

## 田平専門参考人によるコメント

評価書案「ヒトにおける知見 アルツハイマー病を含む神経疾患」  
の部分について

## 【総論】

食品安全委員会より依頼がありましたので、私が関係する論文に目を通し、コメントを書いております。現時点でアルミニウムがアルツハイマー病の重要な risk factor であるというエビデンスはないように思われます。

## 【各論】

## 《a.症例報告》

追加 3 5

Exley と Esiri (J Neurol Neurosurg Psychiat, 2006) は Camelford 地域で発症した cerebral amyloid angiopathy (CAA)を伴った脳血管性認知症の一部検例を報告した。CAAはわが国でも見られるアミロイド血管症であり、 $\beta$ アミロイドが脳の小血管に沈着する病気である。微小出血や大脳深部白質の虚血性変化、ラクナを引き起こし、認知症を発症することがある小血管病である。老人斑はないかあっても非常に少ない。CAAにはアミロイド前駆体蛋白遺伝子の変異によって引き起こされる家族性のももある。家族性のはオランダに多発するが、孤発性のは世界中に散発しており、飲料水源に大量の Al が一度投入された歴史がある Camelford 地区に多発しているという報告はない。

本例では前頭葉の Al の測定が行われ、初回には 23.00  $\mu\text{g/g dry weight (dw)}$ であった。ADの1例は 2.46  $\mu\text{g/g dw}$ 、他のCAAの1例が 4.76  $\mu\text{g/g dw}$ 、うつ病の1例が 1.47 $\mu\text{g/g dw}$ であった。この症例の前頭葉について追加して4つのサンプルを測定したところ、左脳では 3.24  $\mu\text{g/g dw}$ , 11.01  $\mu\text{g/g dw}$ , 右脳では 4.33  $\mu\text{g/g dw}$ , 5.71  $\mu\text{g/g dw}$  であった。ほかのCAAについて追加して調べると 25.16  $\mu\text{g/g dw}$  であった。このように測定値は大きくばらついており、本例の脳における Al が異常高値であったとは言えない。

本例では神経原線維変化がみられたが、Braak の stage 1/2 であり、aging によるものと思われる。

本例の ApoE 遺伝形式は  $\epsilon 4/\epsilon 4$  であり、 $\beta$ アミロイド沈着の high risk person である。

追加 36、37、38

Walton JR (Neurotoxicol, 2006 ; J Alzheimer Dis 2010)は Walton 染色 (アルミニウム染色) により老人脳に Al の蓄積がみられたと報告した。ただし、この染色がどの程度 Al 特異的であるか定かでない。Al の蓄積は脳に加齢性変化と言われる顆粒空包変性 (granulovacuolar degeneration) にみられた。顆粒空包変性は病的意義を持たないとされる。また神経細胞 (錐体細胞) でははじめ核に蓄積し、細胞質に蓄積があると神経原線維変化が見られることから、Al が神経原線維変化の形成に関与すると結論づけている。老人斑アミロイドにはアルミニウムが染まっておらず、老人斑のアルミニウムは無機の Alminium silicate であり、本染色では染まらないからであるという。Walton 染色が特異的に有機アルミニウムを染色するとして、その蓄積が原因か結果かはこの染色結果から結論付けられない。

Yumoto ら (J Inorg Biochem, 2009) は plaque core (老人斑の芯の部分) に Al が検出されたという。老人斑の芯の部分は主として A $\beta$  (アミロイド $\beta$ ) 40 からなり、老人斑形成過程では遅いステージで出現する。初期には周辺のア $\beta$  42 が蓄積する。周辺部分にはオリゴマーも多いと言われる。Al が老人斑の芯の部分に蓄積するとしても、それは AD の病態形成の後期ステージでの出来事と思われる。

近年、アミロイドであれ神経原線維変化であれ線維化したものはむしろ毒性が低いといわれ、毒性が高い分子種はオリゴマーであるといわれる。即ち老人斑のアミロイドや神経原線維変化は毒性の高いオリゴマーをさらに凝集させ線維化することで無毒化しているといわれている。A $\beta$  のオリゴマーの形成には Zn, Cu が関与することが示されており (文献 1、2)、Al が A $\beta$  のオリゴマーの形成に関与する可能性は低いと Bush は言っている。高コレステロール食投与ウサギで $\beta$ アミロイドが蓄積するモデルがあるが、この蓄積を促進するのは Al, Zn ではなく Cu であるとの論文がある (文献 3)。

文献

1. Bush AI et al. Rapid Induction of Alzheimer AO Amyloid Formation by Zinc. SCIENCE 265, 1464-67, 1994.
2. Curtain CC et al. Alzheimer's Disease Amyloid- $\beta$  Binds Copper and Zinc to Generate an Allosterically Ordered Membrane-penetrating Structure Containing Superoxide Dismutase-like Subunits. J Biol Chem Vol. 276, 20466-73, 2001.
3. Sparks DL et al. Trace copper levels in the drinking water, but not zinc or aluminum influence CNS Alzheimer-like pathology. J Nutrition, Health

Aging 10, 247-254, 2006.

追加 3 9

Itoh M ら (J Child Neurol, 2008) は6歳のときに受けた軽い頭部外傷をきっかけに急性発症した白質ジストロフィーの女兒を報告した。14歳で知的機能が衰退し、20歳で呼吸器感染症をきっかけに急激に悪化し、右脳が著しく腫大し脳幹の圧迫症状が出現した。外科的に除圧手術を行い改善したが、その後死に至っている。剖検所見は炎症を伴わない白質ジストロフィーであった。

問題は原因であるが、電子顕微鏡を用いたスペクトロスコーピー (EMS) によりアルミニウムが異常ミエリン内の顆粒状物に高いことから、Al と関連付けられているが、EMSの結果が **convincing** ではない。EMSの結果 (図 20) をみると P 1 ポイント (正常のミエリン部位) に比し P 2 ポイント (ミエリン内顆粒状物のある部位) では全体にノイズが高く、矢印で示されている Al と思われるピーク以外にも高いものが見られる。とくに 2 番目に高いピークが何か分からないが、このピークは P 2 ポイントで異常に高い。さらに脳のアルミニウムの化学的測定は行われていない。

Al が原因であるとするれば6歳以前から Al に暴露されて続けていなければならぬ。とくに高 Al の環境暴露がない限り、通常の商品ないし飲水によると思われる。急性増悪し脳幹の圧迫症状を伴うような脳浮腫を伴う病態が Al で引き起こされているとは考えにくい。

小児の広汎性脱髄疾患で急性増悪し脳浮腫により脳幹を圧迫するような症例でかつ炎症が少ないかほとんど見られない症例は Devic 病や Balo 病が鑑別に上がる。アクアポリン 4 抗体の測定、Connexin の染色などをすべきである (文献 1、2)。

文献

1. Matsuoka T et al. Aquaporin-4 astrocytopathy in Balo's disease. Acta Neuropathol 120,651-60, 2010.
2. Masaki K et al. Connexin; aquaporin-4; Baló's concentric sclerosis; Multiple sclerosis; neuromyelitis Optica. Acta Neuropathol 2012

## 《b.地域相関研究》

### 追加4 1

Bakar R ら (Arch Environ Contam Toxicol 2010) はトルコ・ビガ半島の2都市 (Kirazli と Ciplak-Halileli) の飲水中金属量と住民健康調査を行った。Kirazli の飲水中 Al は 13.17~15.70 と著しく高く、WHOの基準 0.2 ppm を大きく超えている。しかし血中 Al 濃度には両地域住民の間に差がなく、認知機能評価指標の MMSE(Mini-Mental State Examination)にも差がなかった。しかし Kirazli 地域住民の血中葉酸濃度は有意に低く、末梢神経障害 (ニューロパシー) 既往の頻度が有意に高かった。残念ながらADの頻度は比較されていない。

この論文は飲水中 Al が異常に高値でも血中 Al は変わらず、認知機能の低下もないことを示している。この調査では Al に加え Co, Mn, Pb, Zn といった他の金属も高値であったことから、葉酸の変化、末梢神経症が Al に関連したものであるか、他の金属に関連したものであるのか分からない。

## 《c.横断研究》

### 追加4 2

Martyn CN ら (Lancet, 1989) は英国とウエールズのADの risk を比較した。その結果、Al 化合物を全く投入していない地域のADの risk を1としたとき、Al が >0.11 mg/l の地域は 1.5 と高く、とくに若年性ADでより顕著であった。

この種の研究にはいくつかの問題がある。

1. Al のみ比べて他の要素の違いが検討されていない。
2. 0.11 mg/l の Al を含む飲水を1日に2 リットル飲んだとしても 0.22 mg にしかならず、食品、たとえば 50 g のクロワッサン1個に 2 mg, 150 ml の紅茶に 1.35 mg、ホットケーキに 52 mg 含まれており、微量の飲水中 Al がなぜ影響するのか理解できない。飲水中 Al の bioavailability が食品中 Al のそれより高いといわれるが、確たる証拠はない。
3. 水道水の浄化には Al 化合物による沈殿が行われるが、雨がふり水が濁るとどっとくわえられる。その時の Al 濃度は非常に高くなる。各地域の水道局は Al 濃度を測定し記録を残しているので、そのデータが疫学研究に用いられる。当然雨降り後のデータではなく安定したところで測定が行われ、記録され、地域により若干の差が見られる。しかし、どの地域の住民も雨降り後には高い濃度の Al を摂取していると思われるが、その影響は考慮されていない。
4. 疫学調査が blind でおこなわれたかどうか、記載がない。

5. 飲水中 Al と AD の関係を示す **positive data** の論文に比し、**negative data** を示す論文は少ない。一般に **scientist** は **negative data** を論文にしない傾向があり、**positive data** が目立つ結果となっている。

#### 追加 4 4

Guo C-H ら (Biol Trace Elem Res, 2009) は透析中の慢性腎不全患者 45 人について認知症の有無と血中金属濃度を調べた。その結果、認知症ありの群 (n=20) ではなし群 (n=25) に比し Al, Zn, Mg, Cu, Fe いずれも有意に高値であった。また、酸化ストレスマーカーである carbonyl 蛋白、malondialdehyde の高値、glutathione reductase 活性、glutathione peroxidase 活性低下が認知症あり群で見られた。

この論文では以下の疑問がある。

1. 認知症の原因が明らかにされておらず、AD との関連は分からない。
2. Al に限らず他の金属の関与も示されている。
3. 認知症あり群、なし群ともに約半数に Al (OH)<sub>3</sub> 375 mg/日が投与されているが、認知症あり群のみ Al が高い。恐らく同じ透析患者でも消化管その他への金属排泄量が異なるのであろう。

即ち金属排泄能の悪い透析患者では金属が体内に蓄積し、酸化ストレスを誘導し、認知症を引き起こしたものと推察される。ただし、金属が認知症を引き起こすかどうかは確かめられていない。

長谷川亨らは腎不全患者ではホモシステイン酸 (グルタミン酸受容体アゴニスト) の尿中排泄が減少する結果血中で高くなり、AD 発症に関与する可能性を示している (文献 1)。透析患者にみられる認知症は金属以外の因子の関与もある。

北口暢哉らは透析により Aβ が除去され AD 病変はむしろ減ずるとの結果を報告している (文献 2)。

初期の透析脳症では神経原線維変化様病変がみられ、ウサギ脳内に Al を注射することで同様の病変が引き起こされることから Al と AD の関係が疑われたが、この神経原線維変化様病変はニューロフィラメントが凝集し線維化したもので、タウの過剰リン酸化により凝集し線維化する AD の神経原線維変化とは異なるものであることが明確に示されている。

#### 文献

1. Hasegawa H, et al. Urinary homocysteic acid levels correlate with mini-mental state examination scores in Alzheimer's disease patients. J Alzheimer Dis 30, 1–6, 2012.

2. Kitaguchi N et al. Reduction of Alzheimer's Disease Amyloid- $\beta$  in Plasma by Hemodialysis and Its Relation to Cognitive Functions. *Blood Purif* 32:57–62, 2011.

我々はAlに対する長期暴露がADの危険因子になる可能性を考えて、老人斑アミロイド形成を示すモデルマウス **tg2576** と神経原線維変化もきたす **tg2576/tau (P301L)**マウス高濃度の (100 mg/kg) 塩化アルミニウムまたは塩化亜鉛を飲水により長期間 (9 か月間) 投与し、脳の病理変化を観察した。しかし、老人斑も神経原線維変化も全く増加することはなく、オリゴマーの形成にも変化を認めなかった (文献1)。

#### 文献

1. Akiyama H, Hosokawa M, Kametani F, Kondo H, Chiba M, Fukushima M, Tabira T. Long-term oral intake of aluminum or zinc does not accelerate Alzheimer pathology in A $\beta$ PP and A $\beta$ PP/tau transgenic mice. *Neuropathology* 32,390-7, 2011.

#### 《d.症例対照研究》

##### 追加50

Rogers MAMら (*Age Ageing*, 1999) は46組の年齢、性その他をマッチさせたADと non ADのペアについて食習慣を調べた。その結果、ADではパンケーキ、ワッフルなどAlを多く含む食物を多く食べている傾向がみられた ( $p=0.025$ )。しかし、Alを多く含むお茶の消費量には関係がなかった。

糖尿病はADの危険因子であり、カロリー摂取や食習慣はADと深い関係にあることはよく知られている。カロリー摂取量、体重、耐糖能、その他をマッチさせる必要がある。

##### 追加51

Gauthier Eら (*Environ Res Sect A*, 2000) はカナダ・SLSJ地域の住民を無作為抽出し、68組のADと年齢、性をマッチさせた対照とのペアについて、飲水中のAlとADの関係を調べた。飲水中のAl量、分子種は1995～96年にかけて各地域の水を採取して計測し、またその地域の水道局の記録を参照した。被験者の居住歴から1946年までさかのぼってAL摂取量を推計した。その結果、AD発症者のほうが対照よりAlの摂取量が継続して多い傾向示されたが、統計学的に有意ではなかった。しかし、ApoE4, 家系内AD発症者の有無で補正する

と、long-term exposure ではなく発症時の exposure に有意差が見られた (total Al 量の OR=2.10, organic monomeric Al 量の OR=2.67, total dissolved Al 量の OR=1.93)。ただこの論文は生活した地域の飲水中の Al 量と分子種を推計しているが、それをどれだけ飲んだかについては考慮されていない。

最近の AD 研究による脳のアミロイド沈着は AD 発症の 20～30 年前から始まる (文献 1、2)。このことから 40～60 歳頃に暴露される環境因子が AD の病因にかかわると考えられる。本論文はこの仮説を支持しておらず、Al はむしろ臨床症状の発現要因となるというものであり、病因にかかわる危険因子とはなっていない。

我が国における認知症の有病率は 1970 年代に 65 歳以上の高齢者の 6.7% であったが、最近の調査では 15% に増加している。この増加傾向は先進諸外国でも同様であり、生活習慣病の増加と関連つけられている。本論文の飲水中 Al 量の経過を示す図 1 によると 1946～1954 にかけて Al の高い時期があるが、その後は徐々に減少し良好な水質がほぼ一定に保たれている。このことは飲水中の Al が AD 急増の要因とはなっていないことを示している。

#### 文献

1. Sperling RA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7 (2011) 280–292.
2. Bateman RJ et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2012;367:795-804.

#### 《f. 介入研究》

##### 追加 40

Molly DW ら (*J Toxicol Environ Health*, 2007) はアルミニウム製剤である制酸剤とクエン酸を AD 患者、その他の認知症患者、正常対照に 3 日間投与し認知機能を MMSE で評価し、さらに 3 週間のウォッシュアウト後ランダム化クロスオーバー試験で確認した。しかし、認知機能に全く影響がなかった。これは急性毒性試験であり、Al と AD の関係に対し何ら答えを与えるものではない。血中アルミニウム濃度はばらつきが見られるが、かなり高い例も見られ、アルミ製剤中の Al は bioavailable であると思われる。ある制酸剤では、1 回分にはケイ酸アルミニウムが 273.4 mg 含まれているが、急性毒性に関しては全く問題にならないであろう。アルミ制酸剤を長期服用し剖検された症例で、組織の Al

は高値を示したが、脳のAD変化は全く見られなかった症例の報告がある（文献1）。

文献

1. Shirabe T et al. Autopsy case of aluminum encephalopathy. *Neuropathol* 22,206-210, 2002.