

II-6

特集 糖尿病患者における認知症 —基礎と臨床の最新知見—

II. 病因・病態

糖代謝異常からみた認知症の脳病理

村山繁雄¹⁾，齊藤祐子²⁾

1) 東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク・バイオリソースセンター
2) 国立精神・神経医療研究センター 臨床検査部

糖尿病患者で認知機能の低下が生じやすいことは以前から知られていたが、それが病理形態的基盤によるものか、全身状態の減退に伴うものかを鑑別することは、実は容易ではない。実際、もの忘れ外来で、糖尿病が判明し、糖尿病のコントロールを介護者とともに行うことで認知機能が改善する症例は、頻繁に経験する。

本特集の「特集にあたって」で述べられているように、久山町研究や、ロッテルダム研究などで代表される大規模疫学研究から示されてきた報告に基づいて、日本糖尿病学会編集の『糖尿病治療ガイド 2010』には、「高齢糖尿病患者の認知症リスクは、アルツハイマー型認知症、および脳血管性認知症ともに、非糖尿病患者の2～4倍である」と記載されている。ただし、アルツハイマー病は、死後脳病理がないと確定診断ができない。一方、脳血管性認知症は、臨床経過で、脳血管障害のイベントが、認知症発生に明らかに結びついていることが確認できないと、臨床診断できず、臨床診断なしに、死後脳病理での診断はあくまで推察にとどまることになる。さらに高齢においては、両者の変化が共存する頻度がきわめて高い。この相互矛盾が、脳血管性認知症と、アルツハイマー病の頻度と原因に関し、多くの統計において不確定因子として影響を与えている。

この問題に100%対応できているわけではないが、高齢者ブレインバンクプロジェクトでの試みと、現在の蓄積リソースのアルツハイマー病理、次いで糖尿病の病歴を有するもののアルツハイマー病理を述べ、今後の研究の方向について提言を試みたい。

有した死後脳リソースを、根治療法開発のための基礎研究のために構築することが使命である(図2)。臨床情報として、糖尿病の有無は、必須事項に含められている。

本稿では、神経病理学的所見が主題であるため、その部分を詳述する。

剖検同意の場合、開頭剖検と、ブレインバンク登録のご遺族から同意を得られた症例について、神経病理専門医と技師が剖検時、採取された脳を国際標準の手法で処理する。生前撮像神経放射線画像を参考に、凍結側、



図1 高齢者ブレインバンク
ブレインバンクは、疾患克服のための、患者・医師・研究者による市民運動である(Tourtuleotte)。東京都健康長寿医療センターでは、病院と研究所の統合事業として、高齢者ブレインバンクを運用している。シンボルである3つの輪は米国で最初にブレインバンクを始めたUCLAのTourteulle博士の言葉に基づいている。



図2 高齢者ブレインバンクプロジェクト
連続開頭剖検例による研究資源と、それを基盤とした前方視的臨床縦断研究(<http://www.mci.gr.jp/BrainBank>)である。1972年からの継続プロジェクトで、現在蓄積例は7000例を超える。

固定側を決定する。左右差の問題がない場合は、ランダムに決定する。

凍結側は、大脳は7mm冠状断、脳幹は5mm水平断、小脳は5mm矢状断で割を入れる。国際的ブレインバンクで標準とされる部位を、凍結側からも切り出し、4%パラホルムアルデヒドにて48時間固定した後、研究用標本作製する。固定側は、臨床・画像・肉眼所見統合カンファレンス(ブレインカッティング)で厳密に検討を加えたうえ、神経病理診断国際診断基準のすべてを網羅する形で28部位を評価している。新しい研究報告に常に注意し、部位を追加することを続けており、最近、梨状葉皮質が、レビー小体病理好発部位として追加された(図3)。

また、最近、筋萎縮性側索硬化症がRNA編集異常が原因であるというエビデンスが次々と示され、凍結脊髄に研究者が注目していることを受け、筆者らは、重要部位を剖検時採取し、残りをすべて凍結する、欧米の筋萎縮性側索硬化症バンクと同じ方式を全例に採用し、脊髄バ

ンクも同時に構築している。たとえば将来、膝臓への自律神経支配が糖尿病研究において問題になったときも、該当脊髄節が凍結されているため、貢献できる可能性がある(図4)。

ブレインバンク間の診断の統一は、市販抗体を用いた免疫染色で行っている(表1)。高齢者ブレインバンクは、通常サイズの標本を用い、自動免疫染色を標準とし、パーティスライドによるデジタルリソースの蓄積を視念に置いている。凍結側48時間パラホルムアルデヒド固定切片は、免疫染色において、きわめて優れた施設間再現性を示す(図5)。

国際標準の標本処理、標本作製を元に、統計神経病理学(epidemiological neuropathology)が可能となる。老化性変化が連続的であるのは、たとえば高齢における耐糖能異常が連続的であることと類似する。

中枢神経系の老化性変化は、変性型変化と血管障害性変化に分けられる。変性型老化性変化は、現時点では

高齢者ブレインバンクプロジェクト

東京都健康長寿医療センターでは、病院と研究所の協力で、高齢者ブレインバンクを構築・運用している(図1)。プロジェクトの概要は、アルツハイマー病、パーキンソン病を中核に据えた前向き臨床的縦断研究と、後ろ向き神経病理学的横断研究の組み合わせで、臨床・病事情報を合