

アルツハイマー病の危険因子としてのアルミニウム

川原 正博, 黒田洋一郎

I 序 論

老年性痴呆(ぼけ), 中でもアルツハイマー病は現在既に大きな社会的問題になっている。日本では老年性痴呆患者数は, 65才以上の老年人口の約6%, 100万人以上と推定されており(平成3年度), 加齢と共に発病率は高まるため, 今後高齢化が進むと共に更に増加することが確実視されている。

アルツハイマー病の原因は未だ不明である。この病気はいわゆる遺伝病ではないが, 家族性の一部には稀に遺伝性のものもあり, いくつかの家系が既に同定され, 遺伝子解析の結果, 第14番, 第19番, 第21番染色体などに異常が生じていると考えられている。ApoE(アポリポ蛋白E)¹⁾, APP(アミロイド前駆体蛋白質)²⁾などの遺伝子が注目され, 精力的に研究が進められているが, たとえ家族性アルツハイマー病の原因が遺伝子レベルで明らかになったとしても, アルツハイマー病全体中で, その大部分を占める孤発性アルツハイマー病の原因は全く別の問題である。アルツハイマー病は, 単一の原因によるものではなく, おそらくはガンなどと同様に多因子性の疾患であろう。双生児の疫学調査からは遺伝要因のみならず, 環境要因も発症に重要であることが判明している³⁾。またアルツハイマー病と似て, アミロイドが内臓などに沈着する家族性アミロイドーシスは完全に遺伝病と思われていたが, その遺伝子を導入したトランスジェニック・マウスを清浄な飼育環境(SPF)におくと全く発症せず, 通常的环境におくと発症したという重要な研究が発表された⁴⁾。この病気のアミロイドの沈着・発症には環境要因が必須というわけである。

アルツハイマー病の危険因子としては, 老化, 近親者の発病, 頭部挫傷, アルミニウム被曝, 喫煙などが挙げられている。この中で, 環境要因としてのアルミ

ニウムについては古くから疑いが持たれ, 最近の飲料水の疫学研究から危険因子であることがほぼ明らかになって来ているが, 未だ疑問も多い。そこで, アルミニウムとアルツハイマー病との関連について最新の研究をもとにまとめてみたい。

II アルミニウム神経毒性の歴史

アルミニウムは地殻中で最も多量に存在する金属元素であり, 重量比で8.8%を占める。しかしながら, その大部分は酸化アルミニウム, ケイ酸アルミニウムとして土壤中に不溶物として存在し, 単体で存在することはほとんどない。

このように多量に存在するにも関わらず, アルミニウムは生体にとって, 必須金属ではない。生命の進化の過程で, おそらくは原始海洋中に溶解しているアルミニウムが少なかったためと, アルミニウム特有の化学的性質, すなわち酸化還元反応に関与せず, 生理的条件下で不溶化するために, 生体の構成成分としては用いられなかったのであろう。逆に, 後述するようにアルミニウムは多くの生体反応を阻害するため, 化合物としてのアルミニウムを生体内に取り込まないような防御機構が進化の過程で発達して来たことが考えられる。

しかしながら, 現在一般に用いられている金属アルミニウムはまだ歴史が浅く, 人類が日常に接するようになったのは, 近代アルミ電解法が開発された1886年以降であり, A. Alzheimerによって初めてアルツハイマー病の症例が報告されたのは更にその20年後(1906年)のことである。

1921年に, 既にアルミニウムの神経毒性については報告されており⁵⁾, 1942年には脳内投与によっててんかんが生じることが明らかになっていた⁶⁾。更に, 1965年, 脳内投与によってアルツハイマー神経原繊維変化(NFT)と類似した神経原繊維の変性が生じることが偶然明らかになった⁷⁾。NFTは老人斑, 神経細胞の脱

(東京都神経科学総合研究所, 神経生化学研究部門)

落と共に、アルツハイマー病の患者脳で顕著な病理所見であり、アルツハイマー病との関連が注目されるようになった。その後、脳内アルミニウム含量がアルツハイマー病では高いという報告⁹⁾や、老人斑の核にケイ酸アルミニウムが蓄積しているという報告⁹⁾から、更に注目が強まった。また長期透析患者に頻発した痴呆症状、いわゆる透析痴呆が、透析に使用した水道水や、高リン酸血症を防ぐために患者に投与されていた薬剤中のアルミニウムが原因であった¹⁰⁾ことから、アルミニウムが人の脳内に入った場合に痴呆症状を引き起こすことは明白となった。

しかし、アルミニウムとアルツハイマー病との関連についての研究は、脳内投与によって生じる神経原繊維変性の電顕レベルでの微細構造が NFT と異なっている、などの否定的な報告のために一時下火になったが、1989年、飲料水中のアルミニウム濃度とアルツハイマー病の発症率とが相関するという疫学研究¹¹⁾から再び注目を集めるようになった。

III アルミニウムとアルツハイマー病との疫学研究

現在までの飲料水中のアルミニウムと痴呆との関連についての疫学報告を表1¹²⁾に記す。多くの国々で水道水の前処理には、アルミニウム(硫酸アルミニウム

あるいはポリ塩化アルミニウム)が凝集剤として用いられており、疫学研究は、主として飲料水との関連から調べられて来ている。

アルミニウムと結合して不溶性化合物が形成するF(ふっ素)の水道水中の濃度と痴呆の発症率とが逆相関する(南カリフォルニア, 1980年)、また、痴呆による死亡率と飲料水中のアルミニウム濃度とが相関する(ノルウェー, 1986年)などの前駆的な研究の後で、1989年にイギリスにおいて飲料水中のアルミニウム濃度とCTスキャンなどから probable Alzheimer's disease と判定された症例の発症率との関連が調べられた。その結果、飲料水中のアルミニウム濃度が0.11mg/l以上の地域は0.01mg/l以下の地域に比べ発症率が1.5倍以上高いという事実が判明した¹²⁾。この結果は多くの研究者の注目を引き、その後、フランスにおいても、心理試験によって判定された probable Alzheimer's disease 患者について、アルミニウム濃度0.1mg/lの地域は0.01mg/lの地域に比べ4.5倍高い危険率が報告されている¹³⁾。また、Neriらはカナダにおいて、アルミニウム濃度0.01mg/l以下の地域に対し、0.2mg/l以上の地域はアルツハイマー病の1.46倍高い危険率を報告している¹⁴⁾。その後、彼等は研究を進めて、カナダの21の都市における結果を総合すると、アルミニ

表1 飲料水中のアルミニウムと記憶障害との関連についての疫学研究

研究者	年	国	検体数	比較した A1濃度(μg/l)	結 果
Vogt	(1986)	ノルウェー	18,664	20:200	痴呆による死亡率の、相対危険率が1.48
Martyn	(1989)	イギリス	1,203	0~10: ≥110	CTスキャンにより判定されたADの、相対危険率が1.5~1.7
Michel	(1990)	フランス	2,792	10:100	ADの相対危険率4.53
Flaten	(1990)	ノルウェー	14,727	5: ≥200	痴呆による死亡率の相対危険率1.32(男), 1.42(女)
Neri	(1991)	カナダ	2,344	0~10: ≥200	ADの相対危険率1.46
Forbes	(1991)	カナダ	782	低A1高F: 高A1低F	知能障害の相対危険率2.7
Frecker	(1991)	カナダ	399	22:165	痴呆による死亡率が特異的に高い地域の飲料水中の、A1濃度が高く pHは5.2と低い
Wettstein	(1991)	スイス	800	4:98	85歳の老人を対象とすると、記憶試験との相関は認められない
Jaqmine	(1992)	フランス	3,722	5:100	記憶障害の相対危険率1.33, pHが高い(8.5)場合には相関はない
Neri	(1992)	カナダ	—	0~200	21都市での調査を総合するとADの相対危険率はA1の濃度依存的に増大する
Forbes	(1992)	カナダ	541	高A1	知能障害の相対危険率1.86

*相対危険率は低A1濃度地域における発症率を1とした場合の、高A1濃度地域の発症率を示している

ウムの濃度に依存してアルツハイマー病の発症率が増大すると報告している¹⁵⁾。更に、カナダでの別の疫学調査から、アルミニウム濃度及び、ふっ素濃度と記憶障害との関連が30年間の追跡調査によって調べられた結果、低アルミニウム高ふっ素の地域に比べ、高アルミニウム低ふっ素の地域は危険率が約2.7倍高いことが判明した¹⁶⁾。また、カナダの小さな地域で、痴呆による死亡率が局部的に有意に増大していることが判明した。この地域の飲料水には、周辺地域に比べアルミニウム濃度が高く (0.165mg/l)、pH が低く (5.2)、濁度 (色度) が高いという特徴があったと報告されている¹⁷⁾。pH 効果については、中性付近の pH ではアルミニウムの濃度が高い地域で認知障害が有意に高いが、pH が 8 以上だとその効果が観察されないことがフランスにおいて報告されている¹⁸⁾。飲料水との間に相関が見られないという否定的な報告もスイスにおいて 1 例存在する¹⁹⁾が、81~85歳の老人のみを対象としているため、すでに老化の著しい対照群との差が得られなかった可能性があるなど手法的な問題が多い。

その他の疫学調査として、カナダで1949年から1979年にかけて、鉱山労働者に対して珪肺症予防の為にアルミニウム微粒子の吸入療法が行われたが、1988年に追跡を行った結果、痴呆症状は見つからなかったものの、アルミニウムに被曝した鉱山労働者には対照群に比べ認識障害が多く、しかも、アルミニウムに被曝した機関が長いほど異常の比率が高いということが発見された²⁰⁾。また、金属被曝した溶接工の神経病学的研究から、鉛 (Pb)、マンガン (Mn)、アルミニウムに長期に被曝した溶接工には神経障害の症状が多く現れる微候があることも明らかに成った²¹⁾。

IV アルミニウムの吸収

アルミニウムの一日の摂取量は、食物中から10~40mgと推定されている。これは食品加工機械からのcontamination、食品添加物、調理・保存器具からの溶出などが含まれ、異常に個人差が大きい。一方、空気中の埃から約10 μ g、飲料水から約0.5mgを一日に摂取すると推定されている。それでは、斯くも微量の飲料水中のアルミニウムによってなぜ、疫学的な有意差が現れたのだろうか？

その原因としてまず考えられるのは、飲料水中のアル

ミニウムが体内に吸収されやすい化学形態をしていたということである。アルミニウムの bioavailability は複雑でほとんど判明していないが、経口投与した量の約0.02%が胃腸系で吸収されて体内に入ると考えられている。このようにして体内に入ったアルミニウムは transferrin, ferritin などの鉄輸送蛋白、あるいはクエン酸などと結合して輸送される。アルミニウムの化学的性質は鉄と非常に類似しており、鉄結合物質はアルミニウムをも強く結合する。

この内、脳内に侵入するのは更に極微量であるが、最近開発された加速器量分析法 (Accelerator mass spectrometry) を用いる超高感度の分析によって、脳内に移行したアルミニウムの蓄積量は投与35日後でも減少せず、かえって漸増しているという事実が明らかに成っており²²⁾、一旦脳内に侵入したアルミニウムはなかなか排泄されにくいと考えられる。

アルミニウムは多くの物質とキレートを作りやすいため、吸収率はその化学形態と共存食物などによって大幅に変化する。実際、筆者らは、食品添加物の一種である maltol がアルミニウムと脂溶性のキレートを形成し膜透過性が高まるため、毒性が約18倍に増強されることを明らかにしている。食物中で、例えばケイ酸アルミニウムなどの不溶性の形態をとっている場合には、消化器内の他の物質と反応しにくく、排泄されやすいが、Al³⁺の形をとる飲料水中では、共存食物中の物質、あるいは原水中の有機酸などとキレート性の complex を形成し吸収されやすくなる可能性がある。

また、アルミニウムは pH の変化によって会合を行い、13量体などの多核錯体 (ハイドロキシポリマー) を形成することが知られている。最近、酸性雨の被害に伴い、土壤中に13量体 (Al₁₃O₄(OH)₂₄(H₂O)₁₂) が形成されていることが明らかとなった²³⁾が、このような多核錯体は単量体 (アルミニウムイオンモノマー) よりも植物の根や魚類に対する毒性が強いことが明らかになっている²⁴⁾。飲料水の処理に用いられている PAC (ポリ塩化アルミニウム) も同様のポリマーであり、生体に対する作用が必ずしも硫酸アルミニウムなどのモノマーと同じとは考えられない。

第2に、飲料水中にアルミニウムの作用を阻害する物質が存在する可能性がある。その候補として挙げられるのがケイ酸である。Edwardson らは最近、ケイ酸

とアルミニウムと一緒に投与するとアルミニウムが吸収されにくいことを Al^{26} を用いたトレーサー実験で明らかにしている²⁵⁾。疫学研究で用いられたアルミニウム含量が低い地域は地下水が多く、ケイ酸を多く含んでいた可能性があり、現在再検討が行われている。

V アルミニウムの作用メカニズム (図1)

アルミニウムの作用の生化学的メカニズムについては未だ不明な点が多いが、*in vitro* ではカルモジュリン、ヘキソキナーゼをはじめとする、現在知られているだけで70以上もの、多くの重要な機能蛋白質、酵素の作用を阻害すると報告されている²⁶⁾。これらの広範な毒性は、一つにはアルミニウムが生体で重要な二価イオン Ca^{2+} 、 Mg^{2+} の作用を競合的に阻害すること由来し、また PO_4^{3-} (リン酸基) と強く結合することによる、 Al^{3+} がリン酸基と強く結合することから、核内に蓄積して核酸と cross-link を行い、種々の蛋白質の発現に影響する可能性がある。更に、リン酸化、脱リン酸化を阻害し、また ATP などと結合してエネルギー代謝にも異常を起こす。NFT の主要な構成成分の一つであるタウ蛋白はリン酸化して不溶化、異常蓄積す

ると考えられるが、この脱リン酸化が *in vitro* でアルミニウムによって阻害されることも最近の研究から明らかになっている²⁷⁾。

また、最近老人斑の構成成分であるアミロイド β 蛋白自体が神経毒性を持ち、神経細胞の脱落を引き起こすことが示唆されている。しかも、アミロイドベータ蛋白単体では毒性は低く、aggregation して多量体を形成することによって毒性が発現すると考えられている。

アルミニウムは蛋白質の cross-link 剤として種々の用途に用いられているが、アミロイド β 蛋白にも作用して高分子量の aggregation を生じることを、最近筆者らは明らかにしている²⁸⁾。すなわち、アルミニウムがアミロイド β 蛋白の aggregation を起こし、それが核となって最終的にアルツハイマー病における異常蓄積物である老人斑を形成する可能性が考えられる。

VI 治療法の開発との関連

現在の所、アルツハイマー病の有効な療法は少ないが、その一つに、鉄を投与するものがある。今川らは、クエン酸鉄、ビタミン B_6 、 CoQ_{10} の長期投与によって

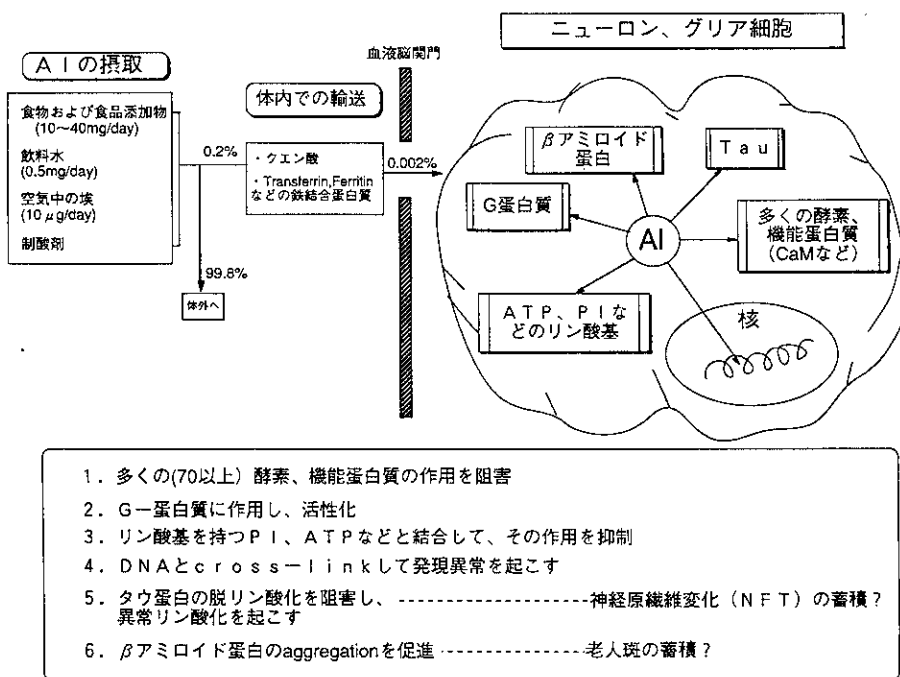


図1

家族性アルツハイマー病患者が回復したと報告している²⁹⁾。このメカニズムは未だ明らかではないが、興味深いのは、鉄とアルミニウムが化学的に類似していることであり、鉄の大量投与によって、アルミニウムの追いつきが起きている可能性もある。

アルミニウムをキレートし排出させる desferioxamine の投与が、アルツハイマー病患者の日常生活に有効であったという報告もある³⁰⁾。

VII 結 語

これまで、アルミニウムとアルツハイマー病との関連について概説してきたが、未だ反論も多い。その代表的なものとして、老人斑中にはアルミニウムの蓄積が見られなかったとする Landsberg らの報告がある³¹⁾。しかしながら、彼等の測定法は感度が低く(検出限界15ppm)、更に高感度の検出法を用いて、少なくとも NFT を持つニューロン中にはアルミニウムの蓄積が見られることが明らかになっている。また、先述したようにアルミニウムが核となって、そのまわりにアミロイドβ蛋白が沈着するとすれば、必ずしもアルミニウムが多量に存在する必要はない。

現在、筆者らは大脳皮質神経細胞の初代培養系を用いて、*in vitro* でアルミニウムの長期神経毒性を研究しており³²⁾、これまでに、NFT の構成成分であるタウ蛋白の異常蓄積、シナプス形成の減少、アミロイドβ蛋白の蓄積など、アルツハイマー病の病理像と関連する結果を得ており、アルツハイマー病の病因の一つである可能性はより強まっていると考えている。

いずれにしても、たとえアルミニウムとアルツハイマー病との関連を否認する論者でも、アルミニウムが神経毒性を持ち、脳内に入った場合に痴呆症状を生じ得ることは否定していない。従って、アルミニウムの日常摂取量はなるべく減らす必要がある。特に、疫学的に寄与が明らかな飲料水に関しては、原水中のアルミニウムはともかく、わざわざ大量のアルミ剤の注入は危険で、代替法の開発が望ましい。また、アルミ製調理器具からのアルミニウムの溶出があることは実験的に確かめられており³³⁾、内部をコーティングしていないアルミ缶からも溶け出しがある³⁴⁾。環境中のアルミニウムの bioavailability などの基礎的な研究をよりいっそう進めるべきであろう。

参 考 文 献

- 1) Corder, E.H., et al.: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in Late onset families. *Science*, **261**, 921-923 (1993).
- 2) Goate, A. et al.: Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familiar Alzheimer's disease, *Nature*, **349**, 704-706 (1991).
- 3) Nee, L.E. et al.: Dementia of the Alzheimer type: clinical and family study 22 twin pairs. *Neurology*, **37**, 359-363 (1987).
- 4) 山村研一, et al. (私信)
- 5) Spofforth, J.: Case of aluminum poisoning, *Lancet*, **i**, 1301 (1921).
- 6) Kopiloff, L. et al.: Recurrent convulsive seizures in animals produced by immunologic and chemical means, *Am. J. Psychiatry*, **98**, 881-902 (1942).
- 7) Klatzo, I., Wisniewski, H., Strecher, E.: Experimental production of neurofibrillary degeneration I. Light Microscopic observation, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **24**, 187-199, (1956).
- 8) Crapper-DR, Krishnan-SS, Dalton-AJ: Brain aluminium distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration, *Science*, **180**, 511-513 (1973).
- 9) Candy, J.M. et al.: Aluminosilicates and senile plaque formation in Alzheimer's disease., *Lancet*, **i** (8477), 354-357 (1986).
- 10) Alfey-AC, LeGendre-GR, Kaehny-WD, The dialysis encephalopathy syndrome: Possible aluminium intoxication, *New Engl. J. of Medicine*, **294**, 184-188 (1976).
- 11) Martyn-CN; Barker-DJ; Osmond-C; Harris-EC; Edwardson-JA; Lacey-RF: Geographical relation between alzheimer's disease and aluminum in drinking water. *Lancet.*, **1** (8629), 59-62 (1989).
- 12) 川原正博, 黒田洋一郎: アルツハイマー病とアルミニウム, *臨床成人病*23, 447-452(1993).
- 13) Michel, P. et al.: Study of the relationship between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *Neurobiol. Aging*, **11**, 264 (1990).
- 14) Neri. L.C., Hewitt, D.: Aluminium, : Alzheimer's disease, and drinking water., *Lancet*, **338**, 390 (1991)
- 15) Neri. L.C. et al.: Aluminium in drinking water and risk factor for diagnoses of presenile Alzheimer's type dementia., *Neurobiol. Aging*, **13**, sup1, S115

- (1992).
- 16) Forbes, W.F., Hayward, M.A., Agwani, N.: Dementia, aluminium, and fluoride., *Lancet*, **338**, 390 (1991)
 - 17) Frecker, M.F.: Dementia in Newfoundland: Identification of a geographical isolate?, *J. Epidemiol. Community Health*, **45**, 307-311 (1991).
 - 18) Jacqmin, H. et al.: Study of exposure to aluminum in drinking water and cognitive impairment, *Neuro. Aging*, **13**, suppl, S117 (1992).
 - 19) Wettstein-A; Aepli-J; Gautschi-K; Peters-M: Failure to find a relationship between mnemonic skills of octogenarians and aluminum in drinking water. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **63**, 97-103 (1991).
 - 20) Rifat-SL; Eastwood-MR; McLachlan-DR; Corey-PN: Effect of exposure of miners to aluminium powder., *Lancet*, **336**, 1162-1165 (1990).
 - 21) Sjogren, B., Gustavsson, P., Hogstedt, C.: Neuropsychiatric symptoms among welders exposed to neurotoxic metals., *Br. J. Indust. Med.*, **17**, 704-707 (1991)
 - 22) Kobayashi-K, Yumoto-S, Nagai-H, Hosoyama-Y, Imamura-M, Masuzawa-S, Koizumi-Y, Yamashita-H: ²⁶Al tracer experiment by accelerator mass spectrometry and its application to the studies for amyotrophic lateral sclerosis and Alzheimer's disease. I., *Proc. Japan Acad. Ser. B*, **66**, 189-192 (1990).
 - 23) Hunter, D, Ross, DS: Evidence for a phytotoxic hydroxy-aluminium polymer in organic soil horizons., *Science*, **251**, 1056-1058 (1991).
 - 24) Parker, D.R. et al.: On the phytotoxicity of polynuclear hydroxy-aluminum complexes., *Soil Sci. Soc. Am. J.*, **53**, 789-796 (1989).
 - 25) Edwardson, J.A., et al.: Effect of silicon on gastrointestinal absorption of aluminium, *Lancet*, **342**, 211-212 (1993).
 - 26) McLachlan, DR, et al.: Would decreased aluminum ingestion reduce the incidence of Alzheimer's disease?, *Can Med. Assoc. J.*, **145**, 793-804 (1991).
 - 27) Yamamoto-H, Saitoh-Y, Yasugawa-S, Miyamoto-E,: dephosphorylation of tau factor by protein phosphatase 2A in synaptosomal cytosol fractions, and inhibition by aluminum, *J. Neurochem.*, **55**, 683-690 (1990).
 - 28) Kawahara, M., et al.: Aluminum promotes aggregation of amyloid β protein *in vitro*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* (in press).
 - 29) Imagawa M et al.: Coenzyme Q₁₀, iron, and vitamin B₆ in genetically-confirmed Alzheimer's disease. *Lancet* **340**, 671 (1992).
 - 30) Crapper-McLachlan-DR, Dalton-AJ, Kruch-TPA, Bell-MY, Smith-WL, Kalow-W, Andrews-DF: Intramuscular desferrioxamin in patients with Alzheimer's disease, *Lancet*, **337**, 1304-1308 (1991).
 - 31) Landsberg-JP, McDonald-B, Watt-F: Absence of aluminium in neuritic plaque cores in Alzheimer's disease, *Nature*, **360**: 65-69, (1992).
 - 32) Kawahara M et al.: Functional and morphological changes in cultured neurons of rat cerebral cortex induced by long-term application of aluminum, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **189**, 1317-1322 (1992).
 - 33) Tennakone, K., Wickramanayake, S,: Aluminium leaching from cooking utensils, *Nature*, **325**, 202 (1987).
 - 34) Duggan, J.M. et al.: Aluminium beverage cans as a dietary source of aluminium, *Med. J. Australia*, **156**, 604-605 (1992).