

問っている。その結果アポE 遺伝子型を問わず 30 分以下の昼寝習慣があったものでは AD 発症率が有意に低下することが明らかになった。さらに 4 の者では 1 時間以上の昼寝は逆に AD 発症を促す方向に作用することが示された。また 4 をもたない場合には、60 分以内であれば昼寝は予防的に作用することも示された。

D. 考察

1) APC

APC は肝臓で合成される脳脊髄液中に存在するグリコプロテインである。アポリポ蛋白 E と同様にアルツハイマー病患者の大脳において老人斑やアミロイドに含まれている。また生理的カルシウムイオン濃度のもとで α アミロイドペプチドの凝集を促進する。つまりアルツハイマー病の生物学的指標となる可能性を有する物質だが従来脳脊髄液における濃度を測定した報告はなかった。

今回の検討によりアルツハイマー病患者群では、MMSE の得点が低下するほど、つまり痴呆が進行するほど APC 濃度が低下することがわかった ($R=0.38$, $p<0.05$)。つまり APC はアルツハイマー病患者の重症度の指標となる可能性がある。

また同時に測定した脳脊髄液中のタウ蛋白については従来報告と同様にアルツハイマー群では有意に高値であった。したがってタウと APC を組み合わせることで本疾患の早期診断の精度を向上させることができるかもしれない。

なお脳脊髄液中の β アミロイドペプチド 42 は従来から早期診断マーカーとして注目されてきた。従来報告の多くはこの

β 42 は APC と同様にアルツハイマー病の重症度と逆相関するとしている。ところがこの両者の関係を検討した報告はない。そこで我々は 25 例と少数ではあるが、これを検討した。 $p=0.07$ という水準で両者が相関する傾向を認めたので現在症例数を増やして測定・検討中である。両者の相関が確認されるなら診断精度の向上は勿論、老人斑形成のメカニズムという面からも有意義な成果になるものと期待される。

2) RF

短時間の昼寝習慣に AD 予防の効果があるとする結果の妥当性については、今後の大規模な縦断調査の結果などを待たねばならない。しかし以前から教育の AD 予防効果についてはシナプスの発育促進を介するという考え方があった。また最近神経細胞も新生・再生することが明らかにされている。つまり成人の脳であっても神経細胞を増やせる可能性が示されている。その機序は不明であるが、短時間の昼寝が何等かの作用によりこうした神経細胞の新生・再生に関与している可能性も考えられる。

E. 結論

1) APC

AD 診断において早期診断のマーカーとしての意義は望み難いが、タウや β 42 と組み合わせることで厳密かつ客観的な重症度の判定基準たり得る可能性がある。活発に開発されている各種の抗痴呆薬の効果判定などに有用な指標となることが期待される。

2) RF

短時間の昼寝習慣が AD 予防的に働く可能性が示された。今後は予防法としてのこ

のような昼寝を何時頃から始めると良いのか、またどのような機序で効果を発揮するのかなどの点を検討する必要がある。

F. 研究発表

1) Asada T, Yamagata Z, Motonaga T, Kimura M, Uno M. Smoking and risk of Alzheimer's disease. Lancet 352:818-819, 1998

2) Asada T, Motonaga T, Yamagata Z, Uno M, Takahashi K. Associations between retrospectively recalled napping behavior and later development of Alzheimer's disease: Association with APOE genotypes.

Sleep (in press)

3) Asada T, Kinoshita T, Kakuma T. Analysis of behavioral disturbances among community-dwelling elderly with Alzheimer's disease. Alzheimer Dis Assoc Disord (in press)

4) Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, Nakano S, Takasaki M. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. J Nucl Med (in press)

5) Kimura M, Asada T, Uno M, Machida N, Kasuya K, Taniguchi Y, Fujita T, Nishiyama E, Iwamoto N, Arai H. Assessment of cerebrospinal fluid levels of serum amyloid P component in patients with Alzheimer's disease. Neurosci Lett 273:137-139, 1999

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）
（分担）研究報告書

アルツハイマー病の生物学的マーカーの確立に関する研究

主任研究者 難波吉雄 東京大学 講師

研究要旨 common disease という概念が提唱されている。これは、「遺伝素因と明らか
な外因（感染症、物理的・化学的素因）以外の様々な環境因子との複雑な相互作用によ
って起こる疾患」と定義されており、糖尿病、高血圧、肥満、高脂血症などが例として挙げ
られている。一方、アルツハイマー病もこれまでにしられていたApoEに代表される遺伝因
子に加え、本研究で示された栄養、すなわち環境因子によってもその発症が左右されるな
らば、今後アルツハイマー病についてもcommon diseaseといった視点からのアプローチも
必要であろう。また、あわせてAbriアミロイド前駆体蛋白の生物学的マーカーとしての可
能性についても検討が必要である。

主任研究者 難波吉雄
東京大学 講師

研究協力者 植木彰
自治医科大学大宮医療医療センター教授
池田和彦
東京都精神医学総合研究所参事研究員

研究1：Abriアミロイド前駆体蛋白に対す
る特異抗体の作製

A. 研究目的

家族性英国型痴呆は、イギリスで報告され
た常染色体優性遺伝を示す痴呆性疾患であ
る。神経病理学的には海馬を中心として出
現する神経原線維変化、アミロイド斑、脳
血管アミロイドを特徴としている。1999
年、アミロイドの主要構成蛋白としてAbri
アミロイドが同定された。Abriは前駆体蛋
白の一部であり、前駆体蛋白は266アミノ

酸よりなっていること、終止コドンのミス
センス変異により277残基の変異蛋白が産
生され、そのC末端側34残基がAbriアミロ
イドとして沈着することが明らかとなった。
我々は、Abriアミロイド前駆体蛋白の機能
を明らかにし、Abriアミロイドの沈着メカ
ニズムを解明する目的から、Abriアミロイ
ド前駆体蛋白に対する特異抗体の作成を試
みた。

B. 研究方法

抗Abriアミロイド前駆体蛋白抗体は、報
告されたアミノ酸配列をもとに作製された
2つの合成ペプチド（CGIKYIKDDVILNEP、
CFAIRHFENKFAVET）を家兎に免疫、作製し
た。抗体の特異性については、ヒト大脳ホ
モジネートによるウエスタンブロッティン
グ法により検討した。また、ヒト海馬ホル
マリン固定、パラフィン包埋切片を用いて

免疫組織学的検討もあわせて行った。

C. 研究結果

ウエスタンブロッティングでは、2種類の抗体ともAbriアミロイド前駆体蛋白と思われる約25Kのバンドが認められた。免疫組織学的検討では、海馬の神経細胞の胞体が陽性に染色された。神経細胞の染色性は同様であった。また大脳皮質の神経細胞よりも海馬の神経細胞に強い染色性を認めた。2種類の抗体とも同様な所見であった。これらの陽性所見は、抗原により吸収された。

D. 考察

本研究により、Abriアミロイド前駆体蛋白は神経細胞に存在する可能性が示唆された。Abriアミロイド前駆体蛋白に対する特異抗体は、本蛋白の機能やAbriアミロイド沈着メカニズムを明らかにするうえで有用と考えられる。今後はアルツハイマー病脳における沈着物との関連について検索し、その機能関連等を解析することで、生物学的マーカーとしての可能性について検討する必要がある。

E. 結論

アルツハイマー病の生物学的マーカーとしてのAbriの可能性については今後検討が必要である。

研究2：アルツハイマー病生物学的マーカーとしての栄養因子に関する研究

A. 研究目的

アルツハイマー病ではその脳内異常構造物として老人斑や神経原線維が出現するこ

とが知られているが、これら異常構造物にはアポリポ蛋白E(ApoE)が存在すること、さらにこの遺伝子多型 ϵ 4 がアルツハイマー病の危険因子であることが明らかとなった。このApoEはM、コレステロールや脂肪酸の運搬・代謝等の脂質代謝において重要な働きをになっていることが知られており、これらのことからアルツハイマー病の脳病態機序において脂質代謝が何らかの影響を与えていることも推測される。そこで本研究では、アルツハイマー病における脂質代謝について、栄養因子という観点から研究を行い、その生物学的マーカーとしての可能性について検討を行う。

B. 研究方法

アルツハイマー病患者28例、正常対照52名の食餌栄養を比較検討した。食餌栄養調査は、過去1ヶ月間の食品摂取頻度を記載する半判定量的方法である。食品中に含まれる各栄養素の含量がわかっているため、頻度と掛け合わせることで1日の走摂取量が求まる。それを摂取エネルギー1,000kCalあたりに標準化し、群間で比較した。

C. 研究結果

結果を以下に示す。図1に示す。テストのn-3の摂取不足あるいはn-6の過剰を反映してn-6/n-3比はアルツハイマー病患者群において有意に高かった。

	AD	CONT	P
n-3 (en%)	1.3±0.3	1.6±0.7	
N-6 (en%)	5.6±0.8	5.0±1.6	
N-6/N-3	4.4±1.0	3.4±1.0	0.0018

D. 考察

近年、common disease という概念が提唱されている。これは、「遺伝素因と明らかかな外因（感染症、物理的・化学的素因）以外の様々な環境因子との複雑な相互作用によって起こる疾患」と定義されており、糖尿病、高血圧、肥満、高脂血症などが例として挙げられている。一方、アルツハイマー病もこれまでにしられていたApoEに代表される遺伝因子に加え、本研究で示された栄養、すなわち環境因子によってもその発症が左右されるならば、今後アルツハイマー病についてもcommon diseaseといった視点からのアプローチも必要であろう。

E. 結論

アルツハイマー病患者におけるn-6/n-3比が対照より高値を示すことより、本比がアルツハイマー病発症のに関する栄養学的なマーカーとして有効である可能性も考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1. Namba Y, Ouchi Y, Takeda A, Ueki A and Ikeda K. bleomycin hydrolase immunoreactivity in senile plaque in the brains of patients with Alzheimer's disease. Brain Res 1999, 830:200-202.
2. Kobayashi A, Osaka T, Namba Y, Inoue S and Kimura S. Involvement of sympathetic activation and brown adipose tissue in calcitonin gene-related peptide-induced heat production in the rat.

Brain Res. 1999 4;849:196-202.

3. Motoi Y, Iwasaki T, Hattori H, Ikeda K. Neuronal apolipoprotein E receptor 2 immunoreactivity in Alzheimer's disease. Alzheimer's report 2:87-91, 1999.

4. 植木彰：アルツハイマー病の危険因子としての食餌栄養素：脂肪酸摂取バランスの重要性 Dementia Japan 13:69-72, 1999.

G. 知的所有権の取得状況
該当せず

研究成果の刊行物に関する一覧（難波吉雄）

Kobayashi A, Osaka T, Namba Y, Inoue S and Kimura S. Involvement of sympathetic activation and brown adipose tissue in calcitonin gene-related peptide-induced heat production in the rat. *Brain Res.* 1999 4;849:196-202.

Namba Y, Ouchi Y, Takeda A, Ueki A and Ikeda K. bleomycin hydrolase immunoreactivity in senile plaque in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Brain Res* 1999, 830:200-202.

Motoi Y, Iwasaki T, Hattori H, Ikeda K. Neuronal apolipoprotein E receptor 2 immunoreactivity in Alzheimer's disease. *Alzheimer's report* 2:87-91, 1999.

植木彰：アルツハイマー病の危険因子としての食餌栄養素：脂肪酸摂取バランスの重要性
Dementia Japan 1999 13:69-72.

Kobayashi A, Osaka T, Namba Y, Inoue S and Kimura S. CGRP microinjection into the ventromedial or dorsomedial hypothalamic nucleus activates heat production. *Brain Res* 1999, 827:176-184.

Suga A, Hirano T, Inoue S, Tsuji M, Osaka T, Namba Y, Miura M and Adachi M. Plasma leptin levels and triglyceride secretion rates in VMH-lesioned obese rats: a role of adiposity. *Am J Physiol.* 1999, 276:E650-657.

研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名(雑誌のときは雑誌名, 巻号数, 論文名)	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Lancet 352:818-819, Smoking and risk of Alzheimer's disease.	1998		Asada T, Yamagata Z, Motonaga T, Kimura M, Uno M
Sleep(in press), Associations between retrospectively recalled napping behavior and later development of Alzheimer's disease: Association with APOE genotypes.	In press		Asada T, Motonaga T, Yamagata Z, Uno M, Takahashi K
Alzheimer Dis Assoc Disord(in press), Analysis of behavioral disturbances among community-dwelling elderly with Alzheimer's disease.	In press		Asada T, Kinoshita T, Kakuma T
J Nud Med(in press), Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT.	In press		Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, Nakano S, Takasaki M
Neurosci Lett 273:137-139, Assessment of cerebrospinal fluid levels of serum amyloid P component in patients with Alzheimer's disease.	1999		Kimura M, Asada T, Uno M, Machida N, Kasuya K, Taniguchi Y, Fujita T, Nishiyama E, Iwamoto N, Arai H

別紙2

研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名 (雑誌のときは雑誌名), 巻号数, 論文名	刊行年月日	刊行書店名	執筆者名
Acta Neuropathol. 97, 82-84: A high incidence of apolipoprotein Eε4 allele in middle-aged non-demented subjects with cerebral amyloid β protein deposits	1999	Splinger-Verlag	Arai, T., Ikeda, K., Akiyama, H., Haga, C., Usami, M., Sahara, N., Iritani, S., & Mori, H.
Glia 25, 324-331: Occurrence of the diffuse amyloid β-protein (Aβ) deposits with numerous Aβ-containing glial cells in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease	1999	Wiley-Liss, Inc.	Akiyama, H., Mori, H., Saido, T., Kondo, H., Ikeda, ., & McGeer, P.L
Neurosci. 19 (2): 637-643: Contrasting role of presenilin-1 and presenilin-2 in neuronal differentiation in vitro	1999	Society for Neuroscience	Hong, C.-S., Caromile, L., Nomata, Y., Mori, H., Bredesen, D.E., & Koo, E.H.
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 9 (7): 953-956: Synthesis, aggregation, and neurotoxicity of the Alzheimer's AB1-42 amyloid peptide and its isoaspartyl isoforms	1999	Elsevier Science Ltd.	Fukuda, H., Shimizu, T., Nakajima, M., Mori, H., & Shirasawa, T.
Brain Res. 823 (1-2): 202-206: Immunohistochemical localization of amyloid beta-protein with amino-terminal aspartate in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease	1999	Elsevier Science B.V.	Arai, T., Akiyama, H., Ikeda, K., Kondo, H., & Mori, H.
Arch Neurol. 56 (9): 1111-1118: Deposition of beta-amyloid subtypes 40 and 42 differentiates dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease	1999	American Medical Association	Lippa, C. F., Ozawa, K., Mann, D. M., Ishii, K., Smith, T. W., Arawaka, S., & Mori, H.
Cellular and Molecular Life Sciences 56, 268-279: Molecular pathogenesis of apoE-associated late-onset Alzheimer's disease	1999	Birkhouser Verlag	Tomiyama, T., Corder, E.H., & Mori, H.
医学のあゆみ 189 (1), 37-42: 系統学的見地からみたプレセニリンの蛋白構造に関する生物学的意義	1999	医歯薬出版株式会社	佐原成彦、森 啓
Clinical Neuroscience 17 (8), 64-65: 神経原線維変化型痴呆: Tauopathy とは	1999	中外医学社	村山繁雄、森 啓
神経研究の進歩 43 (6), 838-844: 特集: 第 34 回脳のシンポジウムー痴呆性疾患の細胞障害分子機構 アルツハイマー病とタウオパチー	1999	医学書院	森 啓
実験医学 17, 2224-2230: アルツハイマー病とその関連疾患	1999	羊土社	森 啓
カレントセラピー 18 (4), 629-632: 特集: アルツハイマー病をめぐる最近の諸問題 神経原線維変化とタウ蛋白	2000	ライフメディコム	新井哲明、森 啓

研究成果の刊行に関する一覧

1. Low plasma epinephrine in elderly female subjects of dementia of Alzheimer type, BRAIN RESEARCH 16261, 7, 12, 1999. , Hiroyuki Umegaki, Hidetoshi Endo, et al.
2. Calorie intake and the frail elderly with dementia, Annals of the New York Academy of Sciences (in press). Hidetoshi Endo, Toshihisa Tajima et al.
3. 痴呆の状態を介護保険の訪問調査員にわかってもらうために、毎日ライフ 特集—ぼけのおつきあい、毎日新聞社、31, 1, 55-58, 2000, 1. 遠藤英俊、

19990376

これ以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので前頁の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。