

アルツハイマー病など認知症増加の原因と、 発症メカニズム研究の転換(上)

—予防の重要性と、アルミニウムなど環境化学物質

黒田洋一郎

くらだ よういちろう
環境脳神経科学情報センター・代表 元、東京都神経科学総合研究所、分子細胞神経生物学部門、参事研究員

1 はじめに

1998年に筆者は岩波新書『アルツハイマー病』¹のなかで、「根源治療薬の開発による、治療の希望」を書いた。ところが20年後の現在、当時から「うまくいくはず」と思われ、皆が望んでいた、アルツハイマー病(以下アルツと略)の根源治療薬の開発は、未だに成功した例が、報告されていない(コラム1)。国際大手の製薬会社などが、莫大な資金と人材を投入して、ここ20年間激しい開発競争をしたのにも、かかわらずである。その理由として、近年「失敗の原因は、ほとんどのアルツ研究者が信じ、根源治療薬開発の道筋となっていた【アミロイド・カスケード】仮説(後に詳しく述べる)が、誤っているか、どこか足りないため」という論文が、いくつかの一流科学雑誌²にも出るようになった。アルツと、その前段階(予備軍)と考えられる軽度の認知症^{*1}の、原因と発症メカニズムの研究は、専門家の間でも世界的に、現在はやや混迷しているように見える。

一方、現実の日本では、図1³のように、この20年間のうちに、アルツ患者は予想通り激増し、将来さらに増加すると推測されている。日本では

特に、実働や税金面で介護を担うべき若年層が、少子化で少なくなり、さらにその少子化の上に、折角生まれた子ども、脳の発達障害による種々の脳の機能異常が多くなり⁴世間の無理解もあり、普通の生活は送りにくく、結果的に賃金を稼ぐ労働者の実働数が減少する可能性が高く⁵、「このままでは日本の将来は危うい」と思われる。

予防に必要な原因の追究で重要なのは、ただ高齢化した分増加したのではなく、その上に、アルツの原因となる環境因子が年々増えて、その分アルツがさらに増加しているらしいことである。アルツの原因としての環境要因は、本稿で主にふれるアルミだけでなく、最近では米国の医学会雑誌で、農薬など脳神経毒性をもつ環境化学物質も問題になり始めている⁶。「水俣病のように、生まれた後からでも脳に悪い環境因子の曝露がすべて、老後のアルツにも影響するのではないか」という極論まで出て、全体が複雑化し論争になりつつある。

同じ脳神経疾患である水俣病を歴史的に振り返ると、原因毒性物質としての有機水銀は、初期には「無機水銀は体内に入らないので違う」として、毒性研究の対象にも、なっていなかった。しかし、そのころでも疫学的には「水俣湾の魚を習慣的に食べた人が罹っている」、すなわち「水俣湾の魚介類が危険因子である」ことはハッキリしていた⁷。その段階で「水俣湾の魚が危険なので食べるな」と広報されていれば、それ以上の患者の発生・増加は防げていたはずである。

したがって本稿では、治療よりも、さらに医学の根源に立ち返り、「医学の王道である予防」に

*1—昔「透析痴呆」など、医学的にも使われた「痴呆」という概念にわかり、最近では「認知症」という用語がよく使われる。これは単に、症状が認知機能の障害であるというだけで、医学的には多数の病名を含むことは変わらない。原因/治療/予防の追究は、病名によって当然違い、アルツだけの総説では曖昧な言葉なので、アルツの前段階である可能性のある「軽度認知症」以外は、この総説では、あまり使わない。

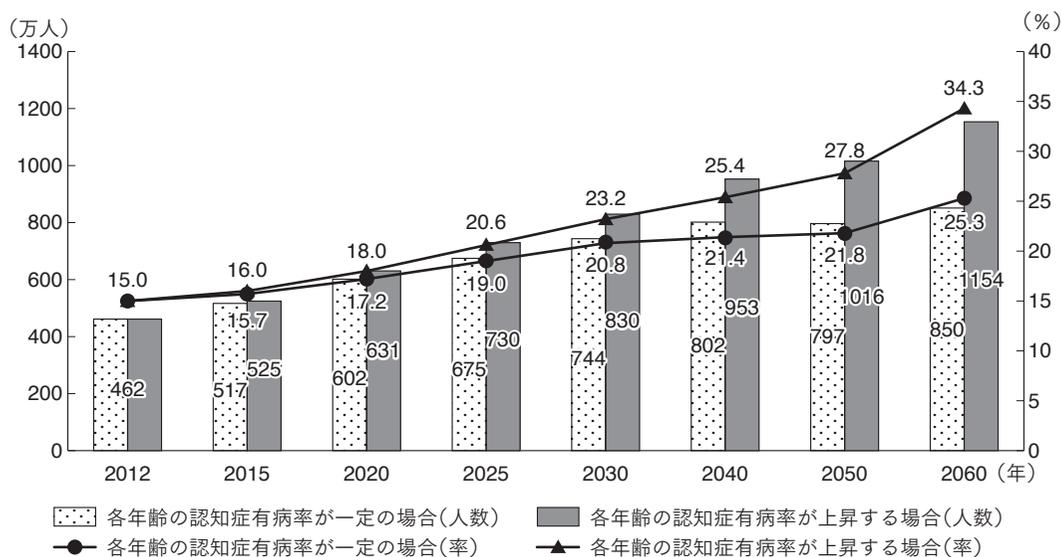


図1—アルツハイマー病など認知症患者数の増加と将来予測

2025年には約700万人となるという厚生労働省の推計(福岡県久山町の疫学調査が元データ)。そのうちアルツは約70%を占めるので、主要な認知症である。

長期の縦断的な認知症の有病率調査を行っている福岡県久山町研究データに基づいた、

- ・各年齢層の認知症有病率が、2012年以降一定と仮定した場合
- ・各年齢層の認知症有病率が、2012年以降も糖尿病有病率の増加により上昇すると仮定した場合

※久山町研究からモデルを作成すると、年齢、性別、生活習慣(糖尿病)の有病率が認知症の有病率に影響することが分かった。本推計では2060年までに糖尿病有病率が20%増加すると仮定した。

資料:「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」(平成26年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業九州大学二宮教授)より内閣府作成

焦点を絞る。「アルツハイマー病は、原因不明で今のところ、すぐには治療できないのだから、まず予防するしかない」のである。既に2011年から、日本認知症予防学会が活動を開始している。具体的なアルツの予防法は、まず「疫学的に原因の可能性の高い、危険因子を避ける」一次予防しなく、3節に現状を詳しく述べる。

2 アルツハイマー病など認知症の増加

日本国内でアルツなど認知症患者は、毎年ますます増えている。平均寿命が80歳を超えつつある日本で増加するのは、当然ともいえるが、加齢だけが原因ではない。福岡県久山町における、老年期(65歳以上)の認知症の疫学調査の良い点の一つは、認知症あるいはその疑い例を臨床診断した後、そのうちで亡くなられた認知症例を高率に剖検して、最終的に病名を病理的に確定診断したこ

とである。そしてアルツの有病率が、人口の高齢化による割合を超えて、上昇傾向にあることを明らかにした。増加には別の環境要因もあるという重要な示唆である。2012年のデータで、高齢の認知症の病名内訳は、アルツが約70%で、次いで脳血管性の約20%、その他は少なかった¹⁰。しかも全国一般には、若年性アルツハイマー病(64歳以下で発症と定義)の発症例も増えているので、高齢ばかりが原因でないことは、より確かである。

もっとも加齢といっても個人差があり、アルツが何歳で発症するかは、その人が人生を過ごした環境の、積み重ね【積分の原理】によるらしい。脳が加齢で老化するためにも、その原因と老化のメカニズムがあるはずである。基礎老化研究の基本から言っても「アルツ・軽度認知症の発症を早める、何らかの「脳に悪い」因子(アルミニウムなどの老廃物)の、加齢による蓄積がある」という概念(図3参照)がまず浮かび上がる。前世紀からの様々な研

究で、脳にアルツや老化の進行とともに蓄積しやすいのは、「老人斑」の成分であるアミロイドβ蛋白と、「神経原繊維」の成分であるタウ蛋白であることが、まずわかった。その後、重合したアミロイドβ蛋白の作用によってタウ蛋白が生じて、神経細胞が死に、そのため記憶や認知など脳の高次機能が低下することは、【アミロイド・カスケード】仮説として、ほぼ確立したように見えた^{1,12}。発症分子メカニズムの詳細などについては、私の新しい仮説とともに(下)で詳しく述べる。

3 予防のための危険因子;不活発な生活, アルミなど環境因子の関与

アルツ一次予防に必要で大切な、疫学上の主な危険因子は、『アルツハイマー病』¹にも書いた、下記の9つである。20年たった現在も、危険度の強弱の違いはあるが、危険因子の種類は、一般に類書を含め(アルミを除く場合も多いが)ほぼ同じである。浦上克哉(鳥取大学医学部)は、2003年、日本医学会主催のシンポジウム「アルツハイマー病」で講演し、臨床の話題(座長、金澤一郎)「アルツの疫学」で、危険因子の4番目に「アルミの摂取」を、「加齢」「頭部外傷」「アルツの家族歴(近親者の発症)」について、入れていた¹¹。

ことに以下に述べる②-2と、④から⑨の危険因子は、広い意味での環境因子で(コラム2参照)、「疫学上の危険因子を避ける」予防医学の常道がきく。個人の努力などで、何らかの生活環境を変えると、アルツがある程度予防可能であることも、

コラム1

アルツの“治療薬”，対症治療薬と根源治療薬： その問題点

当時からアルツの“治療薬”，すなわち対症治療薬は処方されていた。しかし、これらの薬を飲んで、アルツは治らず、寿命が延びたという報告もなく、症状の改善，進行を遅らすだけだ。開発途中の「治験」の段階でも、薬の投与で症状がある程度改善する人はいたが、飲んで変わらない、薬の効かない体質の違う人もいた。初回で薬

原理は1990年代と変わっていないが、最近の介入型疫学調査で証明されつつあることも加える。

①「加齢」：歳をとらないことは、誰もできない。加齢そのものはまったく防げないが、加齢による脳の老化の程度は、生活環境の差も影響している。個人の生活習慣で変えられる場合がある。したがって認知力の低下の起こる、年代や程度も個人差が大きく、中-老年期の、“度忘れ”(生理的ボケ：『ボケの原因を探る』¹³)は心配ないが、老年期に近づくと、病的ボケが少しある軽度認知症(アルツ予備軍と言われる)になる人も増えてくる。近年さらに、困ったことに40~50歳でも発症する若年性アルツも、増え始めた。

しかし実際にヒトの脳が老化する過程で、脳内で物質的に、どのようなことが、どのように進行しているかについては、脳やヒト生活環境の複雑さもあり、きわめて複雑で個人差も大きい。現在のところ「脳に蓄積したアミロイドβ蛋白やアルミニウム・イオン(以下アルミ・イオン)が悪い」こと以外は、老化したヒト脳内、アルツの脳内では、一般に何が起きているか、何が本質なのかは、実はあまりわかっていない。

②「近親者の発病」(家族歴)：②-1 遺伝子背景：脳の老化のしやすさ、アルツや発達障害へのかかりやすさを決めている、多数の遺伝子からなる「遺伝子背景」があり⁴、一般には個人個人で異なる。血がつながっていれば、「遺伝子背景」が似ているので、同じようにアルツにかかりやすい可能性がある。

②-2 生活環境：一方、「遺伝子背景」がまっ

の効かない人に、マニュアル通り機械的に、2回以降も同じその薬を増量する「有害性に敏感でない」医師もいて、かえって飲まれた人の症状が悪化することも少なくなかった。アルツ対症治療薬は、もともとコリンエステラーゼ阻害薬として開発され、いわば一種の精神刺激剤なので、副作用のない根源治療薬が切望されていた。

2017年2月、大手製薬会社メルクは、アルツの根源治療予防薬として期待されていた薬剤 Verubecestat の開発を一部中断すると発表した。こ

たく異なる配偶者などでも、同居など同じような生活環境で長年過ごすことが多いので、それが悪い環境因子(水俣病では水俣湾の魚を常食、アルツではアルミ鍋の常用など)を含むと、水俣病やアルツにかかりやすい。

③「男女差」：女性の方が一般に長生きするためもあり、女性アルツ患者の実数は、男性よりはるかに多い。女性の老年期に一般に起こりやすい、閉経後の体内では、エストロゲン不足もあるが、重要な鉄分の不足も、女性の脳内にアルミ・イオンを取り込みやすく、注意すべきである。遺伝性なのでアルツであると確定診断された、アルツ女性患者が「鉄剤」を含む薬を飲むと、認知症状がよくなった例が、今川正樹(元兵庫県立尼崎病院)らによって一流国際医学雑誌に報告されている¹³。

④「頭部外傷」：一般的ではないが、職業病としてのボクサー症などに当たる。老人になると起こりやすい転倒などでも、なるべく頭は打たない方がよい。強い頭部の打撲はアルツの発症を早めるといふ報告がある。

⑤「水に溶けるアルミニウム」：アルミは地殻上最も豊富な金属だが、人類の金属としての使用の歴史は、鉄、鉛など他の重要金属に比べて非常に浅く、19世紀からである。元素としては、食物、土中やホコリにも、ケイ酸などととも、普遍的に存在する。しかしヒトなど動物の体の中などで水溶化し、アルミ・イオン(Al^{3+})となると、もともと強い脳神経毒性や細胞毒性をもつ。そのため当然、ヒトを含む動物は、安定なアルミ金属の破片や、土の中などの水に不溶性のアルミ化合

物を、ほとんど吸収しない仕組みをもつ。この仕組みがなく、アルミを体内(血中や脳脊髄液中)に簡単に吸収するような動物種は、いずれアルミの脳神経毒性、細胞毒性などにより死滅し、進化の過程で淘汰され、いなくなってしまった。ダーウィン進化の淘汰を受けず、現在まで生き残り大繁栄している、ヒトという動物種は、当然このアルミ排除の仕組みを、もともと先天的に(遺伝子DNAに情報が刻まれていて)もっている。したがって、ヒトや動物に、太古の昔から地球上にあった、水に不溶性で経口では体内に入りにくいアルミ化合物が特に危ないわけではなく、せいぜいここ最近50年、地球上に人類文明が造り出し現れてしまった人工アルミ製品からの、ヒト体内や脳に入りやすい、水溶性アルミ化合物の食品などへの流出が問題となる。ことに日本では、生活習慣として常用される、アルミ鍋などが危ない。たとえアルマイトなどで表面が被覆されていても、タワシなどで擦ったときには剥がれやすい。古くなったアルミ鍋、新品でもアルミ箔製品からの、酸性またはアルカリ性状態での、多量のアルミ・イオン溶出による食物汚染に注意すべきである。5節に詳述。

⑥「不活発な生活」：結果的に脳や筋肉などが衰える。使わない器官が衰える(いわゆる廃用性退化を招く)のは、ヒトなど動物の体のもつ元来の性質である。仕事／運動をしない、頭(脳神経系)を使わない生活スタイルになると、脳や体が衰える。

元気に生活していた高齢者でも、ちょっとした骨折や風邪など、アルツとは別の病気で入院したりしてベッド生活になると、急にアルツ／軽度認

の薬は小規模な「治験」では、今度こそと期待されていた。そこで軽中度のアルツ予備軍の患者に、この薬を投与する大規模な「治験」を行ったのだが、実際に多くの患者に投与してみると、認知の衰えの進行を有意に防ぐことができなかった。一般には余り知られていないが、アルツ根源治療薬の開発は「連戦連敗」を続け、過去10年間に世界中で行われた、アルツの薬の開発の99.6%が失敗しているという⁹。「連敗」の始まりともいえるのが、「アミロイド・ベータ(β)蛋白を減らす

ワクチン」の効果調べた研究⁹である。アルツ患者に、このワクチンを投与してみると、脳に溜まったアミロイド β 蛋白を、減らすことはできたが、認知力の衰えを防ぐような効果はなかった。

幸いに薬が開発されたとしても、社会的・現実的には、多大な医療費を要するという問題が発生する。新しい根源治療予防薬は、治療薬として使われるだけでなく、アルツの発症のはるか以前から、アルツ予備軍に予防的に使用し始め、死ぬまで飲み続けなければならないからである。

知症が始まった例も、多く知られている。脳や体を使わなくなるからである。逆に、認知症状の進行の予防法として、軽度認知症の介護のデイケアなどで、脳や体を積極的に使う「遊び」などの、種々のプログラムが工夫されている。

調査しやすい横断型の疫学調査では、米国などで、「高学歴」「高収入」など調べやすい項目で、アルツになりにくいというデータも散見する。これらは「活発な生活」を反映していると思われる。定年制度のない米国では、「高学歴」「高収入」だと、65歳以降でも仕事を続け、「活発に生活」している人が多い。しかも学歴や収入は、はっきりしていて調査の誤差がでにくく、統計的に有意な差がしやすい項目であるためもある。もっとも米国の「高学歴」の人も、よく調べると、アルツを発症する時期は遅れるが、一度発症すると症状が急激に悪化するケースが多いそうで、「高学歴」だからといっても安心できない。日本では一般のサラリーマンは、たとえ「高学歴」でも定年で仕事を失うし、その後数十年も続くはずの、「定年後の第二の人生の過ごし方」が問題である。

米国での修道院の尼さんの疫学調査^{*2}からも、若いうちから頭をつかい、文章の表現力が優れた人が、アルツになりにくいという結果がでて、老年期だけの環境の問題だけでないこともわかった¹⁴。中-老年期でも、会話など頭、体を活発につかうと、後にアルツになりにくいという話もあり、レクリエーション療法や音楽療法など「活発な生活」が推奨されている¹⁵。

一方、アルツの原因の一つであるアミロイドβ蛋白の脳内からの排出が、睡眠中に起こっているという話もあり、アミロイドβ蛋白の蓄積を進める、睡眠が短い生活習慣も悪いらしい。

⑦「生活環境の大きな変化」：転居、失職、転職、死別、離婚などである。これらは、人生で誰にでも起こりうることで、それを完全に防ぐのは難しい。大きく変わった新しい生活環境に日常的

に慣れるには、多数の新しいことを記憶する「記銘」が必要で、それができにくいことをきっかけとして、特に軽度認知症がアルツに進行する。

日本の農村などでは、高齢の夫婦が二人で健康に畑を耕していた頃はよかったが、どちらか一方がガンやアルツなどの病気になると、治療や介護のため、子どもが引き取ったり、町に転居しなければならないケースが増えてきた。新居では、畑仕事も一般にはできないので、もう一方の健康な伴侶の方も、昔に比べ「不活発な生活」になりやすく、「生活環境の大きな変化」と両方の2つの危険因子が重なり、二人とも軽度認知症がさらに進行したり、アルツになりやすい。

⑧ 喫煙：たばこのニコチン、タール成分などが原因化学物質。ガンやアルツに限らず、健康上よいことは一つもない。昔の横断型の疫学調査では、疫学調査の限界(文献4のコラム3-2参照)もあり、喫煙とアルツの関係の論文結果が、正否両方になり曖昧になった。しかし、平山 雄(元国立がんセンター)の、長年にわたる、より信頼性の高い日本での縦断型の疫学調査では、「タバコを吸うとアルツになりやすい」という、おそらく世界初のしっかりした疫学結果¹⁶がでた。その後も窪田和雄(東北大学抗酸菌病研究所(当時))らの、タバコを1日20本、35年間吸い続けると、非喫煙ないし1日5本以下の人たちと比べると、1.7倍脳の萎縮は強くなる¹⁷など、喫煙が脳に悪いという医学データはアルツばかりでなく、たくさんある。

⑨ 脳血管障害(脳卒中、脳梗塞)：この脳血管障害そのものが、急性では患者が死んだり、即「寝たきり」になる可能性がある。脳血管障害の慢性経過によりアルツ/軽度認知症が併発するリスクは上がるが、アルツが原因では一般に死なないので、脳血管障害はさらに避けるべき障害である。脳血管障害の危険因子である、高血圧、コレステロール値、糖尿病、肥満、腎臓の障害など、いわゆる生活習慣病関係は、コントロールすべきであろう。ことに久山町の疫学調査では、糖尿病になると、アルツにかかるリスクが2.1倍、脳血管障害が1.8倍になるという具体的数字もでている¹⁰。糖

*2—NUN STUDY(尼僧研究)と呼ぶ疫学者のD. スノードンらが1986年に始めた研究で、今では様々な分野の学者が参加してアルツハイマー病と加齢について研究するプロジェクト。

尿病の危険因子も、肥満、それにアルツと同じく加齢、家族歴、不活発な生活などである。

降圧剤などの薬を、一時的でなく毎日飲み続ける長期連用には、医者とよく相談すべきである。思いもかけない副作用の害の可能性もないとは言えない。薬でなく塩分を多量にとる食事は避ける、野菜や魚を中心にする食事をとる、過度のアルコールは控える、なるべく運動する、ストレスは避けるなど、食習慣、生活習慣で、改善した方がよい場合も多い。

なお近年「食習慣、生活習慣を変えると、アルツ／軽度認知症予防の効果がある」という結果が、最近欧州での、きちんとした介入型の疫学調査によって明らかになりつつある。フィンランドの介入型疫学調査(FINGER)では、これら食習慣(野菜、魚を主にした地中海食)、運動習慣(筋力トレーニング、有酸素運動)などを積極的に変えた人で観察グループを作った。習慣を変えたグループは、2年間の介入によって認知機能は改善し、対照群の「何もしな

かった”グループの認知機能は下がった¹⁸。興味深いことに、細胞老化のDNAでの指標と言われる、DNAのテロメアの長さは、これらの積極的な介入によって、ことにテロメアの短くなりやすい人(老化しやすい人)のテロメアが、有意に長くなる変化を起こした(老化を防いだ)¹⁹。

アルツ患者の社会対策としては、2次予防のための早期発見(「ものわずれ外來」などの外來診察)、早期介護(デイケア、老人施設などのリハビリ施設)などの、『アルツハイマー病』¹で示した提案は、幸い必要性が認識され、関係各方面のご尽力により、この20年で全国に普及した。

4

アルツの原因／病態に関する仮説の変換

当時から近年まで、アルツ研究者は病態について、ほぼ【アミロイド・カスケード】仮説を信じていた。この仮説は、「脳内(実際には神経細胞を囲む脳脊髄液)にアミロイドβ蛋白が切り出され、それが非

コラム2

予防の原理：生活習慣病とエピジェネティクス

日野原重明(聖路加国際病院名誉院長)は、ガンやアルツなどの病気を予防し、長寿を保つ方法を、多数の一般書で原理的に述べておられた²⁰。その主旨は「遺伝子を変えられない*3ので、環境を変えざるを得ない。広い意味での環境には、大気汚染や水質汚染のように、個人の力ではすぐに変えられないものと、個人でも変えられる自分の生活習慣がある」。私の理解は「公害は車の排気ガス規制のように、社会的に対応せざるを得ないので、改善に時間がかかるが、生活習慣は個人の努力さえあれば、「アルミ鍋をやめる」などのように、すぐにでも解決できる場合もあるので、まず悪い生活習慣によるリスク部分を、「生活習慣病」と名付け、予防しよう」というものであった。

この環境因子が病気や障害をもたらす発症のメカニズムとして、近年の医学・生物学では「エピジェネティクス」が注目されている。遺伝子が変わらなくとも、環境由来の因子(各種ホルモン、神経伝達物質など、生体内の情報化学物質と類似の化学構造を

もつ、たとえばネオニコチノイド系農薬などの、人工化学物質——日本では一般にわかりやすく【環境ホルモン】と呼ばれた——によって、遺伝子の働き(発現)がかわり、病気や発達障害などがおこる。【環境ホルモン】研究が日本だけでなく世界的に盛んになり、この分子毒性メカニズムとしての「エピジェネティクス」が、よく知られるようになってきた。代表的なのは菅野純(国際毒性学連盟会長、日本バイオアッセイ研究センター所長)の提唱した「シグナル毒性」で、遺伝子の発現などを調節していたシグナル系の受容体に、農薬などの環境化学物質が結合して、微量でも遺伝子の発現が変わってしまい、毒性が発揮される⁵。エピジェネティックな環境因子には、比較的単純な【環境ホルモン(化学物質)】から、運動、ストレス、睡眠、愛着、対人関係など、心理・行動面を含む、脳にとっては広い意味での環境変化からくる、複雑なものまであり、最近研究がますます進んでいる。

*3—遺伝子を変えるゲノム編集も、実験動物では可能になったが、ヒトへの応用は倫理的、経済的など様々な問題があり、現実的ではない。

常にたくさん凝集し、老人斑となり、アルツ脳の細胞外に蓄積し、その毒性で神経細胞死がおこり、それに伴い認知機能が落ちる」というものである。この仮説は D. J. セルコー(ハーバード大学医学部)らが中心に唱え始め²¹(仮説は少しずつ改訂されている)、彼の学界でのスマートなふるまいなどもあり、初期から厳密な科学的実証なしに、日本ばかりか世界中に広まった。

しかし錬達した神経病理学者：水谷俊雄(東京都神経科学総合研究所から東京都老人総合研究所)は、「老人斑がアルツ患者脳だけでなく、認知機能が正常な老人脳でもたくさんある場合がある」ことを示した、1990年代に、既に彼の一般書²²のなかで、「アルツ脳、正常脳両方の病理切片では(老人斑のまわりで必ず神経細胞死が起こっているわけではなく)、老人斑の数と神経細胞死とは、ヒト脳の病理標本ではあまり相関していない」と指摘していた。

しかも繰り返しになるが、昔は一世を風靡した【アミロイド・カスケード】仮説「アミロイド・カスケードの最終産物で、病理観察される老人斑が毒性をもち、それで神経細胞死が増えるのがアルツの原因」にもとづいた、根源治療薬開発は度重なる失敗に終わった。そのため、薬開発の原理とされてきた病態の理解、「認知機能の落ちていくアルツ患者の脳の中で、何が起きているか」の認識が間違っていたのではないか、という疑惑が現在生じている²。もちろんアミロイドβ蛋白の何らかの重合体(オリゴマー)の、脳神経毒性が原因であるらしいことは、その複雑さはあるが可能性の高い事実である。(下に詳述。)

一方、古くからあった【アルミニウム(アルミ)】説(アルミの脳神経毒性が原因)の方は、支持する研究者は、世界的にはまだ少ないが絶えることはなかった。近年の技術的進歩から様々な新しい実験が行われ、論文が次々に出てきて、【アルミ】説はさらに補強されたと言える。

5

アルミ説の歴史：一般に見られたアルツとの関連の否定と、それに対する最近の反論

アルツの【アルミ】説は【アミロイド・カスケード】仮説より古かった。1986年、抑制性神経伝達物質 GABA の発見でノーベル賞を受賞した E. ロバーツが、「アルツの原因は、環境から鼻の粘膜に付着した、脳神経毒性のあるアルミを含んだ粒子(今でいうナノ粒子を含む?)が、嗅神経を伝って直接脳に移行するためだ」とする仮説²³が注目された。当時は一般に脳研究者の専門性が現在のようによく狭くなく、彼のように、脳神経系を幅広くよく知っている医学者、研究者には【アルミ】説を考える人も多かった。日本でも1980年頃、国レベルの「重点研究」として、最初のアルツ研究班を中心になって立ち上げた、朝長正徳(当時、東京大学医学部、病理)、亀山正邦(当時、住友病院長)が、あるアルツ専門誌に鼻からの【アルミ説】を興味深い説として紹介した(『ボケの原因を探る』¹², p. 217 参照)。これ以来、鼻の嗅覚とアルツの関係についての論文は数多く出版され、今年になってからも、「嗅覚テストの成績が悪いと、高齢者になってアルツになる危険(リスク)が高いので、簡単に早期発見につながる」という論文がでた²⁴。

『ボケの原因を探る』¹²『アルツハイマー病』¹でも触れたように、1980年代から、主に以下の4つの論文により「アルミがアルツの原因の一つ」と強く疑われた。

1)慢性の腎機能不全のため、長期間の断続的な血液透析を行っている腎臓病患者において、透析液中にアルミが混入する医療事故がおこった。アルミは血管から脳に移行し、脳が急性アルミ中毒による「透析痴呆(アルミニウム脳症)」になったが、患者脳内の老人斑は増えていなかった。しかし、透析液からアルミを除く介入を行うと、痴呆は起こらなくなったという論文。

2)飲料水中のアルミ濃度が高い地域で、アルツの発症リスクが高いという、欧州の少なくとも

3つの信頼すべき疫学調査。

3)アルツで死亡した患者の、脳病変部位にアルミが蓄積していたという報告。

4)横断型の疫学研究において、アルツ患者では、明礬(硫酸アルミ)が含まれるベーキングパウダーを使って調理した、パンケーキやワッフル、ビスケットなどの食品の摂取が多かった。

その後、日本などでアルミ企業などからの反発があったが、彼らや、アルツ脳の病理やアルミの人体内動態をよく知らない研究者(専門化が著しいアルツ研究者、一般医学界の大部分)の反論には、当時はおもかく、最近の進歩した技術による新しい数々のアルツ・アルミ関係の論文や、厚生労働省の21世紀初期からのアルミ対策が示すように、妥当性が少なくなった。

主な論点を4つあげると：

1)「アルミは毒だが、人体には入らない」という、昔、学生時代に習った古い誤った説を、未だに信じている人が、一般の医者／科学者などにも多い。アルミの生体内動態の基礎研究が、最近進歩していることを知らないらしい。アルミには不幸にも、実験に適当な放射性同位元素がない。したがって昔は、アルミの生体内動態を調べる「トレーサー実験」が、他の金属のように簡単にはできなかった。しかし近年、新しい技術「放射性でない同位元素(^{26}Al と ^{27}Al)を使った質量分析」などにより、微量の細胞内、生体内の流入が測定できるようになった。(一方、鉄、銅、亜鉛、マンガンなどヒトの微量必須金属は、既に20世紀中頃、放射性同位元素を使った「トレーサー実験」で、簡単に微量な流入など、生体内の代謝は、ほぼ研究しつくされた。)ただし、アルミの生体内動態に関しては、専門家も少なく、細かい所はまだわかっていないことも多い。

2)物理化学者では常識の、可溶性アルミ化合物からのアルミ・イオン(Al^{3+})が、特別高い「電荷密度」をもつ、いわば特殊なプラスのイオンであることを、多くのアルツ研究者(医学・生物学研究者が多い)は知らない。そのアルミの特徴を利用して、米国は戦中ナバーム弾(東京大空襲から使われた新型焼夷弾)を開発した。「 Al^{3+} が多くの有機化合物

のマイナス・イオンに結びつき、有機物の重合を促進して安定化し、可燃物が粘液化する」ので木造家屋に延焼しやすくなった。(下のコラム：「ナバーム弾とアルミ・イオンの有機物重合の促進作用」参照。)

3)「透析痴呆(アルミニウム脳症)」：1976年、腎臓病患者が、透析液中にアルミが混入する医療事故で、血中から脳にアルミが移行し、痴呆になった。原因と予想されたアルミを、透析液から除くと痴呆にならなかった。この「いわば疫学上の介入実験の明白な結果が、実際のヒトでの、アルミとアルツ・軽度認知症などの認知機能低下の、原因／因果関係への強い証拠である」という認識が一般に稀薄である。残念ながら、日本の医学界では、一般に疫学への認識そのものが、明治の西洋医学導入時より、歴史的に弱く(コラム3)、米国では医学大学院(医学部はなく、他の学部を卒業後に入学)とは独立に、全米で46もある公衆衛生大学院(ハーバード大など)も日本にはない。

当時からの【アルミ説】への反論としては、①アルミ急性中毒の「透析痴呆」と、アルミ慢性中毒の「アルツ」の症状の違い(違いはあって当然)、②

コラム3

森林太郎(鷗外)と高木兼寛の脚気原因・疫学論争

明治中期、日本の兵士に蔓延し多くの死者をだした脚気を防ぐために「白米の常食を止め、米ヌカなどを食べるか」が論点。臨床重視の医学で疫学の発祥地、英国に留学した海軍の高木兼寛は「白米を食べず麦飯にした実験航海では、脚気で死ななかった」、すなわち介入型疫学調査が明示した「白米の常食が脚気の危険因子である」という結果を出し、天皇に上奏した。一方、医学実験室での研究を重視、理論優先のドイツに留学した森林太郎(鷗外)ら陸軍は、これをまったく評価できず、この原因説に反対した。日清、日露戦争で、白米を常食にしたままの陸軍では、戦闘ではなく脚気で死亡した兵士が続出したが、白米常食をやめた海軍では脚気では死ななかった。後に、東京帝大の農芸化学者、鈴木梅太郎によって、米ヌカからオリザニン(ビタミンB1)が脚気を防ぐ有効成分として発見された²⁶。

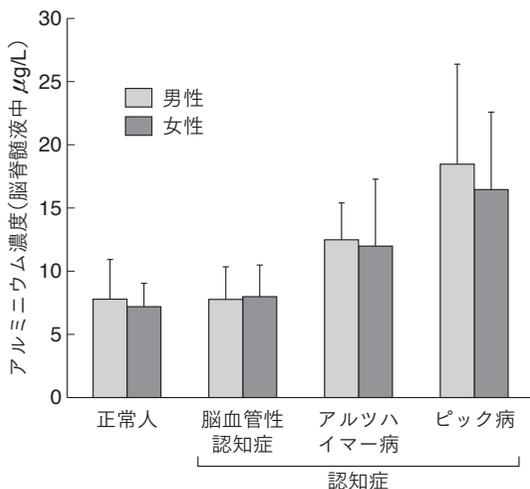


図2—アルツハイマー病、ピック病患者の脳脊髄液(CSF)中のアルミ濃度は正常よりも高い
文献25より

「透析痴呆」脳と「アルツ」脳の病理所見の違い、主に老人斑の微妙な形態の違いのみが強調された。(下)に述べるが、②は、アミロイドβ蛋白ならまだしも、老人斑そのものは、アルツ発症に重要視されなくなった現在は、妥当な証拠とはまったく言えなくなった。

4)既に1998年、正田孝明(愛媛大学医学部)らの論文において、図2のようにアルツやピック病*4患者の脳脊髄液(CSF)中のアルミ濃度は、認知が正常な人より、有意に高かった²⁵。CSF中のアルミ量はポイントなのだが、ヒトからのCSF採取は、技術の未熟さによる血液の混入など測定技術が難しい。他の技術の悪いばらついたデータと一緒にされれば、メタ解析ではかえって増加は有意にでない。総説などでのメタ解析は、有効なときも多いが、メタ解析さえすれば、結論がすべて正しいというものではない。

アルツ患者の脳内のアルミに関する論文も国際的に多くなった。その極みは、今年になって、家族性(遺伝性)で確定診断された、アルツ患者の脳内のアルミ量が、正常脳より高いという論文²⁷が出たことで、【アルミ】説はより確かになった。ア

*4—ピック病は、ピック小体が脳内に蓄積する、前頭側頭型認知症の当時の病名。

ルツ患者の脳で神経細胞が死んでいくのには、アミロイドβ蛋白のもととなる遺伝子変異だけでなく、アルミも関係しているらしいのである。

体内に吸収されたアルミ・イオンは、多くが血中で、本来は生理的に必須な鉄イオンと結合し、鉄を輸送するためにあるトランスフェリンという蛋白が、鉄イオンと勘違いしてアルミ・イオンを容易に結合する。アルミ・イオン(Al^{3+})が鉄イオン(Fe^{3+})より、特別高い電荷密度をもつためである。アルミは、このトランスフェリンの鉄結合サイトを介して、細胞内に取り込まれ、脳内にも、鉄と同様に血管壁を通過し脳脊髄液(CSF)中に移行するといわれる。

また、制酸薬の主成分である、「不溶性」の「水酸化アルミ」の吸収率は約0.01%、「ケイ酸アルミ」は、ほとんど非吸収性といわれ、これら薬物の脳神経毒性は、昔は「あまりない」とされていた。しかし、制酸薬重量の、ほとんどすべてはアルミ化合物なので、実際のヒトに吸収されるアルミ・イオンの実量は無視できず、2002年厚生労働省は、「注意書きの改定」という、目立たない形でアルミの規制を始めた。

鉄、銅、亜鉛などの微量必須金属と違い、アルミの人体への必要性はまったくないため、欠乏症もなく、毒性ばかりあるためか研究者も少ない。また、人体内での作用についても、脳神経毒性、一般には細胞毒性以外には、アルミ・イオン(Al^{3+})は、膨大な種類の体内酵素を阻害するといわれている。しかし研究者にとってはあまりにも当たり前のことで、該当する酵素の数が多いせいか、ほとんどの酵素について、アルミの阻害作用については、あまり論文になっていない。この酵素阻害も、アルミ・イオンが、特別高い電荷密度をもつ3価のプラスのイオンのためで、Caイオン、鉄イオンなどが酵素の活性を調節する、いわゆる金属結合部位にアルミが結合し、活性を阻害しやすいためである。脳神経毒性や細胞毒性も、もとはその酵素阻害のためであろう。

アルツ患者の脳に溜まるアルミによるアミロイドβ蛋白の重合の活性化については、(下)に詳

述するが、内富庸介ら(岡山大学医学系大学院)は、神経原繊維(神経細胞死のマーカー)のタウ蛋白とその重合も、アルミで促進されることを報告した。遺伝子操作してタウ蛋白の蓄積を遅らせたマウスで、経口投与のアルミはマウス脳の海馬の神経細胞死をおこし、運動機能も阻害した²⁸。

アルミが「アルツ患者の脳に、どのように蓄積するか」もわかってきた。E. ロバーツの【アルミ】説で紹介したように、(PM2.5などの)大気中の微粒子に付着したアルミ化合物は、鼻の粘膜から嗅覚系の神経を介して、脳組織に直接入る軸索流に乗って、嗅神経の伝わる脳の部分(嗅皮質、海馬周辺)に移行する可能性が昔から考えられていた。最近の研究では、アルツ患者の脳では、食物中のアルミも消化器から血液脳関門を通して、脳の記憶に重要な海馬部分に、そのアルミが蓄積することがわかった。さらに悪いことに、海馬の大型神経細胞(ピラミダル・ニューロン)には、アルミが非常に付きやすく、アルツの病変を起こし、記憶力が障害されるらしい²⁹。

本稿でも強調するように、アルミは少量ではあるが、ヒトの体内に入り、加齢による老化に伴い、脳に蓄積していくことが証明されている。

WHOの公式見解も、全面否定ではなく「【アルミ】説を一概に否定することはできないが、正確に(アルツにならないアルミの安全量を)算出できるものでない」との立場である。そのため21世紀になっても、アルツ専門の国際医学雑誌などにさえ「アルミがアルツの原因」と結論する総説論文も、さらに多く載るようになった。

もっとも徹底的な長い基礎の【アルミ】説の論文はウォルトンの総説³⁰で「微量のアルミの慢性脳神経毒性(加齢/老化によるアルミの脳への長期の蓄積による)でアルツが発症する」と明記している。その証拠として、①実験動物では、アルミを3年以上毎日飲ませたラットでは認知力が低下し、脳がアルツ様の病理変化すること、②ヒトでは、アルミがアルツを発症するという相関・因果関係は、疫学上の「オースチン・ブラッドフォード・ヒル卿(Sir Austin Bradford Hill)の因果関係の規範」を満た

しているとして、9つの規範すべてについて、283にのぼる論文とともに丁寧に議論している。出版から3年後の今も、この論文への反対論文や見解は出ていないようである。ちなみに、アルミ微粒子の長期職業被曝者が、若年性アルツになったという報告もある³¹。

アルツ研究のモデル動物としても、微量のアルミを毎日経口投与した老化ラットが、最近当たり前に使われており、アルツ治療薬や予防薬のスクリーニングのためなどに用いた論文が一流誌にもできるようになった。ラット/マウスを、いくら清浄で埃のない最近の飼育環境(SPF)で老化させても、アルミを長期経口投与しなければ、ヒトのようなアルツは、ラット/マウスでは発症しにくいからである*5。

6

「アルミ・イオンを体内/脳内に入れない」アルツの予防

ヒトは、食物および医薬品、大気などから微量のアルミを体内に取り込んでいる。欧州などでは、もともと原水にアルミが多く、飲料水の疫学調査から、アルミとアルツの相関が見つかった。幸い

*5—アルツと同様に、ある種のアミロイド蛋白が、脳ではなく内臓に蓄積する「家族性(遺伝性が多い)アミロイドーシス」という病気がある。1990年代、山村研一(熊本大学医学部)は、その原因と目されたヒト遺伝子を導入した「トランスジェニック・マウス(遺伝子組み換えマウス)」を初めて実験的につくった。しかしその頃は、地方大学の飼育設備は不十分で、SPFはなく、しかたなく通常の古い研究室でそのマウスを飼育したところ、100%「家族性アミロイドーシス」が発症し、その病気のヒト原因遺伝子が見事に証明された。ところが驚いたことに、その後新設されたSPFで同じマウスを飼育したところ、なんとまったく発症しなくなった³²。セレンディピティ的な面もあるが「原因遺伝子以外に、生活環境因子がアミロイドーシス発症に必須である」ことを示した重要な研究である。原因となった環境因子は、私は「アルミを含んだ微粒子が、マウスの鼻などの呼吸器系から長期に侵入し続け、内臓に蓄積し発症した」可能性が高いと、当時から思い1998年、『アルツハイマー病』¹にも紹介した。今世紀になって、武田健(東京理科大学総合研究機構・ナノ粒子健康科学研究センター)らが、CRESTでジーゼル排気ガス中の微粒子などが、呼吸器系から長期に侵入し続け生じる、健康被害などを研究する実験系を作った³³。この系を応用すれば、「鼻からのアルミ説」が証明されるかもしれない。

日本では、水道水は、もともとの原水にアルミが少なく、浄水場では沈殿剤としてのアルミ化合物の過度の使用を、1990年代以降は観察項目にしてモニターし、防止しているはずなので、安全と思われる。

日本で主に注意しなければならないのは、常用されがちなアルミ鍋からのアルミ・イオンの溶出など、食物にかかわるものである。一般の飲食物から摂取された、全アルミ量の大半は不溶性で、腎臓を経由し、そのまま排泄されるといわれるが、残りの水溶性化合物からのアルミ・イオンが体内に少しずつ吸収される。この人体(特に脳)への吸収率は、アルミ化合物の水溶性の違いなど、いろいろな条件によって大きく異なる。アルミ・イオンのアルミ鍋からの溶出だけでなく、消化管からのアルミ・イオンの吸収も、(1)どの食物からか、(2)調理液の酸性、アルカリ性(pH)、(3)アルミの化学形態、(4)共存成分などにも大きく影響され、一概に言えない。食物などからのアルミの人体への吸収は、調理食品中の野菜や果物からの、クエン酸などの酸の存在下で増加し、ケイ酸(例えばビールのホップの棘に含まれる)の共存では減少する。

神経病理学者 J. A. Edwardson(英国ニューカッソル病院)らは、自らがボランティアとなり、アルミ同位元素(²⁶Al)をわざと飲み、同時に飲んだ「ケイ酸によるアルミ取り込み阻害効果」が強いことを証明した³⁴。最近では、より簡単に、ケイ酸の入ったミネラル・ウォーターを毎日2週間続けて飲むと、アルミが効率よく尿に排泄されるが、一方、鉄や銅などの必須微量元素の排泄は変わらない³⁵。これにより、アルミによるアルツのリスクを、アルミの無害な排除で治す仕組み、いわば解毒法も提唱されている。

アルミ缶入り飲料で、炭酸入り、果汁入り、酸味料入りのものは、内部が、樹脂で完全にコーティングされていない場合、アルミが大量に溶け出している可能性がある。スチール缶では、たとえ鉄が溶けてでも、必須元素なので逆に鉄分補給となり、余り健康問題はない。缶入りビールは、ビール・ホップのケイ酸のため、アルミの吸収は

少ないと思われる*6。

アルミ鍋などを常用しアルミの取り込みが多いと溶け出た水溶性のアルミが消化器から吸収され脳に移行し、初めは微量なので急性毒性は目立たないが、長年かかって加齢・老化が進み、気が付かないうちにチリも積もればヤマとなる【積分の原理】。結果的に老人になるとアルミの脳への蓄積が、積年のため非常に多くなり、アルツになりやすいのである。

アルミの強い脳神経毒性は昔から明白で、脳内のアルミの量が増えると、海馬周辺で神経細胞死を起し記憶障害になり、神経細胞死が全体にひろがると脳を萎縮させる。アルツの危険因子の第一が、加齢であることも、これでも説明でき、一方、「若年性アルツ」は、「その人に、アルミの脳への取り込みが、特に多くなる生活習慣があった」など、何らかの理由でアルミの脳内蓄積や、それによる神経細胞死が正常老化より早く起こり、認知機能の低下が早くなった、ためであろう。

FAO/WHO 合同・食品添加物・専門家委員会による、アルミのヒトの暫定的週間耐容摂取量(PTWD)は、昔は、7 mg/kg 体重/週とされていた。しかし近年、アルミの毒性の強さなどが評価し直され、この基準値が1 mg/kg 体重/週と厳しくなった。日本でも厚生労働省は、国際基準の変化を反映して、2002年国内に通達を出し、アルミを含む薬剤の【使用上の注意】の早期改定を要請した。「次の人は服用しないこと」に、「透析治療を受けている人」、「長期連用をしないこと」を加え、「腎臓病の人」は医師に相談することとした。そのあと、薬の【副作用情報】にも「長期投与すると、

*6—一般にビールのアルミ缶は内部が、樹脂コーティングされているので、コーティングが完全なかぎりは、アルミの溶出はなく安全と思われる。しかも、アルミ缶のビールは(瓶ビールでも同じだが)、中身のビールに必ず加えるはずのホップの実の棘から溶けてくる、天然のケイ酸を多量に含んでいるので、万一、缶から微量に溶けでるアルミや、共に食べた他の食品などに混入しているアルミの体内への取り込みも妨げ作用がある。ドイツ、ベルギーなどでの、伝統的に食事の前後にホップの実入りのビールが常飲されている生活習慣が、アルツ予防でも幸いしたのかもしれない。

アルミニウム脳症(透析痴呆の別名)、アルミニウム骨症」の危険性を加えた。その後、食品中のアルミ含量も国際基準に合うよう規制した(厚労省の該当ホームページ参照³⁶)。その頃の、萩本真美ら(東京都健康安全研究センター)の食品調査では、たった週一度(生活習慣とは言えない)の食品摂取でも、アルミの摂取量が、体重 16 kg の幼児で PTWI(1 mg/kg 体重/週)を超えるものが、調べた範囲でも 5 種類(蒸しパン、パウンドケーキ、スコーンおよびホットケーキミックス、塩くらげ)も見つかった³⁷。ベーキングパウダーに明礬(硫酸アルミ)などアルミ化合物を使った、菓子類などの食品の摂取は、注意すべきである。その後、理由は不明だが、PTWI は、日本では 2 mg/kg 体重/週に変わっている。なお、アルミ・フリーのベーキングパウダーも既に市販されている。

アルミに限らず、幼児は体重が少ないし、乳児では排泄機能が完成していないので、大人より危険性が高く、大人でも腎機能に障害がある人は、アルミが体内(脳内)に蓄積しやすい傾向がある。

7

アルミ鍋などの常用の危険性

窓のサッシや自動車、飛行機などに、金属アルミの合金は、軽くて丈夫なので汎用されており、このような使い方は、直接健康には問題はない。まず問題なのは、食品などに直接接触して混入し、ヒトが経口摂取する可能性のある、アルミ鍋やアルミ箔製品からのアルミ・イオンの溶出である。酸性、アルカリ性などの条件で調理した、各種アルミ鍋(アルミ地金が露出した雪平鍋や、一応アルマイトで被覆したアルミ鍋)、アルミ箔製品からのアルミ溶出実験で、さまざまな食品疑似溶媒へ、無視できないアルミ・イオンが溶出しているという報告は多い³⁸。アルミ鍋からのアルミの溶出は、小学 5 年生でも検出でき、その研究は県知事賞をもらった³⁹。実験条件をやや実際的にし、普通の食品を繰り返し調理すると、雪平鍋では酸性、アルカリ性ばかりでなく、中性でも溶出したが、アルミ量はもとの鍋 100 g あたり約 1~3 mg であった。

アルミ鍋の常用は、アルツに関して、今まで

欧州などではあまり問題にされていなかった*7。しかし本年(2017年)4月になって、より明解な詳しい警告の報告が、ドイツのヘッセン州立研究所から、「アルミ製品/調理器具の、食品に触れる部分からのアルミの流出——消費者への健康に影響?」と題して3部に分かれて出た⁴¹。アルミ製品の常用による、脳内アルミの強い脳神経毒性は欧州の公的衛生機関も見逃さなくなったのである。前述したとおり、アルミの溶出や、食物からの人体(特に脳)への吸収率は、アルミ化合物の水溶性の違いなど、いろいろな条件によって、大きく異なるので科学的に一概には言えない。したがって、この論文の結論も、常用によって生じがちなケースで、アルミの週間耐容摂取量(TWI): 1 mg/kg(体重)を有意に超えるという警告である。

このような、日常ほぼ毎日アルミ鍋を使う「生活習慣」条件では、微量でも必ず溶出してくるので、何年、何十年の老化過程におけるアルミの摂取は無視できない。

アルミ鍋などの調理器具の使用を「安全」とするサイトでは、普通は新品状態のアルマイト製(酸化物の皮膜により、アルミ地金と食物が直接触れない)の鍋を使い、中身の水を中性の状態です(すなわち溶出しにくい条件で)、アルミ溶出を実験的に測っている。ところが、戦中、戦後世代には、アルマイトの弁当箱の蓋が、ご飯の上の梅干しからの酸性液で腐食し、長期間ではその場所に穴が空いた例が、よく知られている。現在も日本の各地で、日常よく行われている「生活習慣」では、特にアルミ鍋が古くなったときに多くアルミが溶け出る。特に焦げをとるためなどに底をタワシなどで擦ったりして、

*7—このような警告が今年まで遅れたのは、欧州では一般に、調理器具にアルミを使うことは、生活習慣としては伝統文化的にどちらかと言えば嫌われており、多く常用されている、とは言えないことと、ドイツ、フランス、ベルギー、英国、スイス、ハンガリー、ブラジルなどの国で、アルミ製調理器具の販売は、政府により一部規制されている⁴⁰ためもあるのかもしれない。私の英国 2 年、フランス 1 年半の滞在生活体験でも、それらの国の調理器具の店で、色でわかる安いアルマイト製のアルミ鍋を、日本のように店で売ったり、普通の家庭で常用しているのは、見たことがなかった。

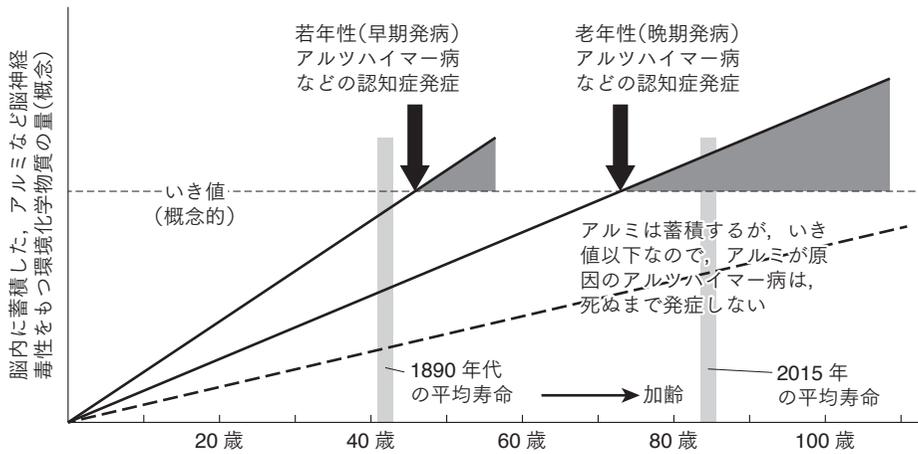


図3—脳内のアルミなど、脳神経毒性をもつ環境化学物質の長期蓄積と、アルツハイマー病など認知症発症の模式図

アルミ地金が露出した鍋が危ない。そのアルミ鍋も、少し経つと酸化皮膜による被覆が回復するらしいが、翌日以降、またきれいに擦るのが「生活習慣」になっていれば、アルミ地金露出は同じことである。すなわち、酸性、アルカリ性の食物を入れると、溶け出たアルミの量が多くなり、調理した食物を汚染し、ヒトは脳神経毒性のあるアルミ・イオンを摂取することになる。新しい鍋ではあまりでないが、古い鍋からは溶出が増えることも、以前から国際的にも指摘されている⁴²。

そのように、アルミ鍋、アルミ箔製品を常用し、それで調理した食物を食べる「生活習慣」があると、だんだん古くなるアルミ鍋などからアルミが溶け出し、常用により(他の菓子類などからのアルミなどと共に)その人の脳にアルミが長期間にわたり蓄積【積分の原理】、アルツ／軽度認知症になるリスクが上がる(図3)。

“安全”を主張するサイトでさえ、“日常生活において、過度に心配する必要はないと言えます”と“結論”しておきながら、WHOですら、アルツに対するアルミの安全量を決めかねている現状では(酸性、アルカリ性条件下で、露出したアルミ金属からの溶解性が高くなるので、そのサイトでも「酸や塩濃度の高い食品(欧米ではレモン、リンゴやトマトピューレ、塩漬けニンジンなど)には、アルミ製の容器やアルミホイルを使用しない」ことを勧めている。

昔、常用するアルミ鍋からの、アルミ・イオンの毒性が問題になっていた頃には、加齢に伴いアルツになっては取り返しがつかないので、健康に注意する人は、高くてもステンレス製やガラス製などの鍋に、すぐ買い替えていた。一方、アルミ鍋メーカー自身も、製造物責任を意識してか「1. 底をタワシなどで擦らないでください。2. 酸や塩基、塩濃度の高い食品を調理しないでください。3. 食品を長期に保存しないでください」との注意書きを、市販のアルマイト製アルミ鍋に付けていた。しかし多くの人がアルミの毒性を忘れてきて、あまり注意しなくなった現在、その注意書きは、他の多くの細かな注意書きに埋もれ、目立たなくなった。そのため、安いアルミ鍋から、溶け出たアルミ・イオンの脳蓄積性、脳神経毒性を知らないで、アルミ鍋のもつ健康上の欠点への注意書きに気がつかず、アルミ鍋を常用する人がまた増えたのではないかと心配される。

アルツの早期検診では、試験的に、脳脊髄液(CSF)中の原因毒性物質、アミロイドβ蛋白蓄積量をアルツ進行度の指標にし、モニターしたことがある。アルミ製品を使ったときでも、同様の心配をすれば、CSF中のアルミを時々モニターすればよいはずである。しかし血液の混入のないCSF採取は、血液採取よりはるかに技術的に難しく、おまけにCSFを取られる人には激痛が負

担になることがあるので、最近では医師もあまりやりたがらない。

1990年頃、アルツの原因にアルミの脳神経毒性が問題になり始めたとき、既にある女性・脳神経科学研究者がとっていた「アルツ予防の判断」があった。彼女は、私が意見を聞いた電話口で、さも当たり前という口調で「アルミ鍋がどのくらい危険か、まだ詳しくはわからない。しかし危険性があることは確かだし、子どももいることだし、止めるのは簡単にできることなので、(「予防原則」として)2,3年前、家中のアルミ鍋の使用を止めて全部ステンレスに買い替えた」と私にあっさりと言った(「ボケの原因を探る」¹²に引用)。

最近論文が増え、危険度はほとんど証明されたと思うが、完全に証明されたとは、まだ言いにくい現在でも、30年前の彼女の結論は賢明な判断であったと言える。

アルミ鍋常用とアルツの関係については、アルミ鍋からの溶出は基礎実験から、ヒト脳内に入ったアルミの脳神経毒性は実験動物ラットを使った実験、ヒトでは透析痴呆の介入型疫学実験で既に証明されている。完全に証明するには、『アルツハイマー病』¹ですでに提案しているが、「アルミ鍋、アルミ箔製品を常用した家庭とステンレスに途中からでも替えた家庭とで、同年代のアルツの有病率の差」を調べればよい。ビールの常飲など他の交絡因子はあると思うが、福岡県久山町での詳しい疫学調査が望まれる。

文献

- 1—黒田洋一郎: アルツハイマー病, 岩波新書(1998)
- 2—R. A. Armstrong: *Folia Neuropathol.*, **52**, 211(2014); K. Herup: *Nature Neurosci.*, **18**, 794(2015)
- 3—http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/gaiyou/pdf/1s2s_3.pdf
- 4—黒田洋一郎, 木村-黒田純子: 発達障害の原因と発症メカニズム——脳神経科学の視点から, 河出書房新社(2014)
- 5—黒田洋一郎: *科学*, **87**, 388(2017)
- 6—J. R. Richardson et al.: *JAMA Neurol.*, **71**, 284(2014)
- 7—原田正純: 水俣病, 岩波新書(1972)
- 8—ウォール・ストリート・ジャーナル: 2017年2月21日付け記事
- 9—C. Holmes et al.: *Lancet*, **372**, 216(2008)

- 10—清原裕: http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryousuisin/suisin_dai4/siryou7.pdf
- 11—浦上克哉・他: 第125回日本医学会シンポジウム記録集, (2003)
- 12—黒田洋一郎: ボケの原因を探る, 岩波新書(1992)
- 13—M. Imagawa et al.: *Lancet*, **340**, 671(1992)
- 14—D. Snowdon: *Aging with Grace*, Bantam Books(2002)
- 15—岩田誠: 脳を守ろう——脳梗塞・認知症を予防するために, 岩波ブックレット(2017)
- 16—T. Hirayama: *Brit. Med. J.*, **1**, 176(1992)
- 17—K. Kubota et al.: *Tohoku J. Exp. Med.*, **153**, 303(1987)
- 18—T. Ngandu et al.: *Lancet*, **385**, 2255(2015)
- 19—S. Sindi et al.: *J. Alzheimers Dis.*, July 29, doi:10.3233/JAD-170123(2017)
- 20—日野原重明: 医学概論, 医学書院(2003)
- 21—D. J. Selkoe: *Neuron*, **6**, 487(1991)
- 22—水谷俊雄: 脳の老化とアルツハイマー病, 岩波科学ライブラリー(1994)
- 23—E. Roberts: *Neurobiol. Aging.*, **7**(6), 561(1986)
- 24—M. E. Lafaille-Magnan: *Neurology.*, **89**, 327, doi:10.1212(2017)
- 25—正田孝明・他: *日本臨床*, **62**, 183(2004)
- 26—山下政三: 鷗外森林太郎と脚気紛争, 日本評論社(2008); 松田誠: 脚気をなくした男 高木兼寛伝, 講談社(1990)
- 27—A. Mirza et al.: *J. Trace Elem. Med. Biol.*, **40**, 30(2017)
- 28—E. Oshima et al.: *Brain Pathol.*, **23**, 633(2013)
- 29—S. Bhattacharjee et al.: *J. Inorg. Biochem.*, **126**, 35, doi:10.1016(2013)
- 30—J. R. Walton: *J. Alzheimers Dis.*, Feb 20(2014)
- 31—Exley et al.: *J. Med. Case. Rep.*, **8**, 41(2014)
- 32—S. Inoue et al.: *Transgenic Res.*, **17**, 817(2008)
- 33—K. Takeda et al.: *Environmental Science*, **11**(1), 033(2004)
- 34—J. A. Edwardson et al.: *Lancet*, **342**, 211(1993)
- 35—S. Davenward et al.: *J. Alzheimers Dis.*, **33**, 423, doi: 10.3233(2013)
- 36—国立医薬品食品衛生研究所, 安全情報部: 食品安全情報 15(2008)<http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/foodinfonews/2008/foodinfo200815.pdf>
- 37—萩本真美・他: *食品衛生雑誌*, **53**, 57(2012)
- 38—武田由比子・他: *食衛誌*, **39**, 178 と 266(1998); 同: *食衛誌*, **40**, 172(1999); 馬場二夫: 大阪市環境科学研究所報告, **61**, 36(1999)
- 39—<http://gakusyu.shizuoka-c.ed.jp/science/ronnbunshu/031001.pdf>
- 40—The new European Framework Regulation (EC) No. 1935/2004
- 41—T. Stahl et al.: *Environ. Sci. Eur.*, **29**, 17, 18, 19(2017)
- 42—“ISRN Public Health” study, July(2013)