脳の正常老化と異常老化

朝長正徳*

ヒトを最も人たらしめているのが脳の機能である。老人性痴呆の問題にとっても、脳の老化が正常に進行する避け得ないものなのか、病的な異常性に起因するものなのかは、最も大きな点であろう。これらの現象の科学的解明から、やがて脳老化の予防・治療法が実現されるであろう。その期待をいだかせる恰好の入門的解説である。

脳の正常老化とはどういうことか

一般に老化とは退行性変化の過程としてとらえられている。しかし、人間をみた時に、特に脳を人間で最も発達した知的機能としてみた時に、必ずしも老化イコール退行とはとれない場合が少なくない。Cattell⁽¹⁾によれば、知的機能は流動性能力と結晶性能力に分けて考えられ、流動性能力とはいわば生まれつきそなわった能力で、そのピークは20歳前後にあり、記憶力などが中心になり、年とともに衰えるものである。一方、結晶性能力とは年とともに増大する能力で、経験や学習などの反映する能力であり、年をとってもよく保たれる。この点をとらえて最近では、知能には老化はないという考えもある。これを裏づける研究が最近いろいろ行なわれている。たとえば、PET（ポジトロンCTスキャン）を用いて健康老人の脳のブドウ糖代謝を調べると、その利用率は加齢とは有意の相関を示さないという報告がある⁽²⁾。ここでは、年をとれば誰でも精神的老化に陥るのではなく、老人にみられるいわゆる“ぼけ”は病気であり、健康な老人すなわち正常老化ではぼけないという発想の転換が必要になるのである。

図1 ■ 正常老化と異常老化は連続的である

Normal Aging and Pathological Aging of the Brain
* Masanori TOMONAGA, 東京大学医学部附属脳研究施設

表1 ■ 哺乳類における限界寿命の実測値とサッチャーの法則による理論値の比較

動物種	限界寿命		動物種	限界寿命	
	実測値	理論値		実測値	理論値
トガリネズミ	1.5	1.8	<霊長類>		
マウス	3.5	3.2	キネズミ	7	7.7
オポッサム	7.0	5.8	マーモセット	15	12
イス	20	21	リスザル	21	20
ウシ	30	27	アカゲサル	29	27
ラクダ	30	33	ヒヒ	36	33
ウマ	46	38	テナガザル	32	30
ゾウ	70	89	オランウータン	50	41
			ゴリラ	40	42
			チンパンジー	45	43
			ヒト	95	92

計算式：限界寿命(年) = 10.8 × (脳重量; g)^{0.636} / (体重; g)^{0.225}

しかし、実際に解剖された老人の脳、あるいはCTスキャンでもよいが、老人の脳をみてみると、若い人の脳に比べて、明らかに脳重は減少し、脳回の溝が広がり、脳室が拡大しており、脳も他の臓器と同じように老化により萎縮することがわかる。そして、その萎縮の極限が異常老化である老年痴呆の脳であり、とくに側頭葉に著明である。この意味では、異常老化は正常老化とは連続性があることになる(図1)。一方、脳と他の臓器の萎縮の程度を臓器重量を体重比にして比較してみると、肝臓などと違って脳重はほとんど加齢による変化がない。このように、脳は他の臓器に比べると萎縮の程度はむしろ軽い臓器であるといえる。すなわち、脳は寿命に大きな影響をもつと考えられ、実際に脳の体重比の大きな動物ほど寿命が長いことが知られている。その最大なものがヒトである(表1)。

ミクロよりみた脳の老化

このような脳の萎縮の顕微鏡的な背景は、一般に神経細胞の減少によるとされている。しかし、神経細胞は細胞体のみならず表面積の90%はその突起によるといわれ、突起の減少も萎縮の大きな要因である。神経細胞は分裂終了細胞であり、生後増殖しないので加齢とともに減数してくる。とくに神経細胞の変性が高度な老年痴呆ではそれが著しい。神経細胞数の変化については、脳のいろいろな部位で測定されており、大脳皮質や小脳皮質では年齢にかなりよく比例して減少している。大脳前頭葉では90歳で約半分に減少する。また、比較的減少の少ない脳幹でも、黒質や青斑核ではやはり減少が目立つ。その他、基底核、視床下部、乳頭体でも減少が著しい。一方、オリブ核や脊髄の前角では軽度である。

このように、神経細胞の減数は脳の部位により異なり、これは老年者の神経機能の低下に大きな影響を及ぼす。この神経細胞の減数の程度の違いは不明であるが、各神経核の発生の違い、代謝の違い、神経伝達物質 (transmitter) の違い、虚血に対する抵抗性などが関係しているものと思われる。しかし、最近のコンピュータによる計測では、大脳皮質の神経細胞数は加齢で減少せず、大型の細胞が萎縮し小さくなるので見かけ上減少したようにみえるという報告もあり、神経細胞の減数については再検討が必要である。

樹状突起は神経細胞の重要な情報伝達部位であるが、老化とともに木の枝が落ちるのと同じように消失すると考えられてきた。この樹状突起を定量的に調べる方法は今のところないが、よく用いられているのはゴルジ法による銀染色である。記憶に関係の深い海馬の錐体細胞についてこの方法で検索すると、必ずしも、年齢に並行して樹状突起の減少がみられないことがわかった。高齢者でむしろ樹状突起の発達している例もみられた⁽³⁾。この所見は、残った神経細胞の状態を示したものであり、神経細胞の減数に対する代償機能の一面を示している可能性がある。すなわち、正常老人ではこのようにして神経回路を保っているのかも

図2 ■若年者と老人の樹状突起のちがい(海馬)

老人は神経細胞(▲)の減数を樹状突起を発達させることによって補っているかもしれない。

しれない(図2)。老年痴呆では樹状突起の減少は著しく、単に老化といっても、正常の老化と病的な老化の違いを考えさせる。

優秀老人の脳を調べてみると、このことが裏づけられる⁽⁴⁾。98歳の男子で学会の会長を高齢まで続けた方の脳について、海馬の錐体細胞の樹状突起をゴルジ法で調べてみた。その結果は、樹状突起はきわめてよく発達しており、とくに分枝の程度は40代の脳をはるかに凌駕していた。すなわち、神経の回路がいかに保たれているかが重要であると思われる。

神経成長因子は老化を防ぐか

この神経回路を作っている神経突起に関する研究が最近盛んになっている。それによると、突起の切断により突起あるいはシナプスの回復が老動物の脳でもみられることがわかってきた。このような神経回路の形成あるいは神経突起の発達に関連した物質として、1960年ころから神経栄養因子が知られている。Levi Montalciniの発見で有名な神経成長因子(NGF)はその代表である。このような因子としては、その他にその神経の支配するターゲット由来のもの、組織抽出物、condition medium由来のものが検索されている。その作用は神経細胞の生存と成長に関係し、また神経突起を伸ばす作用、神経伝達物質の産生を調節す

る作用がある⁽⁵⁾.

老マウスの交感神経細胞を培養して NGF を加えてみると、100 ng/ml で 24 か月齢マウスからの神経細胞でも著しい突起の形成がみられた⁽⁶⁾. また、心臓の培養から得られた突起伸長因子である PNPf を加えると老動物の神経細胞の突起伸長作用があり、同じく心臓の培養から得られる GNTF を加えると神経突起形成作用がみられた.

さらに、NGF と PNPf を同時に加えると突起伸長作用がさらに強くなり、それぞれの因子に相乗作用のあることがわかった. すなわち、老動物の神経細胞にも再生機能が存在することが試験管内で証明されたことになる. このような神経栄養因子の研究は幼若動物で多くの研究があるが、老化動物での研究は少ない. その理由は、中枢神経の培養の困難さにあるものと思われる. 最近では、これらの物質の脳内分布あるいは直接脳に注入して再生をみる実験が行なわれている. 後述するように、なかでも NGF がアルツハイマー病でとくに障害されるコリン性神経の領域に多量に存在することがわかってから、NGF の治療への応用が考えられている (図 3)⁽⁷⁾.

痴呆の起こるメカニズム

老年期の痴呆には、大きいものではアルツハイマー病あるいは SDAT と呼ばれる老年痴呆と脳血管性痴呆とがある. 剖検で確認されたものでは、脳血管性痴呆が半数以上を占め、SDAT は 20% 以下である. 欧米では逆の関係にある. しかし、SDAT は高齢ほど頻度が高いことから、人口の高齢化により日本でも将来増加するものと予想される. とくに米国では、SDAT は大きな社会問題となっている. SDAT の原因はまったくわかっていない. 一方、脳血管性痴呆は高血圧や動脈硬化が原因で脳に多数の梗塞ができて破壊されるために生ずる. したがって、その予防により将来は減少するはずである.

図 3 ■ 神経栄養因子とニューロンの生存との関係
神経栄養因子は発育時のニューロンの回路形成に重要な役割を果たしているが、老化による神経細胞死を防いでいる可能性がある.

SDAT の脳の異常として、10 年ほど前からアセチルコリン伝達障害が問題になっていた. すなわち、1976 年の Davis ら⁽⁸⁾の生化学的検索で、大脳のアセチルコリンを合成するコリンアセチルトランスフェラーゼ (CAT) が著明に減少していることがわかった. この変化の形態学的背景として見いだされたのが、Whitehouse ら⁽⁹⁾の報告したマイネルトの基底核 (nbM) の変化である. この核は全大脳皮質へコリン性線維を送っており、これが選択的に障害されるというものである. 実際に nbM の神経細胞数を数えてみると、SDAT では明らかに減数を示す. しかし、コリンの供給、分解酵素の阻害、受容体の賦活でも症状の改善は顕著ではなかった.

一方、SDAT における catecholamine 系の異常も知られてきた. その他、最近では縫線核の変化も報告されており、SDAT の皮質下の病変の

図 4 ■ アルツハイマー病で障害される大脳皮質と皮質下からの投射系

ひろがりがあり、コリン系のみでないことを示している（図 4）。

昨年のこの分野での大きな発見は、アミロイドの遺伝子が見いだされたことであろう。古くから SDAT の脳の変化として知られている老人斑は、大脳皮質

に出現するシミ状の構造で、中心のアミロイドとその周囲の変性した突起よりなる。そして、しばしば血管にもアミロイドが沈着している。このアミロイドは線維蛋白質であるが、その 28 個のアミノ酸配列より Glenner らにより β 蛋白質と名づけられた⁽¹⁰⁾。この蛋白質の cDNA クローニングにより、最近これが大きい分子の前駆物質からできることがわかった。これはある種の膜蛋白質であるとされている⁽¹¹⁾。そして、この蛋白質をコードする遺伝子が 21 番目の染色体にあることがわかった。同時に、優性遺伝をするまれな家族性アルツハイマー病の分子遺伝学的解析をしていたグループが、その異常遺伝子をやはり同じ 21 番目の染色体に見いだした。この染色体は子供のダウン症で異常なトリソミー（相同な染色体を 3 本有すること）を示すことで知られている。ダウン症では 30 歳以上生存すると、その脳はアルツハイマー病と類似の変化を示すようになる。しかしアルツハイマー病ではアミロイドの遺伝子がとくに余分にあるのではないことがわかった。また、アミロイド遺伝子とアルツハイマー病遺伝子との関係もまだはっきりしていない。

アルツハイマー病では、その危険因子を調べると近親にこの病気の人がいることが大きい。双生児の研究でも、一卵性では半分以上が両者に発病するが、二卵性では両方がなることは少ない。このように、アルツハイマー病では遺伝的背景が大きいといえる（図 5）。

老化と痴呆

正常の老人の脳を調べてみると、高齢になるほどアミロイドの沈着が増加する。90 歳以上では 80% 以上になり、ほとんどの老人はアミロイドの遺伝子をもっていることを示している。ただ、

図 5 ■ アルツハイマー病と遺伝傾向

アルツハイマー病になるほどはアミロイドが作られていないだけの話である。このことは、アミロイドの遺伝子をもっている場合が多いということの意味している。その要因の発見こそ、アルツハイマー病の予防、治療の鍵かもしれない。また、正常の老化を防ぐことにもつながると思われる。ただ、正常の老化には、このような病的な変化が加味された場合があるが、その他に、使わないがための廃用性の機能低下がある。これには、環境の変化、心理的影響、身体的要因などが考えられる。活発な好奇心、趣味、生きがい、気持ちの張り、健康などは、その意味で重要な老化防止の手段である。

さて、興味あることに、このアミロイドの遺伝子の mRNA が 3 つの蛋白質を作り、その 1 つ (APP 770) がプロテアーゼインヒビターを含むことがわかった⁽¹²⁾。これはセリンプロテアーゼインヒビターのグループの aprotinin, nexin などの相同性が見いだされたわけである⁽¹³⁾。この遺伝子の発現は正常に行なわれるプロテオリシスを阻害する可能性があり、これがアミロイドとしての沈着を起こすことは十分に考えられる。この APP 770 は老人脳では発現が増加する。すなわち、老化とともにこの蛋白質が増加し、アミロイドができるという興味あるストーリーが推定されるのである（図 6）。

アルツハイマー原線維変化 (PHF 蛋白質沈着) は、老人斑とともにアルツハイマー病の脳に多数出現する変化であるが、一般の老人脳でも加齢と比較的よく相関して見いだされる。この銀染色で好染する細胞内線維束は、ホルマリン固定でも安定な不溶性蛋白質（正常の神経細管は可溶性）で、直径 $220\text{\AA}$ の管状構造を有し、 $800\text{\AA}$ ごとに細くなっており、周期的にねじれを有すると考え

図 6 ■ アミロイドと PHF の関係

アミロイドは膜蛋白質の代謝異常（インヒビターによる？）により細胞外に沈着し、PHF は異常な細胞骨格蛋白質の細胞内沈着である。両者の関係はまだわからない。

られて twisted tubules と呼ばれたが、傾斜装置を用いて、これが一對の線維のらせん状にねじれたものであることがわかり、paired helical filament (PHF) と呼ばれるようになった。

Selkoe らは、アルツハイマー原線維変化を分離し、そのペプチド構成の分析を試みたが、この物質がきわめて不溶性であり、あらゆる化学的、物理的处理でも溶けないことから、架橋産物と考えた。そこで井原らは、逆にこの性質を利用して PHF を精製し、その抗体を作製し、これと反応する物質を探した。その結果、最近、PHF が異常に磷酸化されたタウ蛋白質（微小管関連蛋白質 MAPs の 1 つ）からなることがわかり、細胞骨格を形成する蛋白質の異常により形成されることが指摘されている。しかし、正常の細胞骨格に特異的なエピトープ（抗原決定基）を PHF が有していることは、タウ蛋白質や MAP 2 がなんらかの機序（転写または翻訳）で、あるいは異常な翻訳後の過程（磷酸化または蛋白質分解異化）で神経細胞に蓄積する可能性がある。

一方、PHF は溶けないとされているが、Master ら⁽¹⁴⁾は PHF の分画から、PHF サブユニット蛋白質のアミノ酸配列を決定し、これがアミロイドのものと同じであると報告した。すなわち、老人斑のアミロイド、血管のアミロイド、PHF の 3 つの線維性沈着物が同じ蛋白質からなるというのである。彼らは、老人斑のアミロイドはできてからあまり時間がたっていないが、PHF は時間がたっているとした。したがって、老人斑のアミロイドは神経細胞の中の PHF が突起から細胞外へ出てできるのであるという一元説を打ち出した。これは N 末端の構造の違いからの推論である。

しかし、これは分離した PHF へのアミロイド混在によるという可能性がある。というのは、アミロイドより検出された β 蛋白質の抗体はアルツハイマー原線維変化を認識しないからである。逆に、PHF 抗体も老人斑や血管のアミロイドを認識しない。したがって、PHF は正常

の神経細胞の細胞骨格成分の複合的变化に由来すると考えたほうがよい。しかし、PHF のコア蛋白質が β 蛋白質である可能性は否定できない。

また、PHF のモノクローナル抗体が 5 K 蛋白質のユビキチンを認識することも見いだされた⁽¹⁵⁾。ユビキチンはいろいろな細胞の代謝に関係のある蛋白質であるが、とくに ATP 依存性のプロテアーゼの作用と関連している。また、ヒートショック蛋白質遺伝子と関係し、蛋白合成を異常に亢進させる働きもある。したがって、異常蛋白を形成し、あるいはその沈着に対してある種のプロテアーゼが関与していると推定される。このように、PHF は単一な物質で構成されるのではなく、複合的な構造をもっている可能性がある。その全容の解明される日も遠くないと思われる。

治療への希望

最近、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の 1 つである tetrahydroaminoacridine (THA) の有効性が報告され⁽¹⁶⁾、主として米国でトライアルが行なわれている。ある程度の有効性もみられるとされるが、アルツハイマー病の進行を防ぐには至らないという結末に終わりつつある。しかし、早期発見例では効果があるといわれるし、アルツハイマー病の遺伝的背景の濃い例での発病を遅らせる効果が考えられている。

一方、神経栄養因子の補充療法にも期待がもたれている。たとえば、神経栄養因子である神経成長因子 (NGF) を新生動物の脳室内に投与するとアセチルコリンの合成が促進される。成熟動物ではこの効果は少ないが、上行性のアセチルコリン経路を障害すると NGF のアセチルコリン合成能

は増加する。また最近、NGF が成熟マウスのコリン神経系に見いだされ、またその mRNA が海馬など大脳皮質で多いことが示されたことから、NGF が大脳皮質で作られ、コリン神経を逆行して細胞体に供給されるらしい。ただし、ヒトではまだ見いだされていないし、アルツハイマー病での報告もない。ラットについては、コリン神経系を障害し、これに NGF の持続注入を試みた実験では、コリン神経細胞死が防げたと報告されている⁽¹⁷⁾。また、ラットの中隔核に対する栄養因子が海馬の組織から抽出された。この因子は、神経突起の伸長やアセチルコリン産生を促進する、熱に安定なポリペプチド（分子量約 1,000）であることが明らかになった⁽¹⁸⁾。このものは生後減少するので、シナプス形成期に働くものと考えられる。これが神経損傷時に活性化するか否か興味がある。ガングリオシドにも似た作用が知られている。これは末梢神経障害では臨床的に試みられているが、アルツハイマー病では知見がない。

現在、アルツハイマー病の早期発見は有効な治療につながると考えられている。そのために、脳の代謝をみる PET の利用、脳脊髄液からの診断、血液の種々なマーカーを測定して診断するなどの方法が研究されており、近い将来その実用化が期待される。治療に関しては、コリン療法のほかに、さらに他の神経伝達物質やペプチド、神経栄養因子などについても検討されつつある。いずれにせよ、その原因の解明は、今世紀最大の疾患 (disease of century) といわれる本疾患にとって

は世界的な課題といえる。これはまた、脳の生理的老化の機序解明にも大きく貢献するはずである。

文献

- 1) R B Cattell : *Psychol. Bull.*, **40**, 153 (1943).
- 2) R. Duara, R. A Margolin, E. A. Robertson-Tchabo, E. D London, M Schwartz, J. W. Renfrew, B. J. Koziaz, M. Sundaram, C Grady, A. M. Moore, D. H. Ingvar, L. Sokoloff, H. Weingartner, R. M. Kessler, R. G. Manning, M. A. Channing, N R Cutler & S. I. Rapoport : *Brain*, **106**, 761 (1983).
- 3) S. J Buell & P. D. Coleman : *Brain Res.*, **214**, 23 (1981).
- 4) 朝長正徳 : 神経進歩, **30**, 1091 (1986).
- 5) S. S. Varon : *Ann. Rev. Neurosci.*, **1**, 327 (1978).
- 6) Y. Uchida & M. Tomonaga : *Age*, **8**, 19 (1985).
- 7) F. Hefti : *Ann. Neurol.*, **13**, 109 (1983).
- 8) P. Davies : *Lancet*, **2**, 1403 (1976).
- 9) P. J. Whitehouse, D. L. Price, A. W. Clark, J. T. Coyle & M. R. DeLong : *Ann. Neurol.*, **10**, 122 (1981).
- 10) G. G. Glenner & C. W. Wong : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **120**, 885 (1983).
- 11) J. Kang, H. G. Lemaire, A. Unterbeck, J. Salbaum, C. Masters, K. Grzeschik, G. Malthaup, K. Beyreuther & B. Müller-Hill : *Nature*, **325**, 733 (1987).
- 12) N. Kitaguchi, Y. Takahashi, Y. Tokushima, S. Shoji & H. Ito : *Nature*, **331**, 530 (1985).
- 13) R. E. Tanzi, A. I. McClatchey, E. D. Lamperti, J. Villa-Komaroff, J. Gusella & R. Neve : *Nature*, **331**, 528 (1988).
- 14) C. L. Masters, G. Multhaup, G. Sims, J. Pottgiesser, R. N. Martins & K. Beyreuther : *EMBO J.*, **4**, 2757 (1985).
- 15) H. Mori, I. Kondo & Y. Ihara : *Science*, **235**, 1641 (1987).
- 16) W. K. Summers, V. Majovski, G. M. Marsh, K. Tachiki & A. Kling : *New Engl. J. Med.*, **315**, 1241 (1986).
- 17) W. Fischer, K. Wictorin, A. Bjorklund, L. R. Williams, S. Varon & F. H. Gage : *Nature*, **329**, 65 (1987).
- 18) S. H. Appel : *Ann. Neurol.*, **10**, 499 (1981).

訂正

「化学と生物」11月号(300号記念号)掲載の総索引 p. 58 左段上から33行めに誤りがございましたので以下のように訂正させていただきます。

誤：自然界の連続培養槽 勝又 悌三 18 (8) 517

正：自然界の連続培養槽 塩田日出夫 18 (6) 341
花粉の魅力 勝又 悌三 18 (8) 517

塩田先生、勝又先生ならびに関係者の方々に御迷惑をおかけいたしましたことを深くお詫び申し上げます。(編集部)

教官公募

名古屋大学農学部醸酵化学講座では教授を公募しています。微生物ないし応用微生物学の基礎的分野の研究を行なう人を求めています。応募締切日は昭和 64 年 2 月 18 日です。詳細は下記にお問い合わせ下さい。

〒 464-01 名古屋市中千種区不老町
名古屋大学農学部醸酵化学講座教授選考委員会
委員長 旭 正
☎ 052-781-5111 内線 6313