

る症例を経験しましたので、今後は、そのような補助診断を広範に行うことによって、より早期に診断出来るのではないかという期待だけを述べておきたいと思います。

司会 ではまたあとで総合討論させていただきます。ありがとうございました。高橋先生お願いいたします。

2) アルツハイマー型痴呆の神経病理

新潟大学脳研究所実験神経病理学部門

高橋 均・生田 房弘

Neuropathology of Alzheimer's disease

Hitoshi TAKAHASHI and Fusahiro IKUTA

*Department of Pathology,
Brain Research Institute, Niigata University*

In this symposium, we review the neuropathology of Alzheimer's disease with emphasis on cerebral cortical lesions. Recent rapid advances of molecular biology in this field have enabled us to study in detail the distribution pattern and severity of lesions in the Alzheimer brain, although many aspects of the pathogenesis still remain unresolved. Immunohistochemistry employing antibodies against tau protein and β -peptide has revealed more clearly the occurrence of neurofibrillary tangles and senile plaques, respectively, and the extent of both is much greater than previously supposed.

We also discuss the relation between normal cerebral aging and Alzheimer's disease. From studies on the brains of centenarians, it is becoming more evident that cerebral aging (old age) does not imply Alzheimer's disease (dementia).

Key words: Alzheimer's disease, cerebral aging, neuropathology

アルツハイマー病, 脳の老化, 神経病理

I. はじめに

痴呆 dementia はラテン語の de-mens (out of one's mind) に由来する言葉といわれる¹⁾。つまり、いったん獲得した知能が何らかの原因で全般的に低下し、日常生活に著しい支障をきたす状態が「痴呆」である。この状態は種々の原因で起こり得るが、現在多くの研究者が問題としているのは、未だ原因のわからないアルツハイマー病 (アルツハイマー型痴呆) である。本稿では、当

部門におけるこれまでの剖検例を基に、アルツハイマー病 (アルツハイマー型痴呆) の病理形態学的所見、とくに大脳皮質のそれについて概説し、さらに脳の老化と痴呆との関わりについて触れてみたい。

II. アルツハイマー病脳の形態変化

アルツハイマー病脳を肉眼的に観察すると脳回の萎縮の明らかな症例からそれほど目立たない症例まで様々である。脳重についても同様で、年令相応と見做し得る場

Reprint requests to: Hitoshi TAKAHASHI,
Department of Pathology, Brain Research
Institute, Niigata University, 1 Asahimachi,
Niigata 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学脳研究所実験病理学部門

高橋 均

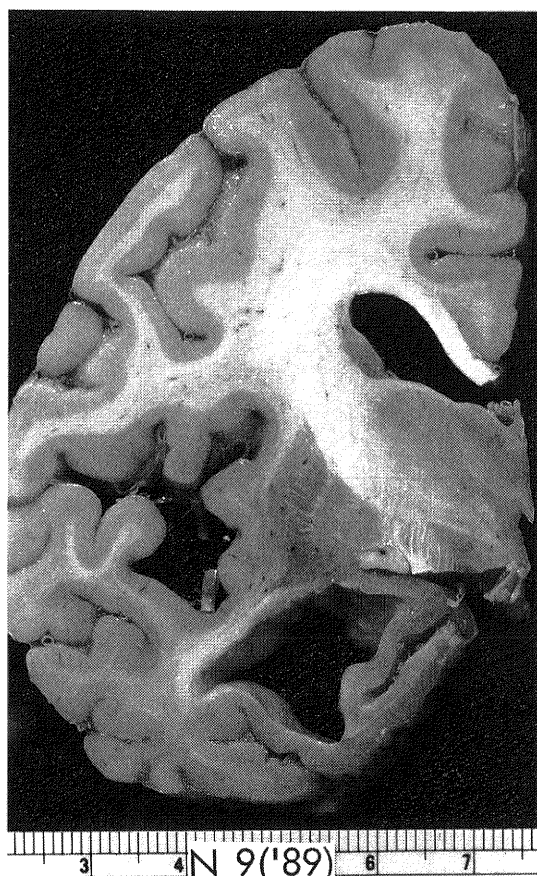


図1 側頭葉内側部の萎縮，島溝の開大および脳室の拡大が著しい。脳重 840g。死亡時81才，女性。全経過9年のアルツハイマー病。以下図2，3は同一症例。

合が少なくない。一般に，若年発症で経過の長い症例において脳回の萎縮，脳重の減少が著明である。脳回の萎縮は前頭葉および側頭葉で強い。脳の断面をみると，脳回の萎縮に伴う脳溝の開大が認められ，脳室は全体に拡大しており，白質の容積が減じている（図1）。高度の萎縮脳では，脳梁の厚みの減少も明らかである。

組織学的にみると，全例において以下の所見が認められる。

1) アルツハイマー神経原線維変化

アルツハイマー神経原線維変化（neurofibrillary tangle, NFT）は，前頭葉，側頭葉，頭頂葉に多数認められる。後頭葉および前・後中心回ではやや少ない。この変化を最も起こしやすい神経細胞は海馬から海馬傍回にかけて分布する錐体細胞である。

電顕で NFT をみると，これらは約 80 nm ごとに規則的なくびれをもつ線維状管状構造物（twisted tubules）で構成されており，現在，Kidd（1963）の提唱した“paired helical filaments（PHF）”という名称で一般によばれている。よく観察すると，このくびれは必ずしも 80 nm というのではなくこの値より小さいことも大きいこともある。また構断面でみた径についてはくびれの部分で約 10 nm，最も膨らんだ部分で約 25 nm とされるが，これも必ずしも一定の値を示すものではない。現在いくつかのモデルが提唱されているが，この PHF は，少なくとも 10 nm 径の2本の線維が単純な helix 構造をとっているものではなさそうである²⁾。

この NFT の構成物質の解明は，井原と Selkoe らの NFT の精製とそれに対する抗体の作成の研究（1982，1983）に始まる。現在その分子レベルが解明されつつあるが，それによると PHF を構成する主要な物質はリン酸化された胎児型タウである。タウは神経細胞に特異的な microtubule-associated phosphoprotein である。その他ライソゾームを介さない細胞内蛋白分解機構に関与するユビキチンも含まれている。これより NFT は，神経細胞内タウの異常蓄積として形成され，それ自身ユビキチンの関与の下に分解されつつあるものと推定できる。

このリン酸化タウに対する抗体でアルツハイマー病脳を免疫染色すると，通常の光顕レベルでは同定困難な変化を含めて，多数の陽性神経細胞が大腦皮質（新皮質ではⅢおよびⅤ層を中心）に存在していることがわかる（図2-a），と同時に無数ともいえる糸くず様に認められる陽性線維（curly fibers）がそれらの間に染めだされている（図3）。これらは，井原³⁾によって神経細胞体および樹状突起から多数出ている新生発芽であることが示されている。NFT を有する神経細胞は一途変性過程にあるものというのは間違いである。

2) 老人斑

老人斑（senile or neuritic plaques）はほぼ全大腦皮質の全層にびまん性，多数出現する。典型的老人斑は，中央部（芯）にアミロイドの沈着があり，その周囲を嗜銀性を有する少し膨れた突起がとり囲んだ円形の構造物としてみえる。アミロイド芯の不明瞭な老人斑（immature plaques），また逆に神経突起の関与が不明瞭な老人斑（burned-out plaques）も認められる。老人斑を電顕下に観察すると中央部には 9～10 nm 径のアミロイド線維の集積が認められ，それは放射状に周囲へ伸びており，それを種々の大きさに腫大した神経突起が囲んでいる。

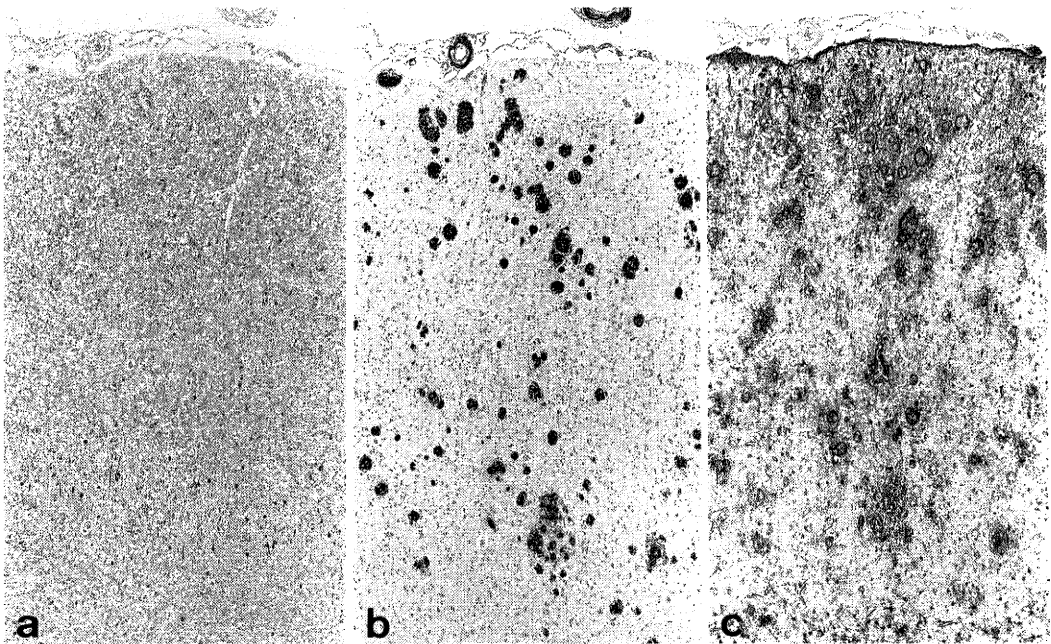


図 2 大脳新皮質. a. タウ, b. β -ペプチド, c. GFAP (a-c $\times 34$)

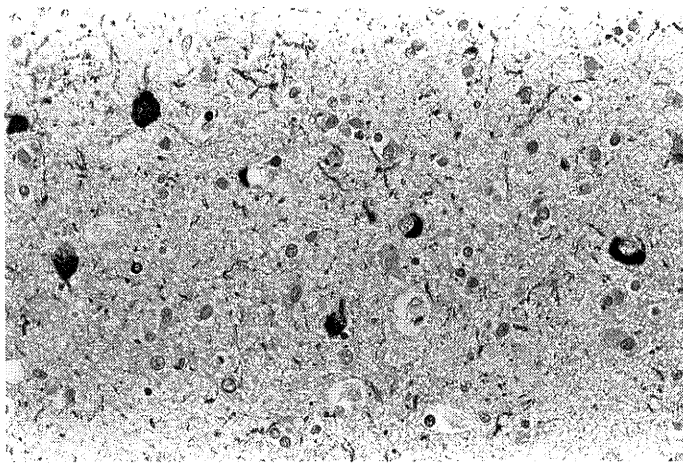


図 3 大脳新皮質V層. 基質に散在するタウ陽性線維 ($\times 260$).

それら突起内には多数のライソゾーム由来と見られる dense body が認められる。前述した PHF を入れている突起も散見される。さらにこれらの構造物にアストロサイトおよびミクログリアの突起が密に入り組んでいる。これらの腫大した神経突起（多くは前シナプス）は、神経伝達物質という点からみると多種（コリン作動性、各

種神経ペプチド作動性）にわたる。

老人斑の重要構成成分として知られていたアミロイドの分子生物学的研究は Glenner ら（1984）の脳血管アミロイドの単離精製に始まる。彼らは、そのN末端から24個のアミノ酸配列を決定し、 β -タンパクと名付けた。その後、この合成ペプチドに対し抗体をつくり、免疫組

組織化学的に調べたところ、その抗体が血管アミロイドだけでなく、老人斑アミロイドとも反応することがわかった。

この β -ペプチドに対する抗体でアルツハイマー病脳の大脳皮質を免疫染色すると、多数の老人斑が染めだされる(図2-b)。その数と広がりとは通常の光顕標本の観察からはほど遠いものがある。これは、 β -ペプチド免疫染色を行うことによってはじめて認識できる老人斑、いわゆる“びまん性老人斑”⁴⁾かなりの数存在していることによる。

従来から老人斑アミロイドの由来については議論のあるところであるが、血液→脳血管(血液・脳関門)→脳実質とする考えは現在否定的であり、このアミロイドは脳実質由来(神経細胞、アストロサイトなど)とする見方が優勢である。

3) 神経細胞の脱落

アルツハイマー病の大脳新皮質では、大型錐体細胞の45%の脱落(neuronal loss)があるといわれる⁵⁾。海馬における錐体神経細胞の脱落は通常の検索でも容易に認識できる。皮質下においては、マイネルト核、線条体で大型コリン作動性神経細胞の脱落がある⁶⁾。高度に侵された症例では、青斑核はの神経細胞も有意に消失する。問題は、これらの神経細胞がどのような機転で消失していくのか、という点にある。すべてが、アルツハイマー原線維変化を経て脱落するのか、あるいは老人斑形成に伴って脱落するのか、そのどちらでもないのか。老人斑で埋めつくされたような大脳皮質では、それらが占拠する領域に神経細胞は既に認められない。

4) アストロサイトの反応

アストロサイトの反応は、種々の脳病変において例外

なく認められる現象ではあるが、アルツハイマー病においては、NFT および老人斑に密接に関連する形で線維型アストロサイトの増加が認められる(図2-c)。これは本来大脳皮質に存在する原形質型アストロサイトの線維型への転換であり、その実数は増加していないといわれる⁷⁾。この変化はII~III層およびV層で著しい⁸⁾。アルツハイマー病脳においてアストロサイトがどのような役割を担っているかは実に興味深い。

III. 脳の老化とアルツハイマー病

アルツハイマー病は高年令層になるにつれてその患者数は増加する傾向にある。前述したアルツハイマー病脳にみとめられた個々の所見は決して本症に特異的なものではない。その出現の広がりや程度を別にすれば、これらの所見はそのまま「脳の老化」についても当てはまる⁹⁾。

図4にアルツハイマー病と脳の老化の関係をおおまかではあるが示してみた。臨床的に発症年齢65才を境にしてアルツハイマー病(初老期痴呆)とアルツハイマー型老年痴呆に分類されることがあるが疫学のおよび病理形態学的にはこの境は存在しないとみてよい。アルツハイマー病では若年発症例ほど老人斑・NFTの出現および神経細胞の脱落の程度は強く、発症年齢が高くなるにつれてこれらの変化は軽くなる傾向にある。70~80才以降、臨床的にアルツハイマー病と診断された症例では大脳新皮質にNFTの出現を伴わないことすらある¹⁰⁾¹¹⁾。一方、正常の脳(実際には痴呆を全く呈していない解剖例の脳)では、これらの変化は逆に年齢が高くなるほどその程度が強くなることが知られている。図に示す“gray zone”とは、ヒトが正常の老化(経過とともに連続的に進行する不可逆性の退縮性変化)を辿って行くその先

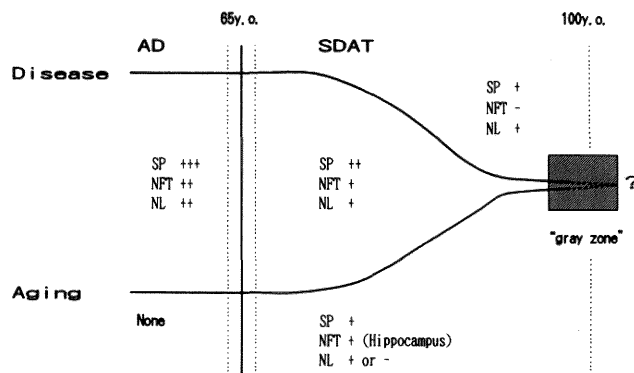


図4 脳の老化とアルツハイマー病.

にあるのは、アルツハイマー病あるいはアルツハイマー病と区別できない脳の変化ではないのか？、とする疑問である¹²⁾。このことは極めて切実な問題である。

動物は一定期間生存すると死に至る。すなわち動物には一定の寿命があり、その過程が老化という現象である。この寿命はヒトではおおむね120年と言われている。この寿命を全うした人々の脳を我々は観察した経験はないが、当部門には、100才を越えて生きられた方の脳が保存されている。それらは、102才・女性（脳重1,090 g）、107才・男性（1,100 g）および108才・男性（1,250 g）である。痴呆はない。これらの症例はヒトの脳の老化を考える上で貴重である。3症例の脳からは全体的には同様の所見が得られているが、ここではそのうち1例を呈示したい。

症例：死亡時108才、男性。死亡前4～5年寝たきり。しかし、特別の訴え一切なく、他覚的に疾病を疑う所見なし。痴呆は認められなかった。老衰による自然死と診断された。

病理形態学的所見：脳重1,250 g。大脳の外観では、

左前・後中心回に小さな陳旧性梗塞巣を認める以外著変なし（図5-a）。大脳皮質では、神経細胞脱落を指摘するのは困難。神経細胞の多くはやや萎縮性で、多量のリポフスチンを有して認められる。神経細胞間の基質がやや拡大して認められることより、神経細胞の軽度脱落（間引き）はあるものと考えられる。本例の側頭葉海馬をみると、個々の神経細胞はやや萎縮してみえるものの、その数はよく保たれている（図5-b）。タウ免疫組織化学では、アルツハイマー原線維変化は海馬（図5-c）を含む側頭葉内側部に局限して認められるのみである。β-ペプチド免疫組織化学では、老人斑は、側頭葉内側部、前頭葉、後頭葉に少数出現している（図5-d）。

この症例は、純粋な老化による大脳皮質の変化はどのようなものかを我々に示しているように思われる。人間100才を超えてもアルツハイマー病脳には至らない。老化（高齢）はアルツハイマー病（痴呆）を意味しない。しかし、NFT、老人斑、神経細胞脱落などをアルツハイマー病研究の糸口とすれば、それはそのまま老化機構の解明にも通ずることは間違いないものと思う。

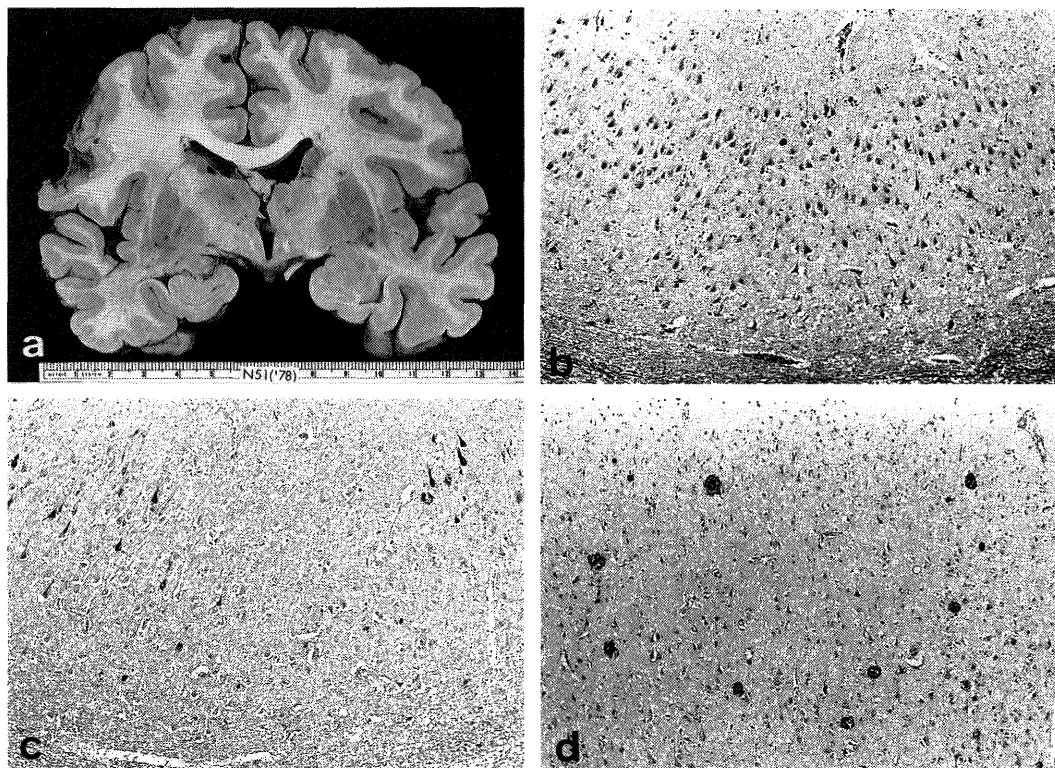


図5 a. 軽度の脳回の萎縮？ b. 海馬 CA1 (KB 染色, ×50) c. 同部におけるタウ陽性神経細胞の散在 (×50) d. 後頭葉皮質におけるβ-ペプチド陽性老人斑 (×50)。

IV. お わ り に

臨床サイドのアルツハイマー病を含む痴呆の研究への意気込みを反映して、当部門における痴呆症例の剖検例は、近年着実に増加してきている。この「痴呆」の発生機序、病態の解明、治療は、今後の医学界において極めて重要な国家的課題になることは間違いない¹⁾。我々病理サイドは、個々の症例の形態的変化を詳細に検討することに加え、これら剖検脳の今後のますますの活用、またそれに伴う共同研究の進展を考えていかなければならない。その責任の重さを感じる。

謝 辞

本報告の中で使用した抗ヒトタウ抗体および抗 β -ペプチド(1~28)抗体は東京大学医学部井原康夫教授より恵与を受けたものであります。深謝致します。

参 考 文 献

- 1) 豊倉康夫: (序) 老人性痴呆. 日本臨床, 43: 1307, 1985.
- 2) Miyakawa, T., Katsuragi, S., Araki, K., Hashimura, T., Kimura, T. and Kuramoto, R.: Ultrastructure of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. Virchows Archiv. B Pathol., 57: 267~273, 1989.
- 3) Ihara, Y.: Massive somatodendritic sprouting of cortical neurons in Alzheimer's disease. Brain Res., 459: 138~144, 1988.
- 4) Yamaguchi, H., Nakazato, Y., Hirai, S., Shoji, M. and Harigaya, Y.: Electron micrograph of diffuse plaques. Initial stage of senile plaque formation in the Alzheimer brain. Am. J. Pathol., 135: 593~597, 1989.
- 5) Terry, R.D., Peck, A., DeTeresa, R., Schechter, R. and Horoupian, D.S.: Some morphological aspects of the brain in senile dementia of the Alzheimer type. Ann. Neurol., 10: 184~192, 1981.
- 6) Oyanagi, K., Takahashi, H., Wakabayashi, K. and Ikuta, F.: Correlative decrease of large neurons in the neostriatum and basal nucleus of Meynert in Alzheimer's disease. Brain Res., 504: 354~357, 1989.
- 7) Schechter, R., Yen, S-H.C. and Terry, R.D.: Fibrous astrocytes in senile dementia of the Alzheimer type. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 40: 95~101, 1981.
- 8) Beach, T.G., Walker, R. and McGeer, E.G.: Patterns of gliosis in Alzheimer's disease and aging cerebrum. Glia, 2: 420~436, 1989.
- 9) 朝長正徳: 脳の老化とぼけ. 紀伊国屋書店, 東京, pp. 71~95, 1988.
- 10) Terry, R.D., Hansen, L.A., DeTeresa, R., Davies, P., Tobias, H. and Katzman, R.: Senile dementia of the Alzheimer type without neocortical neurofibrillary tangles. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 46: 262~268, 1987.
- 11) 若林孝一, 高橋 均, 生田房弘, 本間義章: 大脳新皮質における多数の老人斑の出現を特徴とし皮質下諸核の神経細胞脱落を欠く老年期痴呆の一部検例. 臨床神経, 29: 1163~1167, 1989.
- 12) Hansen, L.A., DeTeresa, R., Davies, P. and Terry, R.D.: Neocortical morphometry, lesions counts, and choline acetyltransferase levels in the age spectrum of Alzheimer's disease. Neurology, 38: 48~54, 1988.

司会 ありがとうございます。御質問お願いします。どうぞ。

柳澤 おそらく Aging の過程で神経細胞が落ちてくるということは、よくあることだと思うのですが、問題は、その残った神経細胞がいかに機能的なネットワークを組持出来るかということだと思います。例えばそういったものが、シナプスに特異的な抗体とかで評価できるのではないかということで、もしされていたら、痴呆のない高齢者のブレインと神経細胞の消失プラス臨床的にも痴呆があったケースとで何か変化があるかどうかということ、教えていただければと思います。

高橋 特別な抗体とかを使ってその辺は調べておりません。しかし痴呆のない centenarians のブレインをみますと、印象でしか言えないのが残念ですが、plaque ができてそれらは消えてゆく可能性はないのかと疑問をもちたくなります。つまり、plaque の産生と処理がバランスよく進行しているのではないかと思われるのですが。

司会 他にございませんでしょうか。はいどうぞ。

小林 自分も Demenz をちょっとやっているんです

けども、その割には初歩的な質問なんですけど、要するに neuronal loss というのが、やはり一番のアルツハイマーの病変だと思うんですね。そうすると NFT というのがニューロンの中に出てきますから、非常に密接に関係があるということは素直に分かるんですけども、長岡の花火みたいに senile plaque が出てても、なんとなくニューロンと少し離れた位置に出ている気がして、なんでこれが Neuronal loss と、こんなに密接に関係してくるのか、いまひとつ分からないのです。何か病理学的に Neuronal loss と senile plaque との correlation, あるいは、死んでゆく細胞というのは、全部 NFT が出てきて死んでゆくのか、そういうことについてコメ

ントがいただければと思います。

高橋 私の印象で物を言っても仕方ない御質問だと思うので、文献的に知っているところを少し加えさせていただきます。senile plaque のかなりそばにニューロンがあつて primary な変化はニューロンからだと言っている説はあります。ですから senile plaque が neuronal loss と関係がないとは言えないと思います。NFT についても“死んでいく神経細胞は必ず NFT 形成を経る”と考えている先生は多くおられます。しかし、まだこのことは実証されてはいないと思います。

司会 また後ディスカッションになると思います。ありがとうございました。では柳澤先生、お願いします。

3) アルツハイマー病研究の動向

新潟大学脳研究所神経内科学教室（主任：宮武 正教授）

（現：東京医科歯科大学医学部神経内科）

柳 澤 勝 彦

Recent Advances in The Research of Alzheimer's Disease

Katsuhiko YANAGISAWA

*Department of Neurology, Brain Research Institute,
Niigata University*

*(present: Department of Neurology, School of Medicine,
Tokyo Medical and Dental University)*

Pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD) are neuritic plaques and neurofibrillary tangles (NFT). Biochemical studies on AD have been based on these pathological features. The amyloid fibrils in plaques consist of polymers of a 4 kDa protein subunit, β -protein. The β -protein is a cleaved product from a precursor protein (APP). Neither the cellular origin of the amyloid nor the mechanism of amyloid accumulation is understood.

Involvement of fetal type phosphorylation and fetal type cytoskeletal protein in the formation of paired helical filament, component of NFT, is another important aspect, suggesting that there is some regenerating process in AD brains.

Recently lack of growth inhibitory activity was found in AD brains. This biochemical finding may be important to unravel the mechanism of regenerating process in AD brains.

Reprint request: Katsuhiko YANAGISAWA
Department of Neurology,
Tokyo Medical and Dental University
1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113.

別刷請求先: 〒113 東京都文京区湯島1-5-45
東京医科歯科大学神経内科 柳澤勝彦