

ある条件を満たす超音波が脳に作用して治療効果を発揮する——。アルツハイマー病を循環器疾患の一つと捉え、東北大が超音波治療に取り組んでいる。軽度の認知症患者向けに治療を既にスタートさせ、目下40人を対象とした第2部の段階だ。その開発秘話である。

九月上旬、関東に上陸した台風15号は、千葉県に甚大な被害をもたらした。大規模な停電、断水、通信障害が発生し、被災地の人々の生活基盤が奪われた。

その主因となったのはもちろん強風だが、傷口を広げた一因と見られるのが、インフラの老朽化である。千葉には施工されてから四十年、五十年と経過したイ

ンフラが多い。長期使用により耐久性が低下しているところを強風に襲われれば、当然ダメージは大きくなる。アルツハイマー病も同じかもしれない。加齢に伴ってじわじわと弱まり、不調を来した「脳のインフラ」が症状の根本的な原因だとすれば、脳のインフラを「復旧」させることでアルツハイマー病を治療できるのではないか。

に挑むのが、東北大学の川宏明教授である。「私はアルツハイマー病を循環器疾患の一つとして見ています」つまり、高血圧や心筋梗塞、脳梗塞などと同類というわけだ。教授の専門は循環器内科。心臓に関わる病気がちだが、「頭の天辺から足の爪先まで血管が張り巡らされています。全身が循環器なんです

」循環器内科を選んだ理由は、一九七八年から七九年に福岡市で発生した大渇水だという。三百日近い給水制限の影響で市民生活は疲弊した。当時、九州大学医学部の学生だった下川教授はインフラの重要性を痛感し、人体のインフラである血管に関わる病を専門とする循環器内科の道へ進んだというわけだ。細胞に酸素と栄養を届け、

# 「認知症」との闘い

短期集中連載

第4回

科学ジャーナリスト

緑慎也

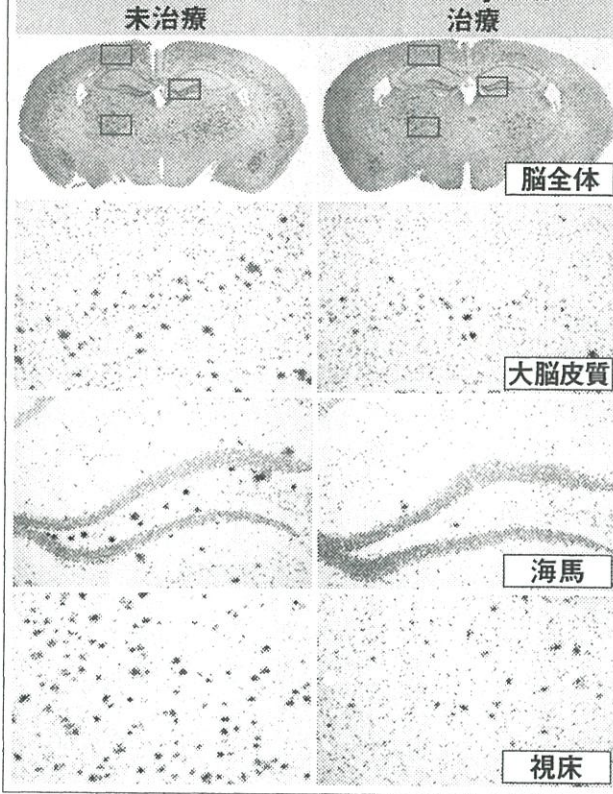
## 臨床試験が進むアルツハイマーの

## 「超音波治療」

▼薬剤治療の盲点をついた「エコー」の飛び道具  
▼神のみぞ知る「周波数とパルス波」



超音波治療によるアミロイドβ減少



老廃物を回収しながら全身に血液を循環させる血管は、たしかに生命活動を支えるインフラである。特に脳血管性認知症は、脳の血管が詰まったり、出血したりして起こるが、

「私たちが開発した治療法は、脳血管性認知症だけでなく、アルツハイマー病にも効果があると考えられます。既に、軽度の認知症患者を対象に治療を進めています」

効果が見込まれ、現在四十人を対象に進行中の第二部の段階にある治療(臨床

試験)については後で述べることにして、まずこの治療法を説明しよう。前回の写真をご覧いただきたい。患者がヘッドフォンで、ノートパソコンに入れた曲を聴きながら寝ているだけじゃないかと思われるかもしれないが、そうではない。よく見ると、ヘッドフォンの耳当てのような部分が耳の少し上のあたりで頭に密着しているのがわかるはずだ。

「頭の側頭骨に超音波を左右交互に照射します。周波数は一・八七五ヘルツで、三十二波のパルス波、出力は

〇・二五ワット/平方センチメートルです。連続波ではなく、音波の一つの塊(一パルス)当たり三十二個の波をパツ、パツ、パツと照射します」

何とも大仰な条件設定と思われるかもしれないが、何のことはない。

「照射条件は異なりますが、診断に使われる腹部エコーや胸部エコーなどの超音波と同程度の低出力の超音波なので極めて安全です」

なぜ三十二波なのか。

「それは、神のみぞ知るです。十六波、六十四波などいろいろ試しましたが、最も効果があったのが三十二波でした。通常の超音波は連続波ですが、この低出力パルス波の照射条件を見つけた基礎研究に約二年かかりました」

ある特殊な条件の超音波が脳に作用して認知症に治療効果を発揮する――。にわかには信じがたい話だが、下川教授は自然界にも同様の例があると指摘する。

「森林浴をしたり、川のせ

せらぎ、鳥の鳴き声などを聴いたりすると、気分が良くなりますよね。それは高い周波数の音に癒やしの効果があるからだと考えられます。人間は二〇ヘルツの周波数より高い音は聞こえません。脳はちゃんと反応することが研究で確かめられています」

脳血流が改善

あらためて考えてみれば、普通の音や光も、それぞれ耳と目を通じて体内に入っただ後は、化学的な信号に変換されて脳に伝わる。超音波が体に何らかの作用を及ぼしたとしても不思議ではない。物理的な刺激に反応する仕組みをわれわれの体は持っているのだ。

さて、血管は、内側から外側へ、内膜、中膜、外膜の三層構造でできている。内膜のうち血液に接する部位に並んでいるのが血管内皮細胞だ。超音波はそこに作用するという。

「血管内皮細胞の細胞膜に、フラスコのように凹んだカベオラと呼ばれる構造があります。超音波はこの部分を振動させるのです。すると、カベオラにある特殊なタンパク質の複合体が音波を感知し、化学的なシグナルに変えて、いくつかの分子を経て核まで伝えるので

す。その結果、一酸化窒素合成酵素や血管内皮増殖因子などが発現するのです」

一酸化窒素は血管を拡張し、血管内皮増殖因子は血管新生、つまり血管を作る働きを持つ。要するに、超音波の作用が巡り巡って、血管を太くして血液の流れをスムーズにしたり、増やしたりするということです。

「認知症の予防に運動がいいとか、知人と談笑するのがいかなどと言われますよね。結局のところ、こうした予防法は脳の血流を増やしていると考えられます。」



私の治療法は、もっと効率よく血流を増やす方法だと思えます」

マウスを使った実験で、脳血管性認知症状のモデルマウスを作り、脳に超音波を照射したところ、一酸化窒素合成酵素の発現が増え、脳血流が改善したという。認知機能低下の抑制も確認された。

遺伝子操作により、発症の原因と目されるアミロイドβが脳に溜まるアルツハイマー病のモデルマウスも用いてパルス波超音波を照射したところ、やはり一酸化窒素合成酵素の発現が増えたという。

す切断酵素の働きを抑制すること、結果としてマウスの脳に蓄積していたアミロイドβを減少させ、認知機能の低下も抑制されることを確認しました」

マウス実験の段階だが、超音波の照射により脳内のアミロイドβの減少が確認され、アルツハイマー病治療の可能性が開けてきたと思われる。

「アミロイドβが脳に何か悪影響を及ぼしているのは間違いないとしても、それは氷山の一角だと思います。アミロイドβを減少させる薬の開発治療が軒並み失敗しているように、アミロイドβだけを減少させれば症状がよくなるわけではありません。私は、認知症の本当の原因は脳の微小血管障害であり、その結果としてアミロイドβが溜まっていくのだと考えています」

タウを減らす、あるいは脳の免疫細胞であるミクログリアの働きを正常化するといった作用を持つ薬の開発について、この連載ですで紹介してきた。下川教授のように薬の代わりに超音波を使い、アミロイドβ、タウ、ミクログリアなどのタンパク質ではなく、血管

## 外来での治療も可能に

に注目する治療戦略は世界的にも珍しい。

「脳には血液脳関門があります。血中を流れる有害物質から脳を守るための有効な仕組みですが、薬が効きにくい。その点、私の超音波治療装置は、直接脳に照射できることが大きな特徴です」

（手術をしたりできま

すが、重症になるとステントやバイパスも使用できなくなりました。二〇〇一年に、血管内皮細胞に低出力の衝撃波を照射すると一酸化窒素の産生が亢進するというイタリアの研究グループの研究発表を聞いたことを契機に、低出力体外衝撃波による血管新生療法を着想したのでです」

衝撃波といえば、雷、火山噴火、ジェット機など、物体が音速を超えたとき、瞬間的に発される波である。現在では腎結石などに体外

から照射して破碎する治療目的に使われる。下川教授がスイスのメーカーとともに開発した心臓病専用の装置による低出力体外衝撃波療法は、日本では二〇一〇年に先進医療として承認された。現在までに世界二十五カ国で一万人以上の狭心症患者に使われ、安全性と有効性が確かめられている。これが下川教授の成功体験である。

しかし、衝撃波治療には難点もあった。

「衝撃波は、空気に触れると肺胞が破裂するという難点を持っています。肺を避けて照射しないと、低レベルとはいえ衝撃波が肺の空気に触れ、軽度の肺出血を起こしてしまう可能性があります。このような危険性に加え、衝撃波の場合には心拍数に合わせて照射しなければならぬので、一回当たりの治療時間が約三時間かかります。一方、超音波は肺に当たっても問題ありませんし、連続して照射

できるので、治療時間も一時間で済みます」

そこで衝撃波治療と同じ効果をもたらす超音波の照射条件を研究して、見つけ出したのが前出の一・八七五ヘルツ、三十二波、〇・二五ワット／センチのパルス状の超音波である。二〇一四年に重症狭心症を対象にした治療が東北大学病院など全国十カ所の病院でスタート。

同年、下川教授は、心臓と同じように脳内に血管内皮細胞の一酸化窒素や血管内皮増殖因子を増やせば、アルツハイマー病の治療になるのではないかと思いつき、研究を開始した。

「マウスの脳で見つけた超音波の条件がそのまま人の脳に当てはまるわけではありません。マウスと人では頭蓋骨の形が違いますから解剖学教室から人の頭蓋骨を借りてきて、頭蓋骨のどこにどういう強さの音波が届くのか音場実験を繰り返して、最適な条件を見出ししました。その成果を踏まえて、日本の機器メーカー二社の

協力を得て、認知症専用の超音波治療装置を開発したのです」

治療装置は将来的に百万円〜二百万円で製作できると見込む。

「大病院でなくても導入できると思います。治療費もそれほど高くはならないでしょう。会社帰りに一時間、開業医の先生のところまで治療を受けて帰る。そんな近未来が来るのが夢ですね」

変な話だが、この治療法、健常者が受ければ、記憶力をアップさせたり、頭の回転を速くさせたりできないのだろうか？

「適切な超音波を照射することで、病的な組織は血管を新生し、血流を増やします。しかし、繰り返し確認しています。正常な組織が過剰に活性化することはない。それも副作用が起きにくい理由だと考えています。本当に人体はよくできています。謙虚な気持ちになります。私たちは、患者さんご自身が治療するお手

伝いをしていただけなんです」

東北大学病院加齢・老年病科科長の荒井啓行教授は、日本におけるアルツハイマー病研究の第一人者でもある。

## 治療に応募者が殺到

「昨年七月から五例の患者さんを対象に安全性を確認する第一部の治療（オープンラベル試験）を行いました。無事に効果安全評価委員会から安全であるとの評価をいただき、現在、第二部（プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験）に移っています。第一部は一クール（月・水・金）のみ、第二部は六クール（三カ月おきに合計一年半）の治療内容ですが、第一部の五名中四名の患者さんには第二部と同じ治療を続けています。

というのは、ご本人やご家族が効果が出ていると仰つて治療の継続を希望されているからです（治療計画では承認済み）」

第一部の良好な結果に周

る。その荒井教授と共同で、軽度アルツハイマー型認知症・軽度認知障害（MCI）の患者を対象とする医師主導治療の第二部が進行中だ。

囲の期待はいや増すばかり。応募者が殺到しているという。四十人を対象とし、実際に超音波治療を行う二十人と、超音波を照射しないプラセボ治療を行う二十人に分けて安全性と有効性を検証する。

「MMSEという三十点満点の認知機能テストで十点が、われわれの治療の対象は二十点以上二十六点未満の方です。第二部に参加していただく患者さんをスクリーニングしながら進めているところですが、最初に連絡をいただいたときには治療の条件に合っていない、いざこちらの病院に来ていただくテストをすると症状が進んでしまっているた

めに治療に入れない方が多くいらつしやいます。応募いただいたいても実際に治療に入るのは三分の一程度です。治療を開始してから認知症の患者さんのお付き合いが始まりましたが、非常に進行の早い方もいて、何とかしなければならぬという思いを持っていました」

と、下川教授は認知症の不可逆的な進み具合に焦りを募らせる。

第二部が順調に終わり、有効性・安全性が確認されれば、そのまま国に保険適用の申請をするか、結果次第では引き続き数百人規模の全国的な治療が行われる。

この、薬とは違う画期的な治療のアプローチを行っているのは、下川教授の研究グループだけである。治療に参加したい方は早めに応募の問い合わせをしてみてはいいかがか。

アルツハイマー病を握め手から攻撃する新星。その活躍やいかに。