

図3. アルツハイマー病簡易スクリーニングのためのタッチパネル式コンピューター (商品名 物忘れ相談プログラム, 日本光電社製)

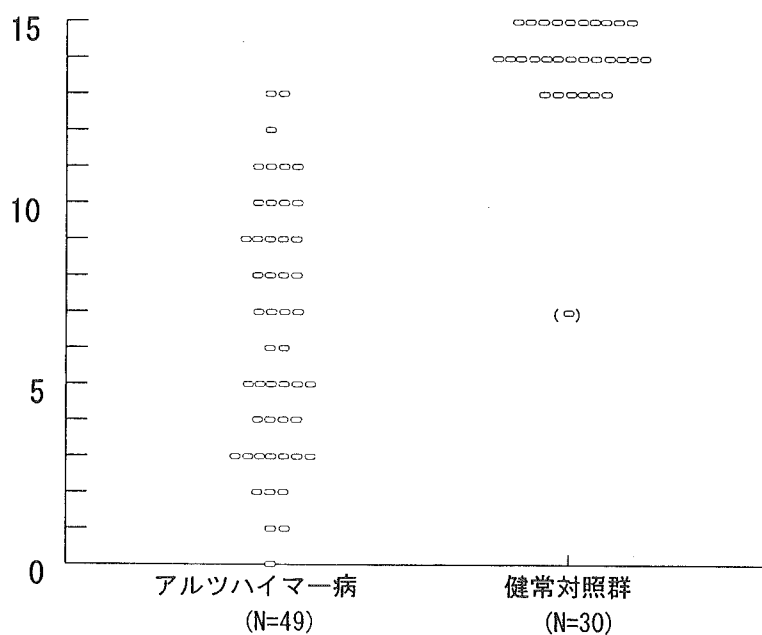


図4. タッチパネル式コンピューターを用いたアルツハイマー病簡易スクリーニング法の結果

精度を上げるためには、大脳皮質基底核変性症や進行性核上性麻痺などに代表されるタウオパチーとの鑑別力をあげていく試みが必要と思われる (Urakami K et al, 1998b; Urakami K et al, 2001; 浦上克哉と中島健二, 2002)。一般臨

床ということ考えると、やはり単独でのマーカーが望ましく髄液中リン酸化タウ蛋白測定がルーチン化への最短距離にあるものと考えられる。ただし、髄液検査は手軽にできないため、これにつなげるためのスクリーニング検査が必要

と考える。一つは、尿や血液でできる検査が望ましいが、残念ながらまだ有力なマーカーが開発されていない。私たちは、タッチパネル式コンピューターを用いたアルツハイマー病の簡易スクリーニング法を開発し(図3)、その有用性を報告した。これは、手軽にどこでも簡便に行えるもので、非侵襲的で、且つ感度96%、特異度97%と極めて有用な結果が得られている(図4)(浦上克哉ら, 2002b)。クロイツフェルト・ヤコブ病では髄液中14-3-3蛋白が90%以上の症例で陽性となり診断的価値が高いと報告されている(Burkhard PR et al, 2001)。

遺伝子検査では、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子としてアミロイド β 前駆体蛋白(APP)、プレセニリン1、プレセニリン2遺伝子の変異が明らかにされており、遺伝性が疑われた場合これらの遺伝子診断は可能である。アポリポ蛋白E(アポE)4が孤発性のアルツハイマー病と関連することが報告されているが、これはあくまで危険因子であり診断の指標としては使えない。現在アポE以外の遺伝的危険因子が世界中で精力的に検討されているが、残念ながら一致したコンセンサスの得られているものはまだない(浦上克哉ら, 2002c; 浦上克哉ら, 2003)。

おわりに

アルツハイマー病の臨床早期診断を考えるには、より容易に誰でもできる診断マーカーの開発が望まれる。また、近年話題になっている軽度認知障害(MCI)の問題点を検討すると共に、アルツハイマー病の早期診断を考えた診断基準の作成も検討すべきと考える。

文 献

- Burkhard PR, Sanchez JC, Landis T, Hochstrasser DF (2001) CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with dementia. *Neurology* 56: 1528-1533.
- Hopman-Rock M, Tak EC, Staats PG (2001) Development and validation of Observation list for early signs of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 16: 406-414.
- Itoh N, Arai H, Urakami K, Ishiguro K, Ohno H, Hampel H, Buerger K, Wiltfang J, Otto M, Kretschmar H, Moeller HJ, Imagawa M, Kohno H, Nakashima K, Kuzuhara S, Sasaki H, Imahori K (2001) Large-Scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 150(2): 150-156.
- Kanai M, Matsubara E, Ise K, Urakami K, Nakashima K, Arai H, Sasaki H, Abe K, Iwatsubo T, Kosaka T, Watanabe M, Tomidokoro Y, Shizuka M, Mizushima K, Nakamura T, Igeta Y, Ikeda Y, Amari M, Kawarabayashi T, Ishiguro K, Harigaya Y, Wakabayashi K, Okamoto K, Hirai S, Shoji M (1998) Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A β 1-40 and A β 1-42 (43) in Alzheimer's disease: A study in Japan. *Ann Neurol* 44: 17-26.
- Kohken R, Buerger k, Zinkowski R, Miller C, Kerkman D, DeBernardis J, Shen J, Moller HJ, Davis P, Hampel H (2000) Detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett* 287: 187-190.
- Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE (1995) Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet* 344: 895.
- Urakami K, Adachi Y, Wakutani Y, Ise K, Ji Y, Takahashi K, Nakashima K (1998a) Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9: 294-298.
- Urakami K, Mori M, Wada K, Kowa H, Takeshima T, Arai H, Sasaki H, Kanai M, Shoji M, Ikemoto K, Morimatsu M, Hikasa C, Nakashima K (1998b) A comparison of tau protein in cerebrospinal fluid between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* 259: 1-3.
- Urakami K, Wada K, Arai H, Sasaki H, Kanai M, Shoji M, Ishizu H, Kashihara K, Yamamoto M, Tsuchiya-Ikemoto K, Morimatsu M, Takashima H, Nakagawa M, Kurokawa K, Maruyama H, Kaseda Y, Nakamura S, Hasegawa K, Oono H, Hikasa C, Ikeda K, Yamagata K, Wakutani Y, Takeshima T, Nakashima K (2001) Diagnostic significance of tau proteins in cerebrospinal fluids from patients with corticobasal degeneration or

- progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 183: 95-98.
10. 浦上克哉, 涌谷陽介, 中島健二 (2000) アルツハイマー病における塩酸ドネペジル(アリセプト)の使用経験—絵の描けるようになった著効例の報告—. *診療と新薬* 37: 1087-1091.
 11. 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司, 渡辺保裕, 古和久典, 和田健二, 涌谷陽介, 山形 薫, 中島健二, 田中弘道 (2002a) アルツハイマー病における塩酸ドネペジルの有効性とアセチルコリンエステラーゼおよびアセチルコリンレセプター遺伝子多型との関連の検討. *内専医誌* 14: 424-428.
 12. 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司, 山形 薫, 和田健二, 涌谷陽介, 中島健二, 井上 仁 (2002b) アルツハイマー型痴呆の遺伝子多型と簡易スクリーニング法. *老年精医誌* 13: 5-10.
 13. 浦上克哉, 谷口美也子, 山形 薫, 和田健二, 涌谷陽介, 中島健二 (2002c) アルツハイマー病の遺伝素因の解析. *クリニカ* 29: 53-57.
 14. 浦上克哉, 中島健二 (2002) 大脳皮質基底核変性症と進行性核上性麻痺をめぐって—生化学的マーカー—. *臨床神経学* 42: 1162-1164, 2002.
 15. 浦上克哉, 谷口美也子, 山形 薫, 和田健二, 涌谷陽介, 中島健二 (2003) アルツハイマー病と酸化ストレスおよび治療に関連する遺伝子. *ゲノム医学* 3: 557-562.
 16. Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Van Kerschaver E, Van Der Perre B, Sjogren M, Andreasen N, Blennow K (2000) Quantitation of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett* 285: 49-52.
 17. 涌谷陽介, 石崎公郁子, 足立芳樹, 森 昌忠, 森 望美, 和田健二, 浦上克哉, 中島健二 (2001) 鳥取県大山町における2000年度痴呆性疾患疫学調査. *Dementia Japan* 15: 140.

Clinical early diagnosis of Alzheimer's disease

Katsuya Urakami, Miyako Taniguchi

Section of Environment and Health Science, Department of Biological Regulation,
Faculty of Medicine, Tottori University

Dementia treatment is one of the most important in medical fields. Dementia treatment drug, donepezil hydrochloride, available in Japan, is a symptomatic therapy but alleviates memory, willingness and feeling disorders and significantly improves Quality of Life (QOL). Clinical doctors will be required to diagnose Alzheimer's disease (AD), but it is very difficult to diagnose early AD. Therefore, we developed simple and easy screening method using touch-panel types computer to find out dementia patients and ELISA assay system of Cerebrospinal fluid (CSF) phosphorylated tau 199 to diagnose early stage of AD. We found that both methods may be so useful for early diagnosis for AD.

Address correspondence to Dr. Katsuya Urakami, Section of Environment and Health Science, Department of Biological Regulation, Faculty of Medicine, Tottori University (Nishimachi 86, Yonago 683-8503, Japan)

1. 軽度認知障害 (MCI)

AD と MCI の生物学的診断マーカー

浦上克哉

I. AD の生物学的診断マーカーの重要性

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) の診断において、髄液 (cerebrospinal fluid ; CSF) 中総タウタンパクは有用な診断マーカーであるが、AD 患者と健常対照群を明確に鑑別できない。そこで、酵素免疫抗体法 (enzyme immunoassay ; EIA) を用いたリン酸化タウタンパクの測定法について検討した。従来、CSF 総タウタンパクの定量には Innogenetics 社製サンドイッチ EIA が市販されているが、筆者らは三菱化学との共同開発により、リン酸化タウタンパク 199 を第二抗体として用いる方法を検討した¹⁾。

II. タウタンパク測定に関する検討

対象は、対照 (NC) 群 95 人、AD 群 235 例、痴呆をもたない神経疾患 (疾患対照 : ND) 群 122 例、前頭側頭型痴呆 (frontotemporal dementia ; FTD) 群 16 例、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP) 群 21 例、大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration ; CBD) 群 15 例、レビー小体型痴呆 (dementia with Lewy bodies ; DLB) 群 13 例、脳血管性痴呆 (vascular dementia ; VD) 群 23 例、髄膜脳炎 (meningoencephalitis ; ME) 群 18 例、クロイツフェルト-ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease ; CJD) 群 11 例であった。

従来法による CSF 総タウタンパクでは、NC 群

や他の疾患対照群に比較して AD 群で高値を示したが、ME 群、CJD 群で同様に高値を示し、他群と重複領域が観察され、タウオパチーとの鑑別は困難であった。一方、CSF リン酸化タウタンパク 199 は、AD 群では NC 群や他の疾患対照群に比較して高値を示し、重複領域の減少がみられた。重要な改善点としては ME 群や CJD 群で低値であり、AD 群と明瞭に区別できた。しかし、タウオパチーについては総タウタンパクと同様に特異性を示せなかった。

ROC 分析 (receiver operating characteristic analysis) を用いた認知症をもたない対照 (NC + ND) 群と AD 群の比較分析においては、カットオフ値は総タウタンパクで 4.8 fmol/mL、リン酸化タウタンパク 199 で 0.96 fmol/mL であった。感受性と特異性は総タウタンパクでそれぞれ 82.7%、82.0%、リン酸化タウタンパク 199 では 87.3%、87.4% であった。他対照群との比較では、カットオフ値は総タウタンパクで 6.0 fmol/mL、リン酸化タウタンパク 199 で 1.05 fmol/mL であった。感受性と特異性は総タウタンパクでそれぞれ 77.1%、77.6%、リン酸化タウタンパク 199 では 85.2%、85.0% であり、感受性と特異性がともに 85% を超えた初の報告となった (表 1)¹⁾。

一方、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment ; MCI) は、AD と健常の中間の状態である。筆者らは、Petersen の診断基準を用いて診断した MCI 患者を対象に、リン酸化タウタンパクの測定を実施した。その結果、MCI 発症後 2 年後から AD に移行した群 (AD 移行群) と、MCI から AD

に移行しなかった群（非AD移行群），および健康群でリン酸化タウタンパク 199 を用いて比較した結果，AD 移行群で有意に高値であることが示された。

本研究で，CSF リン酸化タウタンパク 199 は早期 AD 診断に活用できることが示唆され，今後さ

らに検討を進めていく予定である。

Ⅲ. WGA 結合糖タンパクを用いた検討

次にリン酸化タウタンパク 199 では鑑別が困難であった AD とタウオパチーの鑑別診断に役立つ診断マーカーを検討するために，WGA (wheat germ agglutinin) 結合糖タンパクについて検討した。WGA 結合糖タンパクはシアル酸に特異的に結合し，とくにO型やN型グルコース，そのなかでも高マンノース型や混合型，複合型を検出することが知られている。また，大脳皮質に高濃度に存在し，AD では側頭・頭頂葉皮質での減少が報告されている。筆者らはウエスタンブロット法を用いて非AD移行群とAD移行群におけるWGA結合糖タンパクにおける高分子量の band A, band B および band C を検出し比較検討を行った。

Band C は AD 群と非AD群で有意差は認められなかったが，band A と band B ではAD群で有意差 ($p < 0.05$) を認めた。さらに，band A におい

表1 ROC 解析

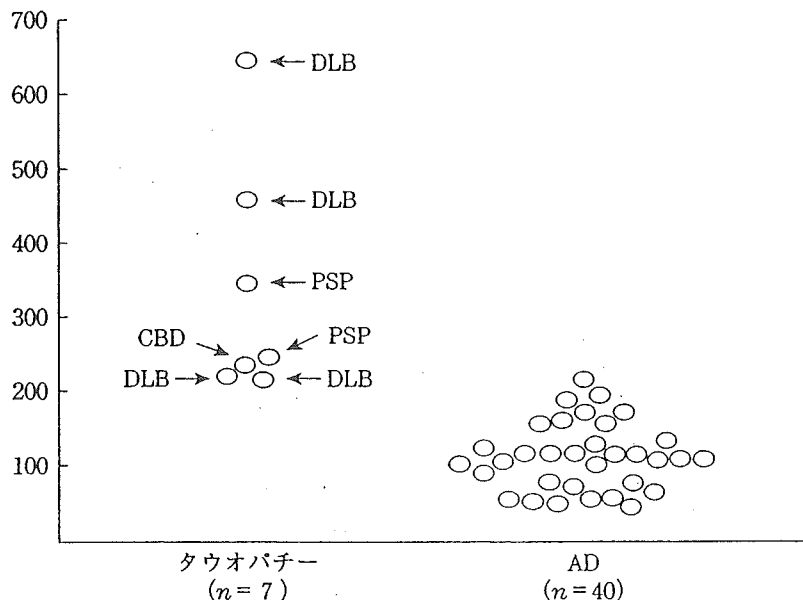
a. AD vs. NC + ND

	カットオフ値	感度	特異度
総タウタンパク	4.8 fmol/mL	82.7%	82.0%
リン酸化タウ 199	0.96 fmol/mL	87.3	87.4

b. AD vs. その他

	カットオフ値	感度	特異度
総タウタンパク	6.0 fmol/mL	77.1%	77.6%
リン酸化タウ 199	1.05 fmol/mL	85.2	85.0

(Itoh N, Arai H, Urakami K, Ishiguro K, et al.: Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 50 : 150-156, 2001)



CBD; 大脳皮質基底核変性症, DLB; レビー小体型痴呆, PSP; 進行性核上性麻痺 (浦上克哉, 谷口美也子, 和田健二ほか: アルツハイマー病診断マーカーとしてのWGA結合糖タンパク; リン酸化タウタンパクとの検討. 厚生労働科学研究補助金効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 アルツハイマー病生物学的診断マーカーの確立に関する臨床研究 平成15年度総括研究報告書. 平成16年3月, 18-23, 2004)

図1 ADとタウオパチーにおけるリン酸化タウ199/WGA結合糖タンパク(a)

てリン酸化タウタンパク 199/WGA 結合糖タンパク比を検証した結果、AD群 (40例) と非AD群 (36例) で有意差 ($p < 0.001$) が認められた。AD群 (40例) とタウオパチー群 (7例) におけるリン酸化タウタンパク 199/WGA 結合糖タンパク比の検討の結果、両者の区別ができる可能性が示唆された (図1)²⁾。今後さらに例数を増やして検討を行う予定である。

まとめ

CSF リン酸化タウタンパク 199 は、AD の早期診断マーカーとして有用であり、MCI の検出にも活用できると考えられた。また、CSF リン酸化タウタンパク 199/WGA 結合糖タンパク比はADとタウオパチーの鑑別に有用であることが期待された。

文献

- 1) Itoh N, Arai H, Urakami K, Ishiguro K, et al.: Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 50: 150-156 (2001).
- 2) 浦上克哉, 谷口美也子, 和田健二ほか: アルツハイマー病診断マーカーとしてのWGA結合糖タンパク; リン酸化タウタンパクとの検討. 厚生労働科学研究補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 アルツハイマー病生物学的診断マーカーの確立に関する臨床研究 平成15年度総括研究報告書. 平成16年3月, 18-23 (2004).

特集 アルツハイマー病研究の最前線－基礎と臨床

アルツハイマー病の遺伝疫学

浦上 克哉 谷口美也子 和田 健二 涌谷 陽介 中島 健二

神経研究の進歩

第49巻 第3号 別刷

2005年6月10日 発行

医学書院

特集 アルツハイマー病研究の最前線—基礎と臨床

アルツハイマー病の遺伝疫学*

浦上 克哉¹⁾ 谷口 美也子¹⁾ 和田 健二²⁾
 浦谷 陽介²⁾ 中島 健二²⁾

孤発性アルツハイマー病 (SAD) の遺伝的危険因子としてアポリポ蛋白 E4 (アポ E4) が報告されて以来、数多くの遺伝子が疾患関連遺伝子の候補として報告されている。しかし、アポ E 以外は未だ共通の見解を得るには至っていない。現在アルツハイマー病 (AD) の病因のひとつとして、酸化ストレスが注目されている。AD に対する治療薬として、本邦でも塩酸ドネペジルによる治療が可能となっている。治療効果を予知できるような遺伝子多型がわかれば、臨床上大変有用である。これまで報告されている遺伝子多型に関する研究の紹介と、筆者らのグループが検討した酸化ストレス関連の遺伝子多型、および AD における塩酸ドネペジルへの反応性とアセチルコリン関連遺伝子多型との関連について述べた。大多数を占める SAD の危険因子が未同定であり、アポ E 以外の遺伝的危険因子の検討が必要である。本邦においても、ミレニアムプロジェクトとして遺伝子多型の解析が進行中であり、今後、AD の原因究明や治療予知に役立つ遺伝子多型が発見されることが望まれる。

キーワード：アルツハイマー病、酸化ストレス、治療、遺伝子多型

はじめに

アルツハイマー病 (AD) は、現在 65 歳以上の約 20 人に 1 人の割合で存在するといわれるほど頻度の高い Common disease である^{1,2)}。孤発性アルツハイマー病 (SAD) の遺伝的危険因子としてアポリポ蛋白 E4 (アポ E4) が報告されて以来、数多くの遺伝子が疾患関連遺伝子の候補として報告されている (表 1)。しかし、アポ E 以外は未だ共通の見解を得るには至っていない。現在 AD の病因のひとつとして酸化ストレスが注目されている。AD に対する治療薬として、本邦でも

塩酸ドネペジルが発売され、治療が可能となっている。しかし、本剤がどのような症例で有効か、あまり有効でないか、また有効性が得られない時いつまで投与すべきか等早急に明らかにすべき問題点がある³⁾。このような治療効果を予知できるような遺伝子多型がわかれば、臨床上大変有用である。以上のことから、本稿ではこれまでの遺伝子多型に関する研究の紹介と、筆者らのグループが検討した酸化ストレス関連の遺伝子多型および AD における塩酸ドネペジルへの反応性と、アセチルコリン関連遺伝子多型との関連について述べる。

2005 年 2 月 28 日受稿

* Genetic epidemiology in Alzheimer's disease.

¹⁾ 鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座・環境保健学分野 (〒683-8503 米子市西町 86) Katsuya URAKAMI, Miyako TANIGUCHI : Department of Biological Regulation, School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University, 86 Nishi-machi, Yonago 683-8503, Japan.

²⁾ 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設・脳神経内科部門 (〒683-8503 米子市西町 36-1) Kenji WADA, Yosuke WAKUTANI, Kenji NAKASHIMA : Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, 36-1 Nishi-machi, Yonago 683-8503, Japan.

0001-8724/05/ ¥500 論文 JCLS

表1 これまでに報告されている候補遺伝子

遺伝子	報告者	報告年
Apolipoprotein E (ApoE)	Corder	1993
α 1-antichymotripsin (ACT)	Kamboh	1995
Very low density lipoprotein receptor (VLDL-R)	Okuizumi	1995
Presenilin 1 (PS1)	Wragg	1996
Presenilin 2 (PS2)	Brooks	1997
Estrogen receptor (ER)	Isoe	1997
Dihydrolipoyl succinyltransferase (DLST)	Sheu	1997
Apolipoprotein A-IV (ApoA-IV)	Csaszar	1997
Low density lipoprotein receptor related protein (LRP)	Kang	1997
Butyrylcholinesterase K variant (BCHE-K)	Lehmann	1997
α 2-macroglobulin (α 2M)	Blacker	1998
Bleomycin hydrolase (BH)	Montoya	1998
Angiotensin-converting enzyme (ACE)	Kehoe	1999
Interleukin 6	Papassotiropoulos	2000
Interleukin 1α	Nicoll	2000
Fas receptor	Fenk	2000
5-HT transporter	Hu	2000
Cystatin C	Crawford	2000
Tumor necrosis factor- α	McCusker	2001
α -synuclein	Matsubara	2001
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)	Riemenschneider	2002
Fe65L2	Tanahashi	2002
Interleukin 10	Lio	2003

I. プレセニリン (PS) 遺伝子

PS-1 遺伝子が, SAD の発症に関与しているか否かは, 重要な問題である。PS-1 遺伝子の多型については, Wragg らにより SAD の危険因子となる可能性が報告された⁴⁾。筆者らも, 日本人で PS-1 遺伝子の多型を検討したが, アポ E4 を有さない晩発型 SAD でのみ有意に高値を示し, アポ E4 以外の危険因子である可能性を指摘した⁵⁾。ただし, この結果については賛否両論分かれており, アポ E4 に比較して関連が弱い可能性が考えられる。

PS-2 の遺伝子多型については, 1997 年に Brooks らにより SAD と関連するとの報告がなされた⁶⁾。しかし, 欧米や本邦からの追試ではいずれも関連を否定するものであり, PS-2 の遺伝子多型は SAD の危険因子としての意義は否定的と思われる。

II. α 2 マクログロブリン (α 2M) 遺伝子

PS1 と PS2 が発見された後, 12 番染色体に連鎖する晩期発症型 FAD 家系が存在することが報告⁷⁾された。連鎖解析では α 2M が近傍に位置することはわかってきたが, 原因遺伝子とする結果は得られていなかった。

しかし, Tanzi ら⁷⁾のグループより α 2M と AD が有意に関連するとの報告がなされ注目されたが, 以後否定的な追試が欧米および本邦で多くなされている。現時点では, Tanzi らのグループが報告した α 2M のエクソン 18 の 5'splice-site の deletion 多型は, AD と関連していないと考えられる。しかし, α 2M は 12 番染色体上の lod score の高い位置に存在しており, それ以外の部位が AD と関連する可能性も否定できないので, その他の部位についての検討も今後必要と思われる。

III. エストロゲンレセプター α ($ER\alpha$) 遺伝子

AD は多くの疫学調査より女性に圧倒的に頻度が多いこと, 閉経後女性の認知機能低下と関連すること, およびエストロゲン補充療法が有用であるとする事などの報告等により, AD 発症にエストロゲンが密接に関連している可能性が指摘されている。このような背景より, エストロゲンレセプター α ($ER\alpha$) 遺伝子は, AD の有力な候補遺伝子と考えられる。そこで筆者らのグループは, すでに骨粗鬆症で報告されている $ER\alpha$ の遺伝子多型部位を AD で検討してみた。その結果, $ER\alpha$ の遺伝子多型が AD と有意に関連するとの初めてのデータを得た⁸⁾。Maruyama ら⁹⁾は日本人と英国

表 2 酸化ストレスに関連する遺伝子多型

NOS2	CCTTT	negative Xu et al, Neuroreport 2000
NOS3	intron4 repeat	negative Alvarez et al, JNNP 1999
	exon7 Glu298Asp	positive Dahiyat et al, Ann Neurol 1999
		negative Singelton et al, Neurosci Lett 2001
		negative Guerra et al, JNNP 2001
		negative Crawford et al, Ann Neurol 2000
		negative Higuchi et al, Ann Neurol 2000
DLST	C19183T	positive Nakano et al, Lancet 1997
		negative Matsushita et al, Neurobiol Aging 2001
Transferrin C2 allele		positive Namekata et al, Hum Genet 1997
		negative Hussain et al, Neurosci Lett 2002
		negative Kim et al, Neurosci Lett 2001
HFE	H63D	positive Sampietro et al, Neurobiol Aging 2001
		negative Candore et al, Mech Ageing Dev 2003

NOS : nitric oxide synthase, DLST : dihydrolipoyl succinyltransferase,
HFT : hemochromatosis.

人を対象として同様の検討を行っているが、ER α の転写活性は約2倍増加しているが、遺伝子多型とADの間に有意な関連を認めなかったと報告している。しかしその後、筆者らはさらに多数の日本人例で検討し、筆者らの前回の結果を確認した¹⁰⁾。欧米でも、イタリア人、スウェーデン人とフィンランド人、イギリス人などを対象とした報告で、筆者らの報告を支持する結果が出されており、ER α の多型はアポEに次ぐ危険因子である可能性が示唆される(表2)。今後その機序の解明が必要と思われる。

IV. Angiotensin-converting enzyme (ACE) 遺伝子

ACE 遺伝子多型は高血圧の領域でよく研究されており、ACE の deletion を有する D/D 型が高血圧患者で多いと報告されている。Kehoe ら¹¹⁾は、AD で ACE 遺伝子多型を検討し、逆に Insertion を持つ I/I 型が AD に多いことを報告し、注目されている。本邦でも、直ちに Hu ら¹²⁾が日本人を対象として同様の検討を行い、Kehoe らとよく一致した結果を報告している。ACE 遺伝子変異は AD における血管性要因のひとつと考えられる。今後の追試報告が期待されるころである。

V. 酸化ストレス関連の遺伝子

AD の原因のひとつとして酸化ストレスの問題は以前より注目され、AD 脳では DNA 酸化の増加と酸化グアニン修復能の低下が報告されてきた。これまでに報告されている AD と酸化ストレス関連遺伝子多型の結

果を表2にまとめた。残念ながらすべての報告で一致した見解が得られておらず、有力なものは未だ発見されていない。

そこで筆者らは、以下の理由から酸化ストレスの修復系に視点を向けてみた。AD 脳での DNA 酸化について報告は多数なされてきているが、修復酵素に関する報告は少ない。AD 脳は強い酸化ストレスにさらされているが、Reactive oxygen species 産生だけでなく、抗酸化系、修復系の活性低下が DNA 酸化(8-オキシグアニンの形成)に関与する可能性がある。8-オキシグアニン DNA グリコンダーゼ (OGG1) 遺伝子エクソン7の C/G 多型により、コドン 326 にセリンからシステインへ置換する変異があり、OGG1 の活性低下をきたすことが知られている。最近 AD 脳で OGG1 の蛋白レベルの発現が低下し、それが神経原線維変化と関連しているとする報告もなされている。そこで、筆者らのグループは OGG1 エクソン7の C/G 多型と AD との関連を、PCR-FLP 法にて検討した¹³⁾。その結果、AD では変異型である GG 型を有する頻度が高く ($p < 0.05$)、その傾向はアポ E4 を持つ群でより顕著であった ($p < 0.039$, 表3)。OGG1 遺伝子の GG 型とアポ E4 の組み合わせで、オッズ比が 5.56 と有意に上昇した。これらの結果より、OGG1 遺伝子の GG 型はアポ E4 と協調して働き、AD の発症・進展に関与している可能性が示唆された。今後、人種差を越えて一致した結果が得られるかの、さらなる検討が必要である。

VI. Fe65L2 遺伝子

Fe65L2 は Fe65 蛋白ファミリーに属しており、アミ

表3 OGG1 遺伝子多型の結果

アポ E ε3/ε3	コントロール (n=182)	p*	アルツハイマー (n=96)	アポ E ε3/ε4	コントロール (n=51)	p*	アルツハイマー (n=89)
遺伝子型				遺伝子型			
Ser/Ser	61 (33.5%)	0.741	33 (34.3%)	Ser/Ser	15 (29.4%)	0.098	14 (15.7%)
Ser/Cys	78 (42.8%)		37 (38.5%)	Ser/Cys	26 (50.9%)		47 (52.8%)
Cys/Cys	43 (23.6%)		26 (27.0%)	Cys/Cys	10 (19.6%)		28 (31.4%)
アリル				アリル			
Ser	200 (54.9%)	0.769	103 (53.6%)	Ser	56 (54.9%)	0.039	75 (42.1%)
Cys	164 (45.0%)		89 (46.3%)	Cys	46 (45.0%)		103 (57.8%)

* χ^2 検定による p 値

ロイドβ蛋白の産生に関与すると考えられている low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP) と結合する。田平らのグループは Fe65L2 の遺伝子多型を解析し、c954C→T 多型が AD 群と健常対照群の間で有意差がみられることを報告した¹⁴⁾。さらにアポ E4 アレルを考慮して検討したところ、この c954C→T 多型は独立したリスクファクターであることも見出している。最近フランスのグループからも同様な報告がなされている¹⁵⁾。

VII. 治療の有効性に関連する遺伝子多型

これまでに、アポ E4 を有するか否かで塩酸ドネペジルへの感受性が異なるとする報告がなされたが、現在必ずしも一致した見解が得られていない。塩酸ドネペジルはアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害剤であり、アセチルコリンを増加させて記憶を改善する効果がある。本剤は患者の AChE 自体やアセチルコリンレセプター (AChR) の感受性の差異により薬剤の有効性が異なり、その感受性が遺伝子レベルで調節されている可能性が考えられる。そこで、まず塩酸ドネペジルの AD への効果を検討し、次いで薬剤への反応が良好な群 (responder) と反応が良好でない群 (non-responder) に分けて、アセチルコリン関連遺伝子の多型性との関連を解析した³⁾。

1. AChE および AChR 遺伝子多型と AD の関連

AChE 遺伝子多型の対象は AD 98 例 (男 24/女 74, 平均年齢 70.8 歳), 対照群 101 例 (男 30/女 71, 平均年齢 69.7 歳), AChR 遺伝子多型の対象は AD 96 例 (男 31/女 65, 平均年齢 69.8 歳), 対照群 99 例 (男 29/女 70, 平均年齢 69.1 歳) であった。AChE 遺伝子多型は、エクソン 2 コドン 322 の CAC (His) から AAC (Asn) に置換するミスセンス変異を検討した。AChR 遺伝子多型は $\alpha 7$ のエクソン 6 の TG の 2 base pair deletion の多型を検討した。患者ならびに家族に、研究の目的・

方法について十分な説明を行い同意が得られた後に、DNA 用の血漿採血 (EDTA-2Na 入り) を行った。AChE および AChR 遺伝子多型を PCR-FRLP 法にて解析した。DNA の抽出は、フェノール-クロロホルム法にて行った。統計解析には、 χ^2 乗検定を用いた。AChE 遺伝子のエクソン 2 コドン 322 の CAC (His) から AAC (Asn) に置換するミスセンス変異の多型は、AD、対照群ともにすべての例が C/C 型であり、AD との有意な関連は認めなかった。AChR $\alpha 7$ 遺伝子のエクソン 6 の TG の 2 base pair deletion の多型は、AD で 30 例、対照群に 24 例のヘテロが存在したが、AD と対照群の間に有意差は認めなかった。

2. 塩酸ドネペジルの有効性と AChR 遺伝子多型

AD 患者 43 例を対象として、塩酸ドネペジルへの responder と non-responder に分けて、AChR $\alpha 7$ 遺伝子多型を解析した。薬剤の有効性の判定は、家族もしくは介護者の印象、主治医の印象、および知的機能検査 (長谷川式簡易知的機能検査ほか) のいずれかにおいて、改善と判断できたものを responder とし、それ以外を non-responder とした。患者ならびに家族に研究の目的・方法について十分な説明を行い、同意が得られた後に、DNA 用の血漿採血 (EDTA-2Na 入り) を行った。AChR 遺伝子多型は PCR-FRLP 法にて解析した。DNA の抽出は、フェノール-クロロホルム法にて行った。統計解析には、 χ^2 乗検定を用いた。

塩酸ドネペジルの有効性は、49% (21 例) が改善、不変が 35% (15 例)、悪化が 7% (3 例)、中止が 9% (4 例) にみられた。著効例は改善例中の約 20% 程度にみられており、絵が描けるようになった著効例として、すでに文献報告¹⁶⁾した症例 1 (63 歳, 男性) は、現在も絵を描き続け、以前はクレヨンを使っていたのが、絵の具を使って描くようになり、使う道具にも進歩がみられている。その他、同文献で症例 2 として報告している例 (73 歳, 女性) は、最近短歌が作れるように

表 4 塩酸ドネペジルの有効性と AChR α 7 遺伝子多型

	例数	遺伝子型			χ^2 検定
		W/W	W/M	M/M	
良好群 (改善)	21	10	11	0	p<0.05
不良群 (改善以外)	22	17	5	0	

なり、また年賀状もすばらしい字で書かれている。さらに、キーボードが弾けるようになったり、卓球ができるようになった症例なども新たに経験している。Responder と non-responder での検討では、AChE 遺伝子はヘテロの例もなかったため、ヘテロの例を有した AChR α 7 の遺伝子多型との関連を検討した。その結果、responder 群にヘテロの頻度が統計学的に有意に多いことがわかった (p<0.05, 表 4)。

まず、塩酸ドネペジルの有効性についてであるが、筆者らの結果では 49% (21 例) が改善、不変が 35% (15 例)、悪化が 7% (3 例)、中止が 9% (4 例) にみられ、他の報告と極めて良く一致した結果であった。塩酸ドネペジルは根本的に直せる薬剤ではないが、2 例に 1 例は何らかの改善があることがわかり、またこの改善例中の約 20% に著効例も認められることから、ぜひ試してみる価値のある薬剤と考えられる。副作用による中止は 2 例のみで、1 例は食欲不振のため、もう 1 例は興奮・易怒性のためであり、重篤なものではなく安全性も高い薬剤と考えられる。有効性を判断するにあたって、単に知的面だけでなく機能維持の観点からも評価する必要があることが指摘されている。

AChE および AChR 遺伝子多型と AD の関連については、まず AChE 遺伝子のエクソン 2 コドン 322 の CAC (His) から AAC (Asn) に置換するミスセンス変異の多型は、筆者らの今回検討した AD、対照群ともにすべての例が C/C 型 (野生型) であり、AD との有意な関連は認めなかった。欧米では、A/A 型、C/A 型を認めており、他の遺伝子でもしばしば経験していることではあるが、日本人と欧米人での著しい人種差が存在すると思われる。AChR 遺伝子多型では α 7 のエクソン 6 の TG の 2base pair deletion の多型は、AD で 30 例、対照群に 24 例のヘテロが存在したが、AD と対照群の間に有意差は認めなかった。

Kawamata ら¹⁷⁾が孤発性 AD を対象として AChR α 7 遺伝子多型を検討しているが、筆者らと同様に有意な関連を認めていない。しかし、AD 群と対照群ともにヘテロを認めたので、次の responder と non-

responder に分けての検討を行った。その結果、responder 群にヘテロの頻度が統計学的に有意に多いことがわかった。このことより、塩酸ドネペジルの AD 患者への有効性と、AChR α 7 遺伝子多型との関連が示唆された。正確な機序はまだわからないが、AChR α 7 遺伝子の 2base pair deletion はフレームシフトを起こし、エクソン 6 にストップコドンを生じて、AChR の機能に影響する可能性が考えられる。例数がまだ少なく今後の検討が必要ではあるが、AChR α 7 遺伝子多型の検査が塩酸ドネペジルの有効性の予知に役立つ可能性が示唆される。AChE および AChR 遺伝子多型と AD との関連については、両遺伝子ともに今回検討した以外の部位に多型が存在する可能性があり、今後その他の部位の多型の解析も必要と思われる。Responder と non-responder についての検討は、これまでにいくつかの報告がなされているが、responder と non-responder の分け方が報告間で一致しておらず、十分な結論が出ていない¹⁸⁾。今回筆者らは例数が少ない関係上、改善例を responder、それ以外を non-responder に分けて検討したが、これだけでは不十分と考えている。不変例も悪化していないという観点からは、効果がみられている可能性もあり、また欧米では 5 mg で不変でも 10 mg への増量で効果を認めた例 (本邦では 5 mg しか認可されていない) もあり、安易な判断をしてはいけな思われる。今後、例数を増やし、種々の分類を試みた上で、真の responder と non-responder を区別できるパラメーターを明らかにする必要がある。

おわりに

大多数を占める SAD の危険因子が未同定であり、アポ E 以外の遺伝的危険因子の検討が必要である。本邦においてもミレニアムプロジェクトとして遺伝子多型の解析が進行中であり、今後の発展が期待される。

酸化ストレスについては AD の原因のひとつとして有力なものであるが、酸化ストレス関連遺伝子多型についてはまだ十分な検討がなされていない。治療の有効性を判定するための遺伝子多型として、AChR α 7 遺伝子多型との間に有意な関連がある可能性を報告したが、今後の追試、多数例の検討が必要である。今後、AD の原因究明や治療効果の予測に役立つ遺伝子多型が発見されることが望まれる。

文 献

- 1) 涌谷陽介, 石崎公郁子, 足立芳樹・他: 鳥取県大山町における 2000 年度痴呆性疾患疫学調査. Dementia

- Japan 15 : 140, 2001
- 2) Urakami K, Adachi Y, Wakutani Y, et al : Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9 : 294-298, 1998
 - 3) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司・他 : アルツハイマー型痴呆の遺伝子多型と簡易スクリーニング法. *老年精神医学* 13 : 5-10, 2002
 - 4) Wragg M, Hutton M, Talbot C : Genetic association between intron polymorphism in presenilin-1 gene and late-onset Alzheimer's disease. *Lancet* 24 : 509-512, 1996
 - 5) Isoe K, Urakami K, Ji Y, Adachi Y, Nakashima K : Presenilin-1 polymorphism in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and alcohol-associated dementia in Japanese population. *Acta Neurol Scand* 94 : 326-328, 1996
 - 6) Brooks AJ, Howell WM, Woodburn K, Johnstone EC, Carothers A : Presenilin-1, presenilin-2, and VLDL-R associations in early onset Alzheimer's disease. *Lancet* 350 : 336-337, 1997
 - 7) Blacker D, Wilcox MA, Laird NM, Rodes L, Horvath SM, Go RC, Perry R, Watson B Jr, Bassett SS, McInnis MG, Albert MS, Hyman BT, Tanzi RE : Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 19 : 357-360, 1998
 - 8) Isoe K, Ji Y, Urakami K, Adachi Y, Nakashima K : Genetic association of estrogen receptor gene polymorphisms with sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res* 3 : 195-197, 1997
 - 9) Maruyama H, Toji H, Harrington CR, Sasaki K, Izumi Y, Ohnuma T, Arai H, Yasuda M, Tanaka C, Emson PC, Nakamura S, Kawakami H : Lack of an association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms and transcriptional activity with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 57 : 236-240, 2000
 - 10) Ji Y, Urakami K, Isoe K, et al : Estrogen receptor gene polymorphisms in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and alcohol-associated dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 11 : 119-122, 2000
 - 11) Kehoe PG, Russ C, McIlroy S, Williams H, Holmans P, Holmes C, Liolitsa D, Vahidassr D, Powell J, McGleenon B, Liddell M, Plomin R, Dynan K, Williams N, Neal J, Cairns NJ, Wilcock G, Passmore P, Lovestone S, Williams J, Owen MJ : Variation in DCP1, encoding ACE is associated with susceptibility to Alzheimer disease. *Nat Genet* 21 : 71-72, 1999
 - 12) Hu J, Miyatake F, Aizu Y, Nakagawa H, Nakamura S, Tamaoka A, Takahashi R, Urakami K, Shoji M : Angiotensin-converting enzyme genotype is associated with Alzheimer disease in the Japanese population. *Neurosci Lett* 17 : 65-67, 1999
 - 13) 浦上克哉, 谷口美也子, 山形 薫・他 : 8-オキソグアニン DNA グリコシダーゼ (OGG1) 遺伝子多型とアルツハイマー病との関連ならびに診断マーカーとしての有用性の検討. 厚生科学研究費補助金 21 世紀型医療開拓推進研究事業, アルツハイマー病生物学的診断マーカーの確立に関する臨床研究, 平成 13 年度報告書, 15-20, 2002
 - 14) Tanahashi H, Asada T, Tabira T : c954C→T polymorphism in Fe65L2 gene is associated with early-onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 52 : 691-693, 2002
 - 15) Cousin E, Hannequin D, Ricard S, et al : A risk factor for early-onset Alzheimer's disease associated with the APBB1 gene (FE65) intron 13 polymorphism. *Neurosci Lett* 342 : 5-8, 2003
 - 16) 浦上克哉, 前谷陽介, 中島健二 : アルツハイマー病における塩酸ドネペジル (アリセプト) の使用経験—絵の描けるようになった苦効例の報告. *新薬と臨床* 37 : 1087-1091, 2000
 - 17) Kawamata J, Shimohama S : Association of novel and established polymorphisms in neuronal nicotinic acetylcholine receptors with sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 4 : 71-76, 2002
 - 18) 浦上克哉 : コリンエステラーゼ阻害剤のレスポンドーとは. *老年精神医学* 15 : 49-52, 2004

Abstract

Genetic epidemiology in Alzheimer's disease

Katsuya Urakami¹⁾, Miyako Taniguchi¹⁾, Kenji Wada²⁾, Yosuke Wakutani²⁾, Kenji Nakashima²⁾

from

¹⁾ *Department of Biological Regulation, School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University, 86 Nishi-machi, Yonago 683-8503, Japan.*

²⁾ *Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University, 36-1 Nishi-machi, Yonago 683-8503, Japan.*

Alzheimer's disease (AD) recently exists 1 per 20 aged over 65 elderly people in Japan. Therefore, we consider AD as a common disease. Since apolipoprotein E (apo E) reported as a genetic risk factor for sporadic AD, many candidate genes have been examined. However, no candidate genes except for apo E did not reach to definite conclusion. Now, oxidative stress has been focused as a pathogenic factor for AD. Donepezil hydrochloride is available in Japan and it is possible to treat AD patients. However, it is very difficult to predict responder and non-responder. Therefore, it is very useful to predict efficacy for this drug using genetic polymorphism. We introduced previously reported genetic polymorphism for AD and also introduced our data about genetic polymorphism related to oxidative stress and acetylcholine. As genetic polymorphism except for apo E has not yet found, it is necessary to identify new candidate gene for AD in the future.

(Received : February 28, 2005)

Shinkei Kenkyu no Shinpo (Advances in Neurological Sciences), Vol. 49, No. 3, pp395-401, 2005.
IGAKU-SHOIN Ltd., Tokyo, Japan.

長寿のための認知症の治療と予防

浦上 克哉*

要 旨

これまでまったく治療薬のなかった Alzheimer 型認知症においても、現在塩酸ドネペジル（商品名アリセプト）が本邦で発売され、Alzheimer 型認知症も治療の時代に入った。根本治療薬ではないが症状の進行抑制効果があり、単に認知機能のみならず生活の質（QOL）の改善ももたらし、Alzheimer 型認知症患者および家族に多くの恩恵をもたらしている。今後、根本治療薬として期待される薬剤の開発も進んでおり、展望は明るいと思われる。

現在、市町村では介護保険の費用負担で困っている。介護保険利用者の多くが認知症であるというデータもあり、介護保険における認知症対策は重要なテーマとなっている。すでに、各市町村で介護保険の負担となる認知症性高齢者を減らす目的で、認知症予防教室が立ち上げられている。しかし、この認知症予防教室の対象者の選定が適切になされていないことが多い。われわれのグループが開発したタッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器（商品名：物忘れ相談プログラム）は、もっとも難しい認知症の早期発見に役立ち、これを用いれば認知症予防検診および予防教室が適切かつ効果的に実施できると考えられる。

はじめに

これまでまったく治療薬のなかった Alzheimer 型認知症においても、現在、塩酸ドネペジル（商品名アリセプト）が本邦でも発売され、Alzheimer 型認知症も治療の時代に入った。根本治療薬ではないが症状の進行抑制効果があり、単に認知機能のみならず生活の質（QOL）の改善ももたらし、Alzheimer 型認知症患者および家族に多くの恩恵をもたらしている¹⁻⁴⁾。さらに、従来まったく関心を持たれなかった認知症性疾患の診断などの診療面に、多くの人々の関心をもたらしたことは大きな貢献と考えられる。

現在、市町村では介護保険の費用負担で困っている。介護保険利用者の多くが認知症であるというデータもあり、介護保険における認知症対策は

重要なテーマとなっている。すでに、各市町村で介護保険の負担となる認知症高齢者を減らす目的で、認知症予防教室が立ち上げられている。しかし、この認知症予防教室の対象者の選定が適切になされていないことが多い。そこで、治療とともに今後は予防対策が求められる。

そこで本稿では、Alzheimer 型認知症の薬の使い方や今後の治療薬の展望、そして予防について解説する。Alzheimer 型認知症には 65 歳未満で発症してくる早発型が存在するが、大部分は 65 歳以上で発症してくる晩発型である。早発型は進行が早い、現在根本的に治療方針が異なるないので、本稿では分けずに述べる。

中核症状に作用する薬剤の使い方

本邦で Alzheimer 型認知症の中核症状にアプ

*URAKAMI Katsuya 鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座環境保健学分野〔〒 683-8503 米子市西町 86〕

い、チできる薬剤は、塩酸ドネペジルしかない。本剤は現在、日本老年精神医学会や日本神経学会で作成された治療ガイドラインでお勧め度ナンバーワンとして推奨されている。塩酸ドネペジルはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であり、Alzheimer型認知症脳内で減少した神経伝達物質であるアセチルコリンを増やす薬剤で、対症療法薬という位置づけである。

1. 治療適応の見極め方は

塩酸ドネペジルの本邦で認可されている適応は、軽症から中等症のAlzheimer型認知症とされている。一般的には、重症度評価はfunctional assessment staging of Alzheimer's disease (FAST)などの評価スケールを用いて判断する。しかし、実際には重症例でも有効例があり、重症例でも試みる価値があると思われる。ただ、残念ながらどの重症例に効果があるのか否かは投与前にはわからない。われわれは、アセチルコリンレセプター(AChR)αの遺伝子多型を検討したところ、本剤の有効性とAChRα遺伝子多型に有意な関連がみられた(表)¹⁾。今後、レスポンドー、ノンレスポンドーを予知するためのマーカーが必要と思われる。

Alzheimer型認知症の早期段階と考えられる軽度認知障害(MCI)という概念が提唱されている²⁾。MCIの定義には異論が多くあるが、少なくとも正常とAlzheimer型認知症の間に移行状態が存在することは確かである。本邦では、MCIに対する塩酸ドネペジルの適応がないが、自験例で「物忘れが改善した」あるいは「頭のもやもやがとれてすっきりした」という自覚症状の改善が得られ、長谷川式あるいはmini-mental state examination(MMSE)などのスコアで改善がみられた症例を経験した。

欧米ではMCIに対する治験が行われており、米国での塩酸ドネペジルを用いた多施設共同研究では、Alzheimer型認知症と同様にMCIに対しても有効であることが示された。このことから、MCIは本邦では適応ではないが試してみる価値があると思われる。

2. 効果

塩酸ドネペジルは投与後一時的に知的機能が改

表 塩酸ドネペジルの有効性とAChRα7多型

	例数	遺伝子型			χ ² 乗検定
		W/W	W/M	M/M	
良好群 (改善)	21	10	11	0	p<0.05
不良群 (改善以外)	22	17	5	0	

改善 49% (21例)	不変 35% (15例)	悪化 7% (3例)	中止 9% (4例)
--------------------	--------------------	------------------	------------------

悪化 7% (3例)

図1 塩酸ドネペジル自験例の有効性

善するが根本的ではなく、その後約1年経つと徐々に悪化してくる。現在、軽症から中等症のAlzheimer型認知症が適応となっているが、より早期例ほど効果が期待できる。

私自身の経験した例での有効性をまとめたものを図1に示す²⁾。49%に改善がみられ、35%が不変であり、7%が悪化、9%が中止という結果であった。この結果は、本邦におけるその他の報告例ともよく一致している³⁾。ただ、この際の不変例の扱いが問題で、通常の場合であれば不変は改善していないと考えるが、Alzheimer型認知症のような加齢とともに進行していく病気では、不変は進行を抑制できていると考えることができる。このため不変例で、安易に無効と判断して中止すべきではないと考えている。また、重症例でも有効例があり、重症例でも試みる価値があると思われる。

われわれの経験した絵の描けるようになった症例は重症例であるが、著効例と考えられる²⁾。この症例は投与から2年以上経過した現在も絵を続けて描いており、しかもクレヨンから絵の具へと道具の使用にも進歩がみられている⁴⁾。

約1年を経過すると次第に悪化するといわれているが、全例そういうわけではなく良好な経過を示すものもあると考えられる。最近の細胞レベルでの解析で、塩酸ドネペジルの神経保護作用を認める報告もなされており、単にアセチルコリンの補充療法のみではない可能性も考えられる。

3. 副作用とその対策

副作用の面では、消化器症状と興奮・易怒性などがあるが、タクリンのような重篤な肝障害はまったく認めない。消化器症状については、食欲不振、下痢、嘔気、嘔吐などが多いが、もともと摂取量が少ないやせ型の人に起こりやすい傾向がある。そこで、そういう方には塩酸ドネペジル投与と同時に、最初から胃薬を併用投与すればほとんど問題ない。興奮、易怒性については、塩酸ドネペジルをすぐに3 mgから5 mgに増量せず様子を見たり、チアプリド（商品名グラマリール）などの抗ドパミン薬などの併用でコントロール可能である⁶⁾。

周辺症状に作用する薬剤

自発性や感情機能の改善は、塩酸アマタジン（商品名シンメトレル）、ニセルゴリン（商品名サアミオン）などの脳代謝改善薬でも、ある程度期待できる。

徘徊、幻覚、妄想、暴力行為などの問題行動には、チアプリドやセレネース、リスペリドン（商品名リスパダール）などの抗精神病薬が適応となる。

最近、認知症の精神症状を behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) という概念でとらえて、治療効果が検証されてきている。いずれも国外でのデータではあるが、本邦ですでに市販されており、使用可能なものを紹介する。抑うつ症状については、三環系抗うつ薬とセロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が同等の効果を示したが、忍容性で後者が優れており、SSRI が第一選択薬と考えられる⁷⁾。幻覚、妄想、焦燥、攻撃性などについては、リスペリドン、オランザピンの有効性が示されている^{8,9)}。

今後の治療薬の展望

塩酸ドネペジルと同様の薬効を持つリバスティグミンやガランタミン、そして重症例への効果が報告されているメマンチンが現在本邦でも治験中であり、これらの薬剤が市販されるようになれば

臨床場面での処方選択肢が増える可能性がある。

近年、Alzheimer 型認知症の病理過程そのものを抑制する薬物療法の開発を目指した研究が続けられている。もっとも現在期待されているものが、セクレターゼ阻害薬とワクチン療法である。セクレターゼ阻害薬とは、アミロイドβ蛋白の切り出しに関係するセクレターゼを阻害するもので、βセクレターゼ阻害薬とγセクレターゼ阻害薬が検討されている。ワクチン療法とは、アミロイドβ蛋白によるワクチン療法のことで、アミロイドβ蛋白を投与するとそれに対する抗体が産生され、それにより老人斑の形成が抑制されるというものである¹⁰⁾。いずれも Alzheimer 型認知症の早期病変である老人斑の形成を抑制できるとするデータが示されており、根本治療薬となりうる可能性がある。

まだ有効性の評価や副作用の問題点など、解決すべきことが多くあるが、今後このような Alzheimer 型認知症の根本的な治療薬といえる薬剤が商品化されるのは遠い将来のことではないと考えられる。

予防対策

早期発見が難しくできていないことが、認知症予防の大きな問題点である。この早期の気づきを手助けできる簡単な機器があれば、この問題点を解決できる。

そこで、われわれはタッチパネル式コンピューターを用いた認知症のスクリーニング機器を開発し、その有用性を検討した¹⁾。Alzheimer 型認知症 49 例、健常対照群 30 例を対象とした。タッチパネル式コンピューターは音声と映像による対話形式で、質問に答えながらゲーム感覚で検査を受けることができる。言葉や日時に関する質問、立方体を識別する質問など合計 5 問で構成し、所要時間は結果の印刷まで含めて合計 5 分以内で可能である。15 点満点で Alzheimer 型認知症ではほとんどの例が 12 点以下であり (図 2)、専門医への受診が望まれる。感度 (疾患がある場合、検査が陽性になる割合) 96%、特異度 (疾患がない場合、検査が

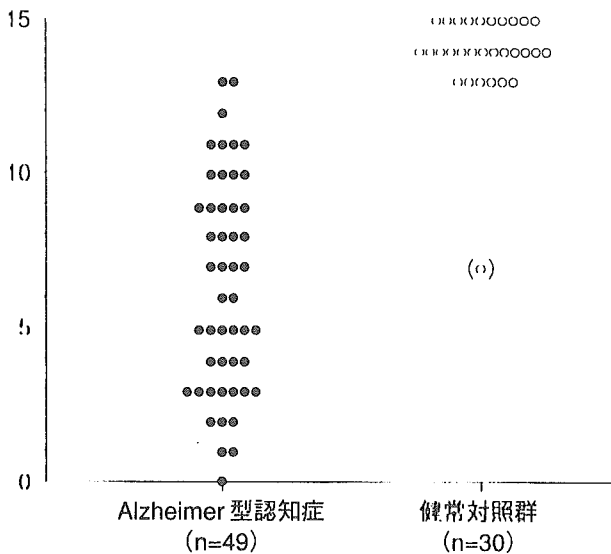


図2 タッチパネル式コンピューターを用いたスクリーニングテストの結果

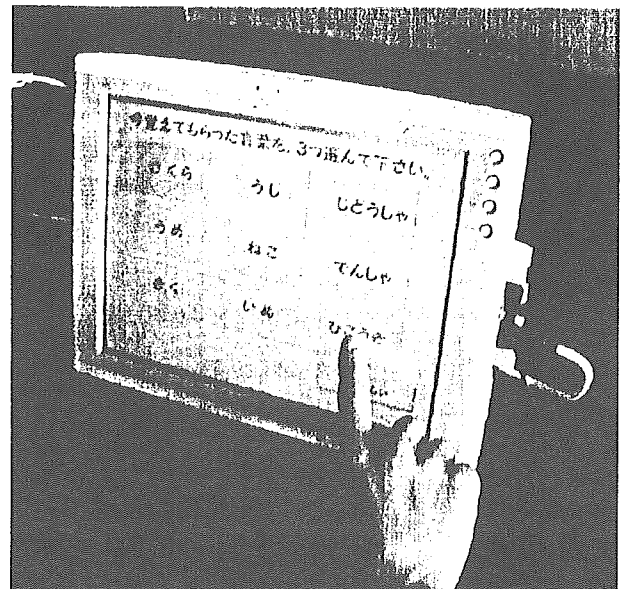


図3 タッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器（物忘れ相談プログラム）

陰性になる割合) 97%と高い信頼性を示したり。

この信頼性に加えて、この方法の利点としては、質問者による差がない、精神的・身体的ストレスが少ない、どこでも簡単に施行できる、などがあげられる。定期的に行うことで、確実に認知症の早期発見に役立つことが可能である。そのような多くの利点が確認できたことから、このタッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器を製品化した（物忘れ相談プログラム、日本光電社製）（図3）。

そして、この物忘れ相談プログラムを用いて、認知症予防教室の対象者選定を試みた。この対象者としては、認知症にはなっていない、しかしもの忘れ（記憶障害）が起こってきており正常とはいえないという人が望ましい。これは、現在MCIとして注目されている概念に相当する。このスクリーニング法を用いて行くと、13点くらいが正に該当する。鳥取県のK町で行ったデータでは、62名の対象者のうち9例（14.5%）をピックアップすることができた。

しかも、このような適切な対象者に認知症予防教室を毎週1回、6カ月間実施し、参加者9例のうち7例に改善がみられた。このような成果が得られたため、鳥取県ではその他の市町村でも、この方法を使って認知症予防検診事業を実施するところが増加してきている。特にT町では全町レベル

でこの事業に昨年4月から取り組み、良い成果が得られている。

タッチパネル式コンピューターによる認知症スクリーニング機器は、もっとも難しい認知症の早期発見に役立つと思われる。これは、医療機関のみならず市町村における認知症予防事業への活用も有用な可能性が示唆された。

文 献

- 1) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司, 他: アルツハイマー型痴呆の遺伝子多型と簡易スクリーニング法. 老年精医誌 13: 5-10, 2002
- 2) 浦上克哉, 涌谷陽介, 中島健二: アルツハイマー病における塩酸ドネペジル(アリセプト)の使用経験; 絵の描けるようになった著効例の報告. 新薬と臨床 37: 1087-1091, 2000
- 3) Homma A, Takeda M, Imai Y, et al (E 2020 study group): Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease; 24-week, multicenter double-blind, placebo-controlled study in Japan. Dement Geriatr Cogn Disord 11: 299-313, 2000
- 4) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司, 他: アルツハイマー病における塩酸ドネペジルの有効性とアセチルコリンエステラーゼ及びアセチルコリンレセプター遺伝子多型との関連の検討. 内科専門医会誌 14: 424-428, 2002
- 5) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al: Mild cognitive impairment; clinical characterization

- and outcome. Arch Neurol 56 : 303-308, 1999
- 6) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司, 他 : アルツハイマー病へのアプローチ : 内科的治療. J Clin Rehabil 12 : 116-119, 2003
 - 7) Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, et al : A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. Psychosomatics 38 : 246-252, 1997
 - 8) De deyn PP : Risperidon in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. Intern Psychogeriatr 12 : 263-269, 2000
 - 9) Street JS, Clark W, Gannon KS, et al : Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease in nursing home facilities. Arch Gen Psychiatry 57 : 968-976, 2000
 - 10) Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al : Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease like pathology in the PDAPP mouse. Nature 400 : 173-177, 1999

第 42 回 千里ライフサイエンス技術講習会

SNP, DNA チップの最新技術と応用

日 時 : 平成 17 年 11 月 4 日 (金) 午後 1 : 00 ~ 5 : 00

場 所 : 千里ライフサイエンスセンタービル 6 階 (展示場)

(地下鉄御堂筋線千里中央駅北口すぐ)

コーディネーター : 戸田達史 (大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学教授)

プログラム : 講義 1 : SNP 解析の基礎と応用

講義 2 : DNA チップによる解析と最新技術

実 習 : 実際の解析機器での講習とデータ解析

講 師 : 戸田達史 (大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学教授)

油谷浩幸 (東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス教授)

定 員 : 30 名

参加費 : 5,000 円

申込方法 : 氏名, 勤務先, 所属, 役職名, 〒, 所在地, 電話および FAX 番号を明記の上, 郵便, FAX または E-mail で下記宛お申し込み下さい。事務局より受付の通知を返送いたしますので, そこに記載した振込先口座に参加費をお振込みください。入金を確認後, 通常 1 週間以内に領収書兼参加証をお届けいたします。

申込締切 : 平成 17 年 9 月 30 日 (金) (財団必着) 但し, 定員を超過した場合は参加者の調整を行う場合があります。

申 込 先 : (財)千里ライフサイエンス振興財団 技術講習会 G 42 係

〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル 8 階

TEL : 06-6873-2001, FAX : 06-6873-2002

E-mail : tnb-lsf@senri-ic.co.jp (注 lsf ; エルエスエフ, ic ; エルシー)