

総説：アルツハイマー型認知症の病態と治療

福 島 順 子

総説：アルツハイマー型認知症の病態と治療

福島 順子

Junko FUKUSHIMA

目次

はじめに

第1章 アルツハイマー認知症とは？

- I. 歴史
- II. 病因
- III. 臨床像
- IV. 脳病理所見
- V. 脳画像所見
- VI. 脳脊髄液所見

第2章 アルツハイマー型認知症の発症機構

- I. アミロイドβ仮説
- II. 老人斑生成から神経細胞死

第3章 アルツハイマー型認知症の治療と予防

- I. 治療
 - II. 予防
- 終わりに

[Abstract]

The Pathogenesis and Treatment of Alzheimer's Disease: A Review

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease, affecting about 8% of the population over 65 years of age. The initial symptoms are characterized as a loss of recent memory and disorientation. The course of the disease is progressive without recovery or remission. Patients show cognitive disturbances such as agnosia and apraxia, which aggravate their ADL. Here, I review the clinical symptoms, brain pathology, findings of brain imaging, pathogenesis, treatment and prevention of AD, focusing on the pathogenesis and treatment. Although the cause of AD has not been clarified yet, recent research findings indicate that the accumulation of Amyloid beta peptide in the brain may be the main cause of the disease. All trials of the drug treatment to remove Amyloid beta peptide have ended in failure. Recent studies (e.g. Nature) told us the possibilities that the drug treatment could be effective if the drug were given to the patients 20 years before the onset of the symptoms. Up to now, drug treatment with anti-cholinesterase is the only method to delay the progress of the disease with clinical evidence. To prevent AD, large scale randomized controlled studies recommend regular exercise and proper diet.

I. はじめに

Eric MacDade と Randall J. Bateman は、2017年の7月13日発行の“Nature”誌上で、“Stop Alzheimer's before it starts.”というタイトルで、次のように述べている。彼らの論文から引用すると、“2030年までには、世界中のアルツハイマー病 (Alzheimer's disease AD) の患者数は、7000万人 (日本では700万人) を超えると考えられている。画期的な治療法がなければ、85歳以上の人の2-3人に1人がアルツハイマー型認知症ということになる。この病気に罹患しなかった人もその友人や親族のうちの一人が、もはや会話

ができなくなり、数分前の出来事を忘れてしまうようになるであろう”。と述べている¹⁾。

「認知機能の低下により日常生活や社会生活に支障が出る」いわゆる認知症は、高齢者人口の増加に従って急激に増加している。2012年厚労省研究班の調査によると、認知症は国内に462万人、認知症予備軍と呼ばれる軽度認知障害 (MCI: minimum cognitive impairment) は、400万人とされている²⁾。国内では地域による差があるが、65才以上の高齢者の3~11% (平均約8%) が認知症と言われている。MCIの人は、物忘れが増えるが日常生活に困らないというレベルであるが、この人たちの約35%は3~6年後に認知症に

キーワード：アルツハイマー型認知症, Aβ仮説, コリンエステラーゼ阻害薬
Key words: Alzheimer's Disease, Aβhypothesis, Cholinesterase Inhibitor

移行すると言われているので、見つけ出して予防することが推奨されている³⁾。

認知症になる疾患には、アルツハイマー型認知症(アルツハイマー病以下AD)の他に、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、そのほかに数は少ないが、前頭側頭型認知症、正常圧水頭症、脳腫瘍、頭部外傷などがある。母集団の特徴によって多少の差はあるが、アルツハイマー型認知症が認知症全体の約6割以上を占めるといえるのは共通しているので、本稿ではアルツハイマー型認知症に焦点を当てて述べていく。

本総説では第1章で、アルツハイマー型認知症の基本的な事柄について現在ほぼ確立されている知見を中心に述べる。第2章では、アルツハイマー型認知症の発症機転について、最近の知見を中心に述べる。第3章で、アルツハイマー型認知症を予防すると言われている方法の中で、根拠のある予防法について文献的に考察する。

第1章 アルツハイマー型認知症 (AD) とは？

1. 歴史

アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease, AD)は、認知機能低下、人格の変化を主な症状とする認知症の一種である。症状は多くは記憶障害と見当識障害(時間的見当識障害:今、何年何月か、何時頃か、空間的見当識:今いる場所はどこかがわからなくなる)で始まり、進行する認知障害(記憶障害、空間的見当識障害、学習障害、注意障害、空間認知の障害や遂行障害など)のため、生活に支障が出てくる。重症度が増し、高度になると摂食や着替え、意思疎通などもできなくなり最終的には寝たきりとなる。

脳血管性認知症が階段状に進行する(すなわち、脳血管障害が起こったり、再発したりした時点を境にはっきりと症状が悪化する)

のと異なり、アルツハイマー型認知症(AD)は、徐々に進行する点が特徴的である。症状経過の途中で、被害妄想や幻覚(とくに幻視)が出現する場合もある。現在のところ、進行を完全に止めたり回復させる治療法は存在していない。罹患した人は、徐々に介護支援が必要となり、それは介護者にとって社会的、精神的、肉体的、経済的な負担となっている。

「アルツハイマー型認知症」の名は、最初の症例報告を行ったドイツの精神科医アロイス・アルツハイマーに由来している。彼は、ミュンヘン大学で、ドイツ精神医学の大家エミール・クレペリンの指導のもとで、研究活動に従事していたが、1901年に嫉妬妄想などを主訴としてはじめて彼の元を訪れた世界で最初に確認された女性患者の症例を1907年に発表した。発症時、患者は46歳で、56歳で死亡した。当時は認知症のほとんどは梅毒によると考えられていたが、それとは脳病理所見が異なり、初老期に発症し進行性に記憶障害と妄想を主徴とする認知症を呈し剖検の結果、病理学的に老人斑と神経原線維変化を認めたこの病気をアルツハイマー型認知症(AD)として分離した⁴⁾。その後、この症例はクレペリンの精神医学の教科書で大きく取り上げられ、「アルツハイマー型認知症」として広く知られるようになった。最初の症例が40代後半と若年発症であったことから、アルツハイマー型認知症は初老期の認知症として、老年期(senile)認知症とは区別されていたが、1960年代に行われた臨床病理学的研究から、同一のものであるとの結論に至った。この女性患者は2012年にプレセニリン1(PSEN1, γ セクレターゼ)変異の保因者であったことが、のちにDNA解析により判明した⁵⁾。つまり早発性アルツハイマー型認知症であったと考えられる。

アルツハイマー型認知症は発症年齢で65歳を境に早発型(Early-onset Alzheimer's disease)と晩期発症型(Late-onset Alzheimer's

disease；65歳以降）とに大別される。早発型アルツハイマー型認知症は常染色体優性遺伝を示す家族性アルツハイマー型認知症（Familial AD, FAD）である。第21染色体上のアミロイド前駆体蛋白質（APP）遺伝子、第14染色体上のプレセニリン1遺伝子（PSEN1）および第1染色体上のプレセニリン2遺伝子（PSEN2）などが見出されている。家族性アルツハイマー型認知症で最も多いのはPSEN1遺伝子の変異である。プレセニリンはAPPからアミロイドβ蛋白質（Aβ）を作るγセクレターゼ複合体の主要構成成分であるので、家族性アルツハイマー型認知症の患者はアミロイドβ蛋白質の産生が異常に増加している。

家族性アルツハイマー型認知症はアルツハイマー型認知症のおおむね1%以下と推定されており、大部分のアルツハイマー型認知症は晩期発症型で家族歴のない孤発例のアルツハイマー型認知症である。晩発型アルツハイマー型認知症では第19染色体のアポリポ蛋白質E（ApoE）の多型であるepsilon 4対立遺伝子が発症を促進する危険因子になることが確認されている⁶⁾。

II. 病 因

現在までに確認されている上記の原因遺伝子や関連遺伝子の異常がなかったとしても親族にアルツハイマー型認知症の患者がいる場合、多少罹患のリスクが上昇するといわれている。孤発性アルツハイマー型認知症に関しては、ApoE 遺伝子多型が最も再現性をもって報告されているが、ゲノム解析の結果、他にいくつかの関連遺伝子も報告された。孤発性アルツハイマー型認知症では遺伝子以外に発症に関与する環境要因がある。

最大のリスクは加齢である。他に発症のリスクを上昇させるものとしては脳血管障害、2型糖尿病、高血圧、喫煙、肥満、頭部外傷、

高コレステロール血症などが挙げられている。たとえば、アルツハイマー型認知症罹患リスクは、糖尿病患者では1.3-1.8倍に、特にApoE epsilon 4 変異を伴う糖尿病の場合は、5.5倍に増加すると報告されている⁷⁾⁸⁾。また、うつ病の既往や家族歴はアルツハイマー型認知症を中心とする認知症の危険因子とされ、うつ病の既往は約2倍のリスクがあると言われている⁹⁾¹⁰⁾。

III. 臨床像

そこで、アルツハイマー型認知症と加齢による記憶障害はどう違うのか？この違いについては、次のように考えられている。

以下の現象は、加齢による記憶障害であり、アルツハイマー型認知症（AD）ではないと考えられている。

- ・ときどき物事を忘れる
- ・物をどこに置いたか忘れる
- ・出来事があったことは覚えているが、詳細について覚えていない
- ・物忘れをしている自覚があり、思い出そうとする
- ・進行、悪化はない。

一方、以下のような記憶障害は初期アルツハイマー型認知症（AD）と考えられている。

- ・体験したこと自体を丸ごと覚えていない
- ・家族や友人の名前を忘れる
- ・屋外の慣れ親しんだ状況で混乱する
- ・物忘れをしているという自覚がない
- ・悪化していく。

これらのADの症状は、以下の脳領域の変化に対応していると考えられている。典型的なアルツハイマー型認知症（AD）では初期は内側側頭葉病変に対応して近時記憶障害（長谷川式簡易知能検査スケール HDS-R や Mini mental state examination MMSE での遅延再生障害：（提示された物品名や簡

単な文章を他のテストの数分後に答えてもらう)のものが、最も鋭敏であり、ヒントを与えられても正解が得られにくい点が特徴的である。また、見当識障害は、時間→場所→人物の順で進むことが多い。病識は初期には存在し、自ら受診したりする。自分の記憶障害を取り繕うことなどもみられる。中期になると側頭-頭頂葉連合野や前頭連合野が障害され、記憶障害に加えて、失語、失行、失認などの高次脳機能障害や物事の段取りを考えて実行する能力、遂行障害が出現する。健忘失語(語健忘)や失行(例えば時計描画試験や平面図形が描けない構成失行や、着衣失行、リモコンを使えない、お湯をわかせない、ATMを使えない)、失認(家族や親族の顔がわからない、左右を間違える)といった症状も認められるようになる。今までできていたことの遂行障害(例えば献立を考えて必要な食材を買い複数の料理を作る、電話で用件を聞きメモをとって課題を実行する、お金を振込むなどの障害)によって仕事や社会生活、家事を円滑に遂行できなくなり自立困難となる。周囲への無関心さが目立ち、昼夜逆転、被害妄想(もの盗られ妄想)、不穏、徘徊といったいわゆる周辺症状(Behavioral and psychological symptom of dementia BPSD)を伴うこともある。末期になり広範な大脳皮質が障害されると判断力は高度に低下し、コミュニケーションも不可能となる。

それぞれ個々の症状についてさらに詳しく見ていくと、

〈記憶障害〉

記憶には陳述記憶と手続き記憶という2つのタイプがある。陳述記憶は、事実、出来事、物、名前、場所などのように言語化されることができる経験の記憶である。このタイプの記憶は、意識的な想起が必要で、大脳皮質の連合野に蓄えられる。例えば、視覚記憶は視覚連合野に蓄えられるし、聴覚記憶は聴覚連合野に蓄えられる。一方手続き記憶は、運動

技能、手続き、規則などの記憶である。例は、自転車に乗ること、テニスのボールをサーブすること、ダンスのステップを踏むことなどで、このタイプの記憶は、意識的な想起は必要なく、大脳基底核、小脳、運動前野に蓄えられる。

記憶は、陳述記憶でも手続き記憶であっても時間的にさまざまな段階で生じる。近時記憶は、いくつかの情報を数秒間から数分間後一時的に思い出す能力である。その一例は、知らない電話番号を見つけて、電話のところへ行き、新しい番号をダイヤルする時である。この番号は、もし特別な意味をもたないならばふつうは数秒間で忘れ去られてしまうが、頻繁にその番号を使用したりする場合、近時記憶の情報は後に永続的な記憶である長期記憶に変換され、何日も何年も続く。

アルツハイマー型認知症では記憶障害のうち特に、近時記憶の陳述記憶(エピソード記憶)が障害されやすい。近時記憶には海馬と嗅内皮質が重要である。嗅内皮質は海馬と大脳新皮質を橋渡しする役目があり、記憶は海馬から嗅内皮質を通して大脳皮質に蓄えられていく。しかしアルツハイマー型認知症では早期から嗅内皮質が障害されるため、記憶を大脳皮質に蓄えることができなくなる。また帯状回後部や楔前部は近時記憶の再生に重要な部位であり、この領域の障害によって思い出すことが困難になる。このためアルツハイマー型認知症では記憶の記銘と想起の両方が障害される。症状としては「約束を忘れる」、「物の置き場所がわからなくなる」、「最近の出来事自体をまるごと忘れる」といった症状が先に現れる。

数秒前の即時記憶や、長期記憶、また、楽器演奏、縫い物などの身体で覚えた手続き記憶は早期には保たれる。

〈言語障害〉

左半球側頭-頭頂連合野へ広がる病変に対応して、自発話においてまず人の名前や物の名前が出てこない喚語障害が目立ってくる。

「あれ」などの指示代名詞が多用され、名称が出てこなくて用途などで代用する迂回表現がよくみられる。理解と復唱は比較的よく保たれ、自発話では流暢で構音も保たれ、健忘失語（語健忘）に近い失語になる。進んでくると語彙の減少に伴い話の内容は具体性に欠き、唐突に自発的に今の話題とは無関係な話を切り出し、記憶障害も手伝って何度も同じ話のくだりを繰り返すようになる。聴覚的理解の障害が進むと超皮質性感覚失語様の言語障害へと変化していくこともある。高度のアルツハイマー型認知症となる頃には発話は減少していく。

〈視空間認知障害〉

視空間認知障害は頭頂連合野に関連する症状のひとつである。頭頂連合野への病変の拡大により複数の対象物の位置関係あるいは対象と自身との関係、空間の中での自分の位置関係の把握が難しくなる。テストでの図形模写では、重ねた五角形の模写や立方体模写が難しくなる。また位置関係、奥行き感覚も障害される。また着衣では袖通しができなくなるなど、前後左右、表裏の認識が困難になる。症状が進むと、住み慣れた家の中でも迷う、玄関から出ると家に入れず、トイレにたどり着けず排泄するといったような顕著な生活障害を呈する。

〈遂行機能障害〉

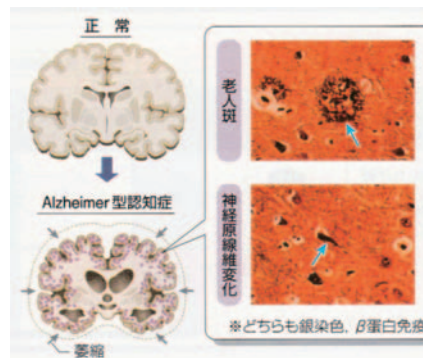
遂行機能は目的を持った一連の行動を自立して有効に成し遂げるための機能である。前頭前野の病変の拡大により、目標の企画、計画の立案と実行、結果を判定し自身の行動を調節するこれら遂行機能が失われ、遂行機能障害が起こる。早期には日常動作の段取りが悪い、作業が遅くなったと周囲が感じている程度が多い。進行すると得意とする作業でも失敗する。レンジのスイッチが押せなくなり、やがて毎日使っていた炊飯器のスイッチも押せなくなる。ADLにもその障害は及びセルフケアが困難となる。

〈精神症状〉

アルツハイマー型認知症の周辺症状（BPSD）は、比較的病初期からあるいは先行して大うつ病（12.5%）、意欲の低下やアパシー（30～80%）がみられる¹¹⁾¹²⁾。妄想、焦燥も早期のアルツハイマー型認知症でよくみられ、身近なものを盗られた（物盗られ妄想）、家族が自分を追いだそうといじわるしている（被害妄想）などが介護者に向けられることがある。この他、徘徊、不穏に代表されるような異常行動や睡眠障害も初期から中期かけて増加する。幻覚（幻視が多い）は初期には数%程度と少ないが中期以後ではしばしば認められる。

IV. 脳病理所見

アルツハイマー型認知症の死後脳病変の特徴として、神経細胞の変性消失とそれに伴う大脳萎縮、老人斑の多発、神経原線維変化（Neurofibrillary tangle：NFT）の多発の3つがあげられる。1980年代に老人斑がアミロイドβ蛋白（Aβ）の凝集蓄積であること、NFTが微小管結合タンパクのひとつであるタウが凝集線維化したものであることが明らかになった。



〔医療情報科学研究所〕編集「病気がみえる7 脳・神経」より一部改変

図1左は、正常脳と進行したADの大脳冠状断を示す。ADでは脳室の拡大とともに海馬の萎縮及び大脳萎縮を示す脳溝の拡大が見られる。右は、AD死後脳の切片によるアミロイドβ蛋白が凝集して蓄積する老人斑、リン酸化されたタウ蛋白による神経原線維変化を示す。

（図1）

図1の老人斑は鍍銀染色で濃染する100 μ mほどの斑状の構造物で、細胞外に存在する。アルツハイマー型認知症では大脳皮質に大量の老人斑が出現する。老人斑は $A\beta$ というタンパク質の凝集蓄積により形成されるが、ある程度以上の大きさと密度をもつ蓄積の場合、老人斑内とその周囲にある神経細胞樹状突起の変性が生じる。変形した樹状突起において神経原線維変化とタウの凝集蓄積が生じている。 $A\beta$ は分子量約4kDの小さな蛋白質で38~43個のアミノ酸からなり、アミロイド前駆蛋白(APP)からプレセニリンにより切りだされて産出される。 $A\beta$ は、C末端が短い $A\beta_{40}$ と長い $A\beta_{42}$ に大別され、 $A\beta_{40}$ は水に溶けやすく、凝集、蓄積を生じにくいのに対して $A\beta_{42}$ は凝集傾向が強い。老人斑形成の過程においては $A\beta_{42}$ の沈着が先行し、後の段階でそれに巻き込まれるように $A\beta_{40}$ も沈着すると考えられる。老人斑では $A\beta$ の蓄積と変性神経突起形成に加えてグリア細胞の反応が生じており、老人斑は慢性炎症性変化と考えられている。

〈神経原線維変化(NFT)〉(図1)

神経原線維変化(neurofibrillary tangle, NFT)は神経細胞の細胞体に生じる線維状の凝集体で、その微細構造は長径10nmのフィラメントが2本ずつらせん状のペアを作った線維の集合体であり、規則的なくびれ構造をもつ。主要構成蛋白であるタウは神経細胞軸索における微小管の安定化に関わる因子であるが、変異型タウの過剰発現マウスは $A\beta$ 蓄積なしに神経変性を起こす。そのためタウの凝集・蓄積のみでも神経変性は起こり得る。

V. 脳画像所見

〈CT: Computed axial Tomography, MRI: Magnetic Resonance Imaging〉

脳画像検査としては、形態評価を行うCT、

MRIと機能評価を行うPET, SPECTがある。CTとMRIは、脳血管性認知症や他の治療可能な認知症との鑑別に必須である。頭部MRIでは脳萎縮の定量的評価が可能で、特に健常者の平均値と比較して脳の萎縮部位を評価するVSRAD(Voxel based Regional Analysis system for Alzheimer's Disease)を用いて軽度の側頭葉内側部の選択的な萎縮を調べることができる¹³⁾。VSRADでは嗅内皮質、扁桃核、海馬を含む側頭葉内側部に標的関心領域を設定し、関心領域の萎縮度、萎縮領域の割合、全脳の萎縮領域の割合、萎縮比を計算したものである。海馬、海馬傍回、扁桃核などにより構成される側頭葉内側部での神経細胞脱落は、他の脳部位に先んじて起き、病気の進行とともに加速するので、ADの診療には必須である。

〈脳血流SPECT〉

ADの患者の放射性同位元素を用いたSPECT(Single Photon Emission Computed Tomography)では、脳血流・グルコース消費量・酸素消費量が側頭葉・頭頂葉で低下するのが特徴とされる。帯状回後部と楔前部はアルツハイマー型認知症で最初に血流・代謝が低下する部位である。また大脳皮質連合野のうち頭頂連合野である縁上回と角回からなる下頭頂小葉もまたアルツハイマー型認知症の初期から血流・代謝が低下する領域である。進行すると頭頂連合野から側頭連合野さらには前頭連合野にも血流・代謝低下が出現する。

〈PET Positron Emission Tomography〉

PiB(Pittsburgh compound B)を用いたアミロイドPETは、脳内のアミロイドベータを検出することが可能であるが、検査を行うことの可能な対象症例の基準が厳しく、一般臨床での検査は限定的である¹⁴⁾。

FDG-PET(Fluorodeoxyglucose- PET)は、日本では悪性腫瘍に適用されているが、

米国ではADの診断にも用いられており、ニューロンのシナプスの変化を比較的早期に発見できると考えられている。

アルツハイマー型認知症の発症からの脳病理学的変化を検査所見から見いだすことは容易ではないが、Sperlingらによると、ADが疑われる場合の異常所見が現れる順序は、まずアミロイドPET、ついでシナプスの機能を調べる事が可能なFDG-PET、脳血流を調べるSPECTまたは課題遂行中の脳血流の変化を見るfMRI (functional MRI 機能的MRI)、そして形態学的な萎縮を表すMRI、臨床的な認知機能障害という順であり、アミロイドPETは、その中でも最も初期から変化を示すといわれている¹⁵⁾。

VI. 脳脊髄液 (CSF) 所見

孤発性アルツハイマー型認知症のように、アミロイド β ($A\beta$) が分解、排泄されずに脳内に蓄積、凝集すると、CSF中の42個のアミノ酸からなる $A\beta_{42}$ が低下し、 $A\beta_{40}$ は少し上昇する¹⁶⁾。

また、アルツハイマー型認知症の脳では、 $A\beta$ 凝集による老人斑に引き続いて神経原線維変化が見られる。これは微小管を形成しているタウタンパクがリン酸化されて微小管から遊離し神経細胞の軸索に凝集したものである。神経原線維変化は、神経細胞を破壊するが、それによってリン酸化されたタウタンパクの蓄積に比例してCSF中のタウタンパクが増加する¹⁷⁾。

第二章 アルツハイマー型認知症の発症機構

1. アミロイド β 仮説

アルツハイマー型認知症の原因としては $A\beta$ の産出の上昇 (家族性アルツハイマー型認知症)、あるいは分解不全による $A\beta$ 蓄積 (孤

発性アルツハイマー型認知症) を開始点とするアミロイドカスケード仮説が最も支持されている¹⁸⁾。

想定される病理学的プロセスは、以下のように考えられている。すなわち下記の順で神経変性に至り、発症するという仮説である。

脳アミロイド β の蓄積

シナプス障害

タウ蛋白蓄積

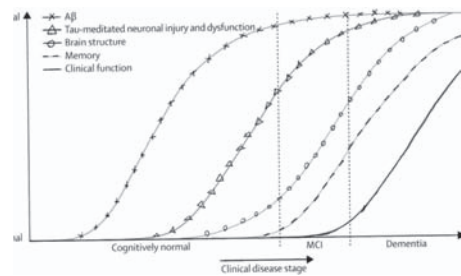
神経原線維変化 (NFT)

神経細胞死誘導

脳萎縮

認知機能低下

出現時期をまとめて図2に示す。



Jack Jr. et al Lancet Neurol (文献19)より一部改変

縦軸 上への矢印は異常所見の上昇を表す。横軸は時間。

$A\beta$: アミロイド β 蛋白の凝集、蓄積。
Tau-mediated neuronal injury and dysfunction: タウ蛋白による神経変性と機能不全。
Brain structure: 脳の形態的萎縮。Memory: 記憶。
Clinical function: 臨床症状
Cognitively normal: 認知機能正常
MCI: 軽度認知障害 Dementia: 認知症

(図2)

このことから言えることは、図2に見られるように、臨床症状が出現するはるか以前に、脳内物質の変化が起こっているということである。アミロイド β 蛋白の凝集である老人斑が出現してから病気の発症まで20数年の長期間を要している。アルツハイマー型認知症脳では $A\beta$ とタウの両方の蓄積を認めることから、どちらが先に起こる現象であるのか、どちらが病態の中心にあるかという議論があった。脳病理学的な検討から、 $A\beta$ の蓄積は認

めるが神経原線維変化を認めない症例があること、逆に神経原線維変化を認め老人斑を認めない症例はなかったこと、孤発性アルツハイマー型と同様の病理学的変化をきたす家族性アルツハイマー型認知症の家系から $A\beta$ 産生に関係するAPP, PSEN (presenilin) 1, PSEN 2の変異が見つかったことから、 $A\beta$ が上流であると考えられる。

家族性アルツハイマー型認知症と異なり孤発性アルツハイマー型認知症では $A\beta$ 産出の増加が老人斑の主要原因ではなくて、アミロイド沈着は分解系の低下や排出系の低下による間質液での $A\beta$ 濃度の増加が原因と考えられている¹⁹⁾。

$A\beta$ 蓄積はアルツハイマー型認知症の病態であるが、 $A\beta$ 自体は脳内で恒常的に産出される生理的ペプチドであり、脳内では主に神経細胞が産出している。 $A\beta$ の生理機能は、神経保護・神経突起伸長・シナプス形成促進・細胞増殖などのいわゆる神経栄養作用や細胞接着作用、シナプス小胞の軸索輸送機能であり、健常人の生体にとって必要な物質である²⁰⁾。すなわち $A\beta$ が正常に分解、排泄されれば凝集、蓄積は起こらないはずである。

$A\beta$ を分解する酵素としては多くのものが知られているが、その中で最も効率よく $A\beta$ を分解するのはネプリライシンである。ネプリライシンは海馬のプレシナプスに多く存在する膜タンパク質であり、シナプス間隙で $A\beta$ を分解している。ネプリライシンノックアウトマウスでは脳内の $A\beta$ 濃度が増加し、加齢によりネプリライシン発現量は低下することが知られている。膵臓ランゲルハンス島、また脳内にもあるソマトスタチンがネプリライシン活性を増強する調節因子として知られている。

$A\beta$ の蓄積には脳実質内の分解に加えて、血中や脳脊髄液への排出システムが関与している。正常では、神経細胞で産出された $A\beta$ は約12時間後に脳脊髄液へ分泌され、24時間

後には血液脳関門を介して血液へ排出される。排出された $A\beta$ は可溶性LRP1などの蛋白質に結合し、最終的には網内系細胞などによって処理され、肝臓、腎臓から排出される。LRP1による $A\beta$ の取り込みをApoE4が阻害する。アルツハイマー型認知症患者では血管内皮細胞のLRP1の発現が低下しており、さらにLRP1が酸化しており $A\beta$ 排出能が低下していると考えられている。

II. 老人斑生成から神経細胞死

先に述べたように、APP (アミロイド前駆体タンパク質) を β セクレターゼ、 γ セクレターゼが分解して $A\beta$ タンパク質が産生される。 $A\beta$ タンパク質は細胞外に凝集、沈着して老人斑となる。 $A\beta$ により微小管に結合するタウ蛋白が異常にリン酸化され、微小管の崩壊をきたす。その結果、細胞内に異常なタウ蛋白が蓄積し、神経原線維変化が起こる。このようにして、老人斑は細胞外から、神経原線維変化は細胞内から神経細胞を傷害する。神経細胞は変性・消失しアルツハイマー型認知症の症状が出現する、というように考えられている。

第三章 アルツハイマー型認知症の治療と予防

1. 治療

(1) 認知機能低下をきたす薬物

治療について論じる前に、高齢者では、身体疾患あるいは精神疾患のために薬剤を処方されていることが多いので、これらの薬剤が影響して認知機能低下を来している可能性がある。それが疑われる場合には、速やかに減量や変更をすべきである。高齢になると、薬物代謝、排泄動態の変化などにより、意識障害、注意力や記憶の障害、うつ症状、不安、焦燥感、せん妄(軽度の意識障害に興奮、幻

覚などを伴う) が起こり易い。

原因となる薬剤は多岐にわたるが、抗精神病薬、催眠薬、鎮静薬、抗うつ薬などの精神科で処方される薬剤の場合には、高齢者では通常の1/4～1/2から始めるべきであるといわれている²¹⁾。

他にも、抗パーキンソン病薬、抗てんかん薬、循環器病薬、鎮痛薬、抗菌薬、副腎皮質ホルモン、抗腫瘍薬、泌尿器病薬、消化器病薬、抗アレルギー薬でも認知機能低下が誘発されることがある。

(2) アルツハイマー型認知症に対する薬物療法

アルツハイマー型認知症に対しては近年治療薬の開発によって薬物治療が主に行われるようになってきたが、現在のところ原因が完全に解明されていないので、根本的治療薬は見つかっていない。現在発売中の薬はすべて対症療法と言えるが、進行を一定期間遅らせる効果はある。

現在使用されているアルツハイマー型認知症の治療薬は大きく2種類に分かれる。コリンエステラーゼ阻害薬とNMDA受容体阻害薬である。

(a) コリンエステラーゼ阻害薬 (AChE)

アルツハイマー型認知症で障害される脳部位の一つであるマイネルト基底核から投射される脳内の神経伝達物質であるアセチルコリンの活性がアルツハイマー型認知症では低下していることが分かっている。そのため、その分解を促進する酵素であるコリンエステラーゼを阻害するコリンエステラーゼ阻害薬が各国で承認を受け治療に使用されている。これらの薬剤は全て病初期から投与する方が、症状の進行を抑えられると言われているし、中断すると急速な悪化が見られる²²⁾。以下に示す薬剤である。

〈ドネペジル (アリセプト)〉

軽から中程度のアルツハイマー型認知症に用いられ、用量は1日あたり3～10mgである。コリンエステラーゼ阻害薬に共通している副作用である消化管症状(吐き気・嘔吐・下痢)のため3mgから開始することが推奨されている。その他よく見られる副作用としては徐脈などが見られる。

〈ガラントミン (レミニール)〉

ドネペジルと同様にコリンエステラーゼを阻害してアセチルコリンの活性を高めようとする薬剤であるが、ムスカリン受容体だけでなく、ニコチン受容体にも作用する。維持量到達まで4週間ほどかかることや1日2回服用なので、介護負担がやや大きい。

〈リバスチグミン (リバスタッチパッチ、イクセロンパッチ)〉

分子量が小さいため経皮吸収が可能であり、飲み薬ではなく貼り薬として使用することが出来る。このため比較的消化管への副作用が少ない。アセチルコリンエステラーゼだけでなくブチリルコリンエステラーゼも阻害する。ブチリルコリンエステラーゼはグリア細胞に多く存在するため、神経細胞の脱落があっても効果を発揮するとの報告がある²³⁾。

(b) NMDA受容体 (N-メチル-D-アスパラギン酸というグルタミン酸受容体) 阻害薬

〈メマンチン (メマリー)〉

NMDA受容体は、海馬での学習、記憶に重要な受容体であることが知られているが、この受容体を部分的に阻害することによってシナプスのノイズを減少させるという²⁴⁾。重度アルツハイマー型認知症、もしくは中程度アルツハイマー型認知症で他のコリンエステラーゼ阻害剤に耐えられないか禁忌のある場合や中度から重度のアルツハイマー型認知症

の選択肢として推奨される。ドネペジルとメマンチンを併用した群では認知機能、ADL、行動の有意な改善が見られたという報告もある²⁵⁾。しかし、この薬剤も症状の進行を抑制することが目的であり、アルツハイマー型認知症の病態そのものに対する治療ではない。

(c) 周辺症状治療薬

アルツハイマー型認知症では、不眠、易怒性、幻覚、妄想などの「周辺症状 (BPSD)」症状に対して、睡眠薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗うつ薬などの投与が有効な場合があるが、軽中等度の BPSD であるならば、有害事象 (副作用) および死亡リスクの方が大きいと言われている。BPSD は環境要因の影響を受けることが多いので、まずは環境調整や介護者に対する援助などを考えるべきである。

また、易怒性・切迫感・焦燥感・妄想、徘徊、暴力などの抑制に抑肝散が効果のあることが報告されている。

(d) 現在開発中の薬

2000年頃から、根本治療薬として APP から $A\beta$ を作り出す β セクレターゼ阻害剤、 γ セクレターゼ阻害剤、 $A\beta$ (アミロイドベータ) ワクチン療法、抗 $A\beta$ モノクローナル抗体などの治療が米国で行われたが、すべて不成功に終わった。 $A\beta$ 分解促進薬、 $A\beta$ 凝集阻害薬も今のところは効果を示した報告はない。

$A\beta$ に対する抗体による免疫療法も行われたが、老人斑や血管壁のアミロイドの除去の効果はあったが、髄膜炎などの有害事象が見られた²⁶⁾²⁷⁾。

また、 $A\beta$ を作り出す BACE 1 に対する抗体、アミロイドが重合してプラークを作る時に新たに生まれる抗原を標的にした抗体 aducanumab などの治療が行われ、一定の効果があったとの報告もある²⁸⁾。しかし、その後

の追試で成功の報告は行われていない。

(3) 症状発現前の治療

前掲の Eric MacDade と Randall J. Bateman の論文では、アルツハイマー型認知症のリスクのある人、遺伝負因のある人、PET で老人斑が見られた人、家族性アルツハイマー型認知症のリスクのある人に、 $A\beta$ 分解、排泄を促す薬剤の治療を行うことを推奨している。彼らによると今まで、 $A\beta$ ワクチン療法などがすべて否定的な結果しかもたらさなかったのは、以下の理由によると述べている。

「現在までの臨床的治療や実験は、記憶障害や認知機能低下があり独立した生活を送れなくなった患者を対象にして行われている。5年前頃から、記憶障害が軽度であるかあるいはなくとも脳画像でアミロイド β 蛋白の老人斑が見出された初期の段階の患者について調べられるようになった。私どもは、脳の病理学的変化が起こる前に時計をさらに戻してみたい。病気が始まる前に止めるべきである。1990年代後半に、アミロイド β 蛋白による老人斑を除去するあるいは増加させないための数百の薬物の治療が行われた。しかし、これらの実験には、老人斑が出現してから病気の発症まで20数年の長期間を要している。その間にニューロンは死滅し、脳は萎縮し始める。薬剤治療を始める理由として、老人斑を形成する $A\beta$ 遺伝子組換えマウスの研究で、 $A\beta$ 蛋白を減少させる治療法は、老人斑ができる前に投与することが効果的である。他の報告によるとアルツハイマー型認知症の進行は、ある時期を過ぎると特異的な脳病理学的変化と関係なく加速的になり、タウ蛋白による線維の広がりや $A\beta$ 蛋白の老人斑の存在でトリガーされる。一旦開始すると、神経原線維変化は $A\beta$ 蛋白が取り除かれたのちも避け難く続く。このように、抗 $A\beta$ 蛋白作用のある薬剤もある時点を過ぎると限局された効果しか示さない。(以上 MacDade らの論文¹⁾)

の引用)」

以上のように孤発性アルツハイマー型認知症の原因は、 $A\beta$ の排出低下による $A\beta$ の蓄積という $A\beta$ 仮説は有力である。しかしながら、これには反論もある²⁹⁾。その理由として、アルツハイマー型認知症剖検脳で $A\beta$ 量や老人斑の増加率と認知症状の重症度が相関しないこと、アルツハイマー型認知症ではない健常高齢者の33%でも $A\beta$ による老人斑の出現が見られることがあること³⁰⁾、しかも健常高齢者で $A\beta$ の多く見られる部位は、初期アルツハイマー型認知症で見られる部位とある程度共通していることが問題となっている³¹⁾。 $A\beta$ 仮説は、広く受け入れられているが、アルツハイマー型認知症の発症には、 $A\beta$ の蓄積だけではなく、神経細胞死やシナプスの変化などによる脳内ネットワークの異常などの要因も関与していると考えられるので、 $A\beta$ の蓄積を取り除くだけで解決されるかどうかは不明である。

(4) 心理社会的介入

アルツハイマー型認知症に対する根本的治療のない現状では、ケアマネジメントが最も重要になる。認知症ケアの基本は「person-centered care」とされ、personhood（その人らしさ）を維持することが大切である。すなわち認知症になっても「いつでも、どこでも、その人らしく」暮らせるように支援し、本人の言動を本人の立場で考えてみることである。例えば認知症のBPSDを「問題行動」と捉えるのではなく「その人の心の表現や脳の変化に基づく行動という必ず理由のある行動」と解釈し、本人の意図するところ、訴えたいことを把握し、本人の立場で対応すると結果的にBPSDの軽減につながる。

認知症の人のケアマネジメントセンター方式によると、認知症ケアの原則は、(1)尊厳、利用者本位：その人らしく生きられるように支援、(2)安心、生の充実：叱責されない否定

されない環境で安心、快適に、(3)自立支援、リハビリ：残存している認知機能を見極めて何らかの役割の賦与に寄り、心身の力の発揮を支援、(4)安全・健康・予防：余病併発に注意して安全・健やかなQOLの達成（医療職とケア職の連携）(5)家族や地域とともに進むケア：なじみの暮らしの環境を継続である。

介護者が患者に対する姿勢として米国精神医学会（APA）の治療ガイドラインの中で推奨されている一般的原則を紹介すると、

- ・患者の能力の低下を理解し、過度に期待しない。
- ・急速な進行と新たな症状の出現に注意する。
- ・簡潔な支持や要求を心がける。
- ・患者が混乱したり怒り出したりする場合は要求を変更する。
- ・失敗につながるような難しい作業は避ける。
- ・障害に向かい合うことを強くない。
- ・穏やかで、安定した、支持的な態度を心がける。
- ・不必要な変化を避ける。
- ・できるだけ詳しく説明し、患者の見当識が保たれるようなヒントを与える。

日中の散歩などによる昼夜リズムの改善（光療法）³²⁾、なじみのある写真や記念品をそばに置き安心感を与える回想法や、昔のテレビ番組を見るテレビ回想法など、薬物以外の介入が不眠や不安などに有効な場合もある。運動プログラムは日常生活動作を維持し、改善する。

II. 予防

認知症やアルツハイマー型認知症の危険因子として、遺伝の他に、血管系の危険因子である高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙が挙げられ、防御因子として、定期的な運動、食事、余暇活動、社会的参加、精神活動、認知訓練、適度な飲酒などが挙げられている。

健康なライフスタイル（運動，栄養），積極的な社会参加，脳の活性化などの複数の領域を総合した介入が有効であると言われている。教育（知的生活習慣），余暇活動，地中海食，肉体的活動などがあげられている。

しかし，このうちのどれも単独ではアルツハイマー型認知症を予防ないし，進行を遅くするというのを確立した研究はない。これは厳密なランダム化比較試験が難しいためである。

また，統計学的に交絡因子の存在も無視できない。Aという食品を多く摂取する人たちの間では，摂らない人たちよりも認知症になる数が少なければ，Aという食品は認知症を予防するのに関係あるのではないかという研究が多いが，これは直接的な因果関係を示すわけではない。両者に共通する別の要因の何かが関連していることを否定することはできない。

例えば，コーヒーなどでもその食品が認知症を予防するのか，あるいは，会合をする機会の多い社交的な性格の人が認知症になりにくいのかは依然として明らかではない。

現在のところ，大規模調査において，危険因子を表すオッズ比が1以上のものは，低学歴，頭部外傷の既往，高ホモシスチン血症，糖尿病，収縮期高血圧，高コレステロール血症，喫煙であり，1以下は，適度の飲酒，身体運動，15年以上の教育歴であった³³⁾。

高血圧，糖尿病，脂質異常症は，降圧剤，糖尿病薬，スタチンなどで治療を受けることで，リスクを減らすことがわかっている。

(1) 食物

地中海で多く摂取されている魚介類と野菜，穀類，ワインなどの食事は地中海食として発症リスクを低下させると言われている。ビタミン類は，欠乏しないようにすることは重要であるが，それらのサプリメントが予防に有効であるという報告は否定的である²¹⁾。

脂質の中で多価不飽和脂肪酸（オメガ3，オメガ6）が認知症の発症と逆相関するというデータもあったが，大規模調査では各種脂肪酸と認知症の関連は認められなかった²¹⁾。

アルコールについては，Letenneurらが，認知症のない2950人を8年間追跡し，ワインを1日当たり250-500ml飲用する群は，non-drinker群，500ml以上飲用する群に比して認知症，ADになりにくいことを2004年に発表した³⁴⁾。Letenneurは，適度の飲酒は認知症を予防すること，アルコールの種類にはよらないことを報告している。一方でアルコールの中で赤ワインのみが認知機能低下の予防作用があるという報告もある³⁵⁾。また，欧米人の適量が日本人ではどの程度に該当するのかは明らかでない。

(2) 睡眠，ストレス，教育

最近，睡眠時間の不足が， $A\beta$ の蓄積を促し，アルツハイマー型認知症の発症に強く関連するという報告が見られている。動物実験では，睡眠を剥奪することによって， $A\beta$ の蓄積が多く見られたという³⁶⁾。ヒトにおいて，脳内の $A\beta$ の蓄積を直接的に観察はできないが，髄液中の $A\beta_{40}$ の増加と $A\beta_{42/40}$ が減少したということから， $A\beta$ の代謝になんらかの影響を与えているという報告もある。

長期間にわたる大きなストレスも関与すると言われている。これには副腎皮質ホルモンである糖質コルチコイドの分泌が高まることで，発症リスクとなると言われている。

中等度の知的障害をきたすダウン症候群の人は， $A\beta$ が蓄積しやすく，約2/3の人が若年発症のアルツハイマー型認知症になるということが知られている。 $A\beta$ の前駆体となるAPPの変異遺伝子がダウン症と同じ第21番染色体に位置していることが原因と考えられている。

その他に，原因の如何を問わず3年未満の教育歴の人は，3年以上の人と比べるとオッ

ズ比が11以上となり、教育歴15年以上は12年未満に対して、0.48と言われている³⁷⁾。

しかし、高学歴者がADにならないわけではなく、自験例61例では、大学卒の人は6例おり、卒業後も知的職業についていた。今の80歳代の人は戦争中のため、高等教育は現代と比べて行き渡っていなかったと考えられる。この点について、我が国においては、さらに調査が必要であると思われる。

多くの観察研究において、定期的な運動が高齢者の認知症やADの予防、認知機能の低下を抑制するとの結果が出ており、運動は、推奨されている。運動は、脳血流の改善、血圧の低下、血清脂質の低下、血小板凝集の抑制、神経成長因子の増加、肥満の抑制など心血管系の疾患の予防と同時に、認知症を予防するという報告がある³⁸⁾。Nganduらは、フィンランドの60～77歳の高血圧、脂質異常など心血管系のリスクがあり、認知機能は年齢平均かややリスクの高い人2654名をダブルブラインドで2群に分け、介入群631名には食事、運動、認知機能トレーニング、心血管系のモニタリングを行い、単なるヘルスアドバイスだけのコントロール群629名と2年間にわたり比較した。身体症状は、介入群のほうが筋肉痛を除いて有意に少なかった。介入群の認知機能で記憶には差がなく、迂遠思考が150%改善したという³⁹⁾。これは[FINGER]研究として有名であるが、何か一つの食べ物、一つの運動をすると良いというのではなく、このような多面的アプローチがリスクのある高齢者の機能改善や維持に効果があると言われている。ここにおける食事は、野菜を多く、肉類を制限するというように、特別なものではないし、運動も筋肉トレーニング、有酸素運動、ヨガであった。

歩行も重要で、歩行速度の速い人では、認知機能低下も少ないと言われているが、これはどちらが原因か結果かは不明である。

Kitamuraらは、41人の健常高齢者で、MRI

での灰白質の volume、教育年数、性格傾向を調べたところ、教育年数が多く、性格傾向では Openness（心が広く、率直、偏見のないこと）が脳の灰白質の萎縮が少ない人に見られたと報告している⁴⁰⁾。

Ⅲ. 終わりに

私ども高齢者の間では、「認知症にだけはなりたくない」という人が多いし、認知症を予防する、記憶を改善するという食品、サプリメントの広告が毎日、新聞やTVに氾濫していて、科学的根拠のない高額な食品を買ってしまう人も多いという。そのような食品、サプリメントは、動物実験や試験を経て厚生労働省薬事審議会に申請して認可される医薬品とは異なり、「食品扱い」なので、実験的根拠なしに「認知症を予防する」といった広告を新聞、TV、雑誌などに載せることは、違法ではないようだ。

アルツハイマー型認知症の原因については、大分明らかになってきたが、完全に解明されてはいない点もある。Aβ蓄積のリスクのある人は、早めの検査によって予防が可能になるかもしれない。しかし、その治療法が確立するまでは、バランスの良い食事（従来の生活習慣病を防ぐ食事）、規則的な運動（運動で記憶が良くなるという証拠はないが）、趣味、興味を持つことなどになる。高齢になってから、知的活動による脳内ネットワークの強化や、寛大、率直な性格傾向に改善することは困難であると思われるが、努力すべきであろう。

文献

- 1) MacDade E, Bateman R : Stop Alzheimer's before it starts. Nature 547 : 153-155, 2017.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業. 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年度総括・分

- 担研究報告書. 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班 : 2015.
- 3) Palmer K, et al : Mild cognitive impairment in the general population : occurrence and progression to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 16 : 603-611, 2008.
 - 4) Alzheimer A : Ueber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Zeitschrift fuer Psychiatrie* 54 : 146-148, 1907.
 - 5) Muller U et al : A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 12 : 129-130, 2013.
 - 6) Miyashita A. et al : Lack of genetic association between TRM 2 and late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. *J. Alzheimer's Dis* 41 : 1031-1038, 2014.
 - 7) Pasquier F. et al : Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab* 32 : 403-414, 2006.
 - 8) Schwartz MW, Porte D Jr. : Diabetes, obesity and the brain, *Science* 307 : 375-379, 2005.
 - 9) Green RC et al : Depression as a risk factor for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 60 : 753-759, 2003.
 - 10) da Silva J et al : Affective disorders and risk of developing dementia : systematic review. *Br. J Psychiatry* 202 : 177-186, 2013.
 - 11) Liketsos CG et al : Mental and behavioral disturbances in dementia : finding from the Cache County study on memory in aging. *Am J Psychiatry* 157 : 708-714, 2000.
 - 12) Chi S et al : The presence of depression in Alzheimer's disease : systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res.* 12 : 189-198, 2015.
 - 13) Hirata Y et al : Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer disease from controls. *Neurosci Lett* 382 : 269-274, 2005.
 - 14) Iwatsubo T : Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative- present status and future. *Alzheimer's & Dementia* 6 : 297-299, 2010.
 - 15) Sperling RA et al : Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7 : 280-292, 2011.
 - 16) Fagan AM et al : Decreased cerebrospinal fluid A-beta⁽⁴²⁾ correlates with brain atrophy in cognitively normal elderly. *Ann Neurol* 65 : 176-183, 2009.
 - 17) Fagan AM et al : Cerebrospinal fluid tau and p-tau (181) increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals : implications for future clinical trials of Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 1 : 371-380, 2009.
 - 18) Jack Jr. CR et al : Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9 : 119-139, 2010.
 - 19) Mawuenyega KG et al. Decreased clearance of CNS amyloid beta in Alzheimer's disease. *Science* 330 : 1-3, 2010.
 - 20) Plant LD et al. The production of amyloid-beta peptide is a critical requirement for the viability of central neurons. *J Neurosci* 23 : 5531-5535, 2003.
 - 21) 「認知症疾患診療ガイドライン」日本神経学会監修「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会編集2017.
 - 22) Birks J : Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Chochrane Database Syst rev.* 2006 ;(1) CD005593.
 - 23) Nakamura Y et al : A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine-patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Demet Geriatr Cog Dis Extra* 1 : 163-179, 2011.
 - 24) Reisberg B et al : Memantine study group. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *New Eng J Med* 348 : 1333-1341, 2003.
 - 25) Farrimond LE et al : Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease : A systematic

- review. *BMJ Open*. 2 : 469-478, 2012.
- 26) Monsonego A. et al : Abeta-induced meningoencephalitis in IFN-gamma-dependent and is associated with T-cell-dependent clearance of Abeta in mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 5048-5053, 2006.
- 27) Nicoll JA et al : Neuropathology of human Alzheimer's disease after immunization with amyloid-beta peptide : a case report. *Nat Med*. 9 : 448-452, 2003.
- 28) Svigny J et al : The antibody aducanumab reduces A-beta plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 537 : 50-56, 2016.
- 29) Sorrentino P et al : The dark sides of amyloid in Alzheimer's disease pathogenesis. *FEBS Lett* 588 : 641-652, 2014.
- 30) Aizenstein HJ et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 65 : 1509-1517, 2008.
- 31) Herrup K. Reimagining Alzheimer's disease—an age-based hypothesis. *J Neurosci* 15 : 16755-16762, 2010.
- 32) Jae-Eun Kang et al : Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and sleep-wake cycle. *Science* 326 : 1005-1007, 2009.
- 33) Patterson C. et al : Diagnosis and treatment of dementia 1. Risk assessment and prevention of Alzheimer's disease. *CMAJ* 178 : 548-556, 2008.
- 34) Letenneur L. Risk of dementia and alcohol and wine consumption : a review of recent results. *Biol Res*. 37 : 189-193, 2004.
- 35) Arntzen KA et al : Moderate wine consumption is associated with better cognitive test results : a 7 year follow up of 5033 subjects in Tromso Study. *Acta Neurol Scand Suppl*. 23-29, 2010.
- 36) 田淵理史 : ショウジョウバエを用いたアルツハイマー病における睡眠剥奪の影響の解析. *比較生理生化学* 32 : 119-131, 2015.
- 37) Baydoun MA et al : Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia : systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 14 : 643-676, 2014.
- 38) Kelly ME et al : The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults : a systematic review and meta-analysis. *Aging Res Rev* 16 : 12-31, 2014.
- 39) Ngandu T et al. : A 2-year multi-domain intervention of diet, exercise, cognitive training and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER) : a randomized controlled trial. *Lancet* 385 : 2255-2263, 2015.
- 40) Kitamura S et al. A structural model of age, grey matter volume, education and personality traits. *Psychogeriatrics* 16 : 46-53, 2016.

