

「アルツハイマー病と食事栄養因子」

自治医科大学 大宮医療センター 神経内科教授 植木 彰 氏



うえ き あきら
植 木 彰 昭和22年5月30日生（新潟県出身）

現職

自治医科大学大宮医療センター 神経内科 教授

学・職歴

昭和48年(1973年) 東京大学医学部医学科卒業
52年(1977年) 自治医科大学神経内科助手
57年(1982年) 自治医科大学神経内科講師
61 - 63年(1986 - 1988年) ロンドン大学留学
平成元年(1989年) 自治医科大学大宮医療センター 神経内科助教授
11年(1999年) 現職

専門

アルツハイマー病の危険因子の解析、パーキンソン病の臨床的研究など

所属学会・団体

日本神経学会（評議員）、日本老年医学会（評議員）、日本痴呆学会（評議員）
日本脂質栄養学会（評議員）、日本内科学会

主要著書・執筆

1. ボケを防ぐ本 アルツハイマー病の危険因子から自らを守る最新医学
（伊原康夫、植木 彰 共著）、マキノ出版、1999
2. 長寿食のサイエンス
（木村修一編集委員長）、サイエンスフォーラム社、2000

アルツハイマー病と食事栄養因子

植木 彰

自治医科大学大宮医療センター 神経内科 教授

アルツハイマー病は生活習慣に密着した病気

私たちは、アルツハイマー病の遺伝的な危険因子であるアポEを1993年ころから研究していましたが、アポEだけではすべての患者さんを説明するには不十分でした。今からちょうど2年半ぐらい前でしょうか、今、大阪市立大学にいらっしゃる森先生に、「アポEについてわかっていることをレビューするとともに、その次に発展させることを話してほしい」と言われ、東大の山上会館で発表の機会を与えていただきました。その当時、食事因子の研究を行っていたので少数例での結果をお話しました。それから2年半ぐらいたちましてデータが集まってまいりましたので、本日はアルツハイマー病と食事因子のお話を致します。私たちはアルツハイマー病も栄養・運動・休養といった生活習慣が関連する部分の大きい疾患と考えています。

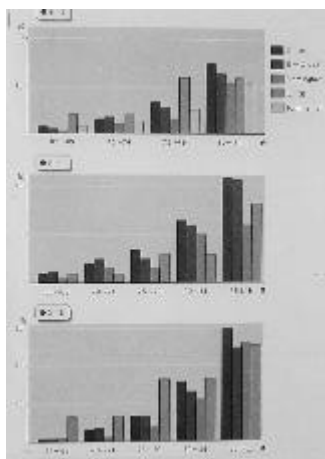


図1 アルツハイマー病の年代別発症%

時代とともに変化するアルツハイマー病

痴呆の有病率は、65歳を過ぎますと、約4.5年ごとに2倍になると言われています。80歳ですと約10%、85歳になりますと大体20%というふうに、指数関数的に増えていきます(図1)。

日本では、長い間、脳血管性痴呆が多く、アルツハイマー病は少ないと言われていました。しかし、群馬県や鳥取県での調査によりますと、日本でも1990年を境にアルツハイマー病の方が多くなってきました。私が勤務する自治医科大学の医療センターのある埼玉県の大宮は、比較的都会化が進んでいるのですが、確かに外来に来る方の約70%がアルツハイマー病で、脳血管性痴呆というのは非常に少なくなっています。痴呆を専門にしている他の大学の先生に聞きましても、やはり脳血管性痴呆を見つけるのは最近むずかしくなったという話をよく聞きます。

これは血圧の管理などによって脳血管障害を予防することができるようになったことが大きいと思われるのですが、それだけではアルツハイ



マー病の患者数が増加していることを説明できません。

アルツハイマー病は女性に多く、脳血管性痴呆は男性に多いのですが、この性差も何に由来するのか明確な答えはまだありません。女性では女性ホルモンの減少が関連すると推定され、女性ホルモンの投与が米国で行われていますが、明確に予防するという結果は得られていません。

また、最近では発症年齢が若年化している傾向があり、45歳～50歳のような若い患者さんも稀ではなくなり、週刊誌などでも話題になっています。このような点は痴呆の疾病構造は時代とともに急速に変わっていることを示しています。

アルツハイマー病とは

まず最初にアルツハイマー病の臨床症状をお話いたします。アルツハイマー病の一番の特徴は、短期記憶障害と見当識障害です（図2）。この点は計算力などの手続き記憶が障害されやすいパーキンソン病で見られる認知障害とは非常に違ってきます。

この短期記憶の障害は、たまに会っただけでは気づかなことが多いです。古い記憶が保たれているため、友達に会いましても全部話を合わせてしまうわけです。ただし、その人は別れた瞬間に、今だれと会ったかとか、何を話したかとか会話の内容を全部忘れてしまいます。また電話で上手に対応しているのに電話を切った瞬間に誰からの電話かを忘れてしまいます。アルツハイマー病のもう一つ特徴的なのは、見当識障害で特に日付けがわからなくなります。次第に土地や方角が分からなくなってしまいます。その後進行し中期になりますと、すべての精神機能が低下し、この段階では誰がみても痴呆だとわかります。末期には家族の顔もわからない状態になり全面介助が必要な状態になってしまいます。

現在一番問題になっているのは、いかに早期に患者さんを発見するかという点です。ある統計によりますと初発から病院にはじめて連れてくるまで平均2.5年くらいかかっているとのこと。痴呆も早期発見が重要です。もっとキャンペーンを行いまして、痴呆に関心を持っていただき、家族も会社の同僚もみんな注意深く、できる限り早期に見つけるようにしなければいけません。

アルツハイマー病の病理学

アルツハイマー病の病理学特徴は、アミロイド 蛋白がたまる老人



図2 アルツハイマー病の症状

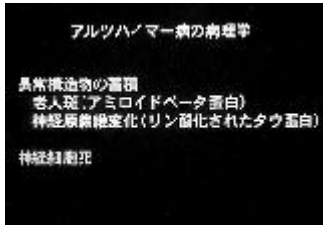


図3 アルツハイマー病の病理学

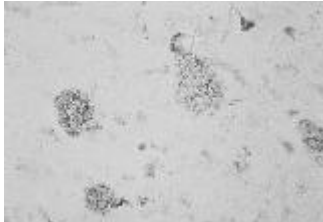


図4 老人斑

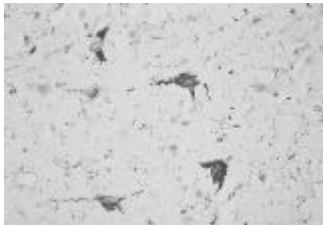


図5 神経原線維変化



図6 遺伝的危険因子

斑と、過剰にリン酸化されたタウ蛋白がたまる神経原線維変化が出現するという点です(図3)。しかし、痴呆の程度と比例するのは老人斑や神経原線維変化の数ではなく、細胞死によって消失した神経細胞の数が重要とされています。

老人斑は細胞の外にたまり(図4) 糸くずのように見える神経原線維変化は細胞内にぎっしりとたまっています(図5)。

現在有力な説としてアミロイド仮説があります。アミロイドと神経原線維変化のどちらが先に起こるかという点に重要な示唆を与えたのがダウン症の研究です。21番目の染色体が3本あるダウン症の脳では、アルツハイマー病とそっくりな病理所見が出現します。それらの脳を亡くなった年齢順に丹念に追跡した研究によりますと、アミロイドが、神経原線維変化の出現より約10年早いという結果が得られました。このアミロイド仮説に従えば、アミロイド凝集塊の直接的な毒性、フリーラジカルの産生、カルシウムのホメオスターシスの障害、サイトカインという炎症メディエーターの産生などいろいろな経路を通じて細胞内のホメオスターシスを障害し、最終的に神経細胞障害を起こすのだらうと推定されています。

このような病態生理の解明は病気の一次的な原因の追及には結びつかないかもしれませんが、治療への実際的なアイデアを与えてくれます。最近、高血圧に対するある種のカルシウム拮抗薬がアルツハイマー病を予防したとの報告がありますし、炎症を止めるという考えもアルツハイマー病に応用されています。また、老化に関係するフリーラジカルの産生を抑えるという考えで、米国では現在イチヨウ葉の成分を治験中です。

アルツハイマー病の原因遺伝子

図6はアルツハイマー病の原因遺伝子の一覧です。1980年の後半にまずアミロイド 蛋白の前駆体遺伝子 (APP) の異常が見つかりました。これは第21番染色体にあり、先程述べましたダウン症に関係しています。しかし、残念ながら大部分の家族例ではAPPに異常はありませんでした。その後しばらく経って、1997年になり、第14番染色体にあるプレセニリン1 (PS1)、続いてプレセニリン2 (PS2)が見つかりましたが、まだこれらの遺伝子異常で説明できない家系が多くあります。

しかし、40~50歳で発症し優性遺伝を示す家系というものは極めて少なく全体の5%程度だらうと考えられており、私たちが普段遭遇



する大部分の患者さんは65歳以降に発症し遺伝性の認められない孤発性遅発型です。こちらに関しましては、原因遺伝子はわかっておりませんが、アルツハイマー病になりやすい遺伝的素因がわかってきました。それがアポリポ蛋白E- 4という遺伝子型です。この遺伝的素因に他の遺伝的素因や複数の後天的因子が加わってアルツハイマー病が発症するのではないかと考えられています。

アポEが老人斑に蓄積していることを最初に報告したのは東京大学の難波先生で、1991年のことでした（図7）。しかし、発表当時はこの重要性は十分には認識されなかったと思います。アポEという蛋白の本来の役割はコレステロールを運ぶものであり、老人斑にたまっていてもすぐにはその意義はわからなかったのです。

一方、遅発型のアルツハイマー病で家族内発症する家系の遺伝子を検討していたデューク大学の研究では第19番染色体の長腕に遺伝子座がありそうだということと同じく1991年に発表していました。それから2年経った1993年に同じくデューク大学のロージスらの大発見があったのです（図8）ロージスらは髄液中でアミロイドと結合する蛋白を捜していたところそれがアポEであることを突き止めました。このアポEの遺伝子座は連鎖解析で推定されていた第19番染色体の長腕に一致しました。さらに驚いたことにはアルツハイマー病ではアポEの遺伝子多型のうち 4の遺伝子頻度が高いという発表を行い一大センセーションを起しました。アポEには 2、 3、 4という3つの遺伝子型があり、アルツハイマー病の患者さんではこの 4を持つ比率が、家族性の場合には5倍、孤発性では2.5~3倍頻度が高かったのです。

これは私たちの結果です（図9）。コントロールというのは健常者をあらわしています。健常者の 4の頻度は0.101ぐらいですが、アルツハイマー病の患者さんでは0.349です。この差は極めて有意でした。健常者では、大体8割の人が 3/ 3という一番普通の表現型を持っていますが、アルツハイマー病では約5割が 4/ 3、9%の人が 4/ 4のホモ接合体でした。

しかし、アルツハイマー病では、 4を持たないが約3分の1を占めますし、 4を持っている健常者も多数いることに気づかれると思います。すなわち 4はP S1やAPP遺伝子異常とは違い、決定因子（原因遺伝子）ではなく、相対的に痴呆になりやすいかどうかに関連する遺伝的な危険因子であるわけです。

私たちが最初から興味を持ちましたのは、どうして 4を持ってい

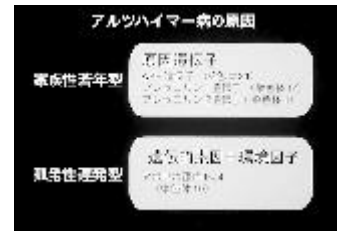


図7 アルツハイマー病の原因



図8 アポリポ蛋白E (ApoE)

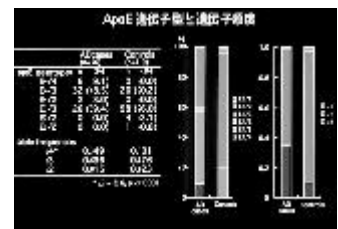


図9 ApoE遺伝子型と遺伝子頻度

てアルツハイマー病にならない人がいるのだらうということです。この人たちがならない条件を見つければ発症を防げるのではないかとということに非常に関心を持ったのです。

アルツハイマー病の有病率の人種差

アルツハイマー病の有病率には人種差があり、日本人はアメリカ人の大体5分の1です。アポE-4の遺伝子の頻度には人種差があり、アフリカと北欧で高い頻度になっています。幸いなことに日本人や中国人では比較的低いのですが、その差はせいぜい1.5~2倍くらい程度であり、先程の有病率が5倍という差を説明をするほどではありません。つまり、遺伝子の頻度だけでは説明できないということを意味しています。

平成5年段階の日本の65歳以上の人口は1,750万でしたが、当時40万人アルツハイマー病患者がいるといわれました。計算しますと、4を保有している場合には8%、保有していなければ1%というぐらいの発病率であり、4を保有しているからといってむやみに怖がる必要がないことを示しています。

また、山間部を含めたいろいろな地域のアポE遺伝子頻度を調査してみると、高齢になりましても、4を持っていて、痴呆にならずに元気な方が多くおられるということがわかりました(図10)。ある環境にいと、4を持っていても、かえって元気で長生きしてしまうことを示すわけです。

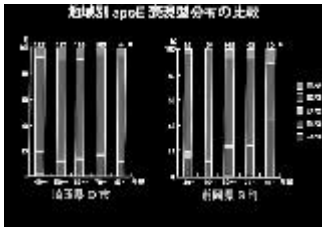


図10 地域別ApoE表現型分布の比較

世界のアポE-4遺伝子の分布

私は、今年1月(平成12年)にベトナムの医療調査に呼ばれて行ってきたのですが、ベトナムではアルツハイマー病は少ないとのことでした。また、タイの方が外来に來られたので、聞いてみたら、やはり、アルツハイマー病は少ないとのことでした。欧米ではアメリカ、イギリス、ドイツでは非常に多く、地中海地方の国々では頻度が低いとされています。

先程も延べましたが、アポE-4の遺伝子頻度は人種によって非常に差があります(図11)。世界で一番頻度の高いのは、アフリカ、北欧、それにパプアニューギニアです。パプアニューギニアでは、世界一高く、10人のうち7人は4を持っているほど高いのです。パプアニューギニアのアルツハイマー病の頻度はまだわかりませんが、同じくアポE-4が関連する心筋梗塞はほとんどありません。その説明と



図11 人種別アポリポ蛋白E-4遺伝子頻度



して、全摂取エネルギーのうち脂質の占める割合がわずか5%程度と低いこと、1日中体を動かして働いていることがあげられています。

さらに面白いのは移民の研究です。アフリカ住民のナイジェリア人では遺伝子頻度が高いのに、アフリカに在住している間は発症率は低いのですが、アメリカに移住すると、アルツハイマー病の発症率が高くなります。それから、インド人にもイギリスに移住すると高くなって、インドにいる間は低いのです。日本人もハワイに行くとアメリカ並みに高くなるといえます。これらの点より環境因子が関係していることが明らかです。

遺伝的危険因子と環境的危険因子

アルツハイマー病の解明には遺伝子と環境因子の両方から攻めてゆかなければなりません。現在は遺伝子の研究に主力がおかれ、環境因子の研究は遅れています(図12)。しかし、戦後50年程度の短い期間に歯や顎の形が変わったり、身長が10センチも伸びたり、胸が短くなって脚が伸びるとなどの変化が起こりましたが、日本人の遺伝子がこの間に変化するはずがなく、環境因子の影響が大きいと考えざるを得ません。一卵性双生児のアルツハイマー病の発症の一致率は大体4割といわれていますが、発症時期に20年も差があります。遺伝子が完全に一致していてもこの程度の差があります。

当初はアポE-4以外の遺伝的危険因子の発見を目指して世界中で検討されました。考えうるかぎりの候補遺伝子について検討されましたが、残念ながら現在までのところ人種や地域を越えて世界中で認められている遺伝的危険因子は見つかっていません。結局現在でも認められている遺伝的な危険因子はアポE-4のみです(図13)。

一方、環境的な危険因子でわかっているものには頭部外傷があります。頭部外傷に伴いアミロイドが流出するのではないかと考えられています。甲状腺機能低下症も教科書には必ず書いてありますが、実際には1%以下と少ないものです。うつもあげられていますが、うつがアルツハイマー病の初発症状との考えもあります。ヨーロッパの調査では教育歴があげられています。教育歴のない人の方がなりやすいというのですが、教育歴の長い人たちほどシナプス形成がよく、そのため変性しにくいというのです。しかし、95歳位の農家のおばあちゃんは尋常小学校しか出ていませんが、全く呆けずに毎日農作業をしている姿をみますと教育歴はあまり関係がないのではないかと思います。

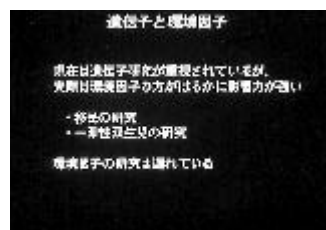


図12 遺伝子と環境因子

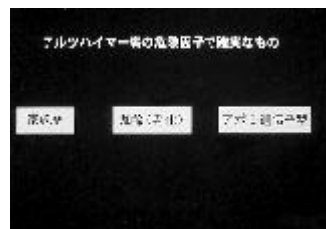


図13 アルツハイマー病の危険因子で確実なもの



図14 アルツハイマー病の防御因子

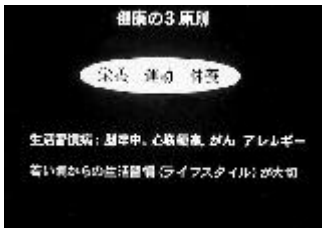


図15 健康の3原則

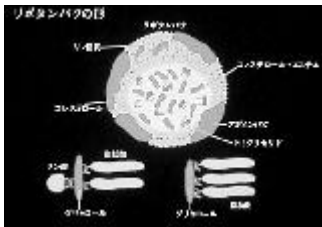


図16 アポリポタンパクの形

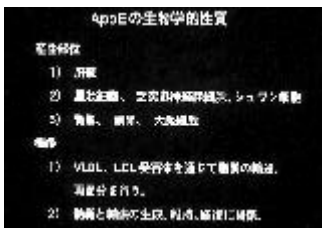


図17 ApoEの生物学的性質

結局、未解明なところは生活習慣やライフスタイルということになります。

アルツハイマー病の防御因子

逆に防御因子ですが、今わかっているのは抗炎症剤です（図14）。疫学調査では慢性関節リウマチやハンセン氏病ではアルツハイマー病がすくないのです。それは抗炎症剤の作用ではないかと推定されています。アルツハイマー病の脳の中では、二次的な変化ではありますが、慢性炎症像が認められることより、アメリカでは抗炎症剤の投与が試みられています。しかし、例えばインドメタシンなどの抗炎症剤を長期に服用したら胃潰瘍を起こしてしまいますから、実用的ではありません。また、ハンセン氏病患者さんではアルツハイマー病の頻度が低いのですが、ダブソンというハンセン氏病に使う抗炎症剤が関係しているとの報告もあります。難波先生の結果ではハンセン氏病では老人斑が少ないと報告しています。

女性ホルモンに関しては冒頭に述べましたように長期投与の結果では肯定的な結果と否定的な結果とがあります。

さて、生活習慣の何から手をつけていったらよいかと考えた時に、脳卒中、心筋梗塞、癌、アレルギーなど他の生活習慣病に関係する健康の3原則からみていくのが最もよいということに気がきました。健康の3原則は、栄養、運動、休養です（図15）。この中でもすべての人に普遍的に関係し、しかも若いころからの習慣が関係する食事栄養因子に着目しました。

私たちがまず栄養調査をしようとしたときに、多分、脂質が最も関係するのではないかと推定していました。といいますのは、アポEの本来の生物学的役割は、脂質の輸送だからです。脂肪は水に不溶性ですから、血液の中では必ず外側にリポ蛋白という水溶性の蛋白質に囲まれています。一番水に解けないコレステロールが真ん中であって、その周りに水にも溶けるリン脂質が外側を取り囲む球になっております（図16）。リン脂質にはいろいろな脂肪酸がついています。アポEは脳が損傷を受けますと脂質を輸送して神経細胞を修復します（図17）。

高齢者の認知機能に関連する栄養素

高齢者の認知機能に関する栄養素に関しては、これもまで多くの疫学調査があります。住民1,000人程度にいったいにメンタル・テス



トを行い、点数の低い下の方の10%のグループと上位10%に属するグループの食事栄養素を比べるというやり方をしています。いろいろな報告の結果はほとんど共通しています。これをまとめますとビタミンB群、葉酸の欠乏、カロチンやビタミンCなどの幸酸化物の欠乏、鉄、亜鉛などのミネラルの欠乏、それから飽和脂肪酸やコレステロールの過剰です。大部分は欠乏症によることがわかります。

後に述べますが、ビタミンB群や葉酸の欠乏は、ホモシスチンという動脈硬化を起こすアミノ酸を血中で上げてしまいますし、亜鉛には抗酸化作用があります。

アルツハイマー病の食物摂取調査

アルツハイマー病と食事との関係を調べた報告は多くはありませんが、最も信頼できるのはロツテルダムの前向き調査があります。ロツテルダムで住民2万人ぐらいを2年半追いかけた極めて重要な調査です。これによりますと、脳血管障害を伴ったアルツハイマー病では飽和脂肪酸とか総脂質のとり過ぎが危険因子であり、脳血管障害を伴わない純粋なアルツハイマー病では、魚の摂取の低さが危険因子になるとの結果でした。すなわち魚にはアルツハイマー病に対しては抑制因子になっているとの結果です。

私たちは、過去1ヶ月に関する食物の摂取頻度を調査しました。これはガンセンターの佐々木先生が開発した調査表を用いて解析したものです。この調査表は簡単でしかも正確に成分が計算できるものです。結果は摂取エネルギー1,000キロカロリーあたりに換算して表わしてあります。厳密にいきますと、私たちの調査は前向き調査ではないので、食生活の変化がいつ始まったという点については弱点があります。これを補うために少し無理はあるのですが、食習慣がいつごろから変わったかについてさかのぼって聞きました。

驚いたことにアルツハイマー病の患者さんでは食事摂取パターンが健常者とは全く異なっていました(図18)。一番多いのが偏食で、魚と野菜は嫌いという人が非常に多く、肉だけを好む傾向を認めました。この食事の取り方は脳卒中になった人たちと非常に似ております。ただし、脳卒中の場合には高血圧、塩分摂取過多、アルコール、喫煙も関係していますので複雑です。一般に男性の場合にはアルコールを飲む機会が多く、結構魚を摂っていますが、緑黄色野菜嫌いに関してはかなりの頻度で認められます。

アルコールとの関係では、アルツハイマー病の患者さんでは飲酒量

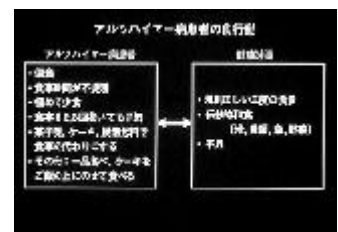


図18 アルツハイマー病患者の食行動

コサノイドの生物活性が異なるからです。ちょっとした低酸素、小さな脳血栓、風邪などの炎症などのわずかな刺激によっても神経細胞が障害されますが、神経細胞膜がこわれやすくと膜のリン脂質から脂肪酸が出て来て、シクロオキシゲナーゼやリポキシゲナーゼという酵素によってエイコサノイドという生物学的活性を持つ物質に変換されます。アラキドン酸から出てくるエイコサノイドの方が、EPAなどから出てくるエイコサノイドよりも血栓や炎症を起こす活性が強いのです。アザラシだけを食べているイヌイットでは脳血栓や心筋梗塞が極めて少ないことはよく知られております。n-6/n-3比が高まると、血栓、動脈硬化、慢性炎症に傾いてしまうのです。

先程アルツハイマー病の治療として抗炎症剤を試みていると申し上げましたが、抗炎症剤がブロックしている場所は、実はシクロオキシゲナーゼなのです。この点からも抗炎症剤を一生涯飲むよりは食事によってアラキドン酸を減らすほうが合理的だということがわかりいただけだと思います。

食行動の変化の時期とアルツハイマー病

アルツハイマー病と食行動異常が関連するとして、問題は先ほどの食行動は呆けたからなのではないかという批判は常にあります。詳細にお話を聞きますと、早い人で中学生時代、お嫁さんに来る前から始まっています。最短で3ヶ月の継続、最長で60年でした。つまり昨日若いころから食習慣が重要であることを意味しています（図23）。

たった3ヶ月ぐらいの間で痴呆が出た例をお話します。この方はまだ57歳の男の方で定年前だったのですが、体力をつけようと自分で決めて毎日ステーキを食べたのです。約3か月後に自分の考えていることと違う言葉が出てきたり、日づけを忘れる、予定表の意味を忘れる、よく知っている友人の家への道がわからなくなるなどが出てきました。この患者さんに対しては徹底した食事指導とn-3PUFAであるEPAを投与し、完全に症状が消失し現在ではまた会社社長に復帰しています。

食行動が変化することに影響するのは男性では単身赴任、女性では孤食があります（図24）。日中家族がいないで、奥さんが1人で適当なものを食べるとか、ケーキだけで済ませてしまう場合が見受けられます。それから、長期海外滞在もあります。

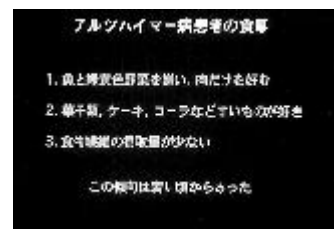


図23 アルツハイマー病患者の食事

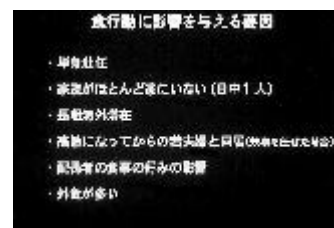


図24 食行動に影響を与える要因

てはぐくまれてきた食習慣が戦後わずか40年位で大きく変化したこと
 と体が適応できないのではないかと思います。欧米人にとっての脂
 質と日本人にとっての脂質というのは、歴史的に見てもかなり意味が
 違うと思われます。やはり和食が重要ということになります。

21世紀は予防栄養学の時代

食事栄養因子という見方を導入しますと、これまでアルツハイマー
 病で断片的に報告されているさまざまな異常も説明可能となります。
 たとえば、アルツハイマー病では血小板機能が亢進していると報告さ
 れていますがその意義付けは不明です。しかし、n - 6PUFAの摂取
 過剰、あるいはn - 3PUFAの欠乏が血小板機能亢進の背景にあると
 すれば、抗血小板剤を飲み続けるよりは魚を多く摂取するほうが合理
 的と考えられます。

ほとんどの生活習慣病には若い頃からの長年の食習慣が背景にあり、
 これに加齢現象が加わって発症すると考えられます。従いまして、痴
 呆にかぎらずすべての生活習慣病を防ぐ意味でも、魚と緑黄色野菜を
 十分に摂ることが大切になります。

いったんなくなってしまった病気の治療よりも予防の方がはるかに重要
 であり、21世紀は予防栄養学の時代になるのだろうかというふうに
 考えて、今研究している次第であります(図28)。



図27 うつ、痴呆と食事との関係



図28 予防栄養学の時代