

## 総合討論

(司会) 金澤 一郎 (国立精神・神経センター・総長)  
井原 康夫 (東京大・精神病理)  
朝田 隆 (筑波大・精神医学)



金澤 一郎



井原 康夫



朝田 隆

**金澤** 本日は臨床の話題，基礎の話題，そして治療と介護の進歩の順でお話をうかがいました。それぞれ必ずしも十分な質疑が受けられなかったのではないかと思います。またご質問の中にも，もう少し聞きたいこともあるかと思いますので，改めて取り上げてまいります。

**井原** まず，アルツハイマー病と脳血管性痴呆の鑑別に関して，現在臨床的にどのようなクライテリアが多用されているか，それに関連して，以前使われていた Hachinski の ischemic score が，現在の臨床ではどの程度に汎用されているかについて，浦上先生にうかがいます。

**浦上克哉**(鳥取大) 診断の問題は実際に一番難しいところで，松田先生のお話にもありましたように，特に高齢の方では本当にオーバーラップしている例が多くあります。基本的には，やはりどちらが dominant かを考えるべきだと思います。現在は，DSM-IV の診断基準，それから NINCDS-ADRDA という，アルツハイマー病の診断基準の両者を合わせる，あるいは後者だけを用いて診断するのが一般的です。

脳血管性痴呆については，DSM-IV もありま

すし，NINDS-AIREN があります。後者についてはあまりにも脳血管障害の発症と痴呆の発症との期間を限定しておりましたので，これに合致しないけれども実際脳血管性痴呆である例が漏れていました。今度改訂されたものが現時点では最もよいかと思います。ただ，診断基準だけでなく，実際に梗塞の起こった部位と，本当にそれが痴呆の発症に contribute しているかを，1 例 1 例厳密にみなければならぬと思います。

Hachinski の ischemic score は，私は 1980 年代からずっと使っておりますが，これに CT や MRI などの画像を加味しますと，ついつい画像の面から左右されがちですので，ある面ではよいスコアではないかと思っております。ただあまり使われない方もいらっしゃるのではないかとというのが現状かと思えます。

**朝田** 今いわれたことに尽きると思えますが，昔からいわれているように，特に血管性痴呆の場合には，risk factor として，飲酒の問題，糖尿病，それからいわゆる脳動脈硬化の程度なども，臨床的には客観的な評価のできる資料になるかと思えます。

**井原** 次に，荒井先生は今日 stable MCI

という言葉を出されました。そしてこれはMRIだと思いますが、それが脳室の白質障害を疑わせることがあるとのことですが、これは先生ご自身はかなり血管障害を疑っておられるのでしょうか。

**荒井啓行**(東北大) そこは難しいところで、脳室の白質病変も、ある程度までは年齢とともに出てきて、必ずしも血管障害ではないということです。ただ、そこから深部の白質に伸びたり、いわゆる深部白質病変と合体するものは、かなり虚血性病変が強いと解釈しております。ですから今回のMCIの症例では、半分以上がgrade-2にありました。grade-2というのは、ある程度深部白質病変と合体したようなかたちをとっていますので、虚血性病変に近づいている感じは持っています。ただ1個1個の虚血性病変のrisk factorとのassociationを調べると、今回はNの数が少なかったので有意差は出なかったというところですね。

**金澤** 今のお答えと関連して、松田先生にうかがいます。荒井先生は白質病変をMCIでお話しになりました。松田先生もMCIを対象にされていましたが、画像を見てそのような感じはいかがですか。

**松田博史**(国立精神・神経セ武蔵病院) 実は私どものセンターは脳血管性痴呆の患者さんがかなり少ないのですが、やはりMRIを見ていますと非常に白質病変が強い例もあり、そのときはアルツハイマー病がdominantか、CVDがdominantか迷う症例が実際にあります。SPECTと合わせますと、ある程度どちらかに揺れるのですが、臨床と画像の両方で診断するというところだと思います。

**井原** 今の話に関連して、一般の開業医の先生がアルツハイマー病を疑う患者さんを持ったときに、オーダーすべき画像診断は何でしょうか。

**松田(博)** どこでもできるものとしてCT、

次はMRI、それからSPECTやPETだと思います。

**井原** 浦上先生にもう一度うかがいます。先生は高齢初産婦のお子さんにアルツハイマー病の頻度が少し高いのではないかという話をされましたが、これは昔からいわれていることだと思うのです。昔はダウン症との絡みでいわれ、その後さまざまなことがわかってきました。今は先生ご自身は、やはり卵の異常を考えておられるのでしょうか。

**浦上** そのように考えております。今日はあまり深く論じませんでしたが、私どものデータではご主人も高齢で、やはり卵子だけでなく父親も関係しているのではないかと考えております。

**井原** 先生がご考案の、痴呆発見のソフトは入手可能なのでしょうか。

**浦上** 現在大詰めにきております。私としては若干不本意な点があるのですが、値段が少し高めの設定になっておりまして、1台48万円でご提供できればと思っています。

**友田昭二**(堺市医師会) 三宅先生にうかがいます。私は精神科医ではなく婦人科なのですが、外来で更年期の患者さんを診ていますと、私どものところに来たときに、たいていご主人が両親(義理の両親も含め)の悪口をいうのです。何で両親の悪口かということ、調子のよいときは両親の面倒をみるけれども調子が悪くなるとみるのも嫌になり、それで嫌だということ、「あんたはそれでも人間か」といわれるというのです。先ほどから先生がおっしゃっているのですが、家族の面倒をみるほど辛いものはないと思います。それで介護保険もできたと思うのですが、ただ日本の風潮として、「子供は親の面倒を見なければならない」というdutyなところがありますので、できたらそういう概念は取り払ってほしいという意味で発言させていただきました。

もう一つは家族が隠す、表に出さないなど、

告知の問題もあると思います。更年期の女性を見て感じるのですが、やはり家族の人が病気を受け入れる気持ちが大切と感じます。両親（義理の両親）が呆けたときに、その人を受け入れるという気持ちがなかったら、更年期障害はどんどん増えてくるのではないかと思います。そこでこれは質問ですが、地域に直結した多機能型の施設は、どの程度の地域を考えられておられるのでしょうか。また、徘徊老人を早期に見つけるシステムをつくろうとおっしゃられましたが、市や府、県などの単位、あるいはもっと小さな町村単位で考えておられるのでしょうか

**三宅貴夫**（盛林診療所） まず家族が看るべきという考えは取り去るべきだということに私も同感です。といいますのは、家族の会は在宅で家族ががんばりましょうという会ではありません。人間関係がうまく行かないところでは、やはり介護もうまく行かないし、ご本人の状態も悪くなります。しかるべき施設で看ることが、ご本人にとっても、家族にとっても、私はかえってよいのではないかと考えます。

また小規模多機能型施設は、厚生労働省も検討して、先日も研究会が一つの目玉として提案したわけですが、中学区に1カ所程度、全国で約1万カ所になるのではないかと思います。

それから早期発見システムは、警察庁が各都道府県の警察本部を通して、各警察署で取り組みなさいという、予算の裏づけのない制度ですが、ただ兵庫県、新潟県、長野県では全県をカバーしています。東京はあまり取り組みがないようで、基本的には各警察署が管轄、担当です。

**五十嵐至朗**（大島保養院） 柳澤先生にうかがいます。重合のときに、カルシウムイオンの問題は触れられませんでした。たとえば Calbindin G の結合のタンパクなど関係あ

るのでしょうか。

**柳澤勝彦**（国療中部病院長寿医療研セ） タンパクの重合機構に関しては、たとえば生理的な、先ほどアクチンとゲルゾリンのお話もありましたが、そのようなメカニズムと、たとえばアルツハイマー病、あるいはプリオン病もそうかと思いますが、生理的に発現されたタンパクが何らかの異常な原因によって重合する場合は、相当違うのではないかと思うのです。これは私の解釈ですが、生理的なタンパクの重合には、今、先生がご指摘になられたカルシウムイオンなどが重要な役割を果たしているのかもしれませんが、病的な、少なくとも脳の中における重合に関しては、そのようなものははっきり影響しているという証拠はないように考えています。

**五十嵐** 講演された方、それからここにおられるすべての方にうかがいたいのですが、腫瘍マーカーのように AD マーカーができることを本当に望んでいるのですが、何かそういう糸口や傾向がありましたら教えていただきたいと思います。

**金澤** 大変よいご質問をいただいたと思いますが、答えられるかは難しいと思います。生物学的マーカーですね。荒井先生、いかがでしょうか。

**荒井** 先生がお聞きになりたいのは、血液や尿にそういうマーカーがあるかということかと思います。さまざまな試みがなされ、開発はされておりますが、できては消え、できては消え、現在はまだ誰もが reliable に、これはよいといったものはありません。ただ脳脊髄液（CSF）に関しては、タウと Aβ の二つがある程度確認されておりますが、やはり CSF を採るにあたり侵襲性の問題がクリアできません。今後の課題ですが、われわれも努力して行きますし、できれば血液から何かを、と思っています。

**井原** 今のお話につけ加えておきますが、

タウは高くなって、A $\beta$ は42が髄液で下がります。

**金澤** MCI,つまりできあがってしまったアルツハイマー病の前段階かと思われるような、あるいは早期診断につながるようなグループを、その時期に治療をすれば、少しはよいのではないかということも含め、みなさんは大変興味を持って、かつ大事なものととらえていらっしゃると思います。わが国においては、MCIのクライテリアができていないようですので、そのあたりについて、関係の方々からの決意表明でもあると大変ありがたいのですが、いかがでしょうか。

つまり、呆けという言葉がよいかどうかは別として、自分でどうも呆けたようだ、どうも知能低下が起こってきたようだ、という自覚がある程度あり、しかも残念ながら周りの人もそれを認めるところがある、しかしそれ以外では日常生活には差し支えなく、しかしながらあるテストを行えば、客観的に落ちていることがわかるというものですが、そのテストが問題です。この将来性について、ぜひご意見をうかがいたいと思います。

**浦上** MCIのクライテリアについて、私は以前から常々思うことがあります。現在のMCIの診断基準で、一番終わりに出てくる痴呆ではないというクライテリアは、先ほど井原先生からご質問があったことで、われわれは痴呆であると診断し、逆に痴呆ではないと診断しているわけですが、これはアルツハイマー病の薬がなかった時代につくられた診断基準です。われわれ臨床医からしますと、極端なことをいえば、治してあげることができない「あなたは廃人同然ですよ」「かなり確実で間違いがないですよ」といった診断基準なのです。

しかし現在のように治療ができる段階では、やはり早期診断という考え方で診断基準をつくらなければならないと思うのです。そ

うしませんと、実際のMCIという基準の中に、私たちからみますと、early,あるいはvery early Alzheimer diseaseというべき疾患が多く含まれています。ですので、われわれはぜひ早期アルツハイマー病の診断基準をつくらなければならないと思います。日本神経学会でも治療に関するガイドラインはつくっていただいたのですが、残念ながら診断に関するガイドラインがありませんので、私は非常に残念に思います。ぜひ金澤先生にもお考えいただければと思ひまして僭越なことを申しました。

**金澤** 何か天に唾したような感覚であります。確かにその通りだと思うのです。ただ専門家がここに揃っていますので、ぜひご意見をうかがいたいと思ひました。

**荒井** 追加ですが、まさに金澤先生がいわれた二つの項目、自分でそのように思い、かつ周囲も残念ながらそれを認めたという項目と、他の日常生活にはほとんど障害がないという点に、実は診断基準が変わりそうな雰囲気なのです。2003年9月にスウェーデンで行われたシンポジウムに行ってきましたが、そのような診断基準が日本でないのと同じように、どこの国にもないのです。どのように国際的なコンセンサスを得るかという会議でしたが、最後に出てきたのは、cognitive declineがある、それは自分であると思っても、周囲があるといってもよいということと、ADLがほとんど障害されていないという、二つの点に集約されました。そして付随項目として、その人がMCIを起こしてきた背景として、変性疾患があるのか、depressionがあるのか、血管障害があるのか、その他 substanceがあるのか、それらを入れるということにどうも変わりそうです。それはいずれJournal of Internal Medicineに出ると思ひますので、ご覧いただければと思ひます。

**金澤** ありがとうございます。それはか

なり広範な人を拾おうということですね。それは治療を考えると非常に大事なことだと思います。

**田平 武** (国療中部病院長寿医療研セ) 私 は素人ですので思いつきをいいますが、記憶のテストで 1.5 SD 以下といっても、記憶の得意な人とそうでない人がいます。もともとそれほど得意でない人を検査すれば、当然 1.5 SD 以下になると思います。それを MCI という間違っ てしまいます。ですから、私はやはり経過も入れるべきだと思います。血圧を測るように、日頃あのタッチパネルのような、あれほど簡単ではなくて、もう少し巧妙なものを各家庭に置いて、何年何月何日が分かれば何点というように記録しておき、自分の何歳のときは何点という経過でみなければ、その人のことは言えないのではないかと思います。いくら集団からはずれているといっても違うのではないかという印象です。ぜひ、各家庭にそうした機器が設置されるようお願い します。

**金澤** 大変 practical なご意見だと思います。ただ、診断のテストではなく、トレーニングになってしまう可能性もあるのではない でしょうか。

トレーニングに関して、ぜひ三宅先生にうかがいたいことがあります。先生のお仕事にも関係しますが、患者さんは環境が変わると症状が非常によくなったり悪くなったりしますね。実を申しますと、私の義理の母親がアルツハイマー病でもう 20 年近くになり、今は入院していますが、入院前は大変に irritable な状態でした。といいますのは、義理の父親がなかなか病気を理解してくれず、私が説明しますとその場はわかったような顔をするのですが、後でわかったのですが、私がいなくなりと言葉で攻撃をしていました。そういうこともあってか進行してしまい、やがて私の家内の名前もわからなくなりました。

これは止むを得ないと思って、専門病院に入院させたところ、名前は出てきますし、ニコニコして、かなり機能が回復したと思われるわけ です。そのようにちょっとした環境の変化が機能を変えるわけです。

そういうことが、田平先生のお仕事のように、抗体などによって機能が回復するという ことと合わせて考えますと、本来老人斑というのは、dendrite の一部の変性もあり、terminal の変性もあり、アミロイドの沈着だけが問題というものではないはず です。それがなぜそれほど長い期間ではないのに回復するのか、不思議に思うのです。先ほど申し上げた実際の患者さんの場合も、かなり回復が早い部分がありました。ですから、機能の低下と、構造のどこが本当に correclate しているかに対してどのように考えればよいのか、よろしくお願 いいたします。

**三宅** 臨床医としての経験から申しますと、痴呆という状態、症状を形成するのは、アルツハイマー病や脳血管障害だけではなく、その人の身体機能や精神状態、あるいは環境という 私は二次要因と呼んでいます、それが症状を左右すると考えています。環境を変えるとよくないというのは間違いで、悪い環境からよい環境に変えるのはよいことです。なぜそうするとよくなるかという と、私の考えでは、痴呆というのは病名、状態名の一つだと思 っているのですが、あれができない、これができないというように、悪いところにばかりに目を向けているのです。ところが痴呆でありながら残存機能はあるわけです。その残存機能がうまく働いているかを決めるのが、人間関係であったり、生活環境であったりするわけ です。ですから、残存機能がうまく働くことによって、状態的によくなったといえるのではないかと理解しています。

**朝田** それとは反対の極にある問題で、先ほどのご提案にあったことについて質問させ

て下さい。日本はこうした生活面での介入や支援が非常に進んでいて、世界に誇れるものであるといわれています。しかしあえて今日まだ行われていないものがあるとしますと、初期の方、介護保険で自立と判定されるレベルの方に対する介入法、あるいは支援かと思えます。この点については、具体的にどのようなものがあるとお考えでしょうか。それに関して医者は、これからどのような意識で臨めばよろしいでしょうか。

**三宅** これは先生も取り組まれているテーマですので、先生からお話をいただいたほうがよろしいかと思えますが、私自身は若年期の方とのかかわりの中で、これはご本人の問題として無視できないということで、家族の集いの中でも若年期の集いでご本人をサポートしようと取り組んでいます。まだ取り組みは非常に断片的で、ここで報告できるほどではありませんが、それと同時に、告知もやはりこれから取り上げなければならない問題だと思います。特にアルツハイマー病については、患者ご本人への告知の問題を踏まえて、その後のサポートとして、初期、軽度の方をどのように支えて行くかという取り組みをしなければならないと思っておりますが、先生ご自身のご経験もどうぞお聞かせ下さい。

**朝田** 自分の経験はないのですが、告知に関してコメントさせていただきます。先生のスライドの中にもありましたが、今は物忘れ外来と称した外来が、約75～80%の大学病院にあるといわれています。名前は物忘れ外来と柔らかいのですが、実際には痴呆症専門外来、いわばアルツハイマー病専門外来です。誰がみても痴呆症が進んだ人に対する告知は比較的容易かと思えます。しかし、MCIあるいはそれ以前の状態にある人に対して、これからもし本質的なワクチン等が効くことがわかってきたときに、それを try しようとすれ

ば、絶対に告知の問題、インフォームドコンセントは避けて通れません。そういう中で、告知は極めて現実的な問題として、臨床家であれば誰にでもかかわってくる問題であろうと思います。

くり返しですが、大学病院に限らず、物忘れ外来、アルツハイマー病専門外来は定着しつつあります。そうした中で、すでに癌などは治療法もしっかりしていますし、予後もわかりますので、がんセンターや癌研あたりでは「他院ではこう診断されたけれどもいかなものか」という、セカンドオピニオン外来のような、特化した外来もあると聞いております。これと同様に、とくに専門医にとって、アルツハイマー病にもセカンドオピニオンを提供するような立場も、これからは必要になるのではないかと思います。

**井原** アルツハイマー病とは少し外れるのですが、荒井先生、パーキンソン病と痴呆との関係はあるのでしょうか。

**荒井** パーキンソン病との関連では、二つのタイプがあると思います。一つは長くパーキンソン病で治療され、10年、15年という経過中に次第に痴呆化してくるというタイプです。もう一つは、発症時に、認知機能とほぼ同時にパーキンソン症候も出て、発症するタイプです。これはレビー小体病でひとくりにできる、痴呆の中でも特異的にレビー小体に関係している病気です。ですから、パーキンソン病の治療とともにアルツハイマー病の治療を進めるのが、現在は一番よいのではないかと思います。

**金澤** 羽生先生のお話の中で、画像を一つのベースにするというお話がありました。その点について、松田先生からコメントをいただけますでしょうか。

**松田(博)** 個々の患者さんの治療効果をみるという意味では、PET や SPECT でもそれほど感度がよいとは思えないので、やはり患

者さんの症状に、目で見てわかるような変化が出る画像診断がよいと考えています。

**金澤** 今はゲノムの時代といわれて、薬に対する responder, non-responder に関しては、遺伝子のかかわりが盛んにいわれ、それでアポEを研究されたと思いますが、responder, non-responder に、別の遺伝子で未知のものが何か絡んでいる可能性があるというお考えをお持ちですか。

**羽生春夫** (東医大) 私自身は遺伝子の検索はあまりしておりませんが、確か浦上先生がACh receptor  $\alpha 7$  遺伝子多型との関連を研究され、詳しいデータは知りませんが、少し差があるとお聞きしています。

**金澤** それは遺伝子レベルでの違いとお考えでしょうか。といいますのは、お話をうかがっていて、やはり病態そのものを反映していると感じたのです。

**羽生** 個人的には、病態が一番関係していると思います。つまりドネペジルはそもそもコリン賦活薬ですので、やはりコリン作動系ニューロンの障害との関係が深いのではないかと思います。もちろんそれに影響を与える遺伝子レベルでの別のものがあるかはわかりませんが。

**松田春悦** (福井県医師会) 私は老人保健施設に勤めており、婦人科専門ですが、毎日さまざまなかたちでアルツハイマー病をみています。荒井先生は先ほどレビー小体病といわれましたが、パーキンソン病にもレビー小体はあると思います。アルツハイマー病の中にはどの程度レビー小体はあるのでしょうか、あるいはレビー小体病の人はどの程度アルツハイマー病になるのか、その点を教えてくださいたいと思います。

もう1点、私どもがアルツハイマー病の方をみていると、どうしても嚥下機能が落ちてくるように思うのです。口の中で遊んでしまったり、なかなか飲み込んでくれません。

一番多いのは誤嚥性肺炎で、特に冬場はインフルエンザなどが流行しますので、それに気をつけているのですが、アルツハイマー病の最終的な死亡原因はどのようなものかをご存じでしたら、教えていただきたいと思います。

**荒井** レビー小体病をどう位置づけるか、これは二つの考え方があります。米国の研究者は、レビー小体病はLewy body valiant Alzheimer と呼び、アルツハイマー病の一つのextremeな病態がレビー小体病であるとしてらえているようです。ですから米国でのドネペジルの治験時は、おそらくLewy body valiantもアルツハイマー病として治験をされていたと聞いています。

一方、小阪憲司先生(横浜市大)の立場はまた違い、レビー小体病とはパーキンソン病とアルツハイマー病の中間の形で、アルツハイマー病とは一線を画すとしています。病理学的に一緒になっているという見方もありますが、レビー小体の独自性を認めている研究者も大勢います。ですから、考え方により、レビー小体病はアルツハイマー病の一部とも考えられると思います。

一方で、最近久山町研究のデータを見直した研究があり、実は住民調査で、連続剖検例を感度のよいレビー小体の検出法で行うと、dementiaでない方の中にもレビー小体の検出率が非常に高かったという話も出ています。

私も以前、誤嚥性肺炎の研究をしたことがあります。先生のご観察と同様に、アルツハイマー病の患者さんでは、ほとんどの方は誤嚥性肺炎で亡くなっています。その危険因子としては病気の進行です。重症であること、無症候性脳梗塞を伴っている方、そして向精神病薬を服用している方が非常に発症に関与していたという観察をしております。

**朝田** 今いわれた通りです。私は武蔵病院でそういった病棟に長らくおりましたのでよ

くわかるのですが、ポイントが二つあると思うのです。一つは経口摂取を中止して tube feeding にする時期をいつにするかです。もう一つは、チューブでもトラブルが起こりやすくなる、あるいはチューブが入らなくなる時期がきます。私たちはほとんどの場合、胃瘻を造設しましたが、いつチューブを止めて胃瘻を造設するかです。現実には、そろそろ危ないかなと思ったときには、とろみをつけたものを入れ、どの程度のものであれば安全に飲めるかを簡便に調べるとよいかと思えます。

それからこれはかなり専門的になりますが、放射線科の先生のもとで造影剤を飲んでもらい、どの程度肺に落ちて行き、どの程度食道に落ちて行くかを確認することが、一番客観的な方法かと思っています。

**金澤** 木曾先生にうかがいます。BACE inhibitor というのは、お話の中にもありましたように確かにフランスなどでも研究が進んでいて、大変期待をしているところなのですが、先生は HTLV-1 に対しては二桁難しいとおっしゃったことを、大変気にしております。その点をもう少しご説明いただけますか。

**木曾良明** (京都薬大) 私は renin inhibitor, pepsin とずっとこの分野を研究してきました、renin inhibitor は難しかったのですが何とかできました。その経験を HIV protease inhibitor に生かしたのです。HIV protease inhibitor はやはりウイルスのプロテアーゼですので、比較的活性が強くなりました。それでプラスメプシン、マラリア、そしてこの BACE ときました。ヒトの脳の BACE が一番難しいだろう、ただし間違いなく的確に行けるといった感触は得てきました。HTLV-1 は HIV と非常に似ていますから、比較的簡単だと思って HIV protease inhibitor と連続で行いました。これは納 光弘先生(鹿児島大)が入って下さいといわれたので、院生をずっとつけ

て行っていたのですが、micromolar の order なのです。やはり nanomolar で効かなければ antiviral では経験上およそ 100 倍は落ちるのです。protein binding, 膜透過等さまざまな factor で酵素阻害活性そのものが viral を止めることはなかなかないものですから。納班で畑中先生などとディスカッションしているのですが、非常によいところまで行っているのです。何とか breakthrough したいと思うのですが、まだ X 線解析ができないのです。先月 NCI(米国国立がん研究所)のアレックス・ロダー先生がぜひ一緒に研究したいと言われたので、inhibitor も全部送りました。あとは結晶解析で何とか interaction を見つけたいのです。そうすると、科学的には可能はずですから、nanomolar ができれば、assay 法も確立されている足立昭夫先生(徳島大)とも組んでいますので、かすかに活性が出るところまでは来ているのですが、やはり nanomolar や picomolar class で酵素阻害を出し、micro-order で antiviral ということです。そうすると、ATL と HAM は違って、納先生の HAM では病状と比例していますので、ウイルスを下げれば間違いなく効くことがわかっていますので、非常に期待しています。一応今年で終わりますので、納先生、金澤先生、杉田秀夫先生(国立精神・神経センター名誉総長)にはぜひサポートしていただきたいと思えます。

basic science としては、どれも同じ酵素で precursor を切り、function のある protein をつくる過程は一緒なので、同じサイエンスとして研究しています。

**金澤** 最後に岩坪先生にうかがいます。痴呆と correlate しているのは、最初は老人斑、次は原線維変化、そのうちに神経細胞死が一番関係しているとなっております。もし原線維変化が神経細胞死を引き起こすのであれば、その二つは同じ意味を持っているわけ



すが、原線維変化のような黒々とした余計なものが細胞の中にできていることが、イコール細胞死に直結と考えてよろしいですか。

**岩坪 威** (東大) 大変難しいご質問ですが、先生がおっしゃるように、以前は目に見えてくる蓄積物と細胞死、あるいは症状との関係がいわれてきました。もちろん神経原線維変化であれ、先ほど問題になりましたレビー小体であれ、健全な neuron には出ない、病的変化に陥った、死んで行くべき細胞群に出るということで異常なものであることは疑いないわけです。

ただ最近少しずつ考え方が変わってきてまして、こういった蓄積物が、たとえば space を occupy したり、そこで直接接触している蛋白質の機能を阻害することによって、細胞を殺しているわけではないかもしれないと考える研究者もあります。異常な構造をとった蛋白が出てきて、それが細胞機能を障害するのだろうけれども、それを細胞が何とか処理し、固めてしまった結果がレビー小体であり、tangle であるという解釈も出てきています。実験的にもこれを支持するデータも発表され

てきておりますので、私もこのような理解がなりたつのではないかという気もしています。

**金澤** 最初に井原先生がお話しになりましたように、老人斑ができて、その後に tangle ができることが問題だとなれば、その間をつなぐ橋は何なのかが本来は一番のポイントなのでしょうが、これはどなたもお答えいただけないかと思い、あえて申しませんでした。

さまざまな問題を残しながらも、本日は臨床的な話題、特に MCI という、これも間をつなぐ話ではありますが、正常と病気をつなぐ橋に少し焦点を当ててディスカッションしました。基礎の問題も、治療との関係でお話をうかがった次第です。治療に関しても、ドネペジルからワクチン、セクレターゼ阻害剤まで、そして介護による治療の部分も含めて幅広くお話をうかがったと思います。みなさまの頭の中が本日のシンポジウムのまとめだと理解させていただきまして、これで終わりにさせていただきます。どうもありがとうございます。