまだ明らかにされていない。

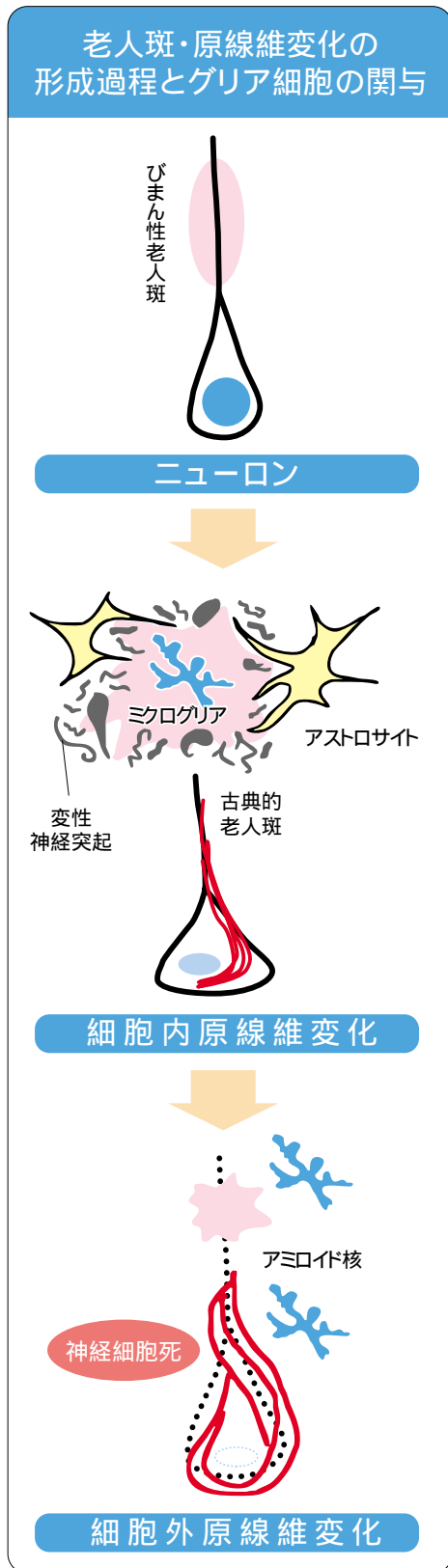
萎縮した脳領域にはしばしば老人斑と神経原線維変化が認められる。この2つの指標は正常加齢の脳でも見いだされるが、痴呆脳では圧倒的にその出現頻度が高い。免疫異常は老人斑や神経原線維変化と密接に関連して生じることから、アルツハイマー病の病因と深くかかわるものと考えられる。

## 脳に生じる免疫・炎症反応

これまで正常な脳には免疫防御機構がないとされてきたが、アルツハイマー病の基礎研究では、ゆるやかに進行する免疫反応が脳内で生じて

いることが発見された。アルツハイマー病の脳では活性化したグリア細胞が免疫反応を介して、神経細胞死を引き起こしている可能性がある。

図2) 正常であった神経細胞(ニューロン)が異常化した(狂った)グリアによって攻撃を受け、死に至る過程を示した模式図



したがって、この免疫反応を抑えることができればアルツハイマー病の基礎病理である神経細胞死を阻止できる可能性を秘めており、根治的な治療法にもつながるため、たいへん重要な発見であるといえる。

免疫組織化学という鋭敏な染色方法で吟味してみると、アルツハイマー病や脳出血、脳硬塞などの脳変性疾患の場合には、激しい免疫・炎症反応が起こっていることが明らかになった。

アルツハイマー病の場合、その免疫反応を起こしている主役の細胞は、脳の掃除屋と呼ばれるミクログリアである。死んだ細胞などを処理するミクログリアは、正常な脳にも存在しているが、脳に炎症や腫瘍あるいは退行性変性が生じると、その病変部にミクログリアが増殖するこ

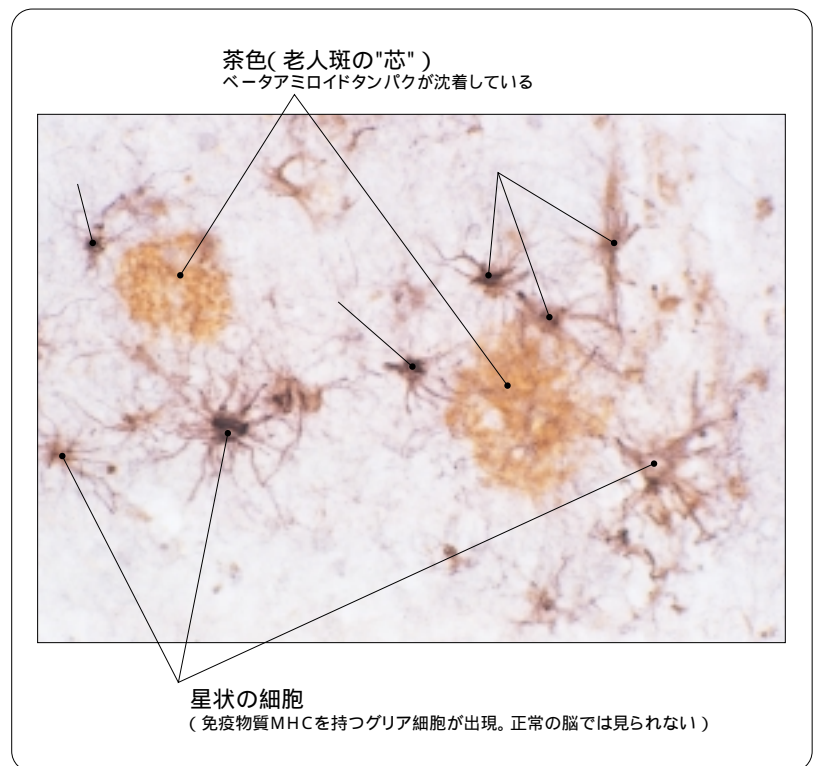
とが古くから知られていた。

免疫系のマーカーを使って調べると、老人斑や神経原線維変化の中やその周辺に集まったミクログリアに、細胞破壊にかかわるさまざまな活性物質が発現していることがわかった。

たとえば正常脳では検出されない主要組織適合(MHC)抗原や古典的回路に属する補体タンパクのすべてが、アルツハイマー病の脳で出現することが証明されている。(図1)

さらに、活性化ミクログリアは酸素フリーラジカル、一酸化窒素やそのほかの細胞毒、炎症性サイトカインであるインターロイキン1および6、腫瘍壊死因子などを産生する。これらの免疫関連物質が神経細胞の障害や細胞死を引き起こしているという仮説が提唱されている。(図2)

図1) アルツハイマー病の大脳皮質で見られる脳の変性部位に、神経細胞を攻撃死滅させる免疫物質を持つグリア細胞がとり囲んで攻撃している。



## ミクログリアを中心とする 免疫発現と神経細胞死の機構

ミクログリアによる免疫発現と神経細胞死の機構について、末梢のマクロファージ（貪食細胞）の働きを参考に推定することができる。

ミクログリアは、主要組織適合抗原（クラス およびクラス 抗原）を産生し、自らの細胞表面に抗原とともに並べて、T細胞にこの抗原が攻撃目標であるという自印を提示することにより、T細胞を活性化する。同時にミクログリアは直接の攻撃部隊となる補体タンパク（C3bやC4b）を作って放出し、老人斑や神経原線維変化を攻撃する。ミクログリアは細胞の表面にC3bやC4bに対する補体レセプターを持っており、補体の沈着した老人斑や神経原線維を貪食の標的として認識し、その周囲に集まってくる。

この段階で何らかの活性化因子が作用するとC5b、C6b、C7b、C8b、C9bの集合した最終的な膜攻撃複合体（MAC）が完成し、周辺の神経細胞の細胞膜を破壊する。ミクログリアが作る種々の細胞毒や活性化Tリンパ球もその破壊を応援する。こうして神経細胞の破

壊が起こると、さらにそれが刺激になって免疫炎症反応が持続的に強まり、ついには広範囲におよぶ神経壊死をきたすというストーリーが考えられる。

「何らかの活性化因子」についてはまだ確証はないが、老人斑の中に沈着している アミロイドペプチド（BAP）やアミロイドPが、補体系を活性化するのではないかと考えられている。

脳に免疫系が発現するという思いもかけない事実が明らかになるまでは、アルツハイマー病のグリオシスは不明の原因で脱落した神経細胞の残骸を片付ける目的で生じるものと見なされてきた。この従来の説に、補体を中心とする免疫系が機能するという新しいメカニズムを織りまぜて考えても不思議ではない。

いったん免疫系のクリーンアップ（神経細胞への攻撃）作戦が始まれば、神経脱落が連鎖的かつ急速に進行することになり、結果的には免疫系の過剰攻撃ということにつながる。

したがって、この現象は多くの意

味において自己免疫疾患ときわめて似ている、あるいは自己免疫疾患そのものであるともいえる。この考え方が正しければ、免疫機構の発動を抑止することによって、アルツハイ

## リウマチと痴呆症の疫学調査

抗炎症薬の長期使用がアルツハイマー型痴呆の発生率を減少させるとする、疫学調査のデータが各国から報告されている。さらにこの結果をふまえ、アルツハイマー病における抗炎症薬の臨床治験が開始されており、痴呆の進行阻止に有効であると世界的合意が形成されつつある。

慢性関節リウマチは自己免疫疾患の中でもポピュラーなものであるが、他の慢性炎症疾患と同様に、抗炎症薬の長期投与を受けている高齢の患者が多数存在する。この点に着目して、老年痴呆の発症を調べた疫学調査が北米で実施された。調査では、まず、アルツハイマー病と病理

診断された169例のうち、生前に慢性関節リウマチの既往が認められたのは2例のみであった。次に、リウマチ外来において64歳以上の932例を調べたところ、アルツハイマ

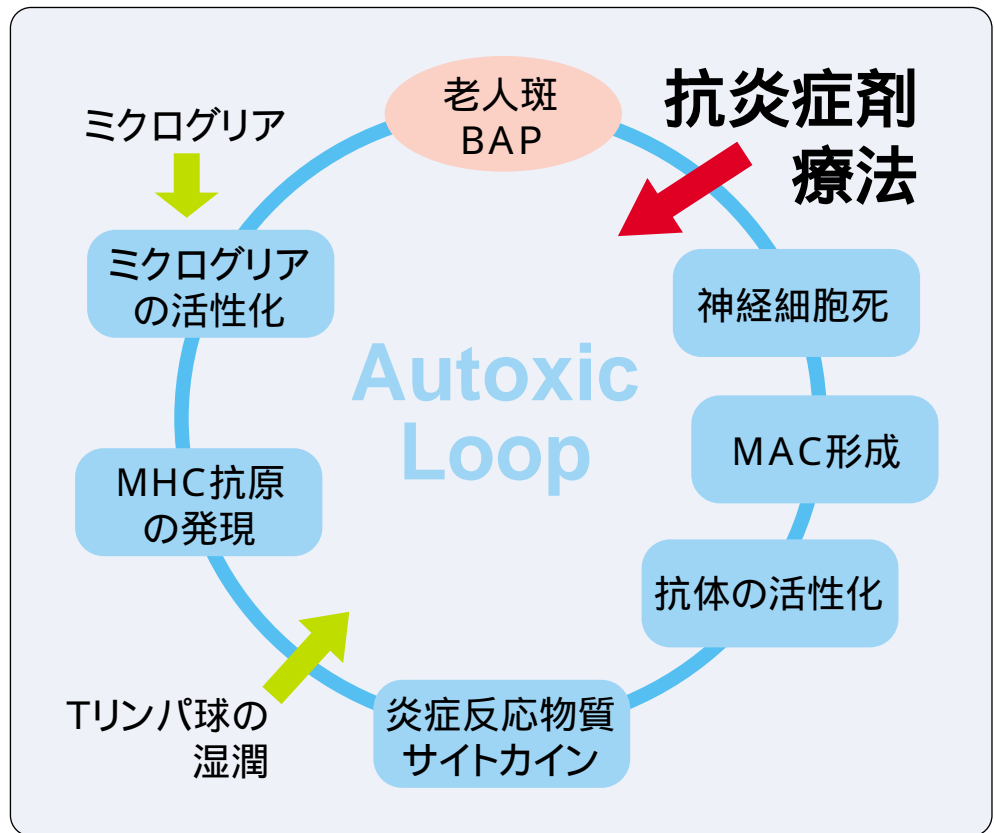
マー病の基幹病理である進行性の神経細胞死にストップをかけ、痴呆の予防や治療戦略を立てることが可能になるはずだ。（図3）

1病と診断された患者はわずか4例（0.4%）だった。一方、アルツハイマー外来に受診した痴呆患者409名のうち慢性関節リウマチの合併症は2例（0.5%）であった。

もっと大規模な疫学調査では、7000名を超す65歳以上のリウマチ患者のうちアルツハイマー病の合併は0.4%以下であり、一般社会の65歳以上の人口比率で約25%とされるアルツハイマー病の発症率よりも低いことが示された。

同様の調査が、イギリス、中国、フィンランド、オランダなどで行われ、否定的な報告もあるものの、抗炎症薬を使っている人にアルツハイマー病の発症が低いという報告が多数なされている。

図3) 自家中毒説の説明図。悪循環によってアルツハイマー病の脳の神経細胞が次々と死んでゆく。この連鎖環のどこかを断ち切れれば、アルツハイマー病の進行は遅らせることができる。図に挿入した「抗炎症剤療法」では、これから「新薬を開発し」、「臨床試験で有効性と副作用を調べる」など約10年以上かかる研究を待たず、現在まで長らく使われている薬(リウマチ用など)を応用できる。



非ステロイド系抗炎症薬による臨床試験

さらに、アメリカではインドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症薬を使ってアルツハイマー型痴呆を治療する臨床試験が行われている。非ステロイド系抗炎症薬に属する多くの薬剤は長年の臨床歴史をもち、安全性も高いので、慢性炎症の適用薬とされている。

試験では、初期のアルツハイマー病の患者44名を半分に分け、一方にはインドメタシンを6カ月間投与して痴呆の進行状態を観察した。胃腸障害などによる脱落を除いて、治療に耐えた28名のうち、プラシーボ投与群の14名では平均9%の認知機能の低下がみられたのに対し、インドメタシン投与群の14名では平均2%の向上がみられ、統計的にも明確な有意差が認められた。

小規模のため結論を出すことはできないが、この成績は痴呆症の臨床試験としては非常に優れたものであり、抗炎症薬が有効である可能性を示しているといえる。

抗炎症薬によるアルツハイマー型痴呆症治療の試みは、従来なかった

新しい方向である。この方向は基礎医学研究の成績を基に仮説を積み上げて出てきたものであるが、適切なモデル動物がないため有効性の判断は臨床試験のみに限定されるのが弱みといえは弱みである。

今後、抗炎症薬による治療の有効性が証明され、発症予防薬としての使用も含めて投薬が実現するためには、消化器潰瘍の副作用を克服することが重要となるだろう。また、発症予防の面からいえば、アルツハイマー型痴呆の早期診断の確立が急がれる。遺伝子診断の導入の可能性など最近の研究進歩は目覚ましく、この疾患対策の将来は悲観的なものではない。