

- IPA Asia Pacific Regional Meeting
Sep,8-11,2004. (Seoul, Korea)
9. Tanaka T., Takeda M. Symposium C-1, Neurobiology of alzheimer's disease: Tau pathology and Alzheimer disease. IPA Asia Pacific Regional Meeting Sep,8-11,2004. (Seoul, Korea)
 10. 田中稔久、山森英長、武田雅俊 アポトーシス阻害蛋白とタウ蛋白との阻害 第23回日本痴呆学会、2004.9.30、江戸川総合区民ホール (東京)
 11. Tanaka T and Dekosky T (Chairmen) Symposium I, "Early diagnosis of Dementia — its significance and methods" 20th International Conference of Alzheimer's Disease International Kyoto 2004, Oct 15, 2004 (Kyoro)
 12. Sadik G., Tanaka T., Yamamori H., Takeda, M. Regulation of Binding of Tau with 14-3-3 Protein by Phosphorylation.. (Abst.) Society for Neuroscience the 34th Annual Meeting, San Diego, Oct, 23-28, 2004.
 13. 田中稔久、山森英長、Begum Nurun Nessa, Md. Golam Sadik、工藤喬、紙野晃人、大河内正康、田上真次、福森亮雄、姜経緯、金山大祐、木村亮、武田雅俊 タウ蛋白修飾とアポトーシス阻害因子に関連するアルツハイマー病診断法と治療法の開発 第37回精神神経系薬物治療研究報告会、2004.12.10、千里ライフサイエンスセンター (大阪)
 14. 田中稔久、Nurun Nessa Begum、Golam Md. Sadik、武田雅俊 リチウムによる内因性アポトーシス阻害蛋白発現亢進 第25回リチウム研究会 2005.04.23 東京経団連会館 (大阪)
 15. 田中稔久 シンポジウム 近未来に向けて解決すべき治療・予防戦略——.3. タウ蛋白の制御を通じたアプローチ 第6回アルツハイマー型痴呆研究会 2005,04,16 京王プラザホテル (東京)
 16. Tanaka T, Isoe-wada K, Yamamori H, Begum NN, Sadik MG, Takeda M. Modified tau protein as a biological diagnostic marker for AD The 8th Congress of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2005,, 7, 16 (Wien, Austria)
 17. 田中稔久 精神科入門—うつ病からアルツハイマーまで— 大阪大学歯学部同窓会 第349回臨床談話会、2005,, 7, 16、大阪大学歯学部記念会館 (大阪)
 18. 田中稔久 特別講演 アルツハイマー病における細胞死メカニズム：アミロイドβとリン酸化タウ蛋白 第16回中国四国生体ラジカル研究会 2005,07,30 高知市文化プラザ かるぼーと (高知)
 19. Tanaka T, Isoe-wada K, Yamamori H, Begum NN, Sadik MG, Takeda M. Tau protein as a biological marker for AD The 12th Congress of the International Psychogeriatrics Association, 2005.,9.22, (Stockholm , Sweden.)
 20. 田中稔久、Golam Sadik、Begum Nurun Nessa、武田雅俊 タウ蛋白と 14-3-3 蛋白の結合に関するリン酸化の影響 日本認知症学会 2005. 9. 30、WTC コスモタワー (大阪)
 21. Tanaka T, Isoe-wada K, Yamamori H, Begum NN, Sadik MG, Takeda M. Neurobiological studies of Dementia – Biological markers and neuroprotective strategies for Alzheimer disease. Taiwan-Japan Symposium of Dementia ·1, 2005,, 12, 167 (Tainan, Taiwan)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし。
 2. 実用新案登録
なし。
 3. その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

研究課題名：痴呆のスクリーニング及び早期診断法の確立に関する臨床研究

(分担研究課題名：アルツハイマー病診断マーカーとしての WGA 結合糖タンパクの同定と
検査方法の確立)

分担研究者 浦上克哉*

分担研究協力者：谷口美也子*、和田健二**、涌谷陽介**、中島健二**

* 鳥取大学医学部保健学科生体制御学

** 鳥取大学医学部脳神経内科

研究要旨

WGA (小麦胚芽凝集素, Wheat Germ Agglutinin) は、特異的な糖鎖を認識して結合するレクチンの一種である。我々は、複数の WGA 結合糖タンパクがアルツハイマー病(AD)の髄液中で減少していることを見だし、この糖タンパクを新たな診断マーカーの候補として確立することを試みた。減少している WGA 結合糖タンパクのうち、特に約 75kDa の糖タンパクは、AD で有意に減少し($p < 0.001$)、このタンパクのリン酸化タウタンパクに対する比を指標とすると、感度 85.1%、特異度 80.6%で AD を検出でき、さらにタウオパチー対しては、感度 89.4%、特異度 92.3%で AD との鑑別が可能である診断マーカーとなり得ることが分かった。このタンパクの簡易かつ確実な診断方法の確立を目的として、タンパクの同定を行ったところ、トランスフェリンであることを明らかにした。しかし髄液中のトランスフェリン濃度には差がなく、糖鎖の少ないトランスフェリンのアイソフォームが減少していることが明らかとなった。さらにこの現象は、血清中トランスフェリンには見られず、髄液特異的であることが示唆された。これらのことより、髄液中（あるいは脳内）での糖鎖の減少は AD の病態に関連しており、トランスフェリンの糖鎖の測定は、有力な診断マーカーとなりうると考えられる。また、新たな病態解析に貢献できると期待できる。

A. 研究目的

WGA に結合する糖タンパクが、AD 患者の髄液中で減少しているという報告から (Fodero et al, J. Neurochem, 2001)、我々は WGA 結合糖タンパク質に注目してきた。現在までの研究で、AD の髄液で新たに 3 種の WGA 結合糖タンパクが減少してい

る傾向があり、特に約 75kDa の糖タンパクは、タウオパチーと鑑別できる可能性が示唆されて (厚生労働省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 年度報告書 pp18-23)、有効な診断マーカーとなりうると考えられ

た。そこで、この糖タンパクを同定して WGA 結合量減少の原因を特定してその測定法を検索し、新たな診断マーカーとして確立すること、また病態との関連を明らかにすることを目的とした。今年度は、タウオパチーとの鑑別について、症例を増やしてその信頼性を検討すること、また同時に、このタンパクを同定してその減少の由来を解析し、その異常部位を、簡便にかつ確実に検出できる検査方法を検索し、新たな診断マーカーとして確立することを目的として研究を行った。さらに、WGA で検出できるこの糖タンパク質の異常部位の解析によって、AD の病態解析に役立つと考えた。

B. 研究方法

対象は、AD 63 例(男/女: 19; 74.24 ± 7.85 歳/44; 71.36 ± 8.85 歳)、AD 以外の認知症: 脳血管性認知症(VD), 正常圧水頭症(NPH), レビー小体型認知症(DLB), クロイツフェルトヤコブ病(CJD), 進行性核上性麻痺(PSP), 大脳皮質基底核変性症(CBD)の計 31 例(20; 70.35 ± 6.97 歳/11; 60.11 ± 13.34 歳)、コントロールとして認知症のない症例 50 例(28; 71.58 ± 7.59 歳/22; 72.00 ± 10.86 歳)と正常 6 例(4; 56.25 ± 22.94 歳/2; 85, 68 歳)の髄液を用いた。各疾患の診断は詳細な問診、内科学的診察、神経学的診察、高次脳機能検査、画像検査(CT, MRI, SPECT)などを行い、以下の診断基準を参考にして行った。AD では DSM-IV および NINCDS-ADRDA の診断基準を、VD で NINDS-AIREN の診断基準を、DLB は DLB のコンセンサスガイドライン、PSP は NINDS-SPSP の診断基準、CBD では Rinne、

森松らの診断基準を満足するものとした。

WGA 結合タンパクの解析と LCA 結合量の検討は、WGA・LCA *Lens culinaris agglutinin* (レンズ豆凝集素) によるレクチンブロット法を行うった。リン酸化タンパク(pS199)の測定は、ヒトリン酸化タンパク(pS199) ELISA キット (BioSource 社) を用いて測定した。タンパクの同定は、SDS-PAGE で電気泳動したゲルからタンパクを切り出してトリプシン処理してペプチドに分解し、それらのペプチドの質量分析と、さらに個々のペプチドのアミノ酸解析を行い、データベースから検索した (業者委託:プロフェニックス)。トランスフェリンの測定は、ヒトトランスフェリン ELISA 測定キット (Bethyl Laboratories Inc.) を用いた。さらに、トランスフェリンの糖鎖は、等電点電気泳動により解析した。(倫理面への配慮)

本研究は、鳥取大学倫理審査委員会へ申請し、承認を得ている。

また、髄液・血液の提供対象者への倫理的配慮として、①本研究の目的、方法、内容について、②提供による本研究への参加を拒否した場合があってもなんら不利益や実害を受けることはないこと、③参加が自由意志によるものであり、いつでも中止できること、④プライバシーが守られること、を対象者に説明し同意を得た。

研究はあくまでタンパクレベルの量的、質的な差異を検討するものであり、個人を特定する検査ではない。また研究結果は個人の特特定ができないようにプライバシーを尊重し、保護に留意した。さらにこれらのことを対象者に通達のうえ、本

研究への参加は自由であることを添えて協力を依頼した。

C. 結果および考察

AD で低値を示す WGA 結合糖タンパクのうち、約 75kDa の糖タンパクは、単独で AD を感度 74.6%、特異度 76.6% で検出できるタンパクであり、さらにタウオパチーとの鑑別できる可能性が示唆された。そこで、このタンパクに対するリン酸化タウタンパク (pS199) の比を指標として検討したところ、AD では有意に ($p < 0.001$) 低値を示し、カットオフ値 184 で、感度 85.1%、特異度 80.6% であり、このタンパク単独よりもより効率的に AD を検出できるマーカーとなり得ることが示唆された。さらにタウオパチー 13 例と AD との解析では、カットオフ値 205 で、感度 89.4%、特異度 92.3% であり、タウオパチーとの鑑別にも有効なタンパクであることが分かった。

さらにこの約 75kDa の WGA 結合糖タンパクの測定を簡便にするためには、タンパクを同定し、WGA 結合量の減少の原因を確定する必要がある。この約 75kDa の糖タンパクを、電気泳動したゲルから切り出し、トリプシンでペプチドに消化して質量分析とアミノ酸解析を行ない、データベース検索によってトランスフェリンであることを同定した。このタンパクがトランスフェリンであることは、抗トランスフェリン抗体を用いたウエスタンブロット解析により確認した。

WGA で検出したトランスフェリンが、WGA 結合量に低値を示した原因は、トランスフェリンタンパク自体の減少、あるいは WGA に結合する糖鎖の変化あるいは減少

であると考えられる。現在までに、トランスフェリンが AD で低下していたという報告はない²⁾。実際に、髄液中トランスフェリンを測定してみると、AD(25 例) $22.78 \pm 11.44 \mu\text{g/ml}$ 、AD 以外の認知症状をもつ non-AD 群(44 例)では $27.00 \pm 8.70 \mu\text{g/ml}$ 、認知症状のないコントロール(26 例) $24.31 \pm 13.42 \mu\text{g/ml}$ であり、有意な差は見られなかった。non-AD 群のなかのタウオパチーに関して検討しても、DLB(9 例)では $24.75 \pm 9.59 \mu\text{g/ml}$ 、CBD(5 例)では $23.86 \pm 9.20 \mu\text{g/ml}$ 、PSP(2 例)では、 $23.18 \pm 6.86 \mu\text{g/ml}$ であり、いずれも有意な差は見られなかった。WGA で検出したトランスフェリンの低値は、タンパク自体の減少ではなく、糖鎖の何らかの変化あるいは減少であることが示唆された。

トランスフェリンの糖鎖は、413 番目と 611 番目のアスパラギンに N-アセチルグルコサミン、マンノース、ガラクトース、シアル酸を含む N 結合型複合糖鎖を 2 本持つ³⁾。この糖鎖の異常を検出する為には、糖鎖の数の差でトランスフェリンの等電点が異なるという性質を用い、等電点電気泳動が有効である^{3,4)}。糖鎖付加の最終段階で付加されるシアル酸の数によって、アイソフォームが分類されており、通常血清のトランスフェリンは、シアル酸を 4 つ持つ tetrasialotransferrin である。髄液中では、0~4 つのシアル酸を持つトランスフェリンすべてが存在しているが、AD では、糖鎖の少ない 1~3 つのトランスフェリンの割合が、増加していることが分かった。次に、血清中でのトランスフェリンを、髄液同様に濃度と糖鎖について検討した。血清中のトランスフェリン濃度は、コントロー

ル(15例) 2.61 ± 0.71 mg/ml、AD(15例) 3.21 ± 1.21 mg/ml で、髄液同様有意な差はみられなかった。等電点電気泳動で糖鎖を解析したが、糖鎖に関しても AD 群とコントロール群において差は見られなかった。

また、AD におけるトランスフェリンの糖鎖を、LCA を用いて検討した。LCA はマンノースに特異的に結合するため、糖鎖付加の初期段階の付加機能を検討することができる。髄液のトランスフェリンの LCA 結合量は、AD 群とコントロール群とで差がなく、AD 髄液中における糖鎖の異常は、マンノース以降、特にシアル酸付加に異常があるのではないかと推測された。このことは、トランスフェリンの糖鎖を診断マーカーとするだけでなく、糖鎖付加の異常を AD の新たな病態として解析し、病態解明に役立つと期待できる。

D. まとめ

75kDa の WGA 結合糖タンパクは、タウオパチーと鑑別が可能である診断マーカーであるといえる。このタンパクは、トランスフェリンであることを同定した。WGA で検出したトランスフェリンの低値の原因は、トランスフェリンタンパクの量の減少ではなく、糖鎖の異常であると考えられた。今後、糖鎖の異常を検出する測定法を検索していく予定である。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

文献

1) Fodero L, et al: Wheat Germ Agglutinin-binding glycoproteins are

decreased in Alzheimer's disease cerebrospinal fluid. *J. Neurochem.* 79: 1022-1026, 2001.

2) Fischer P, et al: Blood transferrin and ferritin in Alzheimer's disease. *Life Science* 60(25): 2273-2278, 1997.

3) Yamashita K, et al: Sugar chains of serum transferrin from patients with carbohydrate deficient glycoprotein syndrome. *J. Biol. Chem.* 268(8): 5783-5789, 1993

4) Korner C, et al: Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type V: Deficiency of dolichyl-P-Glc:Man₉GlcNAc₂-PP-dolichyl glucosyltransferase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 13200-13205, 1998.

5) Takeda A: Significance of transferrin in iron delivery to the brain. *J Health Sci.* 47(6): 520-524, 2001

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hattori S, Sakuma K, Wakutani Y, Wada K, Shimoda M, Urakami K, Kowa H, Nakashima K: A novel presenilin 1 mutation (Y154N) in a patient with early onset Alzheimer's disease with spastic paraparesis. *Neuroscience Letters* 368(3): 319-22, 2004.

2) Wada-Isoe K, Wakutani Y, Urakami K, Nakashima K: Elevated interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid of vascular dementia patients. *Acta Neurol. Scand.* 110: 124-127, 2004.

3) Wakutani Y, Watanabe K, Adachi Y, Wada-Isoe K, Urakami K, Ninomiya H,

- Saido TC, Hashimoto T, Iwatsubo T, Nakashima K: Novel amyloid precursor protein gene missense mutation (D678N) in probable familial Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75: 1039-1042, 2004.
- 4) Wakutani Y, Kowa H, Kusumi M, Nakaso K, Yasui K, Isoe-Wada K, Yano H, Urakami K, Takeshima T, Nakashima K: A haplotype of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is protective against late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 25: 291-294, 2004.
- 5) Wakutani Y, Adachi Y, Wada-Isoe K, Yamagata K, Urakami K, Nakashima K: Genetic analysis of familial Alzheimer's disease in a Japanese population. *Molecular Neurobiology of Alzheimer Disease and Related Disorders*. Basel, Karger, pp.157-163, 2004.
- 6) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, Mori M, Kawashima M, Kowa H, Adachi Y, Urakami K, Nakashima K: Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 44: 8-19, 2004.
- 7) Wakutani Y, Kowa H, Kusumi M, Nakaso K, Isoe-Wada K, Yano H, Urakami K, Takeshima T, Nakashima K: The regulatory region polymorphisms of the MTHFR gene are not associated with Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 17: 147-150, 2004.
- 8) 浦上克哉, 谷口美也子, 山形薫, 和田健二, 涌谷陽介, 中島健二: アルツハイマー病の遺伝的危険因子 *Medical Science Digest*: 130(6), 20-25, 2004
- 9) 浦上克哉: 「もの忘れ外来」における痴呆の早期鑑別診断のコツ *老年医学雑誌* 42(6): 737-742, 2004
- 10) 浦上克哉, 谷口美也子: 神経3 アルツハイマー病 アルツハイマー病の診断 評価スケール 新しい診断と治療の ABC 別冊 83-92, 2004
- 11) 浦上克哉: 痴呆治療の基礎「中核症状に対する薬物療法」 *Progress in Medicine* 24(10), 2433-2436, 2004
- 12) 浦上克哉: 痴呆性高齢者のクリニカルパス 第1章 第3節 痴呆性高齢者の診断と検査 日総研出版 pp18-23, 2004
- 13) 浦上克哉: 痴呆性高齢者のクリニカルパス 第2章 第3節 痴呆専門医のいない一般病院における痴呆性高齢者のクリニカルパス 日総研出版 pp115-125, 2004
- 14) 浦上克哉: 髄液中アポ蛋白 A-I および E 広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査 -その数値をどう読むか- *日本臨床* 62(11): 176-178, 2004
- 15) 浦上克哉: 他疾患との鑑別・除外診断 *DDL magazine*: 16-19, 2004
- 16) Urakami K, Arai H, Itoh N, Ishiguro K, Oono H, Taniguchi M, Wada-Isoe K, Wakutani Y, Kuzuhara S, Sasaki H, Nakashima K, Imahori K: Cerebrospinal fluid phosphorylated tau protein at serin199 is a useful diagnostic biomarker in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Recent Progress In Alzheimer's And Parkinson's Diseases* 177-182, 2005.

- 17) Urakami K, Taniguchi M, Inoue M, Wada-Isoe K, Wakutani Y, Nakashima K: Studies on diagnostic markers Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 5(3): 99-102, 2005.
- 18) Inoue M, Urakami K, Taniguchi M, Kimura Y, Saito J, Nakashima K: Evaluation of computerized test system to screen for mild cognitive impairment. *PSYCHOGERIATRICS* 5(2): 36-41, 2005.
- 19) 浦上克哉、谷口美也子、和田健二、浦谷陽介、中島健二：痴呆症疾患における生物学的診断マーカー パーキンソン病 痴呆の問題 中外医学社 103-106, 2005
- 20) 木村有希、綱分信二、谷口美也子、齋藤潤、北浦美貴、細田理恵子、米原あき、長谷川順子、児山憲恵、清水百合子、森本靖子、頼田孝男、小嶋良平、浦上克哉：アルツハイマー病患者に対するアロマセラピーの有用性 *Dementia Japan* 19(1): 77-85, 2005.
- 21) 齋藤潤、井上仁、北浦美貴、谷口美也子、木村有希、佐藤智明、馬詰美保子、福田由貴子、山本照恵、浦上克哉：認知症予防教室における対象者の判別法と評価法の検討 *Dementia Japan* 19(2): 177-186, 2005.
- 22) 浦上克哉、谷口美也子：《変性疾患の治療に向けて》アルツハイマー型痴呆の早期診断 *内科* 95(5): 879-883, 2005.
- 23) 浦上克哉、谷口美也子：バイオマーカーはアルツハイマー型痴呆の鑑別診断にどの程度有用か *老年精医誌* 16: 49-54, 2005.
- 24) 浦上克哉、谷口美也子：アルツハイマー病の臨床早期診断 *Dementia Japan* 19(1): 52-59, 2005.
- 25) 浦上克哉：AD と MCI の生物学的診断マーカー（アルツハイマー病のフロントニア） *老年精神医学雑誌* 16(6): 731-733, 2005.
- 26) 浦上克哉、谷口美也子、和田健二、浦谷陽介、中島健二：アルツハイマー病の遺伝疫学 *神経研究の進歩* 49(3): 395-401, 2005.
- 27) 浦上克哉：長寿のための認知症の治療と予防 *成人病と生活習慣病* 35(7): 784-788, 2005.
- 28) 本間昭、浦上克哉、北村伸、山田正人、繁田雅弘：痴呆症診療のための実践的教育企画 *日本老年医学会雑誌* 42(4): 409-410, 2005.
- 29) 浦上克哉、浦谷陽介、和田健二、中島健二：痴呆診療：診断と治療の進歩 老年期痴呆の疫学 *日本内科学会雑誌* 94(8): 1467-1472, 2005.
- 30) 浦上克哉、谷口美也子：アルツハイマー病の診断 *日本医師会雑誌* 134(6): 1002-1006, 2005.
- 31) 浦上克哉、谷口美也子：アルツハイマー病の早期発見 *日本醫事新報* 4247: 33-36, 2005.
- 32) 浦上克哉、谷口美也子：アルツハイマー病早期診断に役立つ生物学的診断マーカー アルツハイマー病とその関連疾患に対する早期診断マーカー：最新の話 37-42, 2006.

2. 学会発表

国内学会

- 1) 浦谷陽介、和田健二、足立芳樹、渡辺憲、

下田優、佐久間研司、浦上克哉、中島健二：アルツハイマー病 (AD) における γ セクレターゼ関連遺伝子の解析。第 45 回 日本神経学会総会 5 月 12 - 14 日，東京，2004

2) 谷垣静子、人見裕江、永見留美子、浦上克哉：一般病床における痴呆患者のケアの実態 第 19 回 日本老年精神医学会 6 月 25-26 日，松本，2004

3) 浦上克哉：「痴呆早期診断と介入」②タッチパネル式コンピューターを用いた痴呆症の早期発見 (ミニシンポジウム)。第 6 回 全国早期痴呆研究会 9 月 4-5 日，新潟，2004

4) 浦上克哉：アルツハイマー型痴呆の早期診断—現在の state of the art 第 23 回日本痴呆学会 シンポジウム II 9 月 29 日，東京，2004

5) 和田健二：痴呆性疾患における髄液中カルボニル化蛋白の検討。第 23 回日本痴呆学会 9 月 29 日，東京，2004

6) 涌谷陽介：アミロイド前駆体蛋白遺伝子 (APP) の IVS17-10T/C 多型の同定とアルツハイマー型痴呆症との関連について。第 23 回日本痴呆学会 9 月 29 日，東京，2004

7) 谷口美也子，木村有希，齋藤潤，涌谷陽介，和田健二，中島健二，浦上克哉：アルツハイマー病診断マーカーとしての WGA 結合糖たんぱく質。第 23 回日本痴呆学会 9 月 29 - 30 日，東京，2004

8) 齋藤潤，井上仁，北浦美貴，谷口美也子，木村有希，齋藤智明，馬詰美保子，福田由貴子，山本照恵，浦上克哉：痴呆予防教室における対象者の選定と評価法の検定。第 23 回日本痴呆学会 9 月 29 - 30 日，東京，2004

9) 井上仁，浦上克哉，齋藤潤，木村有希，

谷口美也子，中島健二：軽度認知障害(MCI)の早期発見を目的としたコンピュータスクリーニングシステムの開発と評価。第 23 回日本痴呆学会 9 月 29 - 30 日，東京，2004

10) 木村有希，網分信二，谷口美也子，齋藤潤，北浦美貴，小嶋良平，森本靖子，細田理恵子，米原あき，長谷川順子，児山憲恵，清水百合子，浦上克哉：アルツハイマー病患者に対するアロマセラピーの有用性 (続報)。第 23 回日本痴呆学会 9 月 29 - 30 日，東京，2004

11) 浦上克哉，谷口美也子，木村有希，齋藤潤，北浦美貴，福田由貴子，山本照恵，谷垣静子，人見裕江：痴呆症医療の実態調査。第 23 回日本痴呆学会 9 月 29 - 30 日，東京，2004

12) 人見裕江：物忘れ高齢者の介護家族におけるサービス利用前後の気分の変化。第 23 回日本痴呆学会 9 月 29 日，東京，2004

13) 浦上克哉：一般病床で求められる痴呆症への正しい理解と対応。第 21 回全日本民医連循環器懇話会 12 月 3 日，松江，2004

14) 谷口美也子，木村有希，齋藤潤，荒井啓行，和田健二，涌谷陽介，中島健二，浦上克哉：アルツハイマー病診断マーカーとしての髄液中 WGA 結合糖タンパク質。第 46 回日本神経学会総会 5 月 27 日，鹿児島，2005

15) 齋藤潤，井上仁，北浦美貴，谷口美也子，木村有希，橋本祐樹，神保太樹，佐藤智明，馬詰美保子，福田由貴子，山本照恵，浦上克哉：認知症予防教室における対象者の判別法と評価法の検討。第 7 回日本早期痴呆学会 9 月 10-11 日， ， 2005

16) 神保太樹，浦上克哉：アルツハイマー病に対するアロマセラピーの効果。第 7 回

日本早期痴呆学会 2005 年 9 月 10-11 日, 2005

17) 鈴木利治、荒木陽一、川口映子、浦上克哉、西村正樹、藤重沙弥香、石川貴雄、中矢正: Alcadein 代謝産物 β -Alcaの性状解析とアルツハイマー病診断マーカーとしての可能性の検証。第 24 回日本痴呆学会 9 月 30-10 月 1 日, 大阪, 2005

18) 井上仁、藤原静香、齋藤潤、北浦美貴、浦上克哉: タッチパネル式コンピュータを用いた認知症スクリーニングと介入プログラムの効果。第 24 回日本痴呆学会 9 月 30 日-10 月 1 日, 大阪, 2005

19) 神保太樹、浦上克哉: アルツハイマー病に対するアロマセラピーの有効性の検討(続報)。第 24 回日本痴呆学会 9 月 30 日-10 月 1 日, 大阪, 2005

20) 堀越優子、浦上克哉、谷口美也子、涌谷陽介、中島健二、前田雅弘、山口晴保: アルツハイマー病の脳脊髄液ではアミロイド β 40 濃度、アミロイド β 40/42 比、アミロイド β 1-x/42 比が高い。第 24 回日本痴呆学会 9 月 30 日-10 月 1 日, 大阪, 2005

21) 橋本祐樹、谷口美也子、北浦美貴、齋藤潤、神保太樹、平木綾子、浦上克哉: LCA をもちいたアルツハイマー病における糖鎖修飾メカニズムの検討。第 24 回日本痴呆学会 9 月 30 日-10 月 1 日, 大阪, 2005

22) 谷口美也子、齋藤潤、木村有希、橋本祐樹、北浦美貴、神保太樹、和田健二、涌谷陽介、中島健二、浦上克哉: アルツハイマー病診断マーカーとしての WGA 結合糖タンパク質。第 24 回日本痴呆学会 9 月 30 日-10 月 1 日, 大阪, 2005

23) 齋藤潤、井上仁、北浦美貴、谷口美也子、木村有希、橋本祐樹、神保太樹、平木

綾子、佐藤智明、馬詰美保子、福田由貴子、山本照恵、浦上克哉。第 24 回日本痴呆学会 9 月 30 日-10 月 1 日, 大阪, 2005

24) 浦上克哉、藤原静香: 認知症になっても安心して暮らせるまちづくりを目指して第 6 回日本認知症ケア学会 地域連携シンポジウム 10 月 1 日, 2005

25) 神保太樹、木村有希、橋本祐樹、平木綾子、北浦美貴、谷口美也子、浦上克哉: アロマセラピーはアルツハイマー型認知症の認知機能を改善する。第 9 回山陰認知症ケア研究会 11 月 26 日, 米子, 2005

2) Urakami K, Taniguchi M: Early Diagnostic Marker for Alzheimer's Disease. 8th World Congress of Biological Psychiatry June 28-July 3, Vienna, Austria, 2005.

3) Urakami K: Recent advances of Early Diagnostic Marker for Alzheimer's Disease (AD) and Related Disorders. 8th World Congress of Biological Psychiatry June 28-July 3, Vienna, Austria, 2005.

4) Winblad B, Homma A, Awata S, Kitamura S, Shigeta M, Nakamura Y, Ikeda M, Urakami K, Whitehouse P: Pre IPA Congress Workshop, September 20. Norra Latin, Stockholm, 2005

国際学会

1) Urakami K: Early diagnosis of dementia by cerebrospinal fluid biomarkers. 20th International Conference Alzheimer's Disease International, October 15-17, Kyoto, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を

含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進研究事業）

平成 16～17 年度 分担研究報告書

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

分担研究者	千葉 茂	旭川医科大学医学部精神医学講座教授
分担研究協力者	布村 明彦	旭川医科大学医学部精神医学講座助教授
	田端 一基	旭川医科大学医学部精神科神経科助手

研究要旨

アルツハイマー病 (Alzheimer Disease, AD) の早期診断を可能にする生物学的診断マーカーの確立のためには、AD の病理学的カスケードの最上流に位置する普遍的な変化を解明することが重要である。われわれは、孤発性・家族性 AD および関連疾患の剖検脳を用いて、酸化ストレス (Oxidative Stress, OS) が AD の変性過程において早期段階の変化であることを明らかにした。続いて、OS マーカーとして尿中 8-hydroxydeoxyguanosine、血清 CoQ10 酸化率 (ubiquinol に対する ubiquinone の比)、および serum total antioxidant status (STAS) を測定し、AD 患者では尿や血清を用いて OS の増加が検出されることを明らかにした。今年度はこれらの OS マーカーの早期診断マーカーとしての有用性を検討する目的で、(1) 健常対照群 (39 例、平均 65 歳)、(2) 軽度認知障害 (mild cognitive impairment, MCI) 群 (10 例、平均 72 歳)、(3) AD 群 (33 例、平均 71 歳)、および (4) 前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia, FTD) 群 (4 例、平均 63 歳) の 4 群を対象に検討した。その結果、尿中 8-hydroxydeoxyguanosine は AD 群のみで、血清 CoQ10 酸化率は MCI 群と AD 群で、STAS は MCI 群、AD 群および FTD 群で、対照群に比べて有意に変化していた。以上のことから、OS マーカーの一部が AD の早期診断に有用である可能性が示唆された。OS マーカーの疾患特異性については、今後さらに種々の認知症疾患を対象に検討する必要がある。

キーワード：アルツハイマー病、軽度認知障害、酸化ストレス、生物学的診断マーカー

A. 研究目的

アルツハイマー病 (Alzheimer Disease, AD) の早期診断を可能にする生物学的診断マーカーの確立のためには、AD の病理学的カスケードの最上流に位置する変化を解明すること

が重要である。従来、AD の生物学的診断マーカーとしては、AD 脳で観察される老人斑や神経原線維変化の主要構成蛋白であるアミロイド β やタウに注目が集まっていた。もし AD 脳において老人斑や神経原線維変化の

形成に先行する普遍的な変化を見出すことができれば、早期診断や発症前診断法の確立に寄与することが期待される。

近年、AD の病態に酸化ストレス (Oxidative Stress, OS) が関与していることを示唆する報告が相次いでいるが、われわれは、孤発性および家族性 AD や AD 型の脳病理が併存するレビー小体型認知症の剖検脳を用いて、神経細胞内の酸化的傷害が AD 型の変性過程において早期段階の普遍的な変化であることを明らかにしてきた (平成 13 年度および平成 14 年度の成果)。続いてわれわれは、患者の尿や血清中で測定可能な OS マーカーとして、尿中 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)、血清 CoQ10 酸化率 (ubiquinol に対する ubiquinone の比)、および serum total antioxidant status (STAS) を測定したところ、AD 患者でこれらが健常対照群に比べて有意に変化していることが明らかになった (平成 15 年度の成果)。

以上の成果に引き続いて平成 16~17 年度は、これらの OS マーカーの早期診断マーカーとしての有用性および疾患特異性を検討する目的で、AD の前段階と考えられる軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) や AD とは異なる変性性認知症である前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia, FTD) における OS マーカーの変化に注目した。

B. 研究方法

臨床的診断により、対象を以下の 4 群、すなわち、(1) 健常対照群 (39 例、平均 65 歳)、(2) MCI 群 (International Working Group on MCI による診断基準 (Winblad ら、2004) を満たし、clinical dementia rating (CDR) が 0.5 で mini-mental state examination (MMSE) が 24 点以上である 10 例、平均 72 歳)、(3) AD 群 (ICD-10 診断基準を満たし、CDR が 1 以上あるいは MMSE が 23 以下である 33 例、平均 71 歳)、および (4) FTD 群 (Lund-Manchester Group による診断基準 (Neary ら、1998) を満たす 4 例、平均 63 歳) に分けて検討した。各群の対象から朝食前に尿および静脈血を採取し (解析まで -70°C で保存)、以下の OS マーカーについて検討した。すなわち、OS 強度の指標として尿中 8-OHdG (ELISA 法) および血清 CoQ10 酸化率 (HPLC 法) を測定し、OS に対する防御能力の指標として STAS (比色法) を測定した。

統計解析は、ANOVA (post hoc Fisher's PLSD) を用いて 4 群間の比較を行った。

(倫理面への配慮)

旭川医科大学倫理委員会の承認 (平成 15 年 1 月 17 日承認、受付番号 104) のもとに研究を行った。各対象例からの採血・採尿にあたっては、文書にて本研究の趣旨を患者および保護者 (対照群は本人のみ) に説明し、研究に対する協力の同意を得た。協力の同意の有無によって、患者が臨床、不利益を被ることがないように配慮した。

C. 研究結果

尿中 8-OHdG は、対照群、MCI 群、AD 群、FTD 群の順に、7.9(4.2)、9.3(5.2)、12.3(7.4)、9.8(6.4) ng/ml, [平均(標準偏差)]であり、対照群に比較して AD 群のみで有意に高値であったが ($p < 0.01$)。

血清 CoQ10 酸化率は、対照群、MCI 群、AD 群、FTD 群の順に、4.8(0.9)、7.8(2.4)、7.9(2.3)、5.1(1.1) [平均(標準偏差)]であり、対照群に比較して MCI 群 ($p < 0.03$) あるいは AD 群 ($p < 0.02$) で有意に高値であった。

STAS は、対照群、MCI 群、AD 群、FTD 群の順に、1398(129)、1223(167)、1124(101)、1220(124) μM [平均(標準偏差)]であり、対照群に比較して MCI 群 ($p < 0.002$)、AD 群 ($p < 0.0001$) あるいは FTD 群 ($p < 0.02$) で有意に低値であった。

なお、STAS では MCI 群と AD 群との間でも有意差が認められた ($p < 0.03$)。また、尿中 8-OHdG、血清 CoQ10 酸化率、および STAS のいずれにおいても、MCI 群あるいは AD 群と FTD 群との間に有意差は認められなかった。

D. 考察

AD および関連疾患の剖検脳における検討から、酸化傷は AD 型の変性過程において早期段階の普遍的な変化であることが示唆されている。したがって、OS マーカーは、AD 早期診断マーカーとして重要な候補の 1 つであると考えられる。平成 15 年度までの検討によって、AD 患者の尿および血清において OS 強度の増加や OS に対する防御能力の低下が認められ、AD 患者

では尿や血清を用いて OS の増加が検出されることが明らかになっている。

今回、AD の前段階と考えられる MCI において、OS 強度の指標である血清 CoQ10 酸化率の増加や OS に対する防御能力の指標である STAS の低下が認められたことから、これらの血清 OS マーカーが AD の早期診断に有用である可能性が示唆された。

また、STAS は FTD でも対照群に比べて変化していたが、OS マーカーの疾患特異性については、今後さらに種々の認知症疾患を対象に多数例を用いた検討が必要である。

E. 結論

血清中の OS マーカーである CoQ10 酸化率や STAS は、MCI において AD と同様に变化しており、AD の早期診断上、これらの OS マーカーが有用である可能性が示唆された。OS マーカーの疾患特異性については今後さらに種々の認知症疾患を対象にした検討が必要である。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nunomura A, Chiba S, Takeda A, Smith MA, Perry G. Oxidative stress in Alzheimer disease: the earliest cytological and biochemical feature. In: Molecular Neurobiology of Alzheimer Diseases and Related Disorders, Takeda M, Tanaka T, Cacabelos R (Eds) Karger, Basel, 2004, pp 164-171

Nunomura A, Chiba S, Lipka CF, Cras P, Kalaria RN, Takeda A, Honda K, Smith MA, Perry G. Neuronal RNA oxidation is a prominent feature of familial Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease* 17(1):108-113, 2004

布村明彦. 酸化ストレス抑制を介したアルツハイマー病治療アプローチの現状と可能性. *老年精神医学雑誌* 16(増刊号 III): 126-134, 2005

Nunomura A, Tabata K, Chiba S, Moreira PI, Zhu X, Smith MA, Perry G. Temporal primacy of oxidative stress in the pathological cascade of Alzheimer disease. In: *Oxidative Stress and Age-Related Neurodegeneration*, Luo Y, Packer L (Eds) CRC Press, Boca Raton, 2006, pp 365-372

2. 学会発表

第 100 回日本精神神経学会 (平成 16 年 5 月 20-22 日、札幌)
田端一基、布村明彦、千葉 茂.
アルツハイマー病患者の尿および血清における酸化ストレスマーカーの検討. *精神神経学雑誌* 106(11):1471, 2004

45th Annual Meeting of the

Japanese Society of Neuropathology (26-28 May 2004, Maebashi)

Nunomura A, Chiba S, Smith MA, Perry G. Oxidative stress and cell cycle dysregulation in vulnerable neurons of Alzheimer disease. *Neuropathology* 24(2): A10, 2004

第 19 回日本老年精神医学会 (平成 16 年 6 月 25-26 日、松本)
田端一基、高崎英気、布村明彦、千葉 茂、猪俣光孝、直江寿一郎. 長期にわたる感情障害の経過後に前頭側頭型痴呆を発症した 2 症例. *老年精神医学雑誌* 15(5):617-618, 2004

9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (17-22 July 2004, Philadelphia, Pennsylvania, USA)

Nunomura A. Oxidative stress in Alzheimer's disease: the earliest event and an attractive therapeutic target. *Neurobiology of Aging* 25(S2):S69, 2004

第 23 回日本痴呆学会 (平成 16 年 9 月 29-30 日、東京)
布村明彦、千葉 茂、Smith MA、Perry G. アルツハイマー病脳における神経細胞内アミロイド β 蓄積と酸化ストレス. *Dementia*

Japan 18(2): 158, 2004

アルツハイマー型痴呆研究会第6回学術シンポジウム(平成17年4月16日、東京)一痴呆症治療をめぐる戦略. 現状と可能性、課題を考える—
布村明彦. 酸化ストレス抑制を介した治療アプローチの現状と可能性.

46th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology (12-14 May 2005, Utsunomiya)
Nunomura A, Chiba S, Smith MA, Perry G. Intraneuronal accumulation of amyloid β and oxidative RNA damage in Alzheimer disease. *Neuropathology* 25(2):A43, 2005

20th Annual Meeting of the Japanese Psychogeriatric Society (16-17 June 2005, Tokyo, Japan)
Tabata K, Yamaguchi K, Sakamoto K, Takada T, Takasaki H, Ishimoto T, Ishimaru Y, Nunomura A, Chiba S. Improvement of depressive state with milnacipran in two patients with dementia. *Psychogeriatrics* 5(4):A85, 2005

第107回北海道精神神経学会(平成17年6月26日、旭川)
田端一基、布村明彦、千葉 茂.

軽度認知障害および最軽度アルツハイマー病における血清・尿中酸化ストレスマーカーの検討. *精神神経学雑誌* (印刷中)

第24回日本痴呆学会(平成16年9月30日-10月1日、大阪)
布村明彦、千葉 茂、Mark A. Smith、George Perry. 加齢に伴う大脳皮質神経細胞内 RNA の酸化. *Dementia Japan* 19(2):172, 2005

4th International Congress on Vascular Dementia (20-23 October 2005, Porto, Portugal)
Nunomura A, Chiba S, Smith MA, Perry G. Intraneuronal amyloid β accumulation in Alzheimer disease: a compensatory response to oxidative stress? Abstracts p 20, 2005

第108回北海道精神神経学会(平成17年12月4日、札幌)
田端一基、布村明彦、千葉 茂、猪俣光孝、直江寿一郎. 長期にわたる双極性感情障害の経過後に前頭側頭型痴呆を発症した3症例. *精神神経学雑誌* (印刷中)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

平成16年度～17年度
研究成果の刊行に関する一覧表

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Toshihisa Tanaka	Multiple pathogenesis of frontotemporal dementia	PSYCHOGERIATRICS	5	15-17	2005
T.Nakajima,S.Takauchi,K.Ohara,M.Kokai,R.Nishii,S.Maeda,A.Takanaga,T.Tanaka,M.Takeda,M.Seki,Y.Morita	α -Synuclein-positive structure induced in leupeptin-infused rats	BRAIN RESEARCH	1040	73-80	2005
Hidenaga Yamamori,Toshihisa Tanaka,Takashi Kudo and Masatoshi Takeda	Amiloid- β down-regulates XIAP expression in human SH-SY5Y neuroblastoma cells	NEUROREPORT	15(5)	851-854	2004
Toshihisa Tanaka,Hidenaga Yamamori,Kenji Wada-Isoe,Ichiro Tsujio,Masatoshi Takeda	Activated Protein Kinases and Phosphorylated Tau Protein in Alzheimer's Disease	Molecular Neurobiology of Alzheimer's Disease and Related Disorders		225-235	2004
田中稔久、山森英長、Begum Nurun Nessa,Golam Md.Sadik、工藤喬、紙野晃人、大河内正康、田上真次、福森亮雄、金山大祐、姜経緯、木村亮、武田雅俊	タウ蛋白修飾とアポトーシス阻害因子に関連するアルツハイマー病診断法と治療法の開発	精神薬療研究年報	37	69-74	2005
K Urakami,H Arai,N Itoh,K Ishiguro,H Oono,M Taniguchi,K Wada-Isoe,Y Wakutani,S Kuzuhara,H Sasaki,K Nakashima,K Imahori	Cerebrospinal fluid phosphorylated tau protein at serine 199 is a useful diagnostic biomaker in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment	Recent Progress in Alzheimer's and Parkinson's Diseases	Chapter 23	177-182	2005
Katsuya URAKAMI,Miyako TANIGUCHI,Masashi INOUE,Kenji WADA-ISOE,Yosuke WAKUTANI and Kenji NAKASHIMA	Studies on diagnostic markers for Alzheimer's disease	PSYCHOGERIATRICS	5	99-102	2005
Masashi INOUE,Katsuya URAKAMI,Miyako Taniguchi,Yuki KIMURA,Jun SAITO and Kenji NAKASHIMA	Evaluation of a computerized test system to screen for mild cognitive impairment	PSYCHOGERIATRICS	5	36-41	2005
Sayoko Hattori,Kenji Sakuma,Yosuke Wakutani,Kenji Wada,Masaru Shimoda.Katsuya Urakami,Hisanori Kowa,Kenji Nakashima	A novel presenilin 1 mutation(Y154N)in a patient with early onset Alzheimer's disease with spastic paraparesis	Neuroscience Letters	368	319-322	2004
Wada-IsoeK,Wakutani Y,Urakami K,Nakashima K	Evaluated interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid of vascular dementia patients	Acta Neurologica Scandinavica	10	1-4	2004
Y Wakutani,K Watabnabe,Y Adachi,K Wada-Isoe,K Urakami,H Ninomiya,T C Saido,T Hashimoto,T Iwatsubo,K Nakashima	Novel amyloid precursor protein gene missense mutation(D678N) in probable familial Alzheimer's disease	Journal of Neurology,Neurosurgery and Psychiatry	13	31-33	2003
Yosuke Wakutani,Hisanori Kowa,Masayoshi Kusumi,Kazuhiro Nakaso,Ken-ichi Yasui,Kenji Isoe-Wada,Hidetaka Yano,Kastuya Urakami,Takao Takeshima,Kenji Nakashima	A haplotype of methylenetetrahydrofolate reductase gene is protective against late-onset Alzheimer's disease	Neurobiology of Aging	25	291-294	2004
Yosuke Wakutani,Yoshiki Adachi,Kenji Wada-Isoe,Kaoru Yamagata,Katsuya Urakami,Kenji Nakashima	Genetic Anyalysis of Familial Alzheimer's Disease in a Japanese Population	Molecular Neurobiology of Alzheimer's Disease and Related Disorders		157-163	2004

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takao Takeshima,MD,PhD;Kumiko Ishizaki,MD,PhD;Yoko Fukuhara,MD,PhD;Tamami Ijiri,MD;Masayoshi Kusumi,MD,PhD;Yosuke Wakutani,MD,PhD;Masatada Mori,MD,PhD;Mika Kawashima,MD,PhD;Hisanori Kowa,MD, PhD;Yoshiki Adachi,MD,PhD;Katsuya Urakami,MD,PhD;Kenji Nakashima,MD,PhD	Population-based Door-to-Door Survey of Migraine in Japan:The Daisen Study	Headache	44	8-19	2004
YosukeWakutani,Hisanori Kowa,Masayoshi Kusumi,Kazuhiro Nakaso,Kenji Isoe-Wada,Hidetaka Yano,Katsuya Urakami,Takao Takeshima,Kenji Nakashima	The Regulatory Region Polymorphisms of the MTHFR Gene Are Not Associated with Alzheimer's Disease	Dementia and Geriatric and Cognitive Disorders	17	147-150	2003
浦上克哉、谷口美也子、山形薫、和田健二、桶谷陽介、中島健二	アルツハイマー病の遺伝的危険因子	Medical Science Digest	30(6)	218-223	2004
浦上克哉	「もの忘れ外来」における痴呆の早期鑑別診断のコツ	Geriatric Medicine	42(6)	737-742	2004
浦上克哉	中核症状に対する薬物療法 特集:痴呆の早期診断・治療と総合的機能評価 —もの忘れ外来の現状と役割—	Progress in Medicine	24(10)	2433-2436	2004
浦上克哉	痴呆性高齢者の診断と検査		第1章 第3節	18-23	2004
浦上克哉	痴呆専門医のいない一般病院における痴呆性高齢者のクリニカルパス		第2章 第3節	115-125	
浦上克哉、齋藤邦明、清島満、中島健二	髄液中アポ蛋白A-IおよびE	日本臨床 広範囲血液・尿化学検査 免疫学的検査— その数値をどう読むか—	62 増刊号 11	176-178	2004
浦上克哉	他疾患との鑑別・除外診断 浦上教授のアルツハイマー病型痴呆診断塾	DDL Magazine	Winter	16-19	2004
木村有希、網分信二、谷口美也子、斎藤潤、北浦美貴、細田理恵子、米原あき、長谷川順子、児山憲恵、清水百合子、森本靖子、頼田孝男、小嶋良平、浦上克哉	アルツハイマー病患者に対するアロマセラピーの有用性	Dementia Japan	19(1)	77-85	2005
斎藤潤、井上仁、北浦美貴、谷口美也子、木村有希、佐藤智明、馬詰美保子、福田由貴子、山本照恵、浦上克哉	認知症予防教室における対象者の判別法と評価法の検討	Dementia Japan	19(2)	177-186	2005
浦上克哉、谷口美也子	アルツハイマー型痴呆の早期診断 特集 痴呆症の最新情報—治せる痴呆を見逃さないために	臨床雑誌「内科」	95(5)	879-884	2005
浦上克哉、谷口美也子	バイオマーカーはアルツハイマー型痴呆の鑑別診断にどの程度有用か	老年精神医学雑誌	16 増刊号 I	49-54	2005

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
浦上克哉、谷口美也子	アルツハイマー病の臨床早期診断	Demantia Japan	19(1)	52-59	2005
浦上克哉	ADとMCIの生物学的診断マーカー	老年精神医学雑誌	16(6)	731-733	2005
浦上克哉、谷口美也子、和田健二、桶谷陽介、中島健二	アルツハイマー病の遺伝疫学	神経研究の進歩	49(3)	395-401	2005
浦上克哉	長寿のための認知症の治療と予防	成人病と生活習慣病	35(7)	784-788	2005
本間昭、浦上克哉、北村伸、山田正仁、繁田雅弘	痴呆症診療のための実践的教育企画 第46回日本老年医学会学術集会記録 〈特別企画Ⅱ:実践的教育企画〉	日本老年医学会雑誌	42(4)	409-410	2005
浦上克哉、桶谷陽介、和田健二、中島健二	痴呆診療:診断と治療の進歩 I.概説 1. 老年期痴呆の疫学	日本内科学雑誌	94(8)	1467-1472	2005
浦上克哉、谷口美也子	アルツハイマー病の診断	日本医師会雑誌	134(6)	1002-1006	2005
浦上克哉、谷口美也子	アルツハイマー病の早期発見	日本医事新報	4247	33-36	2005
浦上克哉、谷口美也子、和田健二、桶谷陽介、中島健二	痴呆性疾患における生物学的診断マーカー	JCLS		103-106	
浦上克哉、谷口美也子	アルツハイマー病(AD)アルツハイマーとその関連疾患に対する早期診断マーカー:最新の話 アルツハイマー病早期診断に役立つ生物学的診断マーカー	プロシーディングス		40-42	2005
Nunomura A, Chiba S, Lippa CF, Cras P, Kalaria RN, Takeda A, Honda K, Smith MA, Perry G	Neuronal RNA oxidation is a prominent feature of familial Alzheimer's disease.	Neurobiology of Disease	17(1)	108-113	2004
布村 明彦	酸化ストレス抑制を介したアルツハイマー病治療アプローチの現状と可能性.	老年精神医学雑誌	16(増刊号 III)	126-134	2005

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Toshihisa Tanaka, Hidenaga Yamamori, Kenji Wada-Isoe, Ichiro Tsujio, Masatoshi	Activated Protein Kinases and Phosphorylated Tau Protein in Alzheimer's Disease	Takeda M, Tanaka T, Cacabelos R	Molecular Neurobiology of Alzheimer's Disease and Related Disorders	Karger	Basel	2004	225-235
浦上克哉、谷口美也子	新しい診断と治療のABC別冊 神経3 アルツハイマー病	田平武	アルツハイマー病の診断「評価スケール」	最新医学社	大阪府	2004	83-92
Nunomura A, Chiba S, Takeda A, Smith MA, Perry G	Oxidative stress in Alzheimer disease: the earliest cytological and biochemical feature.	Takeda M, Tanaka T, Cacabelos R	Molecular Neurobiology of Alzheimer Diseases and Related Disorders	Karger	Basel	2004	164-171
Nunomura A, Tabata K, Chiba S, Moreira PI, Zhu X, Smith MA, Perry G	Temporal primacy of oxidative stress in the pathological cascade of Alzheimer disease.	Luo Y, Packer L	Oxidative Stress and Age-Related Neurodegeneration	CRC Press	Boca Raton	2006	365-372

EDITORIAL

Multiple pathogenesis of frontotemporal dementia

Toshihisa TANAKA

Department of Post-Genomics and Disease,
Division of Psychiatry and Behavioral Proteomics,
Osaka University Graduate School of Medicine,
Suita, Osaka, Japan

Correspondence: Dr Toshihisa Tanaka MD PhD,
Department of Post-Genomics and Disease, Division of Psychiatry and Behavioral Proteomics,
Osaka University Graduate School of Medicine,
D3, 2-2, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.
Email: tanaka@psy.med.osaka-u.ac.jp

Along with the recent development in basic research on neurodegenerative disorders and dementing diseases, a new classification of dementing diseases should be considered and established. Lewy body disease and frontotemporal dementia (FTD) have been clinically separated from senile dementia of the Alzheimer type and now qualify as independent clinical entities.

After many discussions on dementing disorders involving frontal or temporal lobar atrophy, the Lund and Manchester groups, pioneers of the study of FTD, have clinically assigned a generic term, frontotemporal lobar degeneration, to include FTD, semantic dementia and progressive aphasia. FTD remains a heterogeneous clinical entity that includes dementias of the Pick type, motor neuron disease type and frontal lobar degeneration type. This classification has been constructed based solely upon clinical symptoms, clinical courses and brain imaging. The point is that the characterization and classification is principally based on clinical features. In order to understand the molecular mechanism of neurodegeneration in these diseases, findings in neuropathology, neurochemistry, cell biology and molecular genetics should be taken into account.

In the case of spinocerebellar degeneration, the previous classification was based on clinical features, and it included olivopontocerebellar atrophy, late cerebellocortical atrophy, dentate–rubro–pallidolusian atrophy (DRPLA), myoclonus epilepsy of the

degenerative type and so on. However, after the establishment of the concept of triplet repeats diseases, the classification of spinocerebellar degeneration has been reorganized using the causative genes with repeats expansion. Actually, DRPLA and myoclonus epilepsy of the degenerative type have the same causative gene *DRPLA*; however, the number of expanded repeats is different between these two diseases. Therefore, clinically differentiated diseases are grouped according to the causative gene. Likewise, FTD, which probably has several causative mechanisms of neurodegeneration, will be eventually reclassified depending on the molecular neurodegenerative mechanism.

Recently, neuropathological studies have shown that a clinically diagnosed form of FTD is characterized by intermediate filament inclusions in neurons. Neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID) is a novel neurological disease with clinically heterogeneous phenotypes, including progressive early-onset dementia, and pyramidal and extrapyramidal symptoms.¹ There is focal atrophy of the frontal lobes and, to a lesser degree, the temporal and parietal lobes. Microscopically, there are intraneuronal cytoplasmic neurofilament inclusions which are variably ubiquitinated, but these inclusions contain neither tau nor synuclein. In addition, accumulation of alpha-internexin, which is also one of the intermediate filaments, in NIFID has been reported.² The inclusions are present both in the neocortex and subcortical

nuclei and spinal cord. NIFID has many clinical symptoms, including behavioral and personality changes, memory loss, cognitive impairment, language deficit and impairment, motor weakness, extrapyramidal features, perseveration, executive dysfunction, hyper-reflexia and primitive reflexes.³

Genetic studies have also revealed the causative genes of FTD, such as *tau*, *presenilin-1* and *VCP*. In 1998, mutation of the *tau* gene was found in familial FTD patients, and the term 'frontotemporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17' (FTDP-17) has been proposed.⁴ FTDP-17 is a familial neurodegenerative disease with links to chromosome 17q21-23. In addition, molecular genetic analyses have revealed mutations in the *tau* gene in chromosome 17q21. The mutations were found in both exons and introns, and it is speculated that either the amino acid replacement by missense mutations, or changes in the expression ratios of 3-repeats/4-repeats may affect the alternative splicing of the *tau* gene. The detailed mechanism of change in the splicing ratio is being investigated. The acceptor site for the alternative splicing of mRNA has hairpin conformation and the exon 10 is spliced out at a ratio of approximately 1:1. Furthermore, 4-repeats and 3-repeats tau proteins are translated and produced from tau mRNA with and without exon 10, respectively. Because of the mutations, the acceptor site for alternative splicing of exon 10 is not able to have the hairpin conformation. Therefore, exon 10 is not spliced out, and this results in the production of 4-repeats tau from all the mRNA containing exon 10.

The important point to note is that variable clinical and neuropathological phenotypes are observed in cases of FTDP-17. Clinical phenotypes of FTDP-17 are similar to those of Pick disease (K257T, G272V, V337M and K369I), corticobasal degeneration (P301L and S305N), pallido-ponto-nigral degeneration (N279K), multiple system atrophy (+13(A→G)), progressive subcortical gliosis (+16(C→U)) and Alzheimer's disease (R406W). This implies the possibility that one gene may trigger neuronal and/or glial dysfunction in several areas in the brain, causing different clinical and neuropathological phenotypes.

Presenilin-1 (*PS-1*) and *presenilin-2* (*PS-2*) are causative genes for familial Alzheimer's disease (AD) and they are localized in chromosome 14 and chromosome 1, respectively. More than 80 mutations have been found in *PS-1*, and eight mutations have been

found in *PS-2*. The pathophysiological mechanism of PS in familial AD has been extensively investigated, and PS is considered as the major component of the gamma-secretase complex. Gamma-secretase is biologically important because it cleaves Notch, amyloid precursor protein (APP) and many other proteins at intramembrane sites, and this involves intramembraneous proteolysis, which is one of the main topics of research in the field of intracellular signaling biology.

Recent reports have indicated that some mutations in *PS-1* (L113P, G183V and insertion of R352) cause FTD in which no senile plaque, only tau inclusion bodies, can be found.^{5,6} One report has indicated that the insertion of R352 decreases amyloid beta production; however, its neurodegenerative pathomechanism is not yet fully understood.⁷

Valosin-containing protein (VCP), a member of the AAA-ATPase superfamily, has been associated with a wide variety of essential cellular protein pathways comprising nuclear envelope reconstruction, cell cycle, postmitotic Golgi reassembly, suppression of apoptosis, DNA damage response and ubiquitin-dependent protein degradation. Recently, mutations in *VCP* have been found in patients with inclusion body myopathy associated with Paget disease of the bone and FTD.⁸ Patients with this disorder display behavioral abnormality and cognitive impairment, and neuronal nuclear inclusions containing ubiquitin and VCP can be found in these patients. However, no fibrillar materials are present in neuronal or glial cells, and there is no amyloid deposition. Presumably, the pathological mechanism may involve impairment of the ubiquitin-dependent protein degradation system, but further study is required.

Other genetic loci of familial FTD have been reported in chromosome 3 and chromosome 15; however, the genes have not been identified yet. Familial FTD with a large pedigree was found in Denmark and its gene locus was linked to chromosome 3.⁹ Neuropathological investigations revealed tau inclusions in the neurons and some glial cells in the frontal lobe. However, no amyloid deposit was observed. FTD linked to chromosome 15 is related to myotonic dystrophy (DM), and is called 'non-DM1, non-DM2 multisystem myotonic disorder with FTD' (DM-3).¹⁰ Myotonic dystrophy is characterized by progressive myopathy, myotonia, posterior subcapsular cataracts, and other specific clinical features. The causative gene for this disorder has now been identified in