

治療

コリン仮説を踏まえた 治療戦略

福井俊哉

はじめに

アセチルコリンは、注意、記憶、感情などの大脳機能を支える主要な神経伝達物質である¹⁾。アセチルコリンはコリンアセチルトランスフェラーゼ (choline acetyltransferase : ChAT) の触媒作用によりコリンとアセチル CoA から合成され、アセチルコリンエステラーゼ (acetylcholinesterase : AChE) とブチリルコリンエステラーゼ (butyrylcholinesterase : BuChE) によりコリンと酢酸に分解される。正常脳では全コリンエステラーゼのうち90%がAChEであり、主に神経細胞シナプス、赤血球、神経筋接合部に

存在する。残り10%がBuChEであり、グリア細胞、血管内皮に存在する。

ChATとAChEは神経細胞体で合成されて、軸索輸送により神経終末に至る。神経終末でChATにより合成されたアセチルコリンは、シナプス前細胞から分泌された後、シナプス後細胞のムスカリン性受容体およびニコチン性受容体と結合する。一方、神経終末より放出されたAChEは、シナプス間隙に存在するアセチルコリンを分解する。分解産物であるコリンは神経終末に取り込まれて、再びアセチルコリンの原料となる。AChE阻害薬はシナプス間のアセチ

ルコリンの分解を阻止して、アルツハイマー病（AD）において減少しているアセチルコリンが、最大限に利用されることを目的とした治療薬である。

ADと脳内アセチルコリン系

1970年代にAD患者の脳においてChATが著明に低下していることが発見されたことをきっかけに、大脳機能、特に認知とアセチルコリン系との関連が注目され始めた。²⁾ それに続き、AD脳では、前脳基底部に存在するマイネルト基底核（nucleus basalis of Meynert）のコリン作動性神経細胞に、神経原線維変化による変性脱落が生じて、脳内アセチルコリン量が低下することが解明された。³⁾

ADが進行すると、神経細胞の減少に伴いアセチルコリンの分解酵素であるAChEは低下するが、グリア細胞の増加に呼応してBuChEは増加する⁴⁾ために、アセチルコリン欠乏が解消さ

れることはない。一方、AD初期から、アミロイドオリゴマーの毒性によりアセチルコリン系のシナプス機能が障害され、シナプス数も減少する。⁵⁾ また、アセチルコリン受容体もニコチン性が有意に減少することが知られている。

以上をまとめると、前脳基底部の諸核のAD病変による変性脱落とアセチルコリン分泌低下、ChAT減少によるアセチルコリン産生の低下、アセチルコリン系シナプスの減少と機能低下、アセチルコリン受容体減少などが、ADにおける認知機能低下を生じる大きな要因である。¹⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾

このようにADの認知障害がコリン系機能不全に基づくとする考え方を、ADのコリン仮説という。このコリン仮説に基づくと、アセチルコリン系の機能改善を図ることが、ADの認知を改善させる可能性を秘めた薬物治療であることが容易に理解される。

脳内のアセチルコリン分泌核と

コリン作動性線維

(1) アセチルコリン分泌核

脳内のアセチルコリン系には、脳幹に位置する橋脚被蓋核や背側外側被蓋核から視床後部に投射して覚醒度を維持する系もあるが、ADではこの系は保たれるため、本稿では触れない。

認知に関わるアセチルコリンの源は、前脳基底部に存在する神経核である。前脳基底部とは、脳の腹側面にあり嗅脳後部に位置する部位を指す。コリン作動性神経核には前述したマイネルト基底核に加えて、中隔核 (medial septal nuclei) とブローカ対角帯 (diagonal band of Broca) がある。¹⁾⁶⁾ まず、中隔核 (別名Ch1細胞群) とブローカ対角帯垂直亜核 (Ch2細胞群) からのコリン作動性線維は主に海馬へ投射し、ブローカ対角帯水平亜核 (Ch3細胞群) からの線維は主に嗅球へ投射する。マイネルト基底核 (Ch4細胞群) は、大脳皮質と海馬に投射する主要なコ

リン作動性神経核である。⁹⁾ これらの諸核から出たコリン作動性線維は、海馬と大脳皮質に投射することにより、学習・記憶機能に携わっている。¹⁰⁾ ADではこの系が特異的に障害される。⁷⁾

(2) コリン作動性線維

前脳基底部から大脳皮質の各部位に至るコリン作動性線維の走行を明らかにすることは、コリン系に対する白質病変の影響を考慮する際に重要である。

免疫組織染色手法の観点からみると、CHATとAChEは神経線維がコリン作動性であることを示すマーカーであり、一方、神経成長因子 (nerve growth factor) 受容体の存在はその線維が前脳基底部由来であることを示す。これらをマーカーとして用いた免疫組織染色による検討では、マイネルト核から皮質に向かう投射経路は内側経路と外側経路に区分される (図)。⁶⁾

内側経路 (図 緑線) は前頭葉直回から脳梁膝部に沿って帯状回内を後方に進み、主に大脳半

球内側部の parafactory 皮質（前頭葉直回と带状回の間）、带状回、傍带状回、脳梁膨大後部皮質に分枝しながら、最終的には後頭葉で外側経路の神経線維と混じる。

外側経路は、まず傍シルビウス分枝（図黄線）と外包分枝（図赤線）の2系統に分かれる。傍シルビウス分枝は前障内を上行し、前頭頭頂弁蓋部、島、上側頭回に分布する。一方、外包分枝の主要な線維束は被殻と外包の間を上行し、その他の線維束は被殻底面から扁桃核外側を通り過して側頭葉に至る。外側経路（傍シルビウス分枝、外包分枝）は、前頭頭頂葉外側面、側頭葉中下部と海馬傍回に投射する。

前述したとおり、アセチルコリンが認知に関する神経伝達物質であり、コリン作動性線維が海馬、扁桃核、皮質に広く投射していることから、コリン作動性の神経系が注意、記憶、感情に深く関わっていることが理解される。

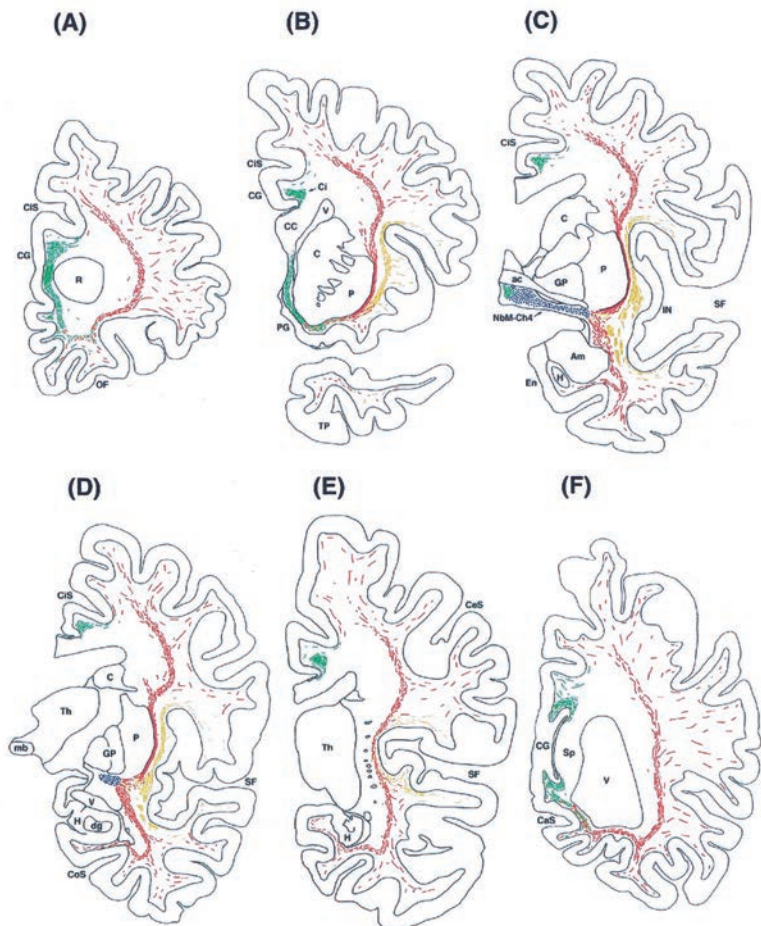
コリン作動性線維の障害と

ドネペジルの治療効果

ADと血管性認知症（VaD）は、その病態生理としてアセチルコリンの欠乏状態を共有する。AD脳におけるアセチルコリン欠乏の機序は、すでに述べたとおりである。VaDの場合、マイネルト核神経細胞に障害がなくても、虚血性白質病変によりコリン作動性線維が障害されて、アセチルコリン欠乏状態を呈する¹¹⁾。したがって、純粋なADだけではなく、血管障害を伴ったAD、ADとVaDの混合性認知症でもChE阻害薬が有効であることが期待される。はたして、血管障害を伴わないADと血管障害を伴うADとでは、ChE阻害薬の効果に差があるのであるだろうか？ この疑問に答えるために、われわれはAD脳のMRI上におけるコリン作動性線維の障害程度が、ドネペジルの臨床効果にどのような影響を与えるかについて検討した¹²⁾。

NINCDS-ADRDA診断基準を用いて

前頭葉 (A) から後頭葉 (F) の冠状断におけるコリン作動性線維の走行



緑は内側経路、赤は外側経路の外包分枝、黄は外側経路の傍シルビウス分枝を示す。
(文献 6 から許可を得て引用)

probable ADと診断した72例を対象とした。改

訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)

と時計描画テスト(CDT)を用いて認知機能

を治療前後で評価し、24カ月の治療期間内にお

ける治療効果を判定した。血管病変によるコリ

ン作動性線維を半定量化するため、Cholinergic

Pathways Hyperintensities Scale (CHIPS)¹³⁾

を用いた。これは、コリン作動性線維を観察し

やすい4レベル—前障レベル・シルビウス裂上

縁・側脳室上縁・脳梁上縁—におけるMRI水

平断面を用いて、コリン作動性線維の走行が予

測される合計10カ所の部位を設定した上で、そ

れぞれの血管病変の程度を3段階に半定量化す

るスケールである。さらに、前脳基底部に近い

部位では線維が収束しており、半卵円中心に向

かって扇状に拡散していることを考慮し、それ

ぞれのMRI水平断面に対して別々の統計学的

重みづけがされている。それとは別に、総合的

な虚血性白質病変の程度をFazekasの方法によ

り半定量化し、MRI冠状断で海馬の厚みを実
測した。

血管性病変(+)群67例は(一)群5例に比

べて平均年齢がやや高く、血管性危険因子をよ

り多く有していたが、両者の差は有意ではな

かった。ドネペジルの治療効果に対するコリン作

動性線維障害と白質高信号域の影響は、CDT

上にみられたが、HDS-R上では明らかでは

なかった。年齢、血管性危険因子、海馬の厚み

などを統計学的にコントロールして回帰分析を

行うと、CDTにより判定したドネペジル効果

に対して、白質高信号域は促進的に、コリン作

動性線維障害は抑制的に関与することが判明し

た。CDTは実行機能と視空間認知を反映する

検査法であり、また一般的に白質病変は実行機

能障害をきたす。

これらを踏まえると、ADに合併した血管性

白質病変による実行機能障害はドネペジルに反

応して改善しやすい反面、ADに合併した血管

性のコリン作動性線維障害はアセチルコリン欠乏をより助長させてドネペジルの効果を減ずることが推測された。一方、同様にCHIPSを用いてコリン作動性線維の血管性障害とChE阻害薬による治療効果との関連を検討した他の研究¹⁵⁾では、われわれの結果とは異なり、コリン作動性線維障害が高度の症例でChE阻害薬が実行機能と作業記憶を改善させやすく、一般的な白質病変は治療効果に影響しなかったとの結果を導き出している。主に方法論と統計学的処理が異なることによる結果の相違と思われるが、今後の検討も必要であると思われる。

まとめ

ADにおけるコリン仮説を解説した。また、ADに血管障害が合併した場合、病変がコリン作動性線維を含むか否かでドネペジルの治療効果が影響される可能性も指摘した。血管病変を伴うADでは実行機能がドネペジルにより改善

しやすい可能性があるため、そのような症例でもChE阻害薬による治療が勧められる。

また、日常診療ではHDS-RやMini Mental State Examinationなど言語・記憶に偏った検査法とともに、CDTなどの実行機能を評価する簡易検査により治療効果を判定することが好ましい。

(花咲会かわさき記念病院 院長)

文献

- (1) Mesulam MM: The cholinergic innervation of the human cerebral cortex. *Prog Brain Res*, 145, 67-78 (2004)
- (2) Davies P, Maloney AJ: Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, 2 (8000), 1403 (1976)
- (3) Davis KL, et al: Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *JAMA*, 281, 1401-1406 (1999)
- (4) Perry EK, et al: Changes in brain cholinesterases in senile dementia of Alzheimer type. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 4, 273-277 (1978)

- ⒿShankar GM, et al : Amyloid β -Protein Dimers Isolated Directly from Alzheimer Brains Impair Synaptic Plasticity and Memory. *Nat Med*, 14, 837-842 (2008)
- ⓀSelden NR, et al : Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain*, 121, 2249-2257 (1998)
- ⓁKaufer DI : Cholinesterase-inhibitor therapy for dementia : novel clinical substrates and mechanisms for treatment response. *CNS Spectr*, 7, 742-750 (2002)
- ⓂWoolf NJ, et al : The pontomesencephalotegmental cholinergic system does not degenerate in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 96, 277-282 (1989)
- ⓃMesulam MM, et al : Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain : cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 214, 170-197 (1983)
- ⓄDunnett SB, et al : The basal forebrain/cortical cholinergic system : interpreting the functional consequences of excitotoxic lesions. *Trends Neurosci*, 14, 494-501 (1991)
- ⓅMesulam M, et al : Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state : observations on CADASIL. *Neurology*, 60, 1183-1185 (2003)
- ⓆFukui T, et al : Do lesions involving the cortical cholinergic pathways help or hinder efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease? *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22, 421-431 (2006)
- ⓇBocti C, et al : A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke*, 36, 2126-2131 (2005)
- ⓈFazekas F, et al : MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*, 149, 351-356 (1987)
- ⓉBehl P, et al : Strategic subcortical hyperintensities in cholinergic pathways and executive function decline in treated Alzheimer patients. *Arch Neurol*, 64, 266-272 (2007)