

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(下)

——アルツに良い生活習慣と新しい発症メカニズム仮説:「アミロイドβ・チャネル形成のアルミニウムによる促進」

黒田洋一郎

くろだ 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

8

アルツになりにくい予防法、 良い生活習慣

前回(上)3節では、アルツハイマー病(アルツ)の予防法のうち、疫学上の危険因子の一部:「悪い生活習慣」を避ける予防方法について述べた。(下)8節では、より積極的にアルツになりにくい予防法、「良い生活習慣」などについて、現実の生活に役立つ科学になるよう、なるべく具体的に述べる。

類書と重なる部分があるのは当然だが、「〇〇がアルツ予防に良い」とだけ断定的にいう、証拠を挙げない漠然とした書き方でなく、なるべく最近のアルツ研究で、程度の差はあるが科学的に保証された根拠(エビデンス)があると思うものを中心に。すなわち主にヒトで介入型疫学調査などの結果が有意なもの、その因果関係を保証する動物実験データがあるものなどである。現在までの科学的証拠がある程度あるものは、大まかにいって、以下のI薬、II飲食習慣、III運動、IV頭を使う、の4つにまとめられる。

薬物療法の解説のまえに——【薬は毒の面もある】

(上)の3節「予防のための危険因子」*8でも述

*8—高血圧が危険因子であることは、確かだが、降圧剤などの高血圧の治療には、一般に良い面と悪い面があり、高齢者には微妙という系統的な総説がある。実際には、60歳以上の高齢者では、いままで140 mmHgだった標準値を、150 mmHg

べたが、アルツの多様な周辺症状の改善に使われる(対症治療)精神薬などにも、良い面と悪い面がある。20年以上前から、精神薬の使い過ぎによる症状の悪化は、日本の精神科医療の“歴史的問題”で、処方に使われた病名はアルツに限らない。

アルツでのひどい事例は、『アルツハイマー病』¹でも引用したが、脳の薬理のある専門家が、アルツの義母を引き取った。うつうつとした症状で、おかしいので、毎日飲んでいる薬を調べた。すると、同じ薬理作用がある薬が、二重、三重に投与されており、全部で7種類もあった。驚いて担当医に頼み、少しずつ薬を減らしたところ、症状は見違えるほど改善した。このような薬の副作用による、いわば「薬源性アルツ／認知症」など、薬の飲み過ぎの慢性毒性*9に起因する精神状

にあげるべきだと指摘した、2014年の新しいガイドラインがある(文献43)。私の理解では、「ただやみくもに、血圧を下げれば良い」という最近の日本の風潮には、科学的には疑問符がついている。一昔前は日本でも、加齢／老化を考慮して、血圧の上限値は「年齢プラス90」だった。年齢を考えず、一律に140 mmHgを標準値にすれば、高齢者の高血圧“患者”は激増し、毎日死ぬまで飲まされることの多い降圧剤の売り上げは、ますます伸びる。将来的に“患者”個人には、薬の副作用などの可能性が心配され、国レベルでは医療保険費を、それだけ余計に支出することになる。

*9—精神薬(精神に影響のある化学物質)の中には、いわゆる麻薬、覚せい剤、鎮静剤と睡眠薬の一部のような習慣性、耽溺性のあるものがある。これらの薬を繰り返し使用すると、本人の精神状態、日常生活が、異常から抜けられない状態、「薬物依存症」になる。一度なると、薬を止める時に起きがちな「離脱の苦しみ」もあり、本人や家族も困るケースが米国や日本で多く、しかも最近増えている。

態悪化の例は、20年経った今でも、全国的に非常に多い。臨床経験豊富で現場に詳しい、荒井啓行(東北大学加齢医学研究所)が指摘しているように、やっかいな老人を精神薬でおとなしくし、「介護しやすくする」ために、「薬の増量を医師に頼む」ような介護スタッフが散見される。介護すべき人の激増に伴い、「重症の認知症患者が増えている中で患者ごとのニーズに対応できる、介護スタッフのレベル維持」も問題になる⁴⁴。2005年には認知症の患者への向精神薬の多用により、死亡率が上昇することが指摘された。アルツだけに特異の危険因子ではないが、アルツや認知症、統合失調症や鬱病と診断される一般の多くの精神病患者を含む、日本人の「薬の飲み過ぎ」の現状はひどく⁴⁵、65歳以上のアルツ・認知症有病率が世界一(OECD加盟国中：約14%)であることと併せ、厚労省を医学的、経済的に悩ませている。

この日本の現状では、アルツの症状改善や予防に良いと言われる薬の紹介の前に、「薬の飲み過ぎ」に注意することを強調せざるを得ない。大人や老人も問題だが、悪い予後が起りやすいのは、体重の少ない、脳が発達中の子ともである。特に最近増えてきた発達障害／脳の発達異常の子ともは、当然精神的トラブルが多く、対症療法として大量の精神薬を処方／投与する、“副作用に構わない”医師や「児童精神科が専門ではないが、発達障害を診ている医師」も、日本では少なくない。発達障害の子とも向けの薬物療法については、虐待、愛着障害、トラウマを抱える子ども、青年の診療に長年苦労している、臨床のベテラン・杉山登志郎が、『発達障害の薬物療法——ASD・ADHD・複雑性PTSDへの少量処方』⁴⁶という良書で、少量の薬でも、効果が上がるやり方を述べている。

一般の人にも「処方される薬の、種類、量が増えた時には、担当医にその理由の説明を求める」ことを、「良い生活習慣」の一つに挙げざるを得ない。返事を渋ったり、説明内容がよく理解できなかったり、不快感を示す医師は、少なくとも「患者にやさしい医師」とは言えない。

この20年、アルツの鬱などの周辺精神症状への対症治療薬は、いわゆる西洋風の合成化学物質による薬に加え、東洋風の漢方やインド医学の生薬など選択肢が増え、科学的にわかってきたことも増えた。

I 良いという科学的証拠のある薬：周辺症状改善薬

1. 西洋医学系の人工薬品

市販の西洋薬候補となる、たくさんの人工化学物質を、西洋医学で得られた簡単な薬理原理で1次スクリーニングする。治験などで、そのうち薬効が高く、副作用がなるべく少ない化学物質を選んで、最終製薬製品が得られる。したがって、薬の切れ味は一般によく、薬の効く群では症状が改善するが、個人差は考慮していない。そのため、薬で一時的にアルツの周辺症状がよくなった人もいたが、すでに治験の段階から、必ずしも効かなかった人も多かった。効かない人は、効く人とはアポE4蛋白遺伝子の違いなど、異なる遺伝子背景をもっていると思われる。

① アセチルコリン系：日本で、世界に先駆けて開発された薬に、ドネペジル[商品名：アリセプト(エーザイ)]がある(コラム4参照)。今は、ガランタミン、リバスチグミンも認可されており、それぞれ治験データがある。

② グルタミン酸系：NMDA型グルタミン酸受容体にきくメマンチンが認可されており、治験データがある。

③ 鉄剤：今川正樹(当時、兵庫県立尼崎病院)が⁴⁷、アルツと確定診断された女性患者の症状を鉄剤で改善した。クエン酸第一鉄を、よく使われる脳代謝改善薬(コエンザイムQ10とビタミンB6)とともに使った⁴⁸。一般書である『アルツハイマー病』⁴⁹(146～148頁)にも、わざわざ詳しく経過などを紹介したのは、たとえ遺伝子の異常が原因のアルツであっても、「薬の投与期間中は症状が改善した」世界でも貴重な症例であるからだ。そのために、英国の一流医学雑誌が、ごく少ない例の報告ながら、受理・掲載したものと思われる。もしかすると、アルツの原因としての、アルミと鉄との関係で、

アルツ予防((上)参照)を意識したのかもしれない。

(上)でも触れたように、アルツの原因としても、アルミばかりでなく、農薬⁴⁷、水銀など脳神経毒性をもつ他の環境化学物質の慢性毒性の可能性も、絶対にはないとは、今のところいえない。鉄剤によって体内の鉄不足がなくなれば、鉄取り込み系を

借用している、アルミの脳内取り込みは、阻害されるはずである。鉄剤のアルツ治療の程度で、アルミのアルツ発症への関与がどれくらいか、間接的ではあるが、わかるはずである。また鉄剤は、根源治療薬まではいかないにしても、治療・予防に希望のある、安価な薬で副作用もあまりない。

コラム 4

初のアルツ対症治療薬：日本のドネペジル開発成功の裏に

1970年代からのアルツ研究の初期には、神経伝達物質として最初にわかった物質【アセチルコリン(ACh)】不足が原因とする仮説が一部の研究者にもてはやされ、ACh系のアルツ対症治療薬の開発がまず行われた。アルツ脳で低下すると言われるACh系を活性化させる、コリンエステラーゼ阻害作用を薬効の基準にし、世界中で開発が進められた。しかし、国際的に大きな製薬会社のもつ、コリンエステラーゼ阻害作用の強い薬の候補化学物質は皆、消化器系の異常など副作用も強いので認可されず、薬としては売り出せなかった。ところが、日本では、大手ではない製薬会社エーザイの開発責任者：杉本八郎は、開発の原理だったACh不足仮説が、アルツ研究者の間などで廃れ始め、上から開発中止の圧力があっても、さらに頑張って開発を続けた。彼の開発した薬ドネペジルは、「世界で最初のアルツの薬」として認可を得ることに成功した。ドネペジルは、どちらかというと、実は抗コリンエステラーゼ作用は弱いほうで、それが幸いしたと思われる。AChは微生物ももつ、進化的に非常に古い情報伝達化学物質で、脳神経系だけでなく、免疫系など体内の様々な臓器で働いている。したがって、抗コリンエステラーゼ作用が強すぎると、全身のあちこちに多くの重篤な副作用が出てしまう^{*10}。ドネペジルは薬効もそこそこだったけど、その分、副作用

も弱く、認可できるアルツの治療薬がまったくなかった当時、米国が最初に認可し、日本なども追従した。米国は、多少副作用があっても、症状が改善されれば認可する「better than nothing」主義だったからである。ドネペジルは認可の後に、脳内のグルタミン酸受容体の一つ、NMDA受容体にも効き、脳を活性化作用もあることがわかった。なんのことはない、薬の実際開発には、薬効があり副作用があまりない化合物を、見つけ出すことに成功することがまず肝要で、薬効メカニズムなどの「理屈は後からついてくる」のである(『アルツハイマー病』¹、140～142頁、初期の歴史と研究者のかかわり参照)。

第二次世界大戦後、毒ガスが「平和」利用(虫には、いわば戦死だが)され、有機リン系農薬が開発された。有機リン系農薬は微量だと、ヒトへの致死毒性など急性毒性はないが、逆に「松本サリン事件」でも生じたように、ヒトへの慢性毒性の症状は非常に多様である。有機リン系農薬は、脳神経系のAChレベルを攪乱し、【環境ホルモン】様に、神経症状やADHDなどの発達障害を起こすだけでなく、免疫系のACh系もおかしくなり、各種アレルギー(花粉症など)や喘息症状なども起こす⁴⁸。欧米で既に禁止されているが、日本では未だに使われている。毒ガス有機リン類と原理的には同じACh系が標的の農薬だが、有機リン系農薬に替わるかたちで登場した、ネオニコチノイド系農薬(ネオニコ農薬)は、ニコチン性ACh受容体に直接結合する毒性メカニズムである。このため有機リン系農薬と比べ、殺虫作用がはるかに強力で、ネオニコ農薬は益虫も無差別に殺す“優れた”農薬と言える。そのため、有機リン系農薬では死ななかった、ミツバチなど益虫にもネオニコ農薬が効くようになり、世界中に蜂群崩壊症候群が起こった。ネオニコ農薬が原因とする論文が次々に出て、養蜂家やハチによる受粉を必要とする農家が怒り、ネオニコ農薬(の一部)は3年前に既に欧州で禁止され、今も禁止は継続している⁴⁹。ヒト脳へのネオニコ農薬の毒性の一つ、子どもの脳に発達障害など脳の異常を起こす発達神経毒性も、2016年国立環境研究所のマウス行動実験で証明された¹²。発達障害と農薬の問題も、日本の将来のアルツ介護の困難な問題「人手不足」に、密接に結びついており、アルツ対策に無関係ではない(後述)。

*10—サリンなど有機リン化合物は、その抗コリンエステラーゼ剤としての毒性／薬理作用がヒトで強いことを利用し、毒ガスに使われた。「毒ガスの父」：F.ハーバーの始めた「戦争でヒトを効率的に殺す」毒ガス化学の、“発展”の結果である¹⁹。有機リン系化合物は、ヒトだけでなく虫など、あらゆる動物種のACh系にも効くので、第二次世

製薬会社の利益にはあまりならないであろうが、アルツに悩む本人、家族、介護者など、多くの人々には希望となる。患者に better than nothing で投与し、特に鉄分が不足しがちな、女性のアルツ／軽度認知症患者にしばって、大規模な介入型疫学調査が望まれる。

④ 非ステロイド抗炎症剤：メタ解析では、インドメサシンなど非ステロイド抗炎症剤は、アルツ／軽度認知症には有意な効果はないとされる⁵⁰。

⑤ ビタミン類一般：いわゆる生理活性物質なので、老化予防などに、原理的には良いのは当然である。メタ解析では、ビタミンD欠乏症のヒトには、アルツが多い⁵¹。しかし、ビタミンなどのサプリメント類も、単独成分だけでは、そのサプリメントのアルツ／軽度認知症予防効果は、多くが疑問視されるようになった。

⑥ ビタミンE：一般に老化に良いとされていたが、アルツ／認知症患者がビタミンEを1種だけ偏って摂取するのは有意な効果がないし、量が過剰だと副作用の危険があると近年は見方が変わった。最近の登録された患者の二重盲検で、ビタミンEがアルツの進行を止めたり、認知機能を改善した有意な証拠は得られなかった⁵²。メタ解析でも、効能は疑問視されている。

⑦ ビタミンC：P. ザンディ（ブルームバーグ公衆衛生大学）らは、抗酸化物質とアルツハイマー病との疫学関係を、縦断的に5年調べ、(1)ビタミンEと、Cなどの栄養補助剤を一緒に飲んでいる人はアルツになりにくい、(2)ビタミンEとビタミンCを含む複合ビタミン剤を服用している人もアルツになりにくい、(3)しかしビタミンE単独、ビタミンC単独、あるいは複合ビタミン剤と併用、ビタミンBと併用の人ではアルツは予防されなかった、という結果が出た⁵³。

⑧ 葉酸など：ビタミンの1種、葉酸とビタミンB12は、アルツ患者血中で低く、ホモシステインは高かった⁵⁴。葉酸の投与でアルツ患者の炎症やMMSEが有意に改善された。葉酸は、アルツ・モデル・マウスのアミロイド蛋白の蓄積を阻害した⁵⁵。また葉酸には抗酸化作用があり、老化

防止だけでなく、妊娠初期の神経管閉鎖障害など先天性の疾患や、授乳期の発育の遅れの予防など、広範に役立つ。葉酸、ビタミンCなど水溶性ビタミンは、過剰分は尿中に排出されるので、排出されにくいビタミンEと違い、摂取量を多少オーバーしても安全である⁵⁶。

⑨ アルミ・キレート剤：(上)に述べた、アルミによるアルツ発症の予防に期待される。各種アルミ・キレート剤は、脳内アルミの蓄積を下げ、発症のいき値を超えること防ぎ、アルミ慢性毒性によるアルツ発症に拮抗するはずである。現在までに、他の鉄、亜鉛など必須微量金属の代謝への悪影響など、副作用はあまり報告されていない。

過去にアルミ製品(弁当箱、アルミ鍋、アルミ箱、食べ物では、アルミ入りベーキングパウダーを使った菓子など)を使用、摂取したことがあっても、まだアルツが幸い発症していない人は、少なくとも脳内アルミのレベルが、発症のいき値をまだ超えていない((上)の図3)と考えられるので、これからはもうアルミ製品の常用は避け、脳内アルミがさらに上昇することだけを、防げばよいはずである。今のところ、実施例数がまだ十分とは言えない、このアルミ・キレート剤を、急いで無理に使うことはない。いずれ、アルツ／認知症患者への介入型疫学調査で、「アルツがキレート剤の経口投与で予防／治療されるか」、薬の効果が確定されるはずだからである。

2. 東洋医学系の漢方薬などの生薬

中国に起源をもち、古代から輸入され、日本でやや独自に発達した医療法に、漢方がある⁵⁷。漢方薬は、天然物由来のいくつかの生薬の組み合わせにより、作用・効能は多様で、単一の生薬では作用が認められなくても、それらを組み合わせることにより薬効が認められることも多い。また、西洋薬とは異なり、漢方は症状だけでなく、経験的に知られた一定の基準に従って処方される。ことに「証」で、患者個人の体質の違いを重視する。漢方医が診察し「実証」の人と「虚証」の人では、使う薬を違えることが原則的である。人体も

「気・血・水」という要素に分けて考える。西洋医学は、同じ症状なら、体質(遺伝子背景)は少しずつ違う患者群にでも原理的には一律に、同じ西洋薬を処方してしまう。この面では、漢方はより合理的である。現代の西洋医学／薬理学で漢方薬を解析すると、理に合った薬理作用を有していることもよくある。一般に副作用も、より少ない。このことから、漢方は、現在まだ十分有効な薬剤が開発されていない、アルツなどの分野にとって、重要なヒントを与えてくれる可能性がある。また、電気鍼療法もアルツ・モデル動物実験では、有効なことが報告されている。

① 当帰芍薬散：婦人科系の病気によく使われる薬だが、基礎研究では、血流改善作用や抗アポトーシス(細胞死)作用がある。アルツ／認知症の症状の改善に効果があったという症例が報告され、別のオープン試験では睡眠障害、情緒障害に効果があった⁵⁰。

② 抑肝散：アルツの周辺症状(行動・心理症状)を改善する。構成生薬である「釣藤鈎」に、アミロイドβ蛋白(Aβ)の凝集を制御する作用があり、「釣藤鈎」をアルツ発症モデルマウスに経口投与することにより、脳内Aβ蓄積の減少と、記憶力低下の改善が確認された。

③ 牡丹皮：「釣藤鈎」と同様に、*in vitro* および *in vivo* でAβ凝集制御作用があり、有効成分として、グルコピラノシド化合物が同定された。このように、有効性の認められた生薬から、アルツの新たな薬理学的ツールとなる物質を見出せる。

④ 黄連解毒湯：高血圧や不眠症などに使えるが、実証の薬なので、「釣藤鈎」と異なり、虚証の人には副作用がしやすい。ホバテン酸カルシウムと比較し、抑うつ、不安、認知機能異常などの改善に有効だと言われる。

⑤ 八味地黄丸：下肢のしびれや頻尿などの老化防止が一般の使い方だが、「八味地黄丸」服用群で認知機能試験の一つ、ミニメンタルステート検査(MMSE)の得点も改善した。この薬には、ACh系を賦活する作用があり、ACh合成酵素を活性化するためと考えられている。

⑥ 帰脾湯：貧血に主に使うが、「帰脾湯」を投与した人で、MMSEの得点が改善した。構成生薬の一つ「遠志^{おんじ}」にはACh系活性化作用があり、サプリメントも市販されている。

⑦ 半夏厚朴湯：不安障害、ヒステリー症状に使う薬だが、認知症が多い高齢者の誤嚥性肺炎のリスク^{*11}を低減し、寝たきりの患者の嚥下反射を改善するという、他にはないデータが報告されている。

⑧ 四物湯：四物湯は、「血^{けつ}」が不足した「血虚」に対する基本的な薬で、産後・流産後の疲労回復、月経不順、常時の貧血、冷え症などによく用いられる。配合生薬の一つ芍薬^{ショクヤク}の有効成分ペオニフローリンは、Aβ断片の神経毒性を、ミトコンドリアの機能不全を防いで軽減させる⁵⁹。アルツ・認知症への薬効が期待できる。

⑨ 補剤：認知症高齢者は体調の変化や薬の影響で食欲が落ち、その後急に寝たきりになることも多い。食欲低下や倦怠感などの「気虚」に対しては六君子湯や補中益気湯、「気虚」「血虚」には十全大補湯が使われる。西洋抗精神薬SSRIが効かないアパシー(無気力および感情鈍麻)には、補中益気湯が効くらしい。

⑩ イチョウ葉エキス：以前から、イチョウ葉の成分は、アルツ／認知症に良いという話は多かった。朝田隆(筑波大学神経精神科)らによる介入型疫学調査では、イチョウ葉乾燥エキスとn-3不飽和脂肪酸、リコペンを一緒にしたサプリメントを、65歳以上のボランティアを飲んだ群と飲まなかった群に分け、効果を調べた。イチョウ葉エキスを含むサプリメントはアルツの発生率を下げ、予防効果は明白に示された。一方同時に、運動の介入も行ったが、補正するとアルツ発生率に有意な効果は示されなかった⁶⁰、既にドネペジルなど市

*11—(上)の脳血管障害の所で述べたように、アルツそのものが原因では、普通ヒトは死なない。アルツで(老化だけでも)多い死因は、誤嚥(誤って気道に食物などが入り、咽せること)が原因の「肺炎」である。これには、専門医、西山耕一郎(西山耳鼻咽喉科病院)の提唱する「のど体操」が、一般の老化予防にも役立つ(文献58)と思われる。

販の ACh 系の薬を飲んでいた アルツ／認知症患者への、イチヨウ葉エキスの追加効果も調べられ、MMSE の得点は有意に上がった。一方、アルツの認知度にて化したテストの点は、有意でないが上がる傾向はあった。しかし、日常生活状態試験のテストの方は有意に違わなかった⁶¹。

⑪ 朝鮮人参：人参は伝統的な漢方生薬で、数千年もの間、様々な症状の治療に使われた歴史がある。渡辺裕司(富山医科薬科大学、和漢薬研)らの老化ラットの2種の記憶実験で、人参エキスを与えると記憶機能が向上した⁶²。近年、M. キム(ソウル医療センター)らはアルツ患者 61 例に対し、朝鮮人参のアルツ／認知症に対する効果を調べ、投与群は 12 週間投与後、改善を示したことを報告した⁶³。さらにアルツ患者を朝鮮人参投与群と非投与群の2群に分けて 12 週間観察した結果、投与群で MMSE とアルツ評価尺度において有意に改善を示した。しかし、投与を中止すると、非投与群のレベルまで落ちた。朝鮮人参は、アルツ患者の認知に効果があると、科学的にも実証された⁶⁴。Aβ による神経細胞死が、朝鮮人参を添加すると抑制されることも、多くの研究者の間で確認されている。人参に含まれるサポニンジンセノサイドと呼ばれ、人参の有効成分として知られている。アルツのモデル動物として最近よく使われている、d-ガラクトースとアルミ(AlCl₃)で 60 日処理したラットに、ジンセノサイドを 30 日投与すると、悪化していたラットの空間記憶は改善され、海馬の障害は回復した。

⑫ 陳皮：ミカン類の皮「陳皮」から有効成分ノビレチンが見つかり、アルツ治療・予防に良いことがわかった。大泉康(東北大学大学院薬学研究科)らは、柑橘類の皮に含まれるノビレチンが、アルツ・トランスジェニック・マウスの脳内 Aβ を下げ、認知力低下を防止することを示した⁶⁵。陳皮は、阿相皓晃(当時、慶應大学医学部漢方医学センター)らにより、高齢者にも良いことが昔から研究されており、アルツだけでなく脱随性脳神経疾患を、再随化(ミエリンの回復)により回復する作用もあることがわかっている⁶⁶。なお無農薬ミカンが手に入

れば、皮を乾かせば、陳皮は自分でつくれる。

⑬ その他の生薬：「イトヒメハギの根」のように、昔の中国漢方から、アルツ様症状の改善に使われていたものがある。「丹参」はアキギリ属の植物の赤い根で、「冠心 II 号」の主薬で、心筋梗塞、狭心症の特効薬として、中国で近年よく用いられている。丹参には血管拡張、血液粘度低下、動脈硬化の予防・改善、抗酸化、精神安定などの薬理作用があると言われる。「薬用サフラン」は、鎮静、鎮痛、通経作用があり、アルツ／認知症の周辺症状の改善にも使われる⁶⁸。ミカン科の植物の実から取る、呉茱萸(ゴシュユ)は冷えや血行障害にも使われるが、抗アルツ作用や、抗炎症作用もあるといわれる。

II 良い食べ物、飲み物(食生活習慣)

「何を食べるか」という種類の問題よりも、まず「どれくらい食べるか」という、量の問題がある。貝原益軒の『養生訓』の時代から、健康な長生きには「腹八分」が推奨されている。日野原重明も少食だった。「カロリー制限がアルツ予防にも特に良い」という論文はないが、一般の老化予防のためには、「カロリー制限(肥満を防止)すると、多様な老化指標がよくなる」という、マウスをつかった論文は多く、ほぼ常識になっている。2017 年になって、ウィスコンシン大学の研究で、サルでも、食べ物を 3 割減らした場合、食べ放題にした場合と比べ、老化防止になったという⁶⁹。

断っておくが、良い食生活習慣も、(上)で述べた「アルミ鍋の常用」など「悪い生活習慣」、アルツ危険因子によるリスクを、必ずしも軽減するものではない(原理的に拮抗しているものを除く)。危険因子をなるべく避けた上で、さらに「良い生活習慣」を行うことが薦められる。また、次に述べる「適当な運動」も「良い生活習慣」として推奨されて、中老年期になって運動を始める人が多い。最近多い注意すべき点は、肥満を放置して「適当量を越えた運動」を習慣的に行うことである。たとえ肥満でなくても、一般的にも一生懸命、激しい運動をすると、膝に圧力／負担が多くなり、

膝関節などを非可逆的に痛めることが多い。「カロリー制限」などで肥満を先に解消し、それから「適当な運動」をすべきである。また睡眠時無呼吸症候群も、肥満の人が高齢になると増加する傾向があり、睡眠中に呼吸停止を繰り返し、呼吸を再開すると大イビキをかく、元々鼻詰まりの人に多い特徴がある。アルツ／軽度認知症になる前に、治療すべき危険因子の一つと言える⁷⁰。対症療法としては、CPAP療法^{シーバップ}(経鼻的持続陽圧呼吸療法)があり、アルツばかりでなく血管系の障害のリスクが下がる。重症には、耳鼻咽喉の外科手術が有り、根源的治療になる。

① 地中海食：材料として、魚貝類、オリーブ油、無農薬の野菜^{*12}などの豊富な料理で、イタリア発祥で先進国に広まった「スローフード」運動(有機農業、地産地消の面もある^{*13})などでもよく使わ

*12—農業大国日本では、柑橘類だけでなく米、野菜などにも、脳神経系を標的にした殺虫作用をもつ農薬が使われている。そのような農薬(殺虫剤)を使ったものは、漢方といえども、アルツ予防など脳神経系の健康を長年保つためには、避けるべきである。農薬は、脳の発達や機能ばかりでなく、アトピー、喘息など、呼吸器系、免疫系異常の原因としても昔から疑われている(文献111)。最近使用の多い、ネオニコチノイド系農薬は、微量でも脳神経系などに慢性毒性がある上に、浸透性で葉や茎、果肉にも入り、皮を洗っても落ちない。農薬入りのものを食べると、たとえ一過性に近い曝露でも、その時期に脳に起こっている脳の発達過程に悪い影響があり、子どもの脳の発達障害のリスクは上がる(文献4, 12)。ましてや常食では、一回ごとでは微量でも、農薬には残留性があり、体内、脳内に蓄積するものが多いので、(上)でもふれたが、大人でも加齢／老化に伴い、アルツハイマー病(文献47)、パーキンソン病など脳神経疾患のリスクが上がる可能性がある。ヒト脳を専門とする中枢神経毒性学の立場から言えば、現在の昆虫の脳神経系(形態は違うが、機能はヒトと分子・細胞レベルでは基本的に共通)を標的とした「農薬」は、ヒトにとっては、むしろ「脳毒」である。標的が脳神経系だと、どうしてもヒトにも毒性があるので、害虫特異的な標的にきく、「新しい殺虫剤／方法」の開発が、「農薬コンサルタント」により米国・農業業界科学専門誌に、すでに提案されている(文献67)。

*13—この傾向は欧米でも、いわゆる「スローフード」運動として、既に若者を中心に盛んになっている。イタリアの小さな農村が発祥だが、瞬く間に世界の先進国に広まった。原則的に「地産地消」なので、新鮮なものが食べられ、輸送の手間、経費もかからない。日本では、地域特産店、新潟県三条市で既に行われている学校給食、などに最適である。愛媛県今治市では、一歩進み、校区内生産、校区内消費を目指して成功し、給食改革が地域起こしにもなっている(文献112)。「スローフード」

れる、「地中海食」の常食は、介入型疫学調査でも、良い食習慣とわかった。(上)でも紹介したフィンランドの介入型疫学調査では、地中海食は認知機能の低下を防ぎ、軽度認知症(MCI)からアルツへの病態の進行などアルツの発症を防いだ。

② 魚貝類：特に魚油に含まれるオメガ-3多価不飽和脂肪酸は、ガン、アトピーなどにも幅広く有効である。橋本道男(島根大学医学部環境生理)らの1年の介入型疫学調査では、とくにDHA投与は、加齢に伴う認知機能の低下を遅らせた⁷¹。

③ カレー料理：2000年頃のインドで初めての疫学調査で、インド人のアルツ有病率は、年齢分布の差を補正しても、米国のなんと約4分の1であった⁷²。ちょうど、「中世以来の生活習慣を頑なに守っている、米国東部のアーミッシュの集団に、自閉症などの発達障害が、ほとんど生じていない」らしい(文献4, 90頁)ことに似ている。これらの原因には、社会の“近代化”に必ず伴うと思われる「脳に“悪い”神経毒性のある環境化学物質群が、古い伝統を安易に変えない傾向も強い、発展途上のインドでは、幸いまだ出まわっていない。アーミッシュの社会では、1世紀以上前から、ほぼ完全でない」可能性もある。

アルツで昔から言われているのは、インド亜大陸を中心に常食されている、カレー料理がアルツに「良い食習慣」になっているという話だ。最近では、欧米、日本、中国など、いわゆる先進国が、アルツの急増に悩んでいるせいもあり、「インドでなぜアルツが少ないのか」についての、アルツ研究者の論文も増えてきた。近年のものは、M. フィアラ(ロサンゼルス退役軍人医療センター)らの論文で、カレー料理の黄色い香辛料、ターメリックに含まれるクルクミン類が、アルツで低い免疫機能を上げ、 $\text{A}\beta$ の免疫系を介する脳内からの排除を促進するという報告だ⁷³。

④ カカオ製品：カカオに含まれるフラバノールなどのポリフェノールが、血管に働き高血圧の

運動は、無農薬・有機農業を目指しているの、農村、都会を問わず、世界中の「安全な食べ物を食べたい」健康志向の人の支持も大きかった。

予防、ひいては脳血管障害、心臓血管障害の予防になる。肥満を避けるため「カロリーの少ない(苦い)チョコレート」が良い。チョコレート、ココアを常食、常飲することは、メキシコのオルメカ文明以来、約4000年続いている歴史があり、良い食習慣である。コーヒーの代わりに、ココアを飲むのも、良いかもしれない。

⑤ 赤ワイン：赤ワインの常飲は、従来から健康に良いと言われてきた。アルツはともかく、脳の老化の原因／メカニズムの一つとして、脳内での過酸化物の毒性による説は古くから有力で、赤ワイン成分のポリフェノール類の抗酸化作用には、良いことが多い。最近、R. ターナー(ジョージタウン大学)らの研究グループから、ワイン・ポリフェノールの一種、レスベラトロールの二重盲検法による結果が報告された。中程度までのアルツ患者を無作為に2グループに分け、一方にはレスベラトロール500 mgを、もう一方にはニセ薬(プラセボ)を飲んでもらい、レスベラトロールは後に1000 mgまで増やし計52週間行われた。レスベラトロール投与群では、脳脊髄液と血液中のAβ40が減少、脳の体積では有意に増加が見られ、アルツで起こる脳の萎縮は進行しなかった。レスベラトロール大量投与の副作用としては、吐き気、下痢、体重減少などの症状が出た⁷⁴。わざわざ、副作用も報告されているレスベラトロール単独を、サプリメントとして買って飲むより、赤ワインを買って飲むほうがよく、2000年以上ヒト(人類)が、ほぼ毎日飲み続けているものは、ローマ帝国を滅亡させたと言われる、ローマ時代の鉛(脳神経毒)入りワイン(『発達障害の原因と発症メカニズム』⁴のコラム9-3に詳述)を除いて、伝統的製法なら安全である。

⑥ 緑茶：緑茶に含まれるカテキンにも、老化の原因とされる活性酸素を無害化する抗酸化作用があり、近年、認知症予防にも効果があるらしいことがわかった。緑茶は不発酵茶のため、紅茶、ウーロン茶、ほうじ茶に比べて、カテキンがより豊富に含まれている。山田正仁(金沢大学大学院 脳老化・神経病態学神経内科)らの調査で「緑茶を毎日飲む人は、緑茶をまったく飲まない人に比べて、ア

ルツ／軽度認知症のリスクが約7割も低い」という結果がでた。マウスの実験でも、緑茶の摂取と運動の相互作用がアルツを予防したり、進行を抑えたりする効果があった。最近の世界中のデータのメタ解析では、茶一般の常飲による影響は、確かに知的低下、軽度認知症などのリスクを約65%に低下させるが、緑茶だけではないためか、アルツとの関係は、はっきりしなかった⁷⁵。なお、緑茶の栽培には、日本の慣行農法では種々の理由から農薬を多用しており、製品に残留していることが多い。有蘭幸司(熊本県立大学大学院・環境共生学)らは、市販のペットボトル入り緑茶飲料から、各種ネオニコチノイド系農薬とその代謝物の一部を、微量ながら全てのサンプルから検出した⁷⁶。緑茶は、元々甘い日本の農薬残留基準が、他の農産物と比べても(どういうわけか)さらに3~5倍ほど甘いので、長期の常用は決してお薦めできない。無農薬の各種緑茶も購入できるので、それを飲む「良い生活習慣」をつけるべきである。

⑦ ビール：(上)でも述べたように、可溶性のアルミ・イオンはアルツ／認知症の危険因子である。類書にはまだ出てこない、ビールの常飲がアルツ予防に役立つ「良い生活習慣」になるのは、もともとビールには、アルミによるアルツ発症を防ぐ、成分：ケイ酸が含まれているからである。(上)でも触れたように、伝統を受け継ぐ方法で造ったビールには、苦み成分として必ずホップの毬花が添加してある。ホップには棘が沢山あり、その棘にはケイ酸化合物が多い。必然的にホップの毬花を発酵液にそのまま入れていれば、製品のビール中には、ケイ酸化合物が溶けでいて、豊富にあることになる。このビール由来のケイ酸は消化器のなかでアルミ・イオンとほぼ不可逆的に結びつき、アルミの体内への取り込みを阻害し、無害の状態で排泄する。実際マウスの実験で、アルミを負荷すると脳内アルミ濃度は4倍高くなり、ケイ酸やビールも同時に摂取させると、アルミを負荷したマウスと比較し、アルミ濃度は40%減少していた⁷⁷。毎日食前、食後などにビールを飲む「良い生活習慣」があれば、主食の料理や菓子

類などの中にも、必然か偶然に含まれているアルミ成分まで、無毒化しやすいことになる。

ドイツやベルギーなど、昔から伝統的にビールをよく飲んでいる人たちは、まさか「ビールがアルツの予防に役立つ」とは知らなかっただろう。しかし、アルミ・イオンは細胞毒性が強く、「ヒトの体、いや、あらゆる動物の体にとって不倶戴天の敵」といえ、かつ泥、ホコリの中など自然界のどこにでもある金属で(地殻の3番目に多い元素はアルミ)、体内に入ってくる可能性がある毒である。したがって、そのために、人類誕生からあった、自然界のアルミ化合物を少なくとも脳に入れない、種々の防御システムが人体には進化してきた。それをすり抜けがちな、19世紀頃から少しずつ環境に出てきた、近代産業が生んだ人工アルミ化合物のほうも、消化管内で解毒するビールは、なんとなく「健康に良い」と感じていたのかもしれない。ちなみにA. アルツハイマーが初めて記載した、女性アルツ患者が54歳で入院したのは、奇しくも20世紀の初めの年1901年、産業革命後のドイツでのことだった。もっとも、日本などでの近年の著しい寿命の延長(「今の日本女性の50%は、なんと90歳まで生きる」という統計がある)に比べ、19世紀までの人類の平均寿命は、今よりはるかに短く四十数歳で、「アルツになる前に、ほとんど全員が別の理由で死んだため、19世紀には、アルツという病気自体が、実際にはなかった」らしい(上)図3)。

2017年になって、中山裕之(東京大学大学院、獣医学)らは、ホップには苦みの成分の α 酸も含まれ、ビールの醸造過程でイソフムロンなどに変わり、これらイソ α 酸が遺伝子組み換えアルツマウスで、 $A\beta$ の脳への沈着を減少させ、記憶機能が改善すると報告した⁷⁸。既に『アルツハイマー病』¹(174頁)に「ビールがケイ酸を含み、人体へのアルミの吸収を妨げ、アルツを予防する可能性がある」と書いてから約20年後にわかったことだが、いずれにしろ「ビール・ホップは、アルツ予防に良い成分を含む」という話だ。ビールの常飲が、アルツ予防に実際に働きさえすれば、アルツの対

症治療薬ドネペジルの開発成功の例のように「なぜ良いのか」の理屈はあまり重要ではない。

III 良い肉體運動、体を活発に動かす

体操、ダンス、ヨガ、楽器演奏、歌唱、散歩、水中歩行、水泳、ジョギング、ハイキングなど、どれを、どのくらいやると「有酸素運動になるか、少なくとも適当な運動になり、アルツ予防にも良いか」は、好みの問題もあり、個人ごとに大きく違う社会／家庭環境もあるだろう。ただ、スポーツ医学の入江一憲(日本体育大学)が指摘するように、テニス、ジョギングなど、跳ねる動作を多く含む運動は、膝に圧力がかかることが多い。中年過ぎに一生懸命、沢山やりすぎると「膝の関節を痛め、痛くて動けなくなる」ことがよくあるといわれている。中高年期の「膝などの関節軟骨の大切さ、長持ちしにくさ」を意識した、適度な運動は継続的に続けることが大切である⁷⁹。

老化はともかく、確実に「アルツへの運動の予防効果が出た」という研究も、個人差や多様性の問題もあり、長期の複雑な研究が必要なため、実験計画がたてにくい。実行はもっと大変で時間がかかり、現在まででは、きちんとしたものはないようである。アルツに限った、きちんとした論文はないが、(上)の3節の危険因子⑥「不活発な生活」を積極的に避けているという意味で奨められる。

IV 良い頭脳労働:頭を使い、積極的に何かをやる

これも漠然としていて、「アルツ予防のために何をやるか」の具体的なことは、IIIの運動よりもっと、個人の生活・社会条件や、好みなど、人によって様々にあり、多様性、個人差の問題がさらに大きい。漠然としたアンケート調査ぐらいはあるであろうが、疫学研究としては、何か予防因子があったとしても、科学的に「何をどう測る、どう数値化するか」が難しい。一般的に、危険因子⑥を避けるという意味で「良い生活習慣」である、としか言えない。

米国にはなく日本で目立つ現象のせいか、きち

んとした調査は見当たらなかったが、唯一具体的に言えることがある。明治以来、定年制がある職場が多く、定年で完全に仕事を辞め、「それから何もしない生活」は、アルツ発症を促す確率が高い。定年制が原則ない、農業をはじめ林業、水産業をしていた人も、(上)危険因子⑦「生活環境の大きな変化」の例のように、本人、配偶者など家族の病気、介護などで転居せざるを得ないケースも増え、一般には元の仕事ができない環境になり、一転、一日中テレビを視るだけなどの「不活発な生活」になる。状況は少し違うが、日本でも珍しくなくなった、一部似たような例、「最後はアルツが原因で、離婚になりそうな例」も『アルツハイマー病』¹(23~30頁)に詳しく紹介した。

アルツ予防としては、経済的問題がなければボランティア活動でもよいので、定年後も「積極的に何かをやる」ようにすべきである。定年前でも、地方では、最近増えた休耕地を借りて(もっと積極的には買って)、都会では「市民農園」のような所を借りて、農業を“兼業する”人は最近多い。農業労働は、昔から「晴耕雨読」と言われ、かなり平均的に肉体を使う(適当な運動になる)、定年の前後を問わない「良い生活習慣」である。もっと積極的に、定年前に脱サラして(農家出身の場合は、親の後を継いで)無農薬／有機農業に取り組む、若い人も増えて来た。無農薬／有機農業は、体も使うが、「何をいつ、どう作るか」「どう売り、生活を成り立たせるか」「雑草・害虫対策をどうするか」など、“何でも農協まかせ”に近い慣行農業より、はるかに頭もよく使わざるを得ず、本人の「脳健康・老化防止」ばかりでなく、「安全な農作物の安定供給」という、日本の将来の切実な課題の解決にも役立つ。

毎日、新聞、本を読む、毎日でなくても、日記をつける、たまに旅行して紀行文を書く、呼吸器系も運動になるオシャレ、カラオケも、頭や喉を活発に使う。好きな趣味や娯楽でも、「何もやらないで、テレビばかり」よりは良く(better than nothing)、例えば囲碁、将棋、麻雀、カードなど、一般に「頭をより多く使うもの」が、より適切で

あるかもしれない。しかも必ず相手がいるので、オシャレりの機会も増やす。

なお、アルツ予防は、健康に加齢している一般の人を主な対象に述べたが、すでに軽度認知症(MCI)と診断され、アルツ予備軍になっている人には、全国の老人施設、デイケアなどで、様々なリハビリ法を開発、実施している。リハビリ内容の紹介は、紙数に限りがあるので他書に譲る。

お断り：以下の9節からは、脳神経科学ばかりでなく、ペプチド化学など物理化学の最先端の内容もあり、紙数も限られているのでやさしくも書けず、一般の方には、理解が困難なところがある。「アルミ鍋の常用が、脳に毒である」など、実際に役立つような情報を理解すれば、アルツの予防は実行できる。「アルミを止めて、どの鍋にするか」の情報はネットで得られる⁸⁰。ネットも「情報の質さえ良ければ」便利で役に立つ。アルツの原因、発症メカニズムの、分子・細胞レベルの細かい内容や「理屈」、英語論文が多い文献は、一般には、それぞれの狭い専門家が関心を持ち理解することで、専門家も見ると科学雑誌『科学』だから*14触れてある面がある。

9 アミロイドβ蛋白と神経毒性研究の歴史

比較的まれな家族性アルツ患者のうちには遺伝性のものがあり、まずアルツになりやすい変異をもつ原因遺伝子の一つとして、ある遺伝子が発見され長いアミノ酸配列がわかった。その遺伝子は、老人斑の基本成分であるアミロイドβ蛋白(またはペプチド、Aβと略)のアミノ酸配列を一部にもっていることがわかり、アミロイドβ前駆体蛋白(APP)と呼ばれるようになり、世界のアルツ学界は色めきたった。

Aβ類はペプチド鎖が短く、アミロイドβペプチドとも呼ばれ、アミノ酸40個のもの(Aβ40)、

*14—もっとも「科学を何のためにやるのか」と問われれば、偉大な科学哲学者とされるK.ポPPERがいうように、「科学は(絶対的な)真実を述べているものではなく、人間が現実生活で当面する問題(例えばアルツ予防など)の解決のために提案した、とりあえずの仮説である」と、英国留学以来思っている。また「科学の最先端は、新たな研究により常に進歩している」ので、科学(特に分子・細胞レベルのヒトの生物学=医学)の細かい内容は将来、「大枠はともかく一部は、以前と変わる場合がある」こともお断りしておく。

コラム5

チャネル説の登場

科学史を眺めても、斬新な仮説は、思いつきから始まることが多い。アミロイド・チャネル説を思いつき、適切な実験を行い実際に証明したのは、ワシントン近郊にある米国医学研究の中心地、NIHの優れた研究者、H. ポラッド(生化学/細胞生物学部長)であった。アルツ研究などまったくやっていなかった彼は、 $A\beta$ のアミノ酸配列が、細胞に穴をあけて細胞毒性をもつペプチドと共通の性質をもつことに気がついた。すぐに彼は証明実験を考え、当時の電気生理学の最新技術、パッチ・クランプ法(ドイツのネーアーらが開発し、1991年ノーベル医学生理学賞受賞)ができるN. アリスブとともに、人工脂質二重膜での実験を行った。「細胞が生きている」ための必須条件の一つに、「完全な脂質二重膜に隔てられ、外界から独立の系になっている」ことがあり、膜に、いわば穴をあけるイ

オン・チャネル形成が、神経細胞をはじめ、全ての細胞死を招くことは必然である。

筆者が25年以上前に、このアミロイド・チャネル論文を読んだ時は、アルツの原因に直結する研究をするために、直ちにNIHと共同研究を考えた。故朝長正徳先生が、それこそ命をかけて組織され、宮武正班長に引き継がれた「アルツハイマー病・脳の老化」文部省重点研究班の、計画班の班員(研究企画委員)に以前から選ばれ、一般書も既にも書いていた。「アルツの原因を探る」ために、分子細胞神経生物学で、アルツの仕事をする義務感があった。もっとも班研究としての主なテーマは、アルミで(図4参照)、他の班員はアミロイド β 蛋白やタウ関係の酵素などをテーマにしていたので、少なくとも朝長班長は考えていた仮説、「アルミのアルツへの寄与」をやり、論文もいくつかまとめた⁸³。

少しC末側が長い、42個のもの($A\beta_{42}$)などが多い。 $A\beta$ 類は、細胞膜を貫通するペプチド鎖の長いAPP蛋白の一部から、各種蛋白分解酵素により細胞外に切り出されることがわかった。のちに、より頻度の高い2つのプレセニリン遺伝子異常の遺伝も、アルツになる原因遺伝子と同定された。後の研究により、この遺伝子は、これら $A\beta$ を切り出す蛋白分解酵素のうち、 γ セクレターゼの触媒サブユニットの一部をコードしていることがわかった。

アルツの二大・病理蛋白蓄積物と言われた、老人斑($A\beta$)、原繊維変化(タウ蛋白)のうち、 $A\beta$ が遺伝性アルツ発症に重要であることがわかり、アミロイド派、タウ派に分かれた、アルツ基礎研究者の長年の論争が決着した。

このときすぐに、実験用「純粋」試薬として既に市販されていた、 $A\beta_{40}$ 単量体(モノマー)を培養神経細胞に加えると、細胞が死ぬ、神経毒性があるというB. ヤンクナーらの論文が出た⁸¹。ところが、この実験の再現性には問題があり、「モノマーを水に溶かしてすぐには、毒性がなかった」という論文も出て揉めた。結局、「市販の $A\beta_{40}$

試薬のモノマーを水(蒸留水)に溶かし1日くらい保温(インキュベート)すると、神経細胞などに細胞毒性がでる」、というところに落ち着いた。

この結果は、ペプチド鎖の微妙な重合、細胞膜との関係を知っている研究者にとっては示唆的な結果である。すぐに米国国立衛生研究所(NIH)から「 $A\beta_{40}$ が人工脂質二重膜で、チャネルを作る」という、パッチ・クランプ技術を使った電気生理学論文⁸²がでた(コラム5)。筆者は一流科学誌、米国科学アカデミー記要にでた、この論文をすぐに読み、直感的にひらめいた^{*15}。「このチャネル($A\beta$ チャネル)蛋白は、機能的には細胞膜にできた、非特異的カチオン・チャネル(いわば穴=pore)なので、

*15—このペプチド・チャネル(穴)説は、当時から筆者にも、荒唐無稽なものではなかった。実は、ハチ毒成分の短いペプチド「マストバラン」の面白い毒性メカニズムを、発見者の中嶋暉躬(当時、東京大学薬学部の中にサントリー生物有機科学研究所・所長)から偶然聞いていたからである。「培養マスト細胞に投与すると、このペプチドの毒性は、細胞に穴をあけて「バラン」と割れたように見えるので、マストバランと名付けた」のだそうだ。バプア・ニューギニアでの天然毒学術調査時の、密林中の何もない宿舎で、ヒマをもて余した長い夜の、種々の雑談中のことだった。

生体細胞内での「生きるために必須な」各種調節反応に一番重要な、 Ca^{2+} イオンが異常に細胞内に流入してしまう。 $\text{A}\beta$ チャンネルが、神経細胞死／アルツの真の原因ではないか」と思い、神経細胞レベルで毒性を観る、NIH との共同研究を考えた。ちょうど、同じ研究所の J. デイリー (NIH・生体有機化学部長。当時、新しく神経伝達物質になったアデノシン、ATP などの、世界でも数少なかった研究者同士) が良い友達だったので、デイリーに彼らを紹介してもらい、筆者の研究室の若手研究員を、NIH に送り込むことができた。共同研究はうまくいき、その結果「人工脂質二重膜だけでなく、こちらの提供した、生きた培養神経系細胞の細胞膜でも、同様のチャンネルを作り神経毒性がある」という共著の論文が2つ出た⁸⁴。

10

アミロイド β の重合／多量体のチャンネル形成と神経毒性

アミロイド β の重合・多量体(オリゴマー)の立体構造と神経毒性との関係は、 β シート構造をとる部分が多い $\text{A}\beta$ 多量体は毒性があるが、とらない $\text{A}\beta$ 単量体は毒性がないことは既にわかっていた。しかし 20 世紀末の当時は、技術的な困難もあり、 $\text{A}\beta$ の単量体、多量体とも、実はあまり幅広く詳しく研究されてはいなかった。1997 年頃、筆者が『アルツハイマー病』¹ を書いていたときは、「 $\text{A}\beta$ 多量体チャンネルが、アルツの病態である神経細胞死を起こす本体である」との考えは、その妥当性から、「まともな脳神経科学者、アルツ研究者にすぐに広まり、一般化もするはず」と筆者は楽観的に確信していた。そのため、分子生物学／生化学の専門誌に「アルツハイマー病 β アミロイド蛋白質によるイオン・チャンネル形成と神経細胞死」という総説を書き、図 3 に本稿の図 6 のような発症メカニズムを示した⁸⁵。また、一般本の『アルツハイマー病』¹ にも、発症メカニズムをしめした図 4-3(121 頁)にはアミロイド・チャンネルを明示したが、文章ではチャンネル説の紹介だけにした。

アルツ関連遺伝子の分子生物学／生化学は研究手段も豊富で、最近ではほぼ決着が付いている。数少ない遺伝性アルツ(早期発症型)の原因遺伝子で、 $\text{A}\beta$ のもととなる大きなアミロイド β 前駆体蛋白 (APP) は、最近になって、記憶の基本を担っているシナプス⁸⁶の、前部と後部をつなぎとめている、細胞接着蛋白^{*16}の一種とわかった⁸⁷。シナプスは、記憶ばかりでなく、すべての脳機能の要であり、シナプスなしでは、神経細胞は回路網を作れず(『発達障害の原因と発症メカニズム』⁴の第1章に、詳しい図入りで解説)、脳はまったく働かない。また、アルツ原因遺伝子の多くをしめる、プレセニリン 1, 2 (presenilin 1, 2) は、細胞毒性がより高い $\text{A}\beta 42$ の産生を増加させる、切り出し酵素(γ セクレターゼ)の触媒部分となる膜蛋白であることが明らかになった⁸⁸。

一方、大多数をしめる孤発性(晩期発症型)アルツで、唯一はっきりとわかっていた、発症のリスクをあげる危険因子である遺伝子がコードするのが、アポ E4 蛋白である。道川誠(国立長寿医療研究センター)らにより、アポ E4 蛋白はシナプス部などでの脳内コレステロール(HDL)の代謝を変え、E2 や E3 に比し $\text{A}\beta$ の細胞膜への沈着(結果的に、後述する $\text{A}\beta$ チャンネル形成)を通じて、間接的にアルツ発症に関与している⁸⁹。そのため、アポ E4 遺伝子をもっていても、発症しない場合があり、アルツの直接的な原因ではない。アポ E4 遺伝子の所持は、記憶に関係する海馬の大きさを、アルツ群の患者では小さくし、正常群ではしないという論文もあり、脂質代謝への影響は広範である可能性がある⁹⁰。アポ E4 はアルツだけでなく、統合失調症など他の様々な精神疾患の、危険因子でもあるの

*16—細胞接着蛋白の一つ、カドヘリン類を、世界で初めて発見したのは竹市雅俊ら(当時、京都大学理学部・生物物理)で、接着が Ca^{2+} 依存性であることから、カドヘリン (Cadherin) と名付けた(文献 91)。現在では多様な細胞間やシナプス間で、非常に多数かつ多様なカドヘリン、プロトカドヘリンなどが見つかっており、APP は独自のグループで、気がつかれるのが遅れた。シナプス接着分子群は、記憶など脳の機能に肝心の、特定の神経細胞間の結合の特異性、可塑性に関与していると考えられている。

は、脳の発達に悪い影響があるためであろう。

細胞から脳脊髄液(CSF)に分泌される $A\beta$ のうち、90% が $A\beta_{40}$ であり、 $A\beta_{42}$ は 10% 程度である。しかし $A\beta_{42}$ は *in vitro* で、 $A\beta_{40}$ よりもはるかに強い重合性と毒性をもち、この重合した $A\beta_{42}$ はさらに $A\beta_{40}$ を巻き込み、*in vivo* で大きな多量体をつくるらしい。これらの $A\beta$ の、2 量体、3 量体、…、6 量体など重合／多量体(オリゴマー)は、 $A\beta$ の各種多量体の複雑な混合物としてしか、当時は得られなかったので、なぜ毒性があるのかも、普通のアルツ研究者にはわからなかった。21 世紀になるとアルミの検出技術も進歩し、湯本昌(元東京大学医学部・解剖)らは、老人斑など $A\beta$ の蓄積物に、アルミが多量に存在することを、エネルギー分散型 X 線スペクトラムを連動できる透過型顕微鏡を用いて観察した⁹²。細胞毒性の強いアルミ・イオンは、 $A\beta$ と老人斑で安定に結合し不溶化され、無毒化していると思われる(後述)。

$A\beta$ チャネル説は、神経細胞(しかもある種の細胞特異的に⁹³)への毒性メカニズムを、唯一に近く具体的に示したものであったが、ペプチドが重合してつくる多量体のもつ立体構造を正確に知ることは、当時の技術ではできず、次第に注目を浴びなくなった。最近、機能的には 20 年前から知られていた、非特異的-カチオン・チャネル(穴)の実態である、 $A\beta$ 重合体の立体構造がコンピュータなどで予測できるようになった(後述)。

もちろん、 $A\beta$ 多量体が神経細胞膜にある、既存のチャネル類を変化させ、間接的に毒性を発揮するメカニズムも考えられた。2012 年、立体構造のちがう、D-型と L-型のアミノ酸を使い分けた $A\beta_{42}$ を使い、 $A\beta$ 多量体が直接、膜に新しくチャネルを作り、 Ca^{2+} の流入によりカルシウム代謝が変わり神経細胞が死ぬことが証明された⁹⁴。

$A\beta$ のような、アミロイド蛋白の立体構造変化による毒性の発揮は、内臓にアミロイドが溜まる家族性アミロイドーシスでは、ヒト原因遺伝子が同定された。しかし遺伝因子だけでなく、何らかの環境因子(恐らくアルミ)が発症に必須なことを、(上)の注 5 で述べた。アルツ以外でも、いくつ

かの神経変性疾患の原因蛋白質のもつ、立体構造変化をとともう毒性の変化がある。

例えば、パーキンソン病・レビー小体型認知症のような疾患では、レビー小体に代表される不溶性の構造を形成する蛋白： α -シネクレインが代表である。レビー小体などは神経病理学では「封入体」と呼ばれ、恐らく脳内からの排せつが困難な、やっかいな蛋白に対する、ヒト脳で進化した無毒化の方法と思われる。老人斑も、脳内で毒性があるチャネル構造形成に回る $A\beta$ を、なるべく少なくする、 $A\beta$ の処理法かもしれない(『発達障害の原因と発症メカニズム』⁴、コラム 9-2、277~278 頁参照)。いわゆるアミロイドーシスと言われる病気だけでなく、大きく、「蛋白構造変化による病気(コンフォメショナル・ディーズ)」と言われる病気の、病態と発症メカニズムも共通である。最近増えた、2 型糖尿病、牛肉の輸入で問題になったプリオン病(牛海綿状脳症(BSE)、クロイツフェルト・ヤコブ病)などがある。なお米国では、アルツと臨床診断された患者が、死後の病理解剖でプリオン病と、確定診断される例が少なくないという。

11

アミロイド・チャネル形成のアルミによる促進

この【アミロイド】仮説と【アルミ】説を融合した、新しいアルツ原因仮説：「アミロイド β ・チャネル形成のアルミによる促進」仮説⁹⁵は、2017 年の初め、私の生まれた東京の戦前の家も焼いたという、東京大空襲のことを調べていて、ハタと思いついた。米軍が東京など日本の都市を焼き払うために、新しく開発した焼夷弾の中身「ナバーム」には、粘着性を増すため、アルミの有機物・重合促進作用が使われていたのである(コラム 6)。

この仮説の発想のもとには、現役時代、東京都神経科学総合研究所・分子細胞神経生物学研究室で行った、蛋白、ペプチドの分離に当時よく使われた SDS ゲル電気泳動実験の結果があった。アルミの毒性の特異性と強さを探るために、 $A\beta_{40}$ をアルミなどの金属イオンで処理し、SDS 存在

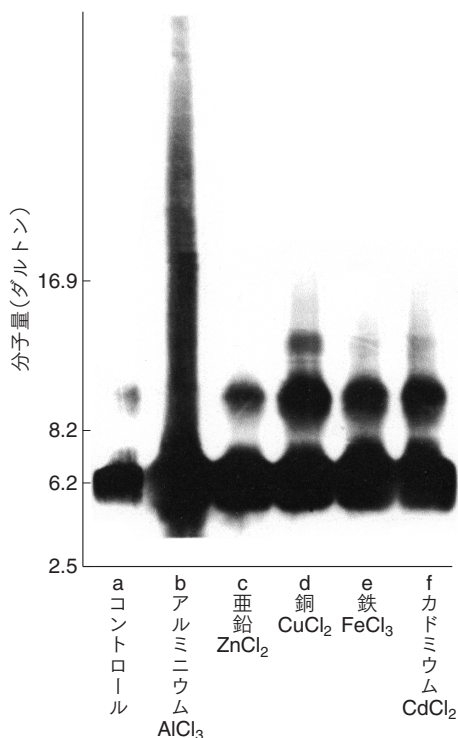


図4—Aβ40をそれぞれ1 mMのアルミニウムやほかの金属イオン(1 mM)で24時間保温後イムノブロッティングした

下でゲル泳動してみた。Fe, Zn, Cuなどと比較して、なんとアルミ(Al)で処理した時のみ、Aβ40はより激しく重合／多量体化し、より分子量が大きいものが生成された⁹⁶(図4)。しかし、特定のAβ40多量体、特定の分子／立方構造が増えるほど反応は安定ではなく、混合物ができ、泳動図は尾を引いていた。ともかく、アルミがAβ40の重合／多量体化を促進することはわかったが、SDS存在下でのAβ40重合体の立体構造は、ヒト脳内に起こるものとは違うことも考えられた。

NIHとの共同実験で既に明らかにしたが、生きている神経系培養細胞の細胞膜にも、Aβ40(オリゴマー)-チャネルはでき、神経細胞死／アルツにつながる。前述したように、神経細胞死を招く重要な原因は、細胞外の高いCa²⁺イオンが、Aβチャネルに流入し、その細胞内のホメオスタシスが崩壊し細胞死に至る。細胞膜にAβが結合することは、のちに松崎勝巳(京都大学薬学系大学院)らにより独立に、研究されていた。ラフトと呼ばれる

細胞膜の特定の位置にAβがつきやすいこと、それは特定のガングリオシド(おそらくシナプス部に局在)と特異的結合をするためであることもわかった⁹⁷。

何らかの条件が、Aβ40の重合度、毒性を左右しているらしいことには、そもそも最初からヒントはあった。Aβ40の神経細胞毒性を最初に示した、ヤンクナーの実験には「再現性がない」と多くのクレームがついた。実は、毒性実験用に使用した市販Aβ40試薬には、当時から様々な程度にアルミが混入していたという話がある。エクスレイらは、アルミがAβ40の立体構造の変化をおこすことを、CDスペクトルで観察した⁹⁸。

アルツ動物実験に使われる、マウスやラットなどの、げっ歯類のAβは、ヒトのAβに比べ、はるかに重合しにくい。このことが老化げっ歯類・実験動物は、加齢老化させても、アルツを発症しにくい原因と思われる。マウスを使ったアルツ動物実験では、アルツをマウスに発症させるために、ヒトのAPP遺伝子を導入したトランスジェニック・マウスを使うことが多い。双方のAβのアミノ酸配列に違いがあるためで、ヒトAβの配列には、5番目のアミノ酸、アルギニン(Arg5)がグリシンに、10番目のチロシン(Tyr10)がアルギニンに、13番目のヒスチジン(His13)がアルギニンに、げっ歯類では置き換わっている。ヒトAβのArg5, Tyr10, His13は、アミノ酸でも金属結合性が高く、プラスのイオンをもつ金属、特にアルミとクロスで結合し合い、Aβを重合させやすい。アルツを発症するヒトのAβにある、金属結合性のアミノ酸が、発症しがたい、げっ歯類Aβにはないことは、「アルミイオンのAβとの結合性が、いかにアルツ発症に重要であるか」を示している。現に、このヒトAPP遺伝子を導入した、トランスジェニック・マウスにアルミを長期投与すると、アルツ様症状を発症する⁹⁹。また、一般にもアルミは、酵素などの蛋白のCa²⁺, Mg²⁺結合部位にも強く置換し、10⁷倍も安定で、酵素を不活性化する。J. パイルスらは2017年になって、蒸留水をベースにした(アルミがほとんどない)培地での、培養細胞の膜にAβ42の多重体は、チャネルを形成するが、

コラム 6

「ナパーム」焼夷弾とアルミの重合促進作用

1938年から41年頃まで行われた日本軍の重慶市爆撃のあと、米軍はその仕返しに戦時研究として、はるかに改良された「ナパーム」焼夷弾によって、日本の各都市を無差別空襲する戦術を考えた。開発された「ナパーム」焼夷弾は、45年の東京大空襲などの本土各都市の空襲で初めて実際に使われ、その恐ろしく“優れた”焼尽・破壊・殺戮能力が示された。当時の日本の密集した木造家屋が、よく燃えるように意図的に開発された、この焼夷弾は、中身の石油類(ガソリンなど)の粘性をまし、木材の壁、人体や服にも飛散／粘着し、すぐに燃え上がり、かつ高温で水では消しにくかった。

その原理メカニズムは、アルミ・イオン(Al^{3+})の、有機物を重合しやすくする性質を使った「ナパーム」の発明にあった。もともと「ナパーム」(Napalm)とは、ナフテン(naphthenic)酸とパルミチン(palmitic)酸のアルミ(Al^{3+})化合物の略語で、ゼリー状にゲル化する性質をもったこの増粘剤を石油・ガソリン類と混合し爆弾に詰めたことにより、焼夷弾としての性能がはるかに良くなった。

日本都市空襲のあとにも、ベトナム戦争でも惨禍を起こした「ナパーム」焼夷弾の開発者は、ハーバード大学の有能な有機化学者：L. フィーザーであった。日本に勝利したときには、彼は「科学者の英雄」となり、有名になった。しかし、ベトナム戦争では、戦場カメラマンが撮った、ナパーム弾で背中を大火傷したベトナムの女の子の写真などから、米国でも「ナパーム」弾は非人道的と非難され、ベトナム反戦運動がさらに世界中に拡大した。彼も「ナパーム」弾の開発者として、ベトナム戦争中、敗戦後は“悪魔の科学者”と悪名にかわり、今や所属したハーバード大学も、彼の「ナパーム」の仕事には触れたがらない。原水爆や関東軍 731 部隊の人体実験とならんで、優れた科学者、医学者が、戦争を残酷化した例であろう。

優秀な彼は、約 80 年前の焼夷弾開発にあたって、アルミの重合促進作用に目をつけるほど、有機化合物と無機金属：アルミ・イオンの反応をよく知っていたのだが、戦後 70 年以上たったのに、アルツの研究者には、気がつかれなかったようである。研究や学問が細分化されすぎ、総合的な判断ができなくなっている。

驚いたことに Aβ40 は(おそらくアルミがないので)形成しないと報告した⁹⁹。

CREST^{*17} 研究以来の、発達障害の原因—農業

*17—筆者は定年前に臨床関係の研究テーマを、それまでのアルツハイマー病から、自閉症などの発達障害に替えた。鈴木継美先生(当時、国立環境研究所所長)が総括をなさっていた、科学技術振興財団の CREST(戦略的創造研究推進事業)プロジェクト、「内分泌攪乱化学物質【環境ホルモン】で「脳の発達(発達障害)と環境化学物質の関係」を 5 年間でやらないか、との話があり、発達障害研究に踏み切った。決断には 1980 年代、「ヒト記憶・学習の脳内メカニズム」といった題で、気安く一般向け講演をやった後の、忘れられない“ある事件”も影響したのかも知れない。当時は未だ少なかった発達障害の子どもをもつ若い母親が、おずおずと「うちの子は学校から“学習障害”だと言われたのですが、治るのでしょうか」と質問にきた時、「実質、まだ何も答えられなかった」ことが大きかった。現在、医学用語で「発達障害」の子どもは、当時の学校など日本の教育界では、ほぼまとめて「学習障害」(LD: Learning Disability)と呼ばれていた。今日の「発達障害」の医学用語の 1 種、「学習障害」(LD: Learning Disorder, 読み書きだけができない)と紛らわしい(文献 4)。Learning Disability の子どもが、米国で

など環境化学物質研究が一段落し、再びきちんと最近のアルツ論文を調べ始めると、何と物理化学／蛋白系など、医学専門誌以外の専門誌に、アミロイド類の重合の立体構造の論文が増え始めていた。とくに、チャネル説の提唱の最初のパッチ・クランプ実験を行った、N. Arispe(米国・軍事健康医療大学・医学系大学院、生理)らが出した、NIH 蛋白専門家とつくった、膜結合型の Aβ42 多量体のアミロイド・チャネルのモデル論文では、6 量体が一番きれいな、対称のあるチャネル(図 5 に Aβ 分子重合の、モデル模式図)をつくるようである¹⁰⁰。その後の細かい研究は省略するが、出たばかりの B. Urbanc(米国ドレッセル大学、物理)らの論文も紹介する。すなわち、理論的な原子レベルの立体構造の研究

1960 年代から見つかっており、問題になっているのは、米国の論文で知ってはいたが、日本でも既にいたのに、新聞記事にもなっておらず驚いた。

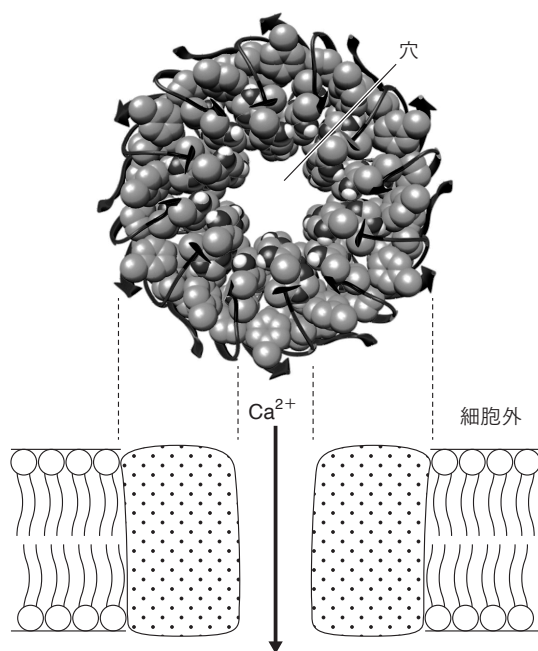


図5—アミロイドβチャンネル模式図

Aβ42のアミノ酸配列をもとに、原子レベルでコンピュータ計算したもの(文献100)をもとに加筆。

で、①アルツのAβ40、Aβ42の重合／多量体化したものが、水中(実際のヒト脳では脳脊髄液(CSF)と対応し、アルツ・老化脳CSFでは、もちろん蒸留水を使った、アルミのない実験培地でなく、脳に混入したアルミが存在する)でも既に、チャンネル状の立体構造を取ること。チャンネル状の“穴のある”構造(図5参照)は水分子、Ca²⁺イオンを通す大きさである。②Aβ分子の多量体数、重合度によって穴の直径も大きくなる、とコンピュータ計算された¹⁰¹。

実際のアルツ脳CSF中でも、同様のチャンネル構造などができ、神経細胞のラフトの多いシナプス部分に主に組み込まれ、Ca²⁺が異常流入し、毒性を発揮し、記憶が障害される。しかし、この重合で、アミロイドβチャンネルなどが形成される過程は、アルミで促進される(図6)は必ずである。

天然由来のアルミだけだった18世紀には、ヒト脳内CSF中では、もともと可溶性アルミがあまりなく、アルミがなくても重合しやすいAβ42が先に重合し、Aβ40とともに老人斑が形成される。少しはあったアルミも老人斑のAβに結合・蓄積し、無毒化され、それ自体でも毒性のある可

溶性アルミ量が少なくなり、症状がでるほどには溜まらない。当時の人類の平均寿命は40歳台であったので、CSF中に十分なアルミが溜まらず、Aβ40は重合しにくく、幸い少ない量のAβ42多量体の毒性がいき値を超える前に、他の理由で死んでしまい、18世紀には人類に、アルツは生じなかったことが考えられる。

したがって、むしろ「発症の鍵はアルミにある」のかもしれない。アルミがなければ、Aβ42が多量のAβ40を巻き込んで、最終的に多量の不溶性の老人斑になるが、チャンネルにまわる量が少なく、症状がでるほどには溜まらない。Aβ42が無毒化される(多少アルミがあっても、老人斑が吸収する)だけで、昔の人類の脳はAβをうまく使い、「どうしても少量は脳内に入ってくるアルミの毒性をも老人斑で処理していた」。逆にアミロイド、アルミ両方の毒物対策として人類に進化した(ことに脳内のアルミを無毒化する)システムだった可能性がある(『発達障害の原因と発症メカニズム』⁴、コラム9-2、277～278頁参照)。

結論としての発症メカニズム仮説：ヒトで脳内に常に分泌されるAβの約90%をしめるAβ40は、水中だけでは重合できず、CSF中のアルミ・イオン量がいき値を越えて上昇すると、アルミと共にチャンネル構造をもつような共重合を始め、Aβ多量体の様々な混合物チャンネル類などからのCa²⁺の流入が十分増え、アルツが発症する。

12

脳の老化／アルツの原因と発症メカニズムのまとめ：遺伝と環境の相互作用

「ヒトの脳は老人になると、必ずボケる」は、いまだに一般には信じている人がいるが、脳神経科学的には誤った俗説である。既に『ボケの原因を探る』¹²で書いたことだが、記憶を長年研究してきた脳神経科学者としては、記憶の保持は「神経回路(冗長な多数の神経細胞が、シナプスでつながり、機能を発揮しているもの)」で保たれ、それを可能にしているのは「シナプスの可塑性とその選択的保持」である。これも通説の「1日あたり、全脳で平均

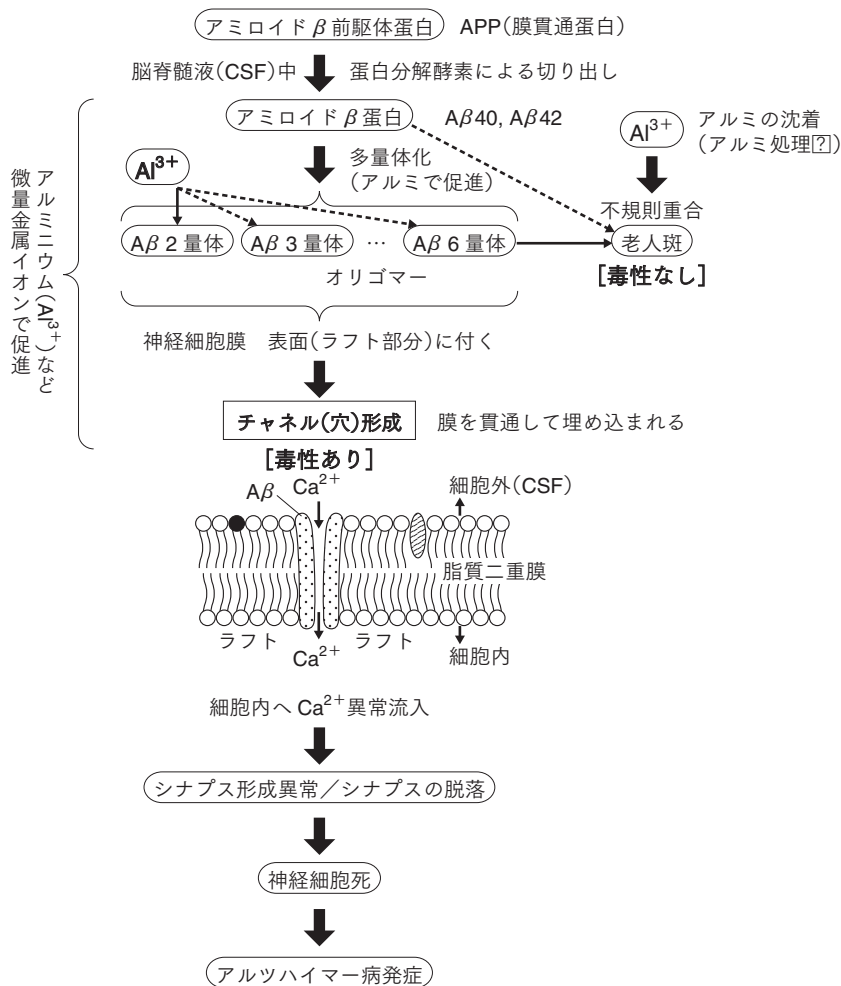


図6—アミロイドβチャネルの形成とアルミニウムによる促進：アルツハイマー病の発症メカニズム仮説

脳脊髄液中の低濃度のアルミ・イオンは、発症いき値以下では、老人斑に蓄積し無毒化され、Aβ40のチャネル形成はしない。

約10万個、神経細胞が減る」という古典的データは、記憶機能には直接は関係ない。むしろ「働いていない余分な神経細胞が死んで、脳の各機能がクリアになる」ので、良いことだとさえ思う。

実例も『ポケの原因を探る』¹²に、ゲーテや106歳で亡くなった菊池寛の高弟の人の例を挙げた。現代でも、105歳で亡くなられた日野原重明のような、高齢でも脳の機能は衰えなかった人はまれではない。おそらく、社会的に優れた仕事は、ご本人の能力、機会などにもよるので、日野原のマネはできないが、彼のように「死ぬほは直前まで脳機能は維持され、肉体の衰えが主原因で死

ぬ」こと(いわゆる「ピンピン・コロリ」)は、本人が生活習慣に注意し、活発に生活し、頭をよく使っていれば、不可能ではないと思われる。これは基礎の研究者に過ぎなかった筆者を、アルツ研究に導いて下さった故朝長正徳先生の、一般の方への遺されたメッセージだと思うので、ここで強調したい。

“アルツ関連遺伝子”研究の現状を見ると、孤発性のアルツ患者がアルツの大部分で、遺伝性は非常に少ない。遺伝が疑われる家族性アルツ患者のうち、原因遺伝子が同定され、はっきり遺伝性とわかっている人もあるが、割合は意外に少ない。

コラム 7

ストロンチウム 90 の内部被曝と福島沖の魚の汚染

放射性セシウムより内部被曝すると恐ろしい、放射性ストロンチウム(Sr)90が、福島沖で獲れた魚から、東電ホールディングスが今までの最高値を最近検出、公表した(クロダイ, 30 Bq/kg(生))¹⁰²。食物循環の仕組みからいっても、大洋のすべての魚が均等に汚染されるわけではなく、サンプリングするうちに、確率論的に汚染した魚が見つかったことが、かえて問題を厄介にしている。牛の全数検査をやったBSE問題の時と同じように、魚の全数検査が必要となるからである。

Sr90の内部被曝については、骨や歯ばかりでなく、各種一般細胞にカルシウム(Ca)と同様に、蓄積・結合することなどは、既に述べた(文献103, 文献4の291~295頁)。Sr90は、骨髄にも結合し白血病を起こす可能性もあるが、あらゆる体内細胞の核の周りの、蛋白などのCa²⁺結合部位にCaに替わって結合しやすく、DNA直近のため(文献4の293頁, 図9-1に模式図)、同じストロンチウムが体外にある場合(外部被曝)よりも、近接度によ

り桁違いに多数・多様の突然変異が起こる。言うまでもないが突然変異一般で、必ずしも個体の表現型に変化が出るわけではないが、発ガン、遺伝病、発達／機能不全などの原因となるので、極力避けるべきである。

この、DNA上のすべての遺伝子に、確率論的に起こる突然変異は、既に日本で「複合汚染」が進んでいる環境化学物質群の毒性と相互作用し、その健康影響は、野村大成(大阪大学・医学部)の「ある種のガンが、相乗的により増える」という先駆的仕事¹⁰⁴にもかかわらず、いまだ長期的な医学研究がほとんどなく、実態がよくわかっていない。各種ガンの増加や、発達障害ばかりでなく、アルツハイマー病発症率の増加も、「放射線の内部被曝が原因の一つ、環境化学物質群との相互作用による」という仮説を、否定する科学的根拠もまだない。すべてのガンではないが、各種ガンや、この二つの脳の障害、病気とも、現実近年日本で著しく増加していることは確かで、一般にはまだ増加の原因は不明とされており、関係者は触れたがらない。

【アミロイド】仮説の発端となったAPP遺伝子の変異は、ただでさえ少ない家族性アルツ患者の1%ぐらいと言われている。あとは2つのプレセニリン遺伝子の変異で、原因遺伝子がわかっていない患者の方がはるかに多い。(上)のアルツ危険因子のところでは、②近親者の発病(家族歴)を、②-1: 遺伝子背景、と②-2: 生活環境に、わざわざ2つに分けたのは、そのためである。アルツ全体はとても「遺伝病」とは言えず、どちらかと言うと「環境病」である。2016年英国から出た、系統だった総説では、アルツ／認知症の危険因子で、「中程度の科学的証拠のある環境因子」は、大気汚染、アルミニウム、農薬(殺虫剤)、ビタミンD欠乏、電場・磁場などであった¹⁰⁵。亜鉛、銅などのアルツとの関係をいう*in vitro*論文があるが、Aβとはアルミのように強く反応・結合しない(図4)。

これに加えて、まさに遺伝と環境の相互作用と

して、放射線の外部被曝、内部被曝によるDNAの突然変異は、東電福島原発事故後の日本では侮れない(コラム7)。各々の特定の遺伝子レベルでは、突然変異の確率は低いが、DNA(ゲノム)すべてにわたる遺伝子群で確率論的に変異が起こる¹⁰⁶ので、実態を解明する医学・生物学研究も膨大で実行しにくい。発ガンで既にわかっている、「環境化学物質と放射線の複合汚染」による相互作用については、放射線を巧みに利用し、副作用が少ないガン治療のベテラン臨床医、西尾正道(北海道がんセンター名誉院長)も、最新の著書で取り上げている¹⁰⁷。健康影響は多種の発ガンのみでなく、脳神経疾患など多岐にわたり複雑で、悪影響があったとしても、その詳細は(特に脳関係はさらに複雑で)、科学的にも未だ、まったくわかっていない。自閉症発症で、親の高齢出産(特に父親の加齢による精子の老化)が危険因子¹⁰⁹なのだが、精子にはDNA修復機構がなく、突然変異が蓄積しやすいためらしいが、どの遺伝

子が関係しているかなど、詳細は不明のままである。

筆者がアルツ研究を始めた頃の日本では、「アルツ家族の会」などの依頼で地方などに講演に行くと、深刻な話を聞いた。「アルツは遺伝病である」という誤解がその頃ひどく、特に農村部では「一家にアルツ患者がいる」ことを隠し、座敷牢のような所に、閉じ込めておく状態がまれでなかった。自閉症研究でもそうであったが、アルツ研究でも、その頃技術が進歩していた遺伝子解析技術を使ってすぐに研究論文が出世“業績”が上がったアルツ研究者が、「アルツ遺伝に関する、自分の研究費のさらなる獲得のため、遺伝のアルツへの寄与について大げさな表現」をし、米国などのマスコミが、そのまま偏って報道したことも多かった。

日本でも発達障害児が増え始めた頃から、自閉症、ADHD など、子どもが発達障害の、血がつながった家族、特に両親は「発達障害は遺伝が原因だ」という、誤った俗説が流布されている「世間」に大変困った。実は、ごく未熟な初期の論文以外、科学的根拠を示す論文がない、当時の米国の誤った“通説”（『発達障害の原因と発症メカニズム』⁴に、その原因の詳しい解説）を安易に受け売りする、無神経な日本の“専門家”の一部と、それに追従する日本の「世間」があったからである。「世間の無理解」は、日本では現在も続き、全学童の約10%にまで激増した発達障害や、広く脳に様々な異常をもつ児童の就学、就職を困難にし、「引きこもり、ニート」や「大人の発達障害」を増やしている。これでは、ただでさえ「少子化」で少なくなる、将来の実労働力をさらに減らす。その頃、確実に起こると予想されるが、今よりさらに増加しているアルツ／認知症患者のケアの実施に、「切実な人手不足として」深刻に関係してくる⁸⁶ので、このアルツ総説論文でも触れざるを得ない。

最近、その発達障害の研究に一区切りがつき、専門書⁴も書いて落ち着いたところで、再びアルツハイマー病も考えると、両方の疾患、障害は類似した点、構造、特徴が多い。

コラム 8

マッターホルンの初登頂者による『アルプス登攀記』と近代科学の啓蒙

悲劇の源は、英国をはじめ西欧で発達した近代科学／医学の発展の仕方、特に市民への「啓蒙」のやり方に、昔から難しい問題があったと思う。

マッターホルンを初登頂したE. ウィンパーは、名著『アルプス登攀記（原題は『Scrambles amongst the Alps』）』を書いたが、内容は「アルプス地方を巡る旅」で、実は登山には少ししか触れていない。残りは旅行記で、当時の偉い教授の「氷河学説」を理路整然と論破するなど、科学的関心も強かった。彼は「生まれが良ければ、大科学者になったに違いない」とさえ言われている。アルプスの麓にめだつ、クレチン症（「白痴」と呼ばれた重度の知的障害）にも関心を寄せ、当時の医学知識を受け売りして、クレチン症の原因をためらわず「遺伝」と断定し^{*18}、クレチン症患者の増加は「患者同士の結婚を認める教会が悪いのだ」と「科学の敵」キリスト教会を非難している。しかし、さすが疫学が興った英国の人、さらに続けて「（原因の）結論には、公な疫学調査しかなく、真理を究めようとするなら、無知な人の反対を押し切る必要がある」と科学的な正論で結んでいる¹⁰⁸。

*18—クレチン症は、戦後の小児科学の進歩から、ヨード不足のアルプスの環境が原因で起こる、発達の重度障害であることがわかり、早期診断と甲状腺ホルモン剤の補完による介入予防で、日本では幸い、まれにしか起こらなくなった。

ウィンパーの時代は、英国などで遺伝学が進歩し始めたときで、この英国の勉強好きだが貧しかった若者は、近代科学／医学に期待しすぎて、クレチン症では「科学者の言の、単なる受け売りをしてしまった」と、今では判断できる。このように、医学の進歩が未だ不十分のときは、とんでもない誤りが起こり、西欧医学を急いで輸入した日本では「原因不明の病気は、まず遺伝が原因」という誤りも、輸入した軽薄な面がある。

まず第一に、ともに脳そのものに問題がある。養老孟司の名著『唯脳論』（青土社、1989）の由縁である。実質であるヒト脳の構造と機能は「遺伝と環境の相互作用で決まる」という原則は、心理学を含む脳神経科学の基本であるから、似ている面があるのは当然かもしれない。しかし、①日本で、

原因不明のまま増え続け、将来の日本社会の維持を困難にしている、②現実に本人や家族、自治体、社会が大変困っている、③「農薬など環境化学物質(環境ホルモンと言われた物質も含む)が発症の原因である」という論文が、発達障害で近年増えたばかりでなく、アルツでも最近言われ始めた。

③に関しては、ある有名な米国のアルツ研究者が「アルツハイマー病は、老人になって初めて「発症する」のではない。実は、人が生まれたときから既に、だんだんアルツの病態は始まっていて、異常は年ごとに蓄積して(【積分の原理】)いるのだ。周囲の人でもわかる外への症状が出てくるのは、一般に65歳を過ぎた頃からで、加齢が一番の危険因子にみえるだけだ」と言ったという。これも最近日本では、総数が著しく増えている、ガンの発症メカニズム(突然変異している細胞は、子どもの時から誰にでも体内に多数あるが、発症しないのは、それらがガンに増殖しなかっただけ)とも類似しており¹⁰⁷、ヒトが「化学物質、放射能を含む環境に生きている」ことの医学／生物学的本態、DNA、細胞の性質から生じる「因果」なのかもしれない。

日野原のように、生活習慣、環境を重視し、元気で長生きしたいものである。

(なお、文中の敬称は省略した。)

文献

1—黒田洋一郎: アルツハイマー病, 岩波新書(1998)
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)
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)
43—J. Weiss et al.: VA Evidence-based Synthesis Program Report(2016)
44—荒井啓行: 認知症学(下)III 臨床編, p. 499, 日本臨床, 増刊号(2011)
45—<http://www.joint-kaigo.com/article-3/pg722.html>
46—杉山登志郎: 発達障害の薬物療法——ASD・ADHD・複雑性PTSDへの少量処方, 岩崎学術出版社(2015)
47—J. Richardson et al.: JAMA Neurology, **71**, 284(2014)
48—J. Hoppin et al.: Environ. Health Perspect., **125**, 535(2017)
49—北村寿信: 科学, **87**, 985(2017)
50—M. Miguel-Álvarez et al.: Drugs Aging, **32**, 139(2015)
51—L. Shen & H. F. Ji: Nutr. J., **14**, 76(2015)doi: 10.1186
52—N. Farina et al.: Cochrane Database Syst. Rev., **4**: CD002854,doi: 10(2017)

53—P. Zandi et al.: Arch. Neurol., **61**, 82(2004)
54—L. Shen & H.-F. Ji: J. Alzheimers Dis., **46**, 777(2015)
55—W. Li et al.: J. Nutr. Biochem., **26**, 883(2015)
56—香川靖雄・他: ゲノムビタミン学—遺伝子対応栄養教育の基礎, 建帛社(2008)
57—大塚敬節: 新装版 漢方医学, 創元社(2001)
58—西山耕一郎: 肺炎がいやなら, のどを鍛えなさい, 飛鳥新社(2017); 同: 高齢者の嚥下障害診療メソッド, 中外医学社(2017)
59—Z. Lan et al.: Brain Res., **1498**, 9(2013)doi: 10.1016
60—S. Bun et al.: J. Alzheimers Dis., **45**, 15(2015)
61—M. Canevelli et al.: Phytomedicine, **21**, 888(2014)
62—H. Nitta et al.: Biol. Pharm. Bull., **18**, 1286(1995)
63—J. Choi et al.: Phytother Res., **31**, 497(2017)doi: 10.1002/ptr.5776
64—J. H. Heo et al.: Eur. J. Neurol., **15**, 865(2008)
65—A. Nakajima et al.: Behav. Brain Res., **289**, 69(2015)
66—N. Sato et al.: Evid. Based Complement. Alternat. Med., 2011:617438(2011)doi:10.1093/ecam/nea001
67—木村・黒田純子・黒田洋一郎: 科学, **83**, 818(2013)
68—M. Howes et al.: Int. Rev. Neurobiol., **135**, 29(2017)
69—J. Mattison et al.: Nature Com., **8**, 14063(2017)
70—M. A. Daulatzai: J. Neurosci. Res., **93**, 1778(2015)
71—橋本道男・他: 日本脂質栄養学会誌, **19**, 201(2011)
72—Y. Chandra et al.: Neurology, **57**, 985(2001)
73—J. Cashman: BMC Neurosci., **9**, Suppl. 2, S13(2008)
74—R. Turner et al.: Neurology, **85**, 1383(2015)
75—Q. P. Ma et al.: PLoS One, **11**(2016)
76—高木亜希子・他: 19回環境ホルモン学会要旨集, p. 76(2016)
77—M. Gonzalez-Munoz et al.: Food Chem. Toxicol., **46**, 1111(2008)
78—Y. Ano et al.: J. Biol. Chem., **292**, 3720(2017)
79—入江一憲・他: 運動療法と運動処方 第2版, 佐藤祐造編, 文光堂(2008)
80—<http://macrobiotic-daisuki.jp/aruminabe-yugai-kikensei-16065.html>
81—B. Yankner et al.: Science, **250**, 279(1990)
82—N. Arispe et al.: PNAS, **93**, 1710(1996)
83—Y. Kuroda et al.: Gerontology, **1**, 2(1995)
84—M. Kawahara et al.: Biophys. J., **73**, 67(1997); J. Biol. Chem., **275**, 14077(2000)
85—川原正博・黒田洋一郎: 蛋白質 核酸 酵素, **42**, 88(1997)
86—小倉明彦・富永恵子: 記憶の細胞生物学, 朝倉書店(2011)
87—S. Schilling et al.: J. Neurosci., **37**, 5345(2017)
88—S. Sobhanifar: PNAS, **107**, 9644(2010)
89—H. Minagawa et al.: J. Neurosci. Res., **87**, 2498(2009)
90—V. Khan et al.: J. Alzheimers Dis., **56**, 1159(2017)
91—C. Yoshida & M. Takeichi: Cell, **28**, 217(1982)
92—S. Yumoto et al.: J. Inorg. Biochem., **103**, 1579(2009)
93—O. Simakova & N. Arispe: J. Neuroscience, **27**, 13719(2007)
94—L. Connelly et al.: J. Phys. Chem., **B 116**, 1728(2012)
95—Y. Kuroda: J. Neuroinfectious Dis., **8**, 1(2017)

- 96—W. T. Chen et al.: J. Biol. Chem., **286**, 9646(2011)
- 97—T. Okada et al.: J. Mol. Biol., **382**, 1066(2008)
- 98—C. Exley et al.: FEBS Lett., **324**, 293(1993)
- 99—D. Bode et al.: J. Biol. Chem., **292**, 1404(2017)
- 100—Y. Shafrir et al.: Proteins, **78**, 3473(2010)
- 101—M. Voelker et al.: J. Chem. Theory Comput., **13**, 4567(2017)
- 102—<http://www.tepco.co.jp/nu/fukushima-np/f1/smp/2017/index07-j.html>
- 103—木村-黒田純子・黒田洋一郎: 科学, **83**, 818(2013)
- 104—T. Nomura: Nature, **296**, 575(1982)
- 105—L. Killin et al.: BMC Geriatr, **16**, 175(2016)
- 106—井上達・平林容子: 科学, **82**, 1078(2012)
- 107—西尾正道: 患者よ, がんと賢く闘え! ——放射線の光と闇, 旬報社(2017)
- 108—E. ウィンバー: アルプス登攀記, 講談社学術文庫(1998)
- 109—A. Kong et al.: Nature, **488**, 471(2012)
- 110—宮田親平: 毒ガス開発の父ハーバー——愛国心を裏切られた科学者, 朝日選書(2007)
- 111—植村振作・他: 農薬毒性の事典(第3版), 三省堂(2006)
- 112—奥野修司・徳山大樹: 怖い中国食品, 不気味なアメリカ食品, 講談社文庫(2017)pp. 267~269