

【総 説】

脳老化の比較病理学 – ヒト以外の動物にアルツハイマー病はあるのか

中山 裕之、チェンバーズ ジェームズ、内田 和幸
東京大学 大学院 農学生命科学研究科 獣医病理学研究室

要約

アルツハイマー病患者の脳に観察される組織病変として、 β アミロイド沈着（老人斑と脳血管壁アミロイド沈着）と神経原線維変化がある。これらの変化は老化に伴って進行し、とくに進行が著しい場合に老齢期にアルツハイマー病を発症する。ヒト以外の動物の場合、寿命が短いマウスやラットなどのげっ歯類ではこのような病変は観察されず、イヌやサル類など中寿命の動物では加齢に伴って β アミロイド沈着は起こるが神経原線維変化は生じない。私たちはこの現象は脳老化速度と個体老化速度の相違によって起こると考えていたが、最近、老齢のネコ科動物には神経原線維変化が生じることを見出した。 β アミロイドのアミノ酸配列の相違が神経原線維変化の有無を規定しているのではないかと考え研究を進めている。

キーワード：Alzheimer's disease, Beta amyloid, Brain aging, Neurofibrillary tangles, Nonhuman animals

1. はじめに

病気は動物種、品種、性、年齢など生体内に内在する要因（内因）と生体外からの物理的、化学的、生物学的刺激（外因）とが複雑に関連しあって生じる。進化の極みにある人類は、感染体との争いに一応勝利し、個体寿命の延長を実現した。しかしながら、自らの体を構成している核酸・タンパク質分子の老化までは制御できてはいない。その結果、核酸、タンパク質の老化（分子構造の異常）がそれぞれ腫瘍、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病など）として顕在化してきたと考えられる。このように病気は生命体とともに存在し、生命体の進化とともに変化してきたと考えられる。

私たちの研究室では、「動物にアルツハイマー病はあるのか」という疑問に答えるため、ヒトのアルツハイマー病患者における特徴的な脳病変、すなわち老人斑（SP）、脳血管アミロイド沈着（CAA）および神経原線維変化（NFT）がヒト以外の動物にも存在するのかについて検索を続けてきた。その結果、イヌやマカカ属のサル類のように寿命が20から30年の動物種ではSPとCAA、すなわち β アミロイド（A β ）の沈着のみが認められた

のに対し、マウスやラットのように寿命が2、3年の動物種ではこれらの変化はまったく認められなかった。アルツハイマー病発病の分子機構として「アミロイド仮説」が提唱されている。脳内の β アミロイドの増加がリン酸化tau（NFTの構成成分）の神経細胞内沈着を亢進し、その結果神経細胞が脱落し、認知症を引き起こすという説である。これにもとづいて考察すると、イヌやサルでは寿命が足りないためNFTが形成されない、マウスやラットはさらに寿命が短いのでSPやCAAも形成されない、ということが推察された。すなわち「ヒト以外の動物にアルツハイマー病はない」ことになる。

私たちは「生物の進化にともなう病気の変遷」、すなわち「病気の進化学」という新しい研究分野の創成を目指している。なかでも、加齢にともなう神経変性疾患についてとくに力を注いでいる。本総説では、様々な動物種の脳に発生するAD関連病変を解説し、そこから導かれる脳老化の進化について論じてみたい。

2. ヒトの脳老化とアルツハイマー病

代表的な老齢性脳疾患であるアルツハイマー病（AD）の患者は、現在世界中で3000万人に上り、今後40年で4倍に増加すると予想されている [1]。ADによる進行性認知障害は、患者本人の精神的苦痛に加え介護者の負担も大きく、その治療法の確立は高齢化社会における極めて重要な解決課題である。

病理学的には、AD患者の脳は著しく萎縮し、SPおよびNFTと呼ばれる二つの代表的な組織学的病変によって特徴づけられる（図1および2） [1]。SPやNFT

連絡先：〒113-8657

東京都文京区弥生 1-1-1

TEL：03-5841-5400

FAX：03-5841-8185

E-mail：anakaya@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

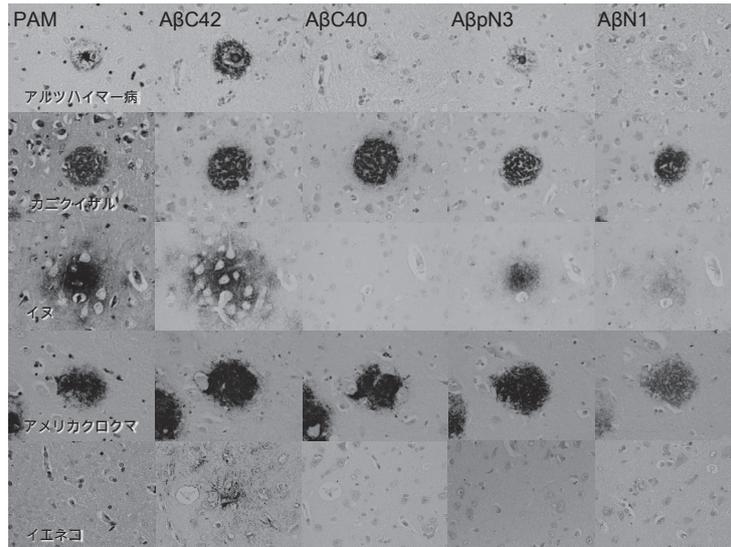


図1：動物の老人斑
 上段から、ヒト（アルツハイマー病患者）、カニクイザル、イヌ、アメリカカクロクマ、イエネコ。左から、過ヨウ素酸メセナミン銀（PAM）染色、抗 A β C42、A β C40、A β pN3、A β N1 抗体を用いた免疫染色。

はおもに大脳皮質や海馬に形成され、これらの病変の程度と認知機能低下などの臨床症状にもとづいて AD の診断がなされる。SP は、A β が凝集沈着した嗜銀性の構造物であり、加齢性が増加する。SP は形態学的に「び漫斑 Diffuse plaque」と「成熟斑 Mature plaque」に分類される。び漫斑は比較的初期の SP と考えられ、境界不明瞭な斑状を呈する。これに対して、成熟斑は A β が凝集して形成された明瞭なアミロイド・コアの周囲に膨化、変性した軸索とグリア細胞反応がみられるものを言う。このような老人斑を「定型斑 Classical/Typical plaque」とも呼ぶ。成熟斑のうち明瞭なアミロイド・コアを有さず、少量の A β 沈着と変性腫大した神経突起が集合した老人斑を「Neuritic plaque」あるいは原始斑「Primitive plaque」と呼ぶこともある。一方、NFT は異常にリン酸化された tau タンパクの凝集物で、嗜銀性糸くず様の

構造物として神経細胞内に観察される。AD にみられる典型的な NFT は、超微形態学的には幅 10 ~ 20nm で約 80nm ごとにくびれを有するらせん構造を呈することから Paired helical filaments (PHF) と呼ばれている。

AD では、A β と tau という 2 つのタンパク質が蓄積することにより神経細胞が傷害され、認知症を発症すると考えられているが、これらの分子どうしの関連は依然として不明である。現在、支持されている「アミロイド仮説」によると、A β の蓄積が先に起こり、それが GSK-3 β などのリン酸化酵素を介して tau を過剰にリン酸化し、NFT が形成されると考えられている [1]。

AD は、原因遺伝子が特定されている「遺伝性 Familial AD (fAD)」と、明らかな原因遺伝子がない「孤発性 Sporadic AD (sAD)」の二つの病型に分けられる。fAD では、A β 前駆タンパク (APP)、あるいはその切断酵素 (プリセネリン) に遺伝子変異が認められ、sAD よりも若い年齢で発症する。AD 研究に用いられている遺伝子改変マウスは、APP やプリセネリンの遺伝子に変異を導入して作製される。したがって、マウスを用いた AD 研究の多くは fAD の病態を模したものである。しかし、AD 患者の大部分 (99% 以上) はこれらの遺伝子に変異が認められない sAD であり、「加齢」以外の危険因子は依然不明である。

上述した脳の変化は健常 (非 AD) 老人の脳においてもしばしば認められる [2]。実際、健常人でもすでに 30 代、40 代から脳に A β が沈着しているという。A β の沈着量は数十年の時間をかけて増加し、tau のリン酸化、神経細胞の脱落が進行し、アルツハイマー病の発症へと至る。加齢こそがアルツハイマー病の最大のリスクファクターなのである。

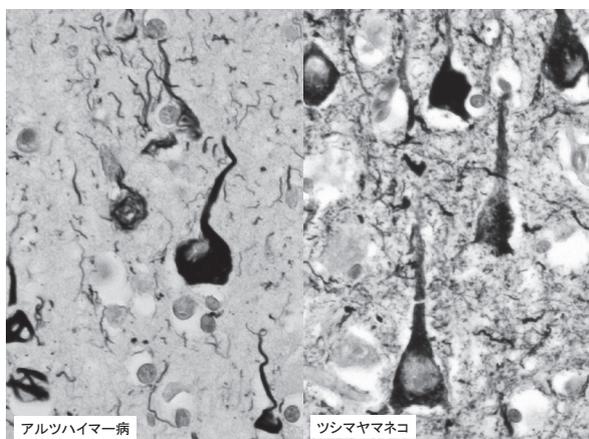


図2：神経原線維変化 (NFT)
 神経細胞体内の黒色線維状物質。左：ヒト（アルツハイマー病患者）、右：老齡ツシマヤマネコ。ガリヤス染色。

3. 動物の脳老化

老齢動物の脳にも様々な加齢性の変化が観察されるが、その中にはヒトのADと同質の病変もある。これまで、サル類、イヌ、コヨーテ、クズリ、アシカ、ネコ科動物、クマ科動物、ウマ、ラクダ、デグーおよびキツツキの一種アカゲラの脳に加齢性のAβ沈着が確認されている(図2)。とくにサル類とイヌはAβ沈着脳病変について最もよく研究されている動物種である。Aβのアミノ酸配列は、マウスやラットを除く多くの哺乳類で保存されている[3](表1)。また、ヒト以外の動物でNFTに関する報告は少なく、これまでAD研究の多くは遺伝子改変マウスを用いて行われてきた。ヒトと全く同じ病態を自然発生の動物がいないことが、ADの原因探求や治療法開発を困難にしている大きな理由の一つと考えられていた。

2012年に私たちの研究室では、天然記念物ツシマヤマネコの老齢個体の脳にヒトのNFTと同質の病変を見出した(図2)[4]。また、最近、私たちは老齢イエネコの脳にも同様のNFTを確認している。

この章では、これまで報告された老齢動物の脳病変について分類グループごとに述べてみたい。

(1) サル目 Primates

類人猿、旧世界ザル、新世界ザル、原猿類の4グループの老齢サルの脳でAβ沈着の報告がある。

a) 類人猿(ヒト上科 Hominoidea)

類人猿はヒトに最も近縁で、大型類人猿(チンパンジー *Pan troglodytes*、ゴリラ *Gorilla* spp.、オランウータン *Pongo* spp. など)と小型類人猿(テナガザル類 Hylobatidae)に分類される。これまで、チンパンジー、ゴリラ、オランウータンで老齢個体の脳にSPが観察さ

れている[5-7]。主としてび漫斑がみとめられ、成熟斑はほとんどみられない。41歳のチンパンジーの脳では電子顕微鏡下でPHF構造を示すNFTが報告されている。しかし、この症例は大型の虚血性梗塞巣を併発しており、それがNFTの形成に関与した可能性が示唆されている。この個体以外の高齢チンパンジーの脳ではNFTは認められなかった。

b) 旧世界ザル(オナガザル上科 Cercopithecoidea)

旧世界ザルに分類されるアカゲザル (*Macaca mulatta*)、カニクイザル (*Macaca fascicularis*)、ミドリザル(サバンナモンキー) (*Chlorocebus sabaues*)、ヒビ (*Papio* spp.) では他の動物種に比べて成熟斑の割合が高いとされている。カニクイザルやアカゲザルのSPの分布はヒトと同様であり、また実験動物として確立されていることから、SP形成のモデル動物として研究に用いられている[8,9]。高齢のカニクイザルで大脳皮質に高リン酸化tauの沈着とガリヤス染色(Gallyas-Braak法)陽性のNFTが観察されるが、いずれも軽度であり、神経細胞の脱落は認められていない[10]。

26歳以上のヒビの90%で、高リン酸化tau陽性の線維状構造物が大脳の神経細胞、星状膠細胞、稀突起膠細胞の細胞質に観察されている。これらの高リン酸化tau陽性細胞は、おもに海馬歯状回に分布し、AD患者におけるNFTの分布とは異なっていた。Schultsらは、50例の老齢ヒビの脳を検索し、嗜銀性NFTは推定30歳の1例のみに観察され、超微形態学的にSingle filament(単線維状)を呈していることを報告した[11]。また、高リン酸化tauの沈着があっても、Aβの沈着がない個体も多く、ヒビにおけるtauとAβの関連については依然不明である。

c) 新世界ザル(広鼻下目 Platyrrhini)

表1 動物のAβのアミノ酸配列

動物種	寿命(およそ)	Aβのアミノ酸配列
ヒト	80年	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA
サル	30年	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA
イヌ	15年	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA
ネコ	15年	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA
ホッキョクグマ	40年	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA
ウサギ	10年	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA
デグー	10年	DAEFRHDSGYEVRRHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA
マウス・ラット	2年	DAEFGHDSGFVRRHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA
ニワトリ	10年	DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA

ヒト、サル、イヌ、ホッキョクグマ、ウサギ、ニワトリの配列は同一である(ヒト型)。ヒト型と比較すると、イエネコとデグーはそれぞれ別の1アミノ酸残基、マウスとラットは3アミノ酸残基異なっている。

新世界ザルでは、コモンリスザル (*Saimiri sciureus*)、コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*)、タマリ (*Saguinus spp.*) で加齢性の A β 沈着が報告されている [12-14]。新世界ザルは旧世界ザルに比べて小型で、寿命は短く、A β も早期に沈着する (アカゲザルでは 20 歳代からであるのに対し、リスザルでは 10 歳代前半から) ことから、とくにリスザルを用いた脳老化研究が多くなされている。リスザルは成熟斑をほとんど形成しないが、脳血管壁への A β 沈着である脳血管アミロイドアンギオパチー (CAA) が顕著に認められ、CAA のモデル動物として注目されている。CAA は、AD 患者の 90% に生じるだけでなく、AD と並ぶ主要な認知症である脳血管型認知症の発病因子の一つでもある。

d) 原猿類 (曲鼻亜目 Strepsirrhini)

最小の霊長類であるネズミクツネザル (*Microcebus murinus*) の脳で A β の沈着が報告されている [15]。個体によっては 5 歳齢以下でもびまん性や CAA を形成する。したがって、ネズミクツネザルは、最も小型で、かつ早期に AD 関連病変を形成する動物種といえる。

e) ツパイ類

ツパイ (*Tupaia spp.*) は、以前は原始的な霊長目 (現在のサル目) に分類されていたが、現在は独立したツパイ目 Scandentia に属している。ツパイの A β アミノ酸配列はヒトのそれと相同であるが、老齢個体 (7 から 8 歳齢) の脳に A β 沈着は観察されない [16]。

(2) ネコ目 (食肉目) Carnivora

a) イヌ科 Canidae

イヌ (*Canis lupus familiaris*) は人間と生活環境を共有していることから、行動の異常を発見することが比較的容易である。また、伴侶動物医療の高度化に伴って寿命が延びたこともあり、イヌを用いた加齢性脳変化に関する研究が盛んに行われている。8 歳齢頃から脳に A β が沈着しはじめ、15 歳齢では約半数に SP が観察される。イヌの脳に形成される SP の大部分はびまん性である。一方、ヒトの定型斑や Neuritic plaque に類似した形態を示す SP は高齢個体で稀に観察されるが、周囲に多数の毛細血管 CAA が認められるので、真の成熟斑ではなく血管周囲性の老人斑様病変である可能性がある。イヌの SP は、ヒトと同様、大脳前頭葉に始まり、次第に頭頂葉や側頭葉に広がっていく。また、15 歳齢を越えるイヌでは A β の N 末端側が切断された A β pN3 の沈着が有意に多くなる [17]。

老齢犬では高率に CAA が観察され 15 歳以上ではほぼ 100% に認められる。A β は主に髄膜の小動脈壁および大脳皮質深部の毛細血管壁に沈着する。A β が沈着した血管は脆弱となり、微小出血を生じる [18]。毛細血管の CAA は、大脳皮質の深部や白質にも形成される傾向があり、同部のミエリン消失との関連性も指摘されている [20]。

老齢犬では認知機能の低下と考えられる行動異常がときどき認められ、その程度が A β 沈着の程度と関連するという研究結果が報告されている。その一方で、認知機

能の低下は A β 沈着巣である SP の数ではなく、アポトーシス細胞数 (TUNEL 法陽性細胞数) と相関しているという報告もある [19]。さらに、NFT が観察されないなど、老齢犬の脳病態はヒト AD のそれとは大きく異なっている。むしろ、イヌでは CAA 等の脳血管病変やこれに伴う白質のミエリン減少が、行動異常により深く関与している可能性がある [20]。

イヌ以外の種では、10 歳以上のコヨーテ (*Canis latrans*) に SP と CAA が報告されている [21]。

b) ネコ科 Felidae

老齢のイエネコ (*Felis silvestris catus*) とツシマヤマネコ (*Prionailurus bengalensis euptilurus*) およびチーター (*Acinonyx jubatus*) の脳に A β 沈着が確認されている [4,22,23]。これらの動物では大脳実質に A β が微細顆粒状、びまん性に沈着し、嗜銀性の SP はほとんど形成されない。イエネコとツシマヤマネコの A β は、N 末端側 7 番目のアミノ酸残基がヒトを含む他の多くの哺乳類と異なっており、これが凝集性が弱いことの原因である可能性がある (表 1)。興味深いことに、これらの動物では高リン酸化 tau 陽性、ガリヤス染色陽性の NFT も高率に形成される。NFT の形成は嗅内野にはじまり、海馬や大脳皮質に広がっていく。海馬に NFT が形成された個体では、海馬錐体細胞が有意に減少する。電子顕微鏡観察では、これらの NFT は PHF に特徴的なくびれ構造を示すものが少なく、多くは Straight filament の形態を示すことから、ネコ科動物の NFT は Pretangle の状態にあるものと推察される。

c) クマ科 Ursidae

20 歳以上のホッキョクグマ (*Ursus maritimus*) およびアメリカクロクマ (*Ursus americanus americanus*) の脳に多数の SP が観察されている [24,25]。また、SP の構成成分として A β pN3 が沈着する [17,26]。Cork らは、嗅内野および海馬に NFT が観察された 30 歳のヒグマ (*Ursus arctos*) の 1 症例を報告しており、NFT の分布は初期のアルツハイマー病のそれに類似していた [27]。

d) アシカ科 Otariidae

30 歳のカリフォルニアアシカ (*Zalophus californianus*) の脳に多数の SP および脳血管アミロイド沈着が確認されている [28]。SP はとくに前頭葉に多く、しばしば SP の中心に A β pN3 が沈着していた。高リン酸化 tau の蓄積はみられなかった。

e) イタチ科 Mustelidae

老齢クズリ (*Gulo gulo*) の脳で A β 陽性の SP と AT8 陽性の NFT が観察されている。この個体は重度の脳出血を伴っていた [29]。

(3) 鯨偶蹄目 Cetartiodactyla

a) ラクダ科 Camelidae

20 歳以上のフタコブラクダ (*Camelus bactrianus*) の脳に SP や CAA が報告されている。この個体では高リン酸化 tau の沈着はみられなかった [30]。

20 歳のグアナコ (*Lama guanicoe*) の脳において AT8 陽性ニューロンが少数観察されている [31]。

b) ウシ科 Bovidae

老齢のヤギ (*Capra hircus*) とヒツジ (*Ovis aries*) の脳において神経細胞内の AT8 陽性凝集物の報告がある [32]。これらの凝集物は嗅内野や海馬で観察され、AD の初期像に類似していた。また、Nelson らはヒツジの大脳皮質に嗜銀性プラークと NFT を報告している [33]。

24 歳齢の 2 頭のアメリカバイソン (*Bison bison*) の脳に AT8 および AT100 陽性でガリヤス染色で染まる NFT が報告されている [34]。

c) シカ科 Cervidae

15 歳のトナカイ (*Rangifer tarandus*) の脳において AT8 陽性ニューロンが少数観察されている [31]。

(4) ウサギ目

高コレステロール食を給餌したウサギの脳で Aβ の沈着が観察されている。加えて血管壁には Aβ pN3 が沈着することも報告されている [35]。

(5) ネズミ目

a) ネズミ科 Muridae

これまでに様々なアルツハイマー病モデル・トランスジェニックマウスが作出されているが、野生型のマウス (*Mus musculus*) やラット (*Rattus norvegicus*) では脳における Aβ や高リン酸化 tau の沈着はない。また、マウスやラットの Aβ アミノ酸配列はヒトのそれと 3 アミノ酸異なっている [3]。

b) デグー科 Octodontidae

デグー (*Octodon degu*) では 5 歳齢頃から Aβ と高リン酸化 tau の沈着が観察され、それにもなって後シナプスの機能異常が生じることが報告されている [36]。神経細胞の脱落はみられないが、イエネコやツシマヤマネコなどネコ亜科の動物と同様、高率に NFT を形成す

る希有な動物種である [37,38]。

(5) 鳥類

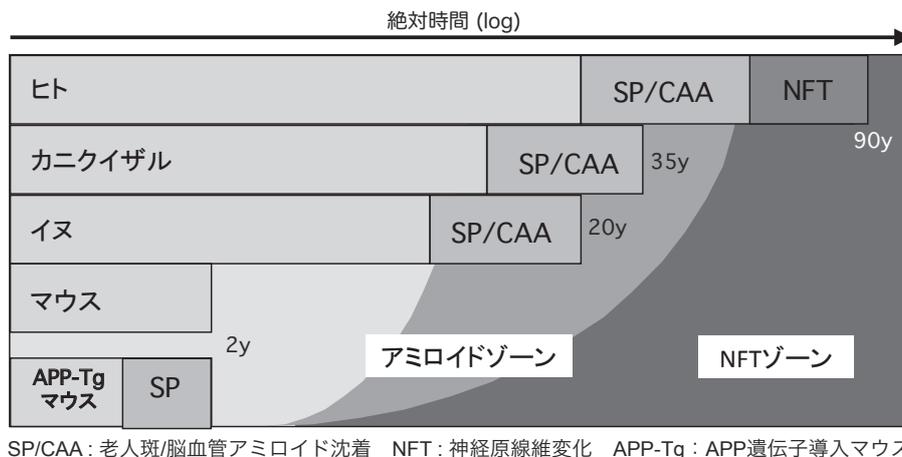
a) キツツキ

脳血管壁に Aβ が沈着した 16 歳齢以上のアカゲラ (*Dendrocopos major*) の 1 例が報告されている。Aβ 弱陽性の SP 様構造も観察されたが、NFT はみとめられなかった [39]。

4. 脳老化の進化

多症例の検索が実施されているイヌの場合、SP (とくにび漫斑) と CAA については、Aβ 沈着の表現系が異なったものと考えている。前述したように、イヌのび漫斑は CAA よりも早期の 8 歳頃には出現し、しかも大脳皮質の広範囲に観察される。これに対し CAA やこれに関連する成熟斑様変化は、より高齢な犬の大脳皮質深部や白質の特定領域に局在する傾向がある。また、SP を構成する Aβ の C 末端構造 [20] や Aβ 以外の構成成分 [40] にも明らかな相違が認められる。したがって、び漫斑は Aβ 沈着の初期像を反映した可逆的変化と推測されるのに対し、CAA はより時間が経過した非可逆的病態であり、とくにイヌでは脳出血や白質ミエリン減少等の臨床症状に関連する病態を誘発しうる病的変化であると考えられる。さらにイヌでは NFT が観察されないため、Aβ 沈着が NFT 形成を誘発するという「アミロイド仮説」は、この動物種における観察結果と矛盾する。

アルツハイマー病関連脳病変 (SP / CAA, NFT) を発現する時間経過を代表的な動物種ごとに表したものが図 3 である。それぞれの動物種におけるカラムの長さが大体の寿命を示す。Aβ の産生沈着、すなわち SP / CAA はそれぞれの動物の老齢期の初めにはすでにおこっている。ヒトではさらに進行して NFT 形成まで至る。ところがカニクイザル、イヌではアミロイド沈着ま



SP/CAA: 老人斑/脳血管アミロイド沈着 NFT: 神経原線維変化 APP-Tg: APP遺伝子導入マウス

図 3: 動物の脳における加齢性病変の進行 (脳老化速度仮説)

Aβ の産生沈着 (SP / CAA) はそれぞれの動物で老齢期におこり、ヒトでは進行して NFT 形成まで至る。カニクイザル、イヌでは Aβ は沈着するが、NFT を形成する前に寿命がつきてしまう。マウスでは Aβ の沈着が起こる前に寿命がつきてしまう。APP 遺伝子導入マウスでは Aβ の産生量を人為的に高めているので、寿命がつきる前に Aβ が沈着する。

では至るものの、NFTを形成する前に、他臓器の疾患により、寿命がつかせてしまう。マウスではアミロイド沈着が起こる前に寿命がつかせてしまう。APPトランスジェニックマウスではA β の産生量を人為的に高めているので、寿命がつかせる前にA β が沈着する。脳の老化速度は動物種ごとに決まっていると考えられるが、個体の老化速度に比べると種差が小さいのではなかろうか。したがって、図3において、マウスでは寿命がA β 沈着ゾーンに達せず、イヌとカニクイザルでようやくA β 沈着ゾーンまで達したのに対し、ヒトでは顕著な寿命の延長によりNFT形成ゾーンまで到達してしまったのである。したがって、ヒト以外の動物でも寿命が長ければNFTが形成されると考えられる(脳老化速度仮説)。

「ヒト以外の動物でNFTを出現させる」ためには、①寿命を延ばす、あるいは②A β とtauの産生を加速する必要がある。動物の寿命を大きく延ばすことは不可能なので、遺伝子改変動物を作製してA β とtauの産生を加速するしかない。実際、APPのトランスジェニックマウスではSP形成をとまなうA β の沈着が、APPとtauの両方を導入したマウスでは、これに加えてNFT様構造の形成がみとめられている。トランスジェニック犬やサルが作製されればこの仮説が正しいかどうかの答えが得られるが、倫理的に不可能であろう。

ところが、最近ネコ亜科に属するイエネコとツシマヤマネコ、さらにはデグーなどでリン酸化tauが凝集したNFTが形成されることが見出された。上述した「脳老化速度仮説」ではこの事象を説明できない。これまで報告されている各種動物のA β アミノ酸配列を表1にまとめた。ヒト、サル、イヌ、ホッキョクグマ、ウサギ、ニワトリは同一である(ヒト型)のに対し、イエネコとデグーはそれぞれ別の1アミノ酸残基が、マウスとラットでは同一の3アミノ酸残基がヒト型と異なっている。A β のN末端側のアミノ酸残基の違いがA β の凝集性、さらにはtauのリン酸化に関与している可能性が考えられる。今後は、他のネコ科動物さらには他の哺乳動物、鳥類等を用いた解析を行い、脳老化の進化を明らかにしていきたい。

5. おわりに

20世紀後半に始まった分子生物学の隆盛により、病気の発生メカニズムが細胞・タンパク質・遺伝子レベルで説明できるようになった。こうした還元的病因論の威力を実感しつつも、今世紀になってからは同時に分子反応の総体に注目したシステム生物学的思考も重要視されるようになった。21世紀こそ、「病気は生命の反応システムの異常である」とする現象論的な病因論を再評価すべき時なのかもしれない。

一方、現在ヒトの疾患研究に利用されているモデル動物はほとんどがげっ歯類であり、そこで得られた成果をヒトに直接外挿するには両者の進化的距離が大きすぎる。ヒトとげっ歯類との間に存在する牛、羊、馬、豚などの有蹄類、犬、猫などの肉食類の生理・病理についても検討し、進化を軸とした病気の比較学問体系が確立すれば、こうしたMissing linkも解消できると考えられる。

実際に、病気を生物進化の観点から考えることでヒトの疾患を再考する「進化医学 Darwinian medicine」という研究分野が前世紀末には興っている。今後は、動物種の進化を考慮した比較病態学を創成することが必要であることを提言して筆を置く。

参考文献

1. Holzman DM, Morris JC and Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med* 3: 77sr1, 2011.
2. Price JL and Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 45: 358-368, 1999.
3. Götz J and Ittner LM. Animal models of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurosci* 9: 532-544, 2008.
4. Chambers JK, Uchida K, Harada T, Tsuboi M, Sato M, Kubo M, Kawaguchi H, Miyoshi N, Tsujimoto H and Nakayama H. Neurofibrillary tangles and the deposition of a beta amyloid peptide with a novel N-terminal epitope in the brains of wild Tsushima leopard cats. *PLoS One* 7: e46452, 2012.
5. Selkoe DJ, Bell DS, Podlisny MB, Price DL and Cork LC. Conservation of brain amyloid proteins in aged mammals and humans with Alzheimer's disease. *Science* 235: 873-877, 1987.
6. Kimura N, Nakamura S, Goto N, Narushima E, Hara I, Shichiri S, Saitou K, Nose M, Hayashi T, Kawamura S and Yoshikawa Y. Senile plaques in an aged western lowland gorilla. *Exp Anim* 50: 77-81, 2001.
7. Rosen RF, Farberg AS, Gearing M, Dooyema J, Long PM, Anderson DC, Davis-Turak J, Coppola G, Geschwind DH, Paré JF, Duong TQ, Hopkins WD, Preuss TM and Walker LC. Tauopathy with paired helical filaments in an aged chimpanzee. *J Comp Neurol* 509: 259-270, 2008.
8. Nakamura S, Tamaoka A, Sawamura N, Shoji S, Nakayama H, Ono F, Sakakibara I, Yoshikawa Y, Mori H, Goto N and Doi K. Carboxyl end-specific monoclonal antibodies to amyloid beta protein (A beta) subtypes (A beta 40 and A beta 42 (43)) differentiate A beta in senile plaques and amyloid angiopathy in brains of aged cynomolgus monkeys. *Neurosci Lett* 201: 151-154, 1995.
9. Poduri A, Gearing M, Rebeck GW, Mirra SS, Tigges J and Hyman BT. Apolipoprotein E4 and beta amyloid in senile plaques and cerebral blood vessels of aged rhesus monkeys. *Am J Pathol* 144: 1183-1187, 1994.
10. Oikawa N, Kimura N, Yanagisawa K. Alzheimer-type tau pathology in advanced aged nonhuman primate brains harboring substantial amyloid

- deposition. *Brain Res* 1315: 137-149, 2010.
11. Schultz C, Hubbard GB, Rüb U, Braak E and Braak H. Age-related progression of tau pathology in brains of baboons. *Neurobiol Aging* 21: 905-912, 2000.
 12. Chambers JK, Kuribayashi H, Ikeda S and Une Y. Distribution of neprilysin and deposit patterns of A β subtypes in the brains of aged squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *Amyloid* 17: 75-82, 2010.
 13. Geula C, Nagykerly N and Wu CK. Amyloid-beta deposits in the cerebral cortex of the aged common marmoset (*Callithrix jacchus*): incidence and chemical composition. *Acta Neuropathol* 103: 48-58, 2002.
 14. Finch CE and Sapolsky RM. The evolution of Alzheimer disease, the reproductive schedule, and apoE isoforms. *Neurobiol Aging* 20: 407-428, 1999.
 15. Bons N, Rieger F, Prudhomme D, Fisher A and Krause KH. *Microcebus murinus*: a useful primate model for human cerebral aging and Alzheimer's disease? *Genes Brain Behav* 5: 120-130, 2006.
 16. Pawlik M, Fuchs E, Walker LC and Levy E. Primate-like amyloid-beta sequence but no cerebral amyloidosis in aged tree shrews. *Neurobiol Aging* 20: 47-51, 1999.
 17. Chambers JK, Mutsuga M, Uchida K and Nakayama H. Characterization of A β _{pN3} deposition in the brains of dogs of various ages and other animal species. *Amyloid* 18: 63-71, 2011.
 18. Uchida K, Miyauchi Y, Nakayama H and Goto N. Amyloid angiopathy with cerebral hemorrhage and senile plaque in aged dogs. *J Vet Med Sci* 52: 605-611, 1990.
 19. Kiatipattanasakul W, Nakamura S, Hossain MM, Nakayama H, Uchino T, Shumiya S, Goto N and Doi K. Apoptosis in the aged dog brain. *Acta Neuropathol* 92: 242-248, 1996.
 20. Chambers JK, Uchida K and Nakayama H. White matter myelin loss in the brains of aged dogs. *Exp Gerontol* 47: 263-269, 2012.
 21. Shimada A, Kuwamura M, Awakura T, Umemura T and Yamane Y. Spongiform degeneration of the brain associated with uremia in an aged coyote (*Canis latrans*). *Vet Pathol* 31: 484-487, 1994.
 22. Nakayama H, Kiatipattanasakul W, Nakamura S, Miyawaki K, Kikuta F, Uchida K, Kuroki K, Makifuchi T, Yoshikawa Y and Doi K. Fractal analysis of senile plaques observed in various animal species. *Neurosci Lett* 297: 195-198, 2001.
 23. Serizawa S, Chambers JK and Une Y. Beta amyloid deposition and neurofibrillary tangles spontaneously occur in the brains of captive cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Vet Pathol* 49: 304-312, 2012.
 24. Uchida K, Yoshino T, Yamaguchi R, Tateyama S, Kimoto Y, Nakayama H and Goto N. Senile plaques and other senile changes in the brain of an aged American black bear. *Vet Pathol* 32: 412-414, 1995.
 25. Selkoe DJ, Bell DS, Podlisny MB, Price DL and Cork LC. Conservation of brain amyloid proteins in aged mammals and humans with Alzheimer's disease. *Science* 235: 873-877, 1987.
 26. Tekirian TL, Saido TC, Markesbery WR, Russell MJ, Wekstein DR, Patel E and Geddes JW. N-terminal heterogeneity of parenchymal and cerebrovascular A β deposits. *J Neuropathol Exp Neurol* 57: 76-94, 1998.
 27. Cork LC, Powers RE, Selkoe DJ, Davies P, Geyer JJ and Price DL. Neurofibrillary tangles and senile plaques in aged bears. *J Neuropathol Exp Neurol* 47: 629-641, 1988. Erratum in: *J Neuropathol Exp Neurol* 48:497, 1989.
 28. Takahashi E, Kuribayashi H, Chambers JK, Imamura E and Une Y. Senile plaques and cerebral amyloid angiopathy in an aged California sea lion (*Zalophus californianus*). *Amyloid* 21: 211-215, 2014.
 29. Roertgen KE, Parisi JE, Clark HB, Barnes DL, O'Brien TD and Johnson KH. A beta-associated cerebral angiopathy and senile plaques with neurofibrillary tangles and cerebral hemorrhage in an aged wolverine (*Gulo gulo*). *Neurobiol Aging* 17: 243-247, 1996.
 30. Nakamura S, Nakayama H, Uetsuka K, Sasaki N, Uchida K and Goto N. Senile plaques in an aged two-humped (Bactrian) camel (*Camelus bactrianus*). *Acta Neuropathol* 90: 415-418, 1995.
 31. Härtig W, Klein C, Brauer K, Schüppel KF, Arendt T, Brückner G and Bigl V. Abnormally phosphorylated protein tau in the cortex of aged individuals of various mammalian orders. *Acta Neuropathol* 100: 305-312, 2000.
 32. Braak H, Braak E and Strothjohann M. Abnormally phosphorylated tau protein related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads in the cerebral cortex of sheep and goat. *Neurosci Lett* 171: 1-4, 1994.
 33. Nelson PT, Greenberg SG and Saper CB. Neurofibrillary tangles in the cerebral cortex of sheep. *Neurosci Lett* 170: 187-90, 1994.
 34. Härtig W, Klein C, Brauer K, Schüppel KF, Arendt T, Bigl V and Brückner G. Hyperphosphorylated protein tau is restricted to neurons devoid of perineuronal nets in the cortex of aged bison. *Neurobiol Aging* 22: 25-33, 2001.

35. Perez-Garmendia R, Hernandez-Zimbron LF, Morales MA, Luna-Muñoz J, Mena R, Nava-Catorce M, Acero G, Vasilevko V, Viramontes-Pintos A, Cribbs DH and Gevorkian G. Identification of N-terminally truncated pyroglutamate amyloid- β in cholesterol-enriched diet-fed rabbit and AD brain. *J Alzheimers* 39: 441-55, 2014.
36. Ardiles AO, Tapia-Rojas CC, Mandal M, Alexandre F, Kirkwood A, Inestrosa NC and Palacios AG. Postsynaptic dysfunction is associated with spatial and object recognition memory loss in a natural model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109: 13835-13840, 2012.
37. Tarragon E, Lopez D, Estrada C, Ana GC, Schenker E, Pifferi F, Bordet R, Richardson JC and Herrero MT. *Octodon degus*: a model for the cognitive impairment associated with Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 19: 643-648, 2013.
38. Castro-Fuentes R and Socas-Pérez R. *Octodon degus*: a strong attractor for Alzheimer research. *Basic Clin Neurosci* 4: 91-96, 2013.
39. Nakayama H, Katayama K, Ikawa A, Miyawaki K, Shinozuka J, Uetsuka K, Nakamura S, Kimura N, Yoshikawa Y and Doi K. Cerebral amyloid angiopathy in an aged great spotted woodpecker (*Picooides major*). *Neurobiol Aging* 20: 53-56, 1999.
40. Uchida K, Kuroki K, Yoshino T, Yamaguchi R, Tateyama S. Immunohistochemical study of constituents other than beta-protein in canine senile plaques and cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 93: 277-284, 1997.

Comparative Pathology of Brain Aging

Hiroyuki NAKAYAMA, James K. CHAMBERS and Kazuyuki UCHIDA

Department of Veterinary Pathology,

Graduate School of Agricultural and Life Sciences,

The University of Tokyo

The brain of Alzheimer's disease patients is histopathologically characterized by beta amyloid deposition including senile plaques and cerebral amyloid angiopathy, as well as neurofibrillary tangles (NFT). These changes advance with aging, and cause Alzheimer's disease in the senile period in cases with rapid progression. As for nonhuman animals, such brain lesions are never observed in rodents, including mice and rats, with a short life-span, and beta amyloid deposition occurs with aging but NFT do not in dogs and monkeys, with an intermediate life-span. We hypothesized that the phenomenon results from differences in the speed of aging of the brain and body. Very recently, however, we found that NFT develop in aged Felidae cats. We are now studying whether the differences in amino acid sequences of beta amyloid among animal species can be used to determine the presence or absence of NFT.