

アルツハイマー病の治療： ワクチン療法を中心に

原 英夫

国立長寿医療センター研究所血管性痴呆研究部 室長



ご紹介ありがとうございました。私の話は、最近急速に進歩しつつあるアルツハイマー病の治療について、いろいろな点を含めてご説明したいと思います。

■アルツハイマー病の特徴と発症の機序

アルツハイマー病は痴呆性疾患の二大原因の1つであり、現在有効な治療法はありません。しかし、急速な高齢化社会の進行とともに患者が増加しており、社会的にも介護問題を含めて、いろいろな問題となっております。正常な脳に比べてアルツハイマー病の患者さんは、脳の萎縮がこのような著明になって、脳室の拡大が起こってくるということです(図1)。

アルツハイマー病の病理学的所見の3つの特徴として、今述べました神経細胞の萎縮・脱落、アミロイドβたんぱくの凝集・沈着による老人斑の形成、さらに異常タウたんぱくからなる神経原線維変化、この3つが大きな特徴です(図2)。

加齢とともにアルツハイマー病を発症したとして、70歳のころにアルツハイマー病と診断されたと仮定しますと、その前の60歳代に軽度の認知障害という時期がすでにあるわけです。さらにその前に前駆期という時期がありますが、そのときからすでにアミロイドβたんぱくの沈着が始まっています。そのアミロイドβ沈着が増えるとともに神経細胞の変性脱落が起こってくるわけです。そして、このアミロイドβたんぱくの沈着が引き金となって、10年ぐらい遅れてタウたんぱくが沈着し、神経原線維変化が起こってくるという経過をたどっています。

そこで、老人斑は何からできているかということです。老人斑を解析してみると、アミロイドβたんぱくというものがたまっています。このアミロイドβたんぱくの元とは、皆さんが脳や体に持っているアミロイド前駆たんぱく(APP)から、β-セクレターゼとγ-セクレターゼによって切断されてできたものです(図3)。普通の過程におきましては、この真ん中でα-セクレターゼが切って、そのあとC末側をγ-セクレターゼが切るために小さいP3というたんぱくになり、これは非常に小さいから簡単に分解されてしまって何も残らなくなるのですが、アミロイドβたんぱくがたまる場合は、先にβ-セクレターゼというはさみ

でこのたんぱくを切るために、C末側はγ-セクレターゼたんぱくが切って、そのためにAβペプチドができ、これが非常に凝集・沈着しやすくなって、老人斑ができてくるというメカニズムになっています。

ハーバード大学のセルコーらは、アルツハイマー病の病態仮説として、アミロイドカスケード仮説というものをご提唱しています。これは簡単にいうと、細胞外に分泌されたAβペプチドが不溶化し、凝集・蓄積することがアルツハイマー病の本質であるという仮説です。現在は多くの研究者がこれを支持し、ワクチン療法もこの仮説に基づいて開発されてきました。簡単に説明しますと、Aβ42の産生と蓄積が増加し、それがだんだん沈着してくる。そして、この増えてくるAβ42がシナプスの部分にも影響を与えてくるようになって、凝集してきたアミロイドβたんぱくの周りにミクログリア、アストロサイトがどんどん集まってくる。さらにシナプスと神経突起障害の進行が起こり、徐々に変化が起こって、結局は神経細胞が変性、そして細胞死を起こして痴呆が起こってくるという仮説です。

実際に図で示しますと(図4)、たとえば神経細胞の中でアミロイドの前駆体たんぱくから、このセクレターゼによって、まずAβの単量体というものができてきます。それは細胞の外に分泌されたり、細胞の中で2量体、3量体というものが凝集してできて、さらにそれも細胞の中で毒性を示して、早期の神経細胞死を起こしたり、こういう凝集体および分泌されたものがさらに神経細胞の外の基質の部分で徐々にたくさん集まって、それが老人斑を形成してくると思われています。

■アルツハイマー病の治療法

そこで現在、アミロイドβたんぱくを標的として、これをいかに少なくするかという治療法が考えられています。まず、このセクレターゼを抑えようとするお薬。さらにできたAβ単量体のほうを分解するようなAβ分解酵素というお薬です。最後に、細胞の外に分泌されたものや凝集して固まったものも取り除くというのが抗体を用いたワクチン療法です。このような治療法が今考えられています。

現在考えられている治療法としては、切断酵素であるセクレターゼを阻害しようというお薬、朝田先生のお話にもあり

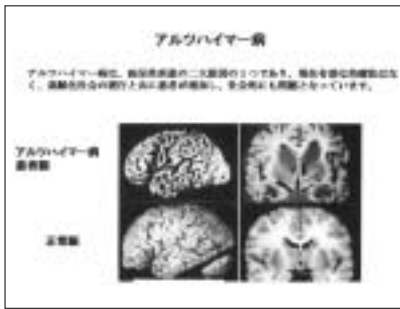


図1

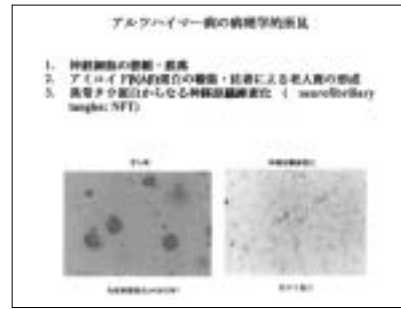


図2

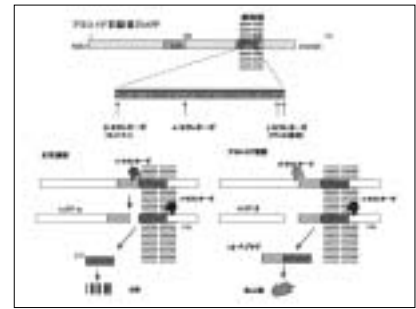


図3

ました非ステロイド性の消炎鎮痛剤、APたんぱくそのものを分解しようとするインスリン分解酵素やネプリライシンという酵素があります。そして、ワクチン療法。アルツハイマー病の患者さんではアセチルコリンの低下があるので、神経伝達物質の改善をしようということで、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、あるいはNMDA受容体拮抗剤などが考えられています。コレステロールやスタチン、生活習慣の改善などは朝田先生が詳しくお話しされたので、省略させていただきます。

(1) セクレターゼ阻害剤

最初に、このアミロイド前駆たんぱくから切断されてできる、セクレターゼ酵素という酵素を阻害するお薬について説明します(図5)。このアミロイド前駆体たんぱくの真ん中付近を切断するβ-セクレターゼという酵素ですが、これは膜結合型アスパラギン酸プロテアーゼといいまして、アスパラギン酸を活性中心として、はさみで切るようにして切るわけです。このβ-セクレターゼが切るたんぱくとしては、アミロイド前駆たんぱくのほかに、これだけならいいのですが、ほかにもいくつかのたんぱくを切ってしまうわけです。その一つとして糖転移酵素などもこの酵素は切断しています。

では、このβ-セクレターゼというたんぱくがまったくできないマウスを作ったらどうなるかという実験もあります。そのマウスでは、このβ-セクレターゼが働かないために、アミロイドβたんぱくはまったくできなくなりました。マウスが生まれてずっと経過を観察していても、あまり重篤な発生異常はないという報告です。しかし、どうも行動的に見ると不安反応に異常があるのではないかという報告もありまして、本当にこのβ-セクレターゼの酵素を完全に阻害したらどうなるかというのは、今後まだいろいろ検索する余地が残っています。

このβ-セクレターゼの阻害剤はペプチド性と非ペプチド性にわかれていて、いろいろな製薬会社が多くの阻害剤を作っています。一つおもしろいのは、緑茶に含まれているカテキンがβ-セクレターゼの阻害作用を持っていることです。ですから、緑茶をたくさん飲めば少しは効果があるかもしれません。

次に、β-セクレターゼで切ったあとに、もう一つ切るγ-セク

レターゼというものが必要なわけですが、このγ-セクレターゼというのは、プレセニリン、ニカストリン、Aph-1、Pen-2という四つの酵素が複合的に働いて、プレセニリンというたんぱくが主役となってこの部分のたんぱくを切断する働きを持っています。このγ-セクレターゼはどういうたんぱくを切るかといいますと、今申し上げましたアミロイド前駆たんぱくのほかに、Notchとか、リンパ球に出ているCD44とか、ほかのいろいろ重要なたんぱくも切断しています。ですから、このγ-セクレターゼ阻害剤を用いた場合に、アミロイド前駆たんぱくだけを抑えるのであればよろしいのですが、ほかのたんぱくの切断も止めてしまうとさまざまな影響が出てくる可能性があります。その1つ、この阻害剤の副作用として、Notchの切断阻害によるTリンパ球の分化障害や消化管粘膜の障害などが報告されています。

γ-セクレターゼ阻害剤としては、同じように世界各国の製薬会社が非常に一生懸命がんばって作っていますが、非ペプチド性の阻害剤として、消炎鎮痛剤でよく使われているクリノリルもγ-セクレターゼ阻害作用を持っています。先ほどの消炎鎮痛剤がアルツハイマー病を抑制するというお話にも通じるところがあるのではないかと考えられています。

(2) 消炎鎮痛剤

次に、その消炎鎮痛剤についてお話しします。消炎鎮痛剤もこのセクレターゼを抑えているのではないかという報告です。朝田先生のロッテルダムのお話にもありましたように、関節リウマチ患者さんなど、消炎鎮痛剤の長期服用者ではアルツハイマー病患者が少ないという報告がありました。しかし、アメリカの大規模無作為試験では認知機能の悪化を緩和できずという報告がありますが、ロッテルダムのほうでは改善傾向があったという報告があります。実際にアルツハイマー病のモデルマウスにこの消炎鎮痛剤を投与すると、脳のアミロイドの沈着が低下しているという報告があります。

その作用機序としては、1つには消炎鎮痛作用という抗炎症作用で、炎症による神経細胞死を抑制しているのではないかと。

もう1つは、ここにいくつかの消炎鎮痛剤の神経細胞の

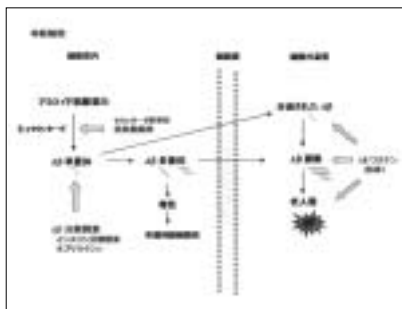


図4



図5

Aβ42産生に対する影響を見ているものがあります。Aβ40はあまり下がらないのですが、非常に凝集しやすいAβ42を下げるお薬がいくつかみつかってきました。よく服用されるアスピリンとかポンタールなどは、残念ながらあまり効果がありません。しかし、ここにあるフルルビプロフェン、一般名として、フロベンとかラポール、インドメタシン、インダシとかインテバン。よく湿布薬で使いますが、湿布はあまり効果がないと思います。飲まないと効果がないと思います。あと、イブプロフェンです。ブルフェンとかナパセチン、ラミドン、このような商品名の消炎鎮痛剤は、非常に優位にAβ42の産生を抑制しているという報告があります。

どのようにして42を下げているのかというと、消炎鎮痛剤がγ-セクレターゼという酵素に結合することによって、この複合体の形を変化させる。そのために普通は42で切れるところが、どうも38の部分で切れてしまう。そのためにAβ42ができにくくなって、逆に分解されやすいより短いAβ38ができるのではないかなという報告があります。

(3) Aβ分解酵素

次に、アミロイド前駆体たんぱくからできたAβのたんぱく、単量体を分解する酵素として、インスリン分解酵素、あるいはネプリライシンという酵素が報告されています。これはAβの単量体、凝集していない1本の状態のものを分解する酵素です。ところが、Aβそのものだけを分解すればいいのですが、残念ながらほかのたんぱくもそれぞれ分解するわけです。インスリン分解酵素はインスリンやグルカゴンをやはり分解してしまいます。また、ネプリライシンは脳内物質として非常に重要な役割を持っているエンドルフィンやエンケファリンなどのたんぱくまで分解してしまうわけです。ですから、これもまたAβだけを分解するのであれば特に副作用はないと考えられますが、このようなほかのたんぱくまで分解してしまう場合に、どのような副作用が出るかというのは今後慎重に検討する必要があります。

(4) アセチルコリン分解酵素 (AChE) 阻害剤と塩酸メマンチン

現在日本で使われている唯一の薬として、アセチルコリン

分解酵素阻害剤があります。これはアルツハイマー病患者さんではアセチルコリンの合成酵素、コリンアセチルトランスフェラーゼが異常に減少しているという報告に基づいて開発されたお薬です。このアセチルコリン分解酵素阻害剤はアセチルコリンエステラーゼという分解酵素を阻害し、シナプスでの神経伝達物質のアセチルコリンを増加させ、記憶障害を改善させる作用があります。また、試験管内、インビトロという実験レベルのデータでは、神経保護作用もあるのではないかと。さらにリンパ球の炎症を起こすようなIL-1というサイトカインを減らし、逆にIL-4というものを増やしているのではないかなということが報告されています。

このアセチルコリン分解酵素阻害剤としては、タクリン、ドネペジル(アリセプト)、リバスチグミン、ガランタミンがありますが、日本で承認されているのはアリセプトのみです。もうすぐリバスチグミンやガランタミンは日本でも使えるようになるという話ですが、タクリンは肝機能障害という副作用が起こりますので、今はほとんど使われなくなっています。

もう1つ、別の意味で今後使われるようになっていわれるのが塩酸メマンチンという薬です。現在の適応疾患としては、パーキンソン症候群や軽度から中等度の脳機能障害、痴呆症候群、痙性脳脊髄麻痺患者さんに適応があります。作用としては、低親和性のNMDAオープンチャンネル阻害作用があり、さらにドーパミン遊離促進作用もあるということです。副作用としては軽いめまい、頭痛が報告されていますが、アメリカでの28週間投与した二重盲検試験では、全般改善度や日常生活の活動評価、高度痴呆用認知機能評価で改善作用を示したということで、EUやアメリカでは承認され、現在使用されています。いずれ遠からず日本でも使用可能になると考えられています。

■ワクチン療法の種類

いよいよワクチンについてお話しします。今までお話ししましたセクレターゼ阻害剤、消炎鎮痛剤、Aβ分解酵素などは、Aβを作るのを抑制する、分解酵素はAβの単量体を分解するという働きでしたが、ワクチン療法というのは、単量体を含め、凝集したもの、および老人斑までも抗体を用いて取り除こうと

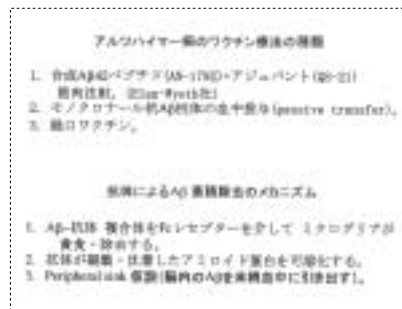


図6

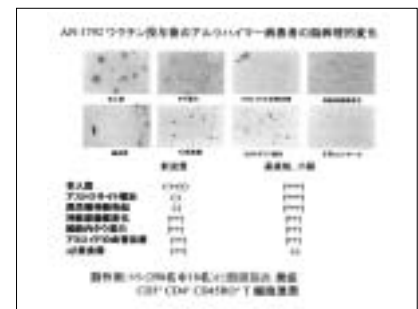


図7

いう治療法です(図6)。

アルツハイマー病のワクチン療法というのは、アメリカの製薬企業のElan社のシェンク博士が最初に報告されました。そのときは、Aβ42のペプチドをアジュバントという免疫増強剤とともに筋肉注射することによって、このAβに対する抗体を作らせる。インフルエンザワクチンと同じように、インフルエンザの菌体成分とアジュバントという免疫増強剤を注射して、インフルエンザに対する抗体を作ろうというのと同じ原理です。そのようなことを最初にElan社のシェンクらが開発しました。それをさらに改良して、最近ではAβ抗体そのものを作っておいて、それを血中に投与しようという方法も考えられています。3番目に我々が開発しました経口ワクチンという方法があります。

では、このAβに対する抗体が、どのようにしてアミロイドβたんぱくがたまっているのを除去するのかということです。1つは、Aβにくっついた抗体部分にはFcレセプターというのがあり、それを介して、マイクログリアあるいはマクロファージという貪食細胞がくっついて、これをもろもろ貪食して食べてしまう、そしてなくなってしまうという方法です。2番目としては、抗体が凝集・沈着したアミロイドβたんぱくを可溶化して溶かしてしまうというメカニズムが考えられています。3番目としては、抗体が血中のアミロイドβを減らすことによって、脳の中のアミロイドβを末梢血中に濃度勾配的に引きずり出すというPeripheral sink仮説という説も唱えられています。

実際に欧米で行われたワクチンの臨床試験ですが、これはElan社とWyeth社が行いましたAN-1792というもので、先ほどのAβ42のペプチドとアジュバントの免疫増強剤を筋肉投与した臨床試験です。それによって、アルツハイマー病患者へのワクチン投与によりアミロイドβたんぱく特異的な抗体ができたということをホックらが報告しています。次に、アミロイドβペプチド免疫後のアルツハイマー病患者の脳の病理的变化の症例報告をニコルらがしております。後でその絵をお見せします。また、アミロイドβたんぱくに特異的な抗体ができますと、アルツハイマー病患者の認知障害の進行を遅らせることができるということをホックらが報告しています。

そのホックらの報告ですが、ワクチン投与によって体の中

にAβに対する抗体ができますと、抗体が陽性グループに比べると、MMSEとDADという知能検査を用いて調べていくと、抗体ができたグループはコントロールに比べると痴呆の進行が遅くなっています。抗体ができるとマイナス1.4ぐらいであったのが、コントロールはだんだんひどくなってマイナス6点ぐらいになってしまったと。このDisability Assessment for Dementia (DAD) Rating Scaleでいっても、抗体ができるとマイナス2.9点で済んでいたのが、コントロールグループではマイナス8.7点悪化している。このように認知機能の進行を遅らせることもできたということを報告しています。

実際にアルツハイマー病患者さんに投与した一例の死亡例がありまして、その脳を詳しく見てみます(図7)。このように脳の中にたくさん老人斑があるのですが、ワクチンを投与したあとでは非常にきれいに老人斑が消えている部分と、その周りにまだ老人斑が残っている部分があります。このきれいに老人斑が消えた部分では、先ほど申し上げたマイクログリアがアミロイドβたんぱくを食べたあとの消化した残りがこのように見えています。そのマクロファージ、マイクログリアがこのように残っているわけです。正常の方はまったくこういう老人斑がありません。

ところが神経原線維変化であるタウたんぱく、あるいは血管に沈着したアミロイドβたんぱくは、このワクチン療法でも取り除くことはできませんでした。最近の新しい報告では、こういう古いタイプのタウたんぱくは取り除けないのですが、新しくできたタウたんぱくはワクチン療法でも取り除けるようになったという報告があります。だから、ワクチン後でもこのように残っているのは、かなり古いタイプのタウたんぱくであると思われるます。

実際に見てみると、脳の部位でも新皮質と基底核・小脳ではワクチンの作用の効果も違っていて、新皮質のほうではやはり老人斑が消えており、変性した神経突起も改善しています。しかし、神経原線維変化、タウたんぱくや血管アミロイド沈着はあまり改善していません。基底核や小脳はワクチンの効果があまりないところで、新皮質では老人斑を除去した、Aβを食べたマイクログリアの像が認められますが、基底核や小脳ではそういう像はありません。

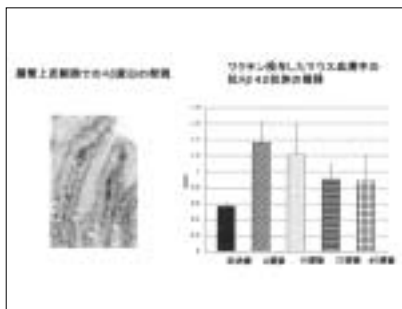


図8

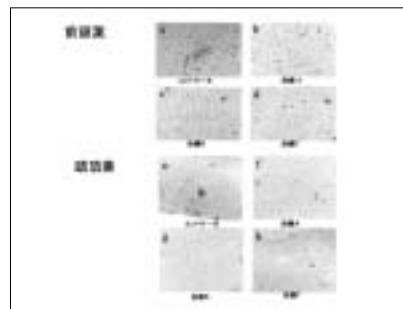


図9

問題となったのは、髄膜脳炎が298名中18名、約6%の患者さんに起こったということです。脳を詳しく見ると、Tリンパ球というものが浸潤しているのです。どうもこのワクチンの方法が少しまずかったようで、Aβ42のペプチドと免疫増強剤のアジュバントを加えていますが、このアジュバントが自分の脳を攻撃するようなT細胞まで活性化させてしまったようなのです。そのために筋肉の部分で活性化されたT細胞が脳の中に入って炎症を起こしてしまったと推察されています。

それでは、そのT細胞をいかにして活性化させないようにしたらいいのかというのが次の問題点です。より安全なワクチンを作るためには、抗体を作るのにはT細胞の手助けが必要ですが、組織を壊すようなT細胞を抑えるために、Aβペプチドを少し設計を変えてみて、より安全なアジュバントを使うような方法が1つです。また、先ほど申し上げましたように、Aβ抗体に対する抗体を直接入れてはどうかということもあります。けれども、これは関節リウマチのほうでよく同じような抗体を用いた治療法が行われましたが、この抗体を何回も投与すると、抗Aβ抗体に対する抗体というものが体の中にできてしまうわけです。イディオタイプ抗体というのですが、何回も投与していると、そういう抗体に対する抗体が自然と体の中にできてしまう。そうすると、あまり頻回投与ができなくなるという問題がありまして、またそれを改善しようという幾つかの方法もあります。

■Aβ発現アデノ随伴ウイルスベクターを用いた経口ワクチン療法

我々はまた別の方法として、経口ワクチン療法というものを考えました。これはAβたんぱくを発現するアデノ随伴ウイルスベクターというものを作りまして、これを経口投与することによって、腸管にAβを発現するアデノ随伴ウイルスが感染します。この腸管上皮細胞のところでAβたんぱくが発現し、そのAβたんぱくを腸管粘膜免疫システムが見て、これに対して抗Aβ抗体を産生するわけです。そして、このAβ抗体が脳に移行し、脳の老人斑を除去しようということを考えました。

実際に、まずアルツハイマー病のモデルマウスに対してこの経口ワクチンを行いました。これは1回のみ経口投与しま

した。マウスの年齢と人の年齢は違いますが、投与時期を3つの群に分けて、比較的若い15週例、人間でいえば30～40、せいぜい50歳前の年齢のときに投与した場合と、老人斑がで始める60歳代、そして、すでに老人斑がたくさんできている70～80歳代、この3つの時期に分けて動物に投与しました。

実際このワクチンを投与したマウスの腸の細胞では、腸管上皮細胞に、この茶色に見えるたんぱくがAβたんぱくで、このように発現していることが認められました(図8)。そして、マウスの血清中にAβ42に対する抗体ができるか観察しましたが、投与前、あるいはコントロールに比べると、1か月後をピークとして約40週後まで抗体が観察されています。ですから、1回投与ただけで40週ほど効果が認められたということです。

次に、先ほどのTリンパ球が反応すると非常に困るということで、実際にワクチンを投与したマウスの脾臓のリンパ球がこのAβ42ペプチドに対して反応しないかどうかを見ましたが、反応は非常に抑えられていました。

実際に脳の老人斑を解析しましたところ、前頭葉の老人斑がコントロールではこんなにたくさんありますが、40代ぐらいで投与した場合、60代で投与した場合、70～80代で投与した場合、いずれの場合においても老人斑が非常に減少していました(図9)。頭頂葉で見ても同じように、40～50代、60代、70～80代に投与しても老人斑の減少が認められました。ということは、まず40～50代に予防的に投与しても効果がある、60代のできかかりのときに投与しても効果があるし、すでに老人斑がたくさんできたときに投与しても老人斑を除去することができたということです。

記憶に非常に重要な側頭葉の中の海馬というところでも調べました。コントロールに比べて、40～50代で投与した場合、60代で投与した場合、70～80代で投与した場合、消えています。また、前頭葉でも同じように老人斑の著明な減少が認められました。

これを数値的に統計的に見たものですが、コントロールが2.5%程度あるのに比べて、40～50代投与、60歳代投与、70～80歳代投与、優位差をもって0.5%程度と非常にアミロイド



図10

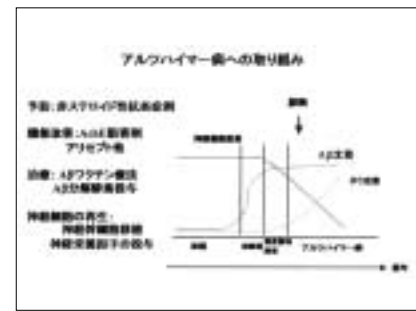


図11

たんぱくを除去することができました。

臨床試験で問題となったリンパ球の浸潤による髄膜脳炎が起こっていないかを詳しく見てみましたが、コントロールおよび治療群、両方ともにリンパ球の浸潤は認められませんでした。炎症性変化も起こっていません。また、貪食細胞であるミクログリアが、非常にワクチンを投与したマウスでは認められていまして、これによってアミロイドβたんぱくの凝集した老人斑を食べているのではないかと考えています。また、未治療群ではアストロサイトが非常に増加して繊維化を起こしていますが、治療したあとではこのようにアストロサイトの増殖が抑えられています。

経口ワクチンのまとめですが、成人の約80%はアデノ随伴ウイルスに既感染してまして、ウイルスものは人に対して病原性はありません。アルツハイマー病の動物モデルであるAPP・トランスジェニックマウスに1回のみ経口投与したところ、脳の老人斑やアミロイド沈着が著明に減少しました。

このアデノ随伴ウイルスベクターの経口投与の利点としては、1回の投与で比較的長期、6か月間、腸管において抗原提示ができ、胃液などで分解されにくいこと。また、腸管上皮細胞に感染後はほとんど核内にとどまっていて分裂しないので、自己増殖しないということ。そのために、他の臓器へ拡散・感染ありません。また、先ほど言いました組織を傷害するような、髄膜脳炎を起こすようなT細胞反応は惹起されず、抗体産生のみを誘導するという利点があります。また、アジュバントを使わないために、強い免疫反応も起こしていません。

■現在の問題点と今後の取り組み

これがまとめのような図ですが(図10)、最初にお話した非ステロイド性の抗炎症剤はAβ42の産生抑制や抗炎症作用があるといわれています。ところが、いつから投与するか、どのくらい投与すればこのようなAβ42を抑制するような作用ができるのかという、時期と投与量の設定が今後の問題点となっています。また、ご存じのように消炎鎮痛剤を飲むと非常に胃や腸が荒れやすくなるということで、消化管粘膜障害という問題も起こっています。

セクレターゼ阻害剤は、Notchや糖転移酵素など、ほかの

基質も切断してしまう。そのためにTリンパ球の分化障害や消化管粘膜障害があるということで、このような副作用にどう対処するかがまた問題になってきます。

Aβ分解酵素であるインスリン分解酵素やネプリライシンというのは、Aβのモノマー(単量体)、1本のものしか分解しないということですが、さらにほかの物質、インスリンやエンケファリンなど、内因性物質まで分解してしまうことが問題になります。

ワクチン療法はモノマーだけではなくて、凝集したAβも分解除去するし、老人斑も減少。さらに高次の機能も改善すると報告されています。しかし、強い免疫増強剤であるアジュバントを用いると髄膜脳炎を起こす可能性がありますし、抗Aβ抗体を頻回に投与すると抗イディオタイプ抗体、いわゆる抗体に対する抗体ができてしまって、その抗体の働きを抑える可能性があります。また、古くからあるタウたんぱくは消えずに残っておりまして、血管に沈着したアミロイドたんぱくはこの方法ではまだ除去できていません。

今後のアルツハイマー病への取り組み(図11)としては、70歳から80歳でアルツハイマー病と診断される前の軽度認知障害、あるいはその前駆期からアミロイドβたんぱくが沈着してきますので、このような時期に非ステロイド性抗炎症剤やセクレターゼ阻害剤を飲んで予防をする。これが沈着してしまうと神経細胞の脱落が起こってしまうわけです。あと、すでにAβ沈着が起こってきたら、Aβ分解酵素。これもどちらかというと、沈着する初めの時期に投与したほうがいいと思います。ワクチン療法は沈着したのも一応取り除くことはできますが、これらの治療はいずれにおいても早期に、神経細胞が脱落する前に治療する必要があるということです。神経細胞が脱落してしまったあとでは、脳の機能もあまり戻ってこないわけです。ですから、ちゃんと一緒に、早期発見、早期治療というのがやはりこれらの治療法の有効な活用法だと思われます。神経細胞が脱落して萎縮してしまったらどうしたらいいのかということになると、今後神経幹細胞の移植、神経栄養因子の投与など、まだ幾つもの困難な点を乗り越えなければいけない技術がありますが、これもやはり今一生懸命研究者たちが実際に取り組んでいる状況です。以上です。ご清聴ありがとうございました。