

認知症研究のための改良型レーザーマイクロダイセクション法 (ALMD法)

「Dementia: 認知症」という言葉は、ラテン語の「心を奪うこと」に由来します。超高齢社会に世界で最も早く到達した日本では、寿命の延伸に伴って認知症の患者が増え続けています。しかしながら、認知症に立ち向かうにはいまでも多くの課題が残っており、この課題を解決するために、患者さんの組織や実験に使う細胞から認知症疾患に関連するタンパク質のごく小さな塊を抽出する装置（改良型レーザーマイクロダイセクション装置：ALMD装置）の開発を進めています。

アロイス・アルツハイマー博士とアルツハイマー病

「認知症」はそれ自体が病気の名前ではなく、いくつかの神経変性疾患を含む多くの障害によって引き起こされる病気の状態を表します。認知症とされる疾患には、最も多いアルツハイマー病、ふるえの症状が主なパーキンソン病からくるもの、幻覚をみるレビー小体型認知症、人格破壊を伴うこともある前頭側頭型認知症、脳梗塞やアルコールが原因の血管性認知症、また、これらの症状を併せ持つ混合型認知症などがあります。しかしながら、認知症と聞いてまず思い浮かべるのは「アルツハイマー病」ではないでしょうか。

アルツハイマー病を見出したアロイス・アルツハイマーは、1864年6月14日にドイツで生まれました。1888年に医師免許を取得したアルツハイマーはフランクフルトの病院に勤務し、そこで1901年にアウグステ・デーテル(Auguste Deter)という51歳の女性の患者に出会います。彼女には睡眠障害、記憶障害、錯乱、妄想、攻撃性があり、5年後の1906年に死亡しました。彼女の死後、アルツハイマーはその脳を解剖し、組織切片を観察して現在のアルツハイマー病を病理学的に定義している「アミロイド斑と神経原線維変化」を見出しました。

前頭側頭葉変性症 プリオン病 パーキンソン病 アルツハイマー病

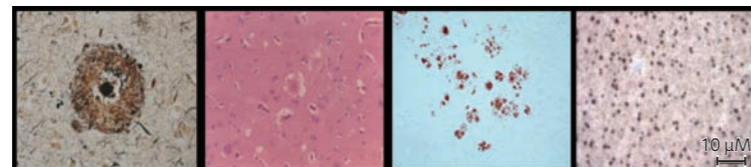


図1 さまざまな認知症を伴う疾患におけるタンパク質凝集体

アルツハイマーは、この結果を同年、チュービンゲンで開催された学会において報告しましたが、聴衆に関心を持たれることはありませんでした。1907年には「大脳皮質の特異な重症疾患プロセス」というタイトルで論文発表しましたが、これも注目されることはありませんでした。さらに1910年には、精神障害を予後から分類したことで有名なエミール・クレペリンが出版した「臨床神経医学」において、高度な細胞変性を伴った症例として「アルツハイマー病」と名付けられ、はじめて疾患名として記載されたものの、それでもさらに半世紀のあいだは無名の病気でした。アルツハイマー病という名称が徐々に認知されてきたのは1960年代に入ってからでしたが、1980年代には「アルツハイマー病」の病名が一気に普及しました。

このような歴史を持つアルツハイマー病は、アウグステの症例報告から1世紀以上が過ぎた現在でも、病気の成り立ちについては定説がありませんし、早期の診断法も確立されてはいません。この状況はほかの認知症についても同じです。認知症に対する薬剤はいくつかありますが、いずれも対処療法にすぎず、病気の本質を改善することはできません。それにも関わらず、生活や医療の質が向上したことも影響しヒトの寿命は毎年延び続けており、加齢性疾患としての認知症の患者数は増加の一途という事態が起こっています。

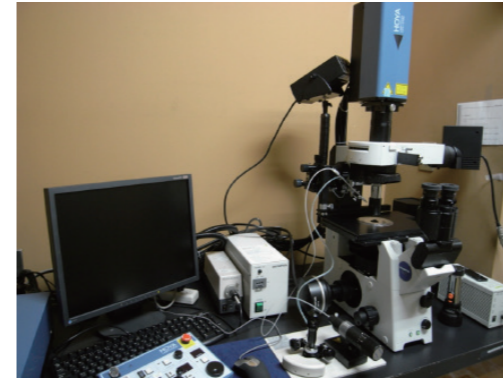


図2 開発したALMD装置

改良型レーザーマイクロダイセクション法(ALMD法)による病理研究の新しい手段

アルツハイマーが行った「死後の脳を解剖して組織学的手法で観察する」方法は、認知症の研究における病理観察の基本で、この手法によって観察される「アミロイド斑と神経原線維変化」は今でもアルツハイマー病を確実に診断する唯一の方法です。しかし、このような病理観察は形態観察にとどまるもので、観察されたアミロイド斑や神経細胞の変化が、いつ、どこで、何を、どうして、できてくるのかわかってはじめて本質的な治療法や予防法が見えてきます。

ところで、認知症ではタンパク質の塊(凝集体)が細胞の内・外に蓄積します。アルツハイマーが見出したアミロイド斑は、いまでは「老人斑」と呼ばれるもので、細胞の外に直径数十ミクロンの細胞と同じくらいの大きな塊を形成しています。このように、細胞の外にできるタンパク質の凝集体は比較的大きなものが多く、従来からある生化学的な解析手法で解析することができます。一方で、パーキンソン病や前頭側頭葉変性症ではタンパク質の凝集体(図1)は細胞の内に形成され、これらは直径数ミクロンしかありません。病気の原因を調べてその本質を突き止めるには、病気に由来するこれらのごく小さなタンパク質の凝集体の解析が重要なのは上述したとおりです。しかしながら、こうしたサブミクロンオーダーの構造体を従来法の生化学的解析手法で解析することは困難です。なぜなら、そもそも「小さすぎ」て、目的物で

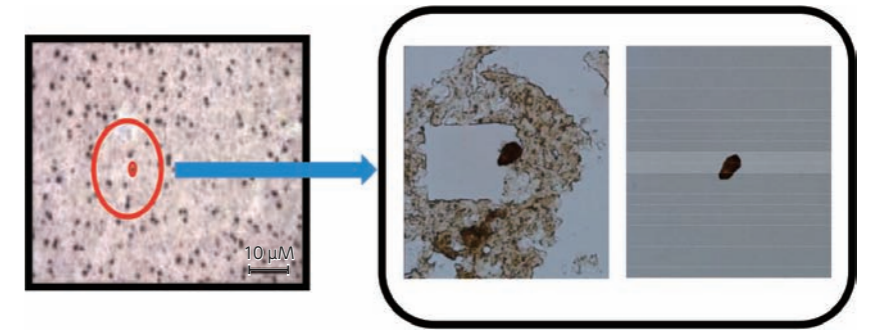


図3 ALMD装置を用いて切削した前頭側頭葉変性症に見られるタンパク質凝集体

ある凝集体だけを取り出そうとしても周囲の正常な組織まで混入してしまうからです。そこでこうした問題を解決すべく、都産技研ではサブミクロンオーダーの構造体を正確に抽出し回収できるALMD装置を開発しました(図2)(特開2017-129454、特開2017-129735)。

おわりに

ALMD装置により真に疾患に関係するタンパク質成分のみの解析への道が開けます(図3)。他方、今後の課題もあります。標的物を回収するためにガラスのキャピラリーを使用しますが(図4)、ガラスゆえに容易に破損します。さまざまな手段でこの問題の解決に当たっていますが、ゴールまではもう少し時間がかかるかもしれません。多くの企業の方のお力も頂戴しつつ、課題をクリアしたいと思っています。

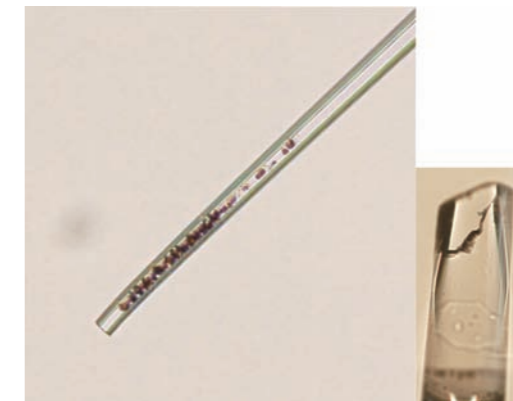


図4 標的物を回収するガラスキャピラリー (左) 回収された前頭側頭葉変性症にみられるタンパク質凝集体 (右) ガラスキャピラリーの破損



バイオ応用技術グループ 主任研究員

八谷 如美

お問い合わせ
バイオ応用技術グループ(本部)
TEL 03-5530-2671