

- CSF phosphorylated tau protein and mild cognitive impairment ; A prospective study. *Exp Neurol*, **166** : 201-203 (2000).
- 2) Foy CJ, Ardill J, Filmore D, Lawson JT, et al.: Plasma somatostatin and gastrointestinal peptides in Alzheimer's disease and vascular dementia. *QJM*, **94** : 631-635 (2001).
 - 3) Hampel H, Teipel SJ, Padberg F, Haslinger A, et al.: Discriminant power of combined cerebrospinal fluid tau protein and the soluble interleukin-6 receptor complex in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Brain Res*, **27** : 104-112 (1999).
 - 4) Ingelson M, Blomberg M, Benedikz E, Wahlund LO, et al.: Tau immunoreactivity detected in human plasma, but no obvious increase in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **10** : 442-445 (1999).
 - 5) 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).
 - 6) Kanai M, Matsubara E, Isoe K, Urakami K, et al.: Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta 1-40, and A beta 1-42(43) in Alzheimer's disease ; A study in Japan. *Ann Neurol*, **44** : 17-26 (1998).
 - 7) Kohnken R, Buerger K, Zinkowski R, Miller C, et al.: Detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett*, **287** : 187-190 (2000).
 - 8) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) ; Report of the consortium on DLB international workgroup. *Neurology*, **47** : 1113-1124 (1996).
 - 9) Otto M, Wiltfang J, Cepek J, Neumann M, et al.: Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology*, **22** : 192-197 (2002).
 - 10) Rojas-Fernandez CH : Successful use of donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies. *Ann Pharmacother*, **35** : 202-205 (2001).
 - 11) Sjogren M, Davidsson P, Wallin A, Granerus AK, et al.: Decreased CSF- β amyloid 42 in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis may reflect mistreatment of β -amyloid induced by disparate mechanisms. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **13** : 112-118 (2002).
 - 12) Takeda M, Tanaka T, Arai H, Sasaki H, et al.: Basic and clinical studies on the measurement of β -amyloid (1-42) in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker for Alzheimer's disease and related disorders ; Multi center study in Japan. *Psychogeriatrics*, **1** : 56-63 (2001).
 - 13) Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Van Kerschaver E, et al.: Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid ; A sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett*, **285** : 49-52 (2000).
 - 14) Weytingh MD, Bossuyt PM, van Crevel H : Reversible dementia ; More than 10% or less than 1%? - A quantitative review. *J Neurol*, **242** : 466-471 (1995).

資料：鑑別診断

1. 治療可能な痴呆症

● 勧告 (ガイドライン)

完全な回復が見込める治療可能な痴呆症が約10%未満、部分的な回復が見込める治療可能な痴呆症は約20%未満で存在するので、内科疾患に伴う痴呆症と脳外科疾患に伴う痴呆症を主対象として鑑別診断を的確に行う必要がある。

● エビデンス

治療可能な痴呆というキーワードで検索したところ302件が該当した。“治療可能な”と同義語的に用いられる“可逆的な”痴呆というタイトルの総説論文で、その頻度を論じているが、多いもので10%以上、少ないものでは1%以下と述べている。部分的な改善ということであれば0~23%まで、完全な回復ということでは0~10%までとしている¹⁾。症例報告では、内科疾患に伴う痴呆になるが、シェーグレン症候群、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、ビタミンB₁₂欠乏症、インスリノーマなど、脳外科疾患に伴う痴呆では正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫など、薬物性が報告されていた。内科疾患に伴う痴呆というキーワードで検索したところ79件が該当した。前記と重複しないものとしては、がんによるものが含まれていた。脳外科疾患に伴う痴呆症というキーワードで検索したところ489件が該当した。前記と重複するが正常圧水頭症が圧倒的に多く、慢性硬膜下血腫など、その他にてんかん、脳腫瘍等があった。

文 献

1) Weytingh MD, Bossuyt PM, van Crevel H : Reversible dementia ; More than 10% or less than 1%?—A quantitative review. *J Neurol*, 242 : 466-471 (1995).

2. 非アルツハイマー型の神経変性疾患に伴う痴呆症
● 勧告 (ガイドライン)

非アルツハイマー型痴呆では、レビー小体型痴呆 (DLB)、前頭側頭型痴呆、皮質基底核変性症などであるが、とくに DLB を見逃さないよう疑われたら DLB の診断基準¹⁾を満足するか否かを検討する必要がある。

● エビデンス

非アルツハイマー型痴呆のうち、頻度は DLB がアルツハイマー型痴呆 (AD) に次いで多い¹⁾。また、DLB には塩酸ドネペジルの有効性が報告されており、治療効果が期待される²⁾。

文 献

1) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) ; Report of the consortium on DLB international workgroup. *Neurology*, 47 : 1113-1124 (1996).

2) Rojas-Fernandez CH : Successful use of donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies. *Ann Pharmacother*, 35 : 202-205 (2001).

3. 鑑別診断に有用な生物学的診断マーカー

1) 髄液検査

● 勧告 (ガイドライン)

髄液中総タウタンパクとアミロイド β タンパク ($A\beta$) 1-42 分子種の組合せが AD の診断に有用である。単独なら髄液中リン酸化タウタンパク測定が AD 診断に有用である。このため、髄液検査が可能な施設では施行されることを推奨する (グレード A)。

クロイツフェルト-ヤコブ病 (CJD) の診断に 14-3-3 タンパクが有用である。CJD と鑑別が必要な症例では、これを測定することを推奨する (グレード A)。

その他の診断マーカーも検討されているが、有用性は十分でない。

● エビデンス

AD と診断マーカーというキーワードを用いて検索したところ 505 件が該当した。これらのなかで、AD とその他の痴呆を鑑別するのに有用と思われた報告を表 1 にまとめた。AD を積極的に診断するための生物学的診断マーカーとしては、病理学的変化をよく反映するという観点から髄液中タウタンパクとアミロイド

β タンパク ($A\beta$) が高く評価されている。タウタンパクからみていくと、まず最初に開発された総タウタンパク測定であるが、ある程度の診断精度が得られている。ただし、単独では感度、特異度がともに 80% 以上というわけにはいかない。この理由として、対照とのオーバーラップが多い、CJD やタウオパチーなどのタウが高くなる疾患と区別ができないためである。 $A\beta$ も病理学的指標としては特異性が高いが、髄液中の測定では必ずしもそうではなく、総タウタンパクと同様に単独ではむずかしい。とくに、感度のよい分子種である $A\beta$ 1-42 を用いても筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭型痴呆でも AD と同様に低値を示すとの報告³⁾があり、やはり単独ではむずかしい。そこで、総タウタンパクと $A\beta$ 1-42 を組み合わせるとかなりよい結果が得られた^{4,5)}。

最近開発されたリン酸化タウタンパクは、とくにセリン 199 のリン酸化部位を検出するものでは、感度、特異度ともに 80% を超える結果を示しており、単独のマーカーとしては最もよいデータである³⁾。セリン 199 以外のリン酸化部位、スレオニン 181⁶⁾、スレオニン 231⁵⁾などもほぼ同様なよい結果を示している。さらにリン酸化タウタンパクは、最近注目されている概念である Mild Cognitive Impairment (MCI) においても検討され、AD へ進行する MCI では高値を示すことが報告されている⁷⁾。しかし、AD 同様にタウがリン酸化されるタウオパチーとの鑑別の問題が残されており、今後の課題と考えられる。

組合せで検討するとさらに改善がみられる。CJD の診断に 14-3-3 タンパクの有用性がすでに指摘されているが、この 14-3-3 タンパクとリン酸化タウを組み合わせると CJD と AD の鑑別精度がさらにあがる⁸⁾。免疫系のマーカーである IL-6 受容体が AD 髄液中で減少しているとする報告⁹⁾もあり、タウタンパクや $A\beta$ 以外のマーカーも検討が必要と思われる。しかし現在、タウタンパク、 $A\beta$ 、14-3-3 タンパク以外は、十分なエビデンスがあるとはいえない。

文 献

1) Arai H, Ishiguro K, Ohno H, Moriyama M, et al.: CSF phosphorylated tau protein and mild cognitive impairment ; A prospective study. *Exp Neurol*, 166 : 201-203 (2000).

2) Hampel H, Teipel SJ, Padberg F, Haslinger A, et al.: Discriminant power of combined cerebrospinal fluid tau protein and the soluble interleukin-6 receptor complex in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Brain Res*, 27 : 104-112 (1999).

3) 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 ante-mortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, **50** : 150-156 (2001).
- 4) Kanai M, Matsubara E, Isoe K, Urakami K, et al.: Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta 1-40, and A beta 1-42(43) in Alzheimer's disease ; A study in Japan. *Ann Neurol*, **44** : 17-26 (1998).
 - 5) Kohnken R, Buerger K, Zinkowski R, Miller C, et al.: Detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett*, **287** : 187-190 (2000).
 - 6) Otto M, Wiltfang J, Cepek J, Neumann M, et al.: Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology*, **22** : 192-197 (2002).
 - 7) Sjogren M, Davidsson P, Wallin A, Granerus AK, et al.: Decreased CSF- β amyloid 42 in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis may reflect mismetabolism of β -amyloid induced by disparate mechanisms. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **13** : 112-118 (2002).
 - 8) Takeda M, Tanaka T, Arai H, Sasaki H, et al.: Basic and clinical studies on the measurement of β -amyloid (1-42) in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker for Alzheimer's disease and related disorders ; Multi center study in Japan. *Psychogeriatrics*, **1** : 56-63 (2001).
 - 9) Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Van Kerschaver E, et al.: Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid ; A sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett*, **285** : 49-52 (2000).
- 2) 血液, 尿検査など
- 勧告 (ガイドライン)
- 血液, 尿中の診断マーカーで AD 診断への有用性は得られていない.
- エビデンス
- このように, 髄液での検討ではある程度の有用性を示す成果が得られているが, 髄液検査は簡易なスクリーニング検査とはいえない. そこで, 髄液以外の生物学的診断マーカーを絞り込むため, AD と診断マーカーに血液のキーワードを加えたが, 該当する文献は 136 件とかなり減少した. さらに, AD と診断マーカーに尿のキーワードを加えると該当する文献は 5 件と著減した. また, 血液, 尿のかわりに末梢サンプルというキーワードを使ってみたが, 該当する文献は 4 件のみであった. 数も少なく内容的にも満足のいく成果は得られておらず, 今後の課題と考えられる^{1,2)}.

文 献

- 1) Foy CJ, Ardill J, Filmore D, Lawson JT, et al.: Plasma somatostatin and gastrointestinal peptides in Alzheimer's disease and vascular dementia. *QJM*, **94** : 631-635 (2001).
- 2) Ingelson M, Blomberg M, Benedikz E, Wahlund LO, et al.: Tau immunoreactivity detected in human plasma, but no obvious increase in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **10** : 442-445 (1999).



痴呆の臨床

アルツハイマー病の臨床早期診断

浦上 克哉, 谷口 美也子

はじめに

アルツハイマー病は近年本邦でも増加してきており、痴呆性疾患の約半数を占めている (Urakami K et al, 1998; 浦谷陽介ら, 2001). また、近年塩酸ドネペジル(商品名アリセプト)が本邦でも市販され治療が可能となり、効果が期待されている (浦上克哉ら, 2000; 浦上克哉ら, 2002a). このことから、アルツハイマー病の診断が早期に且つ的確にできるか否かが重要なポイントとなってくる。本稿では、アルツハイマー病の臨床早期診断へのアプローチについて概説する。

診断のしかた

現在のアルツハイマー病診断の主体は除外診

断である。詳細な問診、内科学的診察、神経学的診察、神経心理学的検査、検尿一般、血液一般、血液生化学検査、内分泌学的検査、生理学的検査、画像検査、髄液検査などを行い、DSM-IV, NINCDS-ADRDA の診断基準を満足するものをアルツハイマー病と診断している。基本概念としては、緩徐に進行する痴呆症状のために日常的、社会的生活に支障をきたすということである。しかし、この概念の日常的、社会的生活に支障をきたすということには、著しい個人差が存在することが問題であり、科学的根拠に基づいていない。しかも、この基準は治療がなかった時代の診断基準であり、できる限り確実に診断しようとしたものである。塩酸ドネペジル(商品名アリセプト)というアルツハイマー病の薬剤が発売された今日、より早期診断が求められ、科学的根拠に基づいた早期診断が可能な診断基準の作成が望まれる。

症状から

問診では、もの忘れ等の症状の発症時期が明確でなく、徐々に進行していくことが本症の特徴である。家族性アルツハイマー病の若年発症

Clinical early diagnosis of Alzheimer's disease
Katsuya Urakami, Miyako Taniguchi
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 鳥取県米子市西町 86]
Section of Environment and Health Science, Department of Biological Regulation, Faculty of Medicine, Tottori University (Nishimachi 86, Yonago 683-8503, Japan)

のケースでは進行が急速なことがあるが、65歳以上で発症してくる老年発症のアルツハイマー病ではほぼ当てはまる。鑑別診断で最も重要な脳血管性痴呆では、発症時期が比較的明確であり、典型例では階段状に悪化していく。また、主訴がもの忘れではなく、性格変化や周囲を困らせる症状で来院する場合、前頭側頭型痴呆(ピック病)であることが多い。アルツハイマー病に特徴的というわけではないが、痴呆患者の病歴で配偶者を亡くして症状が発症、悪化したというのをしばしば聴取する。症状の中で、物盗られ妄想はアルツハイマー病に必ずしも特異的ではないが、アルツハイマー病でみられる妄想の大半を占める。患者さんの雰囲気として、割合あっけらかんとして深刻みがない楽天的な痴呆が特徴的である。もちろん、病初期には“もの忘れ”を自覚して深刻に悩み、うつ的な訴えで受診することもある。一方脳血管性痴呆では、一般的に“もの忘れ”を深刻に受け止める傾向が強く、悲観的な印象がある。アルツハイマー病では、家族と一緒に診察室に居る際検者からの質問の度に、家族の方を振り向いて確認を求める動作(head rolling sign)はしばしばみられ診断の参考になる。薬剤の使用状況は必ず聞いておく必要がある。特発性パーキンソニスムに用いる抗コリン薬(塩酸トリヘキシフェニジル(商品名アーテン))、抗ドパミン薬(チアプリド(商品名グラマリール))、睡眠薬等はしばしば痴呆様症状をきたし、これら薬剤の中止により改善が得られる。

診察所見から

内科学的診察では、紙面の関係上詳細は割愛するが、内科疾患に伴う治療可能な痴呆を見逃さぬよう所見をとる必要がある。

神経学的診察では、局所神経兆候を見逃さないようにする。治療可能な神経疾患、主に脳外科的疾患となるが脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症、ほかでは、通常神経兆候がみられ

る。脳血管性痴呆では、構語障害、前頭葉兆候、麻痺、パーキンソニスムなどがみられる。大脳皮質基底核変性症では、パーキンソニスム、症候の左右差、動きのぎこちなさ、などが特徴である。アルツハイマー病では、比較的末期まで明確な神経所見を呈することはまれで、異常な神経所見がないことが診断する際重要なポイントとなる。しかし、重症になってくると筋トーンの亢進、ミオクロヌス、歩行障害、パーキンソニスムや原始反射などがみられるようになる。

検査から

検尿一般、血液一般、血液生化学検査、内分泌学的検査

内科疾患に伴う治療可能な痴呆を見逃さないために行う。甲状腺ホルモン、ビタミンB12、葉酸などを通常の尿、血液一般、生化学検査(肝・腎機能検査)、他に加えて行う必要がある。特に甲状腺機能低下症は頻度が多いので、是非TSH、フリーT3、フリーT4などを測定することを推奨する。

生理学的検査

一般生理学的検査では、アルツハイマー病を積極的に診断するのに役立つものはない。脳波検査では、肝性脳症の3相波、クロイツフェルト・ヤコブ病の周期性同期性放電(PSD)などが特徴的で診断に役立つ。

神経心理学的検査

I. 痴呆スクリーニング検査

長谷川式簡易知的機能検査—改訂版(HDS-R)、Mini-mental state examination(MMSE)がスクリーニング検査として汎用されている。HDS-Rの特徴としては、最後の問題で言葉の流暢性を調べる検査があり、これは前頭葉の機能を反映する実行機能をみており、これがMMSEにはない。一方MMSEは、図形の模写や文章作成などの動作性検査が含まれている点の特徴である。

II. 詳細な神経心理学的検査・高次機能検査

1) Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)

新薬の治験や薬物療法の効果判定に国際的に用いられている検査である。施行は約 30-60 分かかる。満点は 70 点（全く答えられない場合）で、15 点は MMSE 26 点相当と考えられる。

2) Wechsler Adult Intelligent Scale-Revised (WAIS-R)

IQ が算出でき、言語性 IQ と動作性 IQ に分けて評価できる。高次機能評価のスケールとして信頼性が高いが、適用年齢が 74 歳までとなっており、痴呆性高齢者は 75 歳以上に多くみられ施行が限定される。また、施行に 1-2 時間要し、患者の負担が大きい欠点がある。

III. 観察式認知機能評価

前述の詳細な神経心理学的検査・高次機能検査は、高齢者には精神的にも肉体的にも負担が大きい。観察式検査はこのような欠点がなく有用である。ただ観察者に観察力が要求される。

1) Mental Function Impairment Scale (MENFIS)

認知機能（場所の見当識、時間の見当識、最近の記憶、昔の記憶、会話理解の障害、意思表示の障害、判断の障害）、動機づけの機能障害（自発性の障害、興味・関心の障害、気力の障害）、感情機能障害（感情表現の多様性の障害、感情表現の安定性の障害、感情表現の適切性の障害）合計 13 項目について、0（全く障害無し）から 6（完全な障害）までの 7 段階で評価する。

2) Functional Assessment Staging (FAST)

日常の行動の観察から、重症度を評価するスケールである。該当する重症度に相当する症状が列記されており、簡便で使いやすい。

3) 初期痴呆症徴候観察リスト (OLD)

かかりつけ医が痴呆症を容易にスクリーニングできるように作成されたもので、12 項目の初期痴呆症の徴候から構成されている (Hopman-Rock et al, 2001)。

画像検査

頭部 CT/MRI はアルツハイマー病では一般的には脳萎縮を示すのみであり、直接的な診断の助けとはならない。ただ、頭部 CT/MRI は除外診断のために重要である。治療可能な神経疾患、主に脳外科的疾患となるが脳腫瘍、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症、他の診断に有用である。また、脳血管性痴呆では脳血管障害の所見を有する。ただ、逆に脳血管病変があつたら脳血管性痴呆と短絡的に診断してはならない。現在存在する認知機能低下が CT/MRI で示された血管病変の部位・大きさから責任病巣として説明可能か否かを慎重に判断する必要がある。脳血管性痴呆との鑑別はもっとも重要であり、鑑別のポイントを図 1 に示す。

脳血流シンチ (SPECT) では、アルツハイマー病では側頭・頭頂葉の血流低下が特徴的で、その他の痴呆では前頭葉の血流が低下することが多い。PET も SPECT 同様に有用であるが、機器が高価で施設が限定され一般的といえない。

三次元定位脳表投射法 (3D-SSP) などの統計学的画像解析法を用いると、個々の症例が正常データベースから求めたピクセルごとの平均値と標準偏差値よりどれだけかけ離れているか (Z スコア) を示すことができる。この方法により、アルツハイマー病における側頭頭頂葉の機能低下よりも、後部帯状回における代謝の低下がごく初期の段階から見られることが明らかと

アルツハイマー病と脳血管性痴呆の鑑別

| | アルツハイマー病 | 脳血管性痴呆 |
|-------|----------|--------|
| 雰囲気 | 楽天的 | 悲観的 |
| 痴呆症状 | もの忘れ | 意欲低下 |
| 麻痺 | なし | あり |
| 随伴症状 | 物盗られ妄想 | 感情失禁 |
| 脳血流低下 | 側頭・頭頂葉 | 前頭葉 |
| 経過 | 徐々に | 階段状 |

図 1. アルツハイマー病と脳血管性痴呆の鑑別点のまとめ

なった (Minoshima et al, 1994)。現在これらの解析ソフトウェアはインターネットで簡単に入手でき、ルーチンに行っている施設も多くなっている。

髄液検査

腰椎穿刺による脳脊髄液検査では、アルツハイマー病に対する直接役立つ検査は、後述する (診断マーカー研究の進歩) 髄液中総タウ蛋白、アミロイドβ蛋白、リン酸化タウ蛋白があるが、まだ一般臨床で使えるところまで行っていない。現段階での意義で大きいものは、慢性あるいは亜急性の髄膜炎や脳炎との鑑別である。これらの炎症の場合、細胞数増多がみられ、神経梅毒ではIgGの増加や梅毒反応の陽性所見、ヘルペス脳炎ではヘルペス抗体価の上昇、他がみられる。

診断マーカー研究の進歩

現在アルツハイマー病を積極的に診断できるマーカーが存在しない。このために、前記のごとく煩雑な診断プロセスを必要としている。有力な診断マーカーとしては、髄液中総タウ蛋白、アミロイドβ蛋白、リン酸化タウ蛋白がある。髄液中総タウ蛋白、アミロイドβ蛋白の組み合わせにより、概ね信頼できる感度、特異度が達成できている (Kanai M et al, 1998)。単独でということになると、髄液中リン酸化タウ蛋白が最も良いと考えられる。現在リン酸化タウ蛋白は我々のグループが報告しているセリン 199 のリン酸化部位をみる方法 (図 2) (Itoh N et al, 2001)、スレオニン 181 (Vanmechelen E et al, 2000)、そしてスレオニン 231 (Kohken R et al, 2000) のリン酸化部位をみる方法が報告されている。いずれも良い成績である。さらに、診断

CSF/p-tau199 リン酸化タウ (fmol / ml)

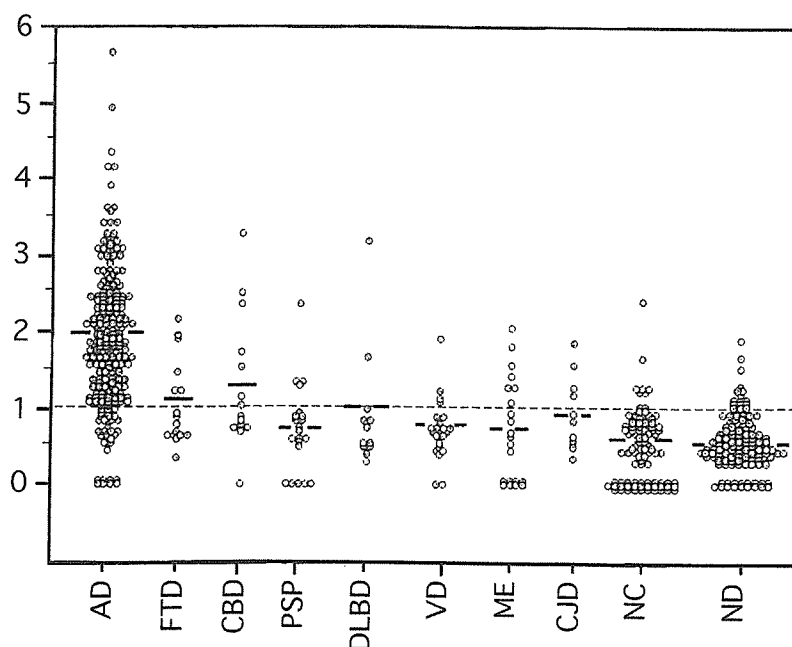


図 2. 各種痴呆性疾患を対象とした髄液中セリン 199 リン酸化タウ蛋白の測定結果
 AD: アルツハイマー病, FTD: 前頭側頭型痴呆, CBD: 大脳皮質基底核変性症, PSP: 進行性核上性麻痺, DLBD: レビー小体型痴呆, VD: 脳血管性痴呆, ME: 髄膜脳炎, CJD: クロイツフェルト・ヤコブ病, NC: 正常対照群, ND: 疾患対照群

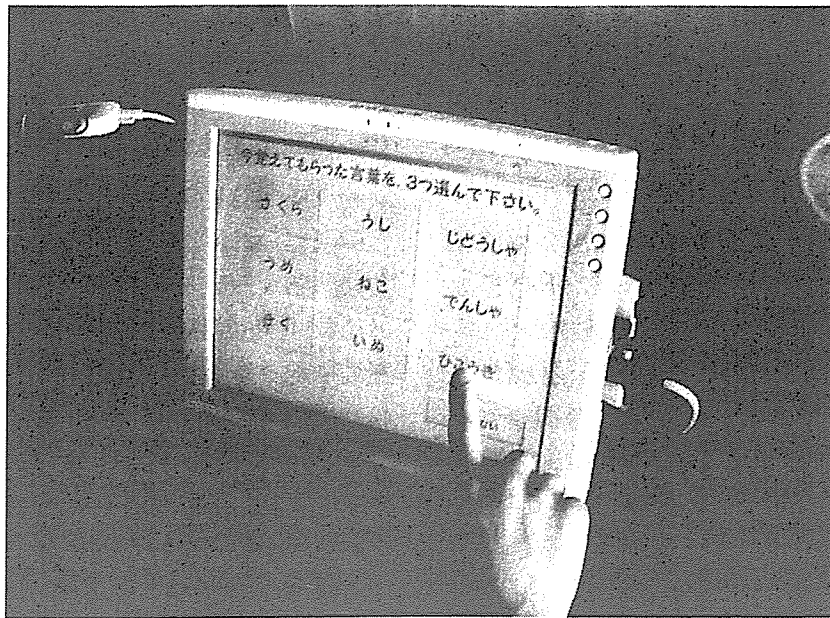


図3. アルツハイマー病簡易スクリーニングのためのタッチパネル式コンピューター (商品名 物忘れ相談プログラム, 日本光電社製)

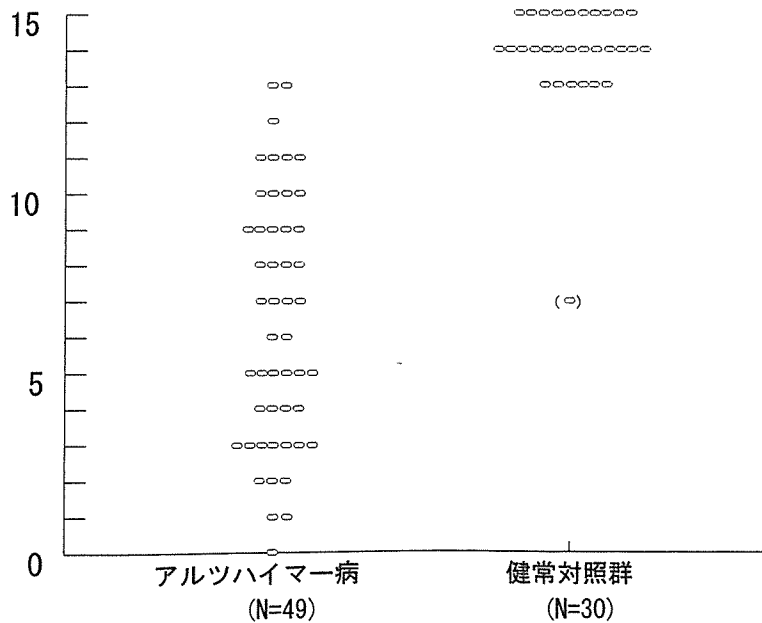


図4. タッチパネル式コンピューターを用いたアルツハイマー病簡易スクリーニング法の結果

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

床ということを考えると、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, Isoe 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, Aβ1-40 and Aβ1-42 (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, Isoe 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)

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⁾
 涌谷 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 1 α | 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いたが, 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 α) 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 α) 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 α の遺伝子多型部位を AD で検討してみた。その結果, ER α 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 Singleton 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型が高血圧患者が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ところである。

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グリコシダーゼ(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%) |
| アレル | | | | アレル | | | |
| 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いと思われる。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, McIlory 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, 浦谷陽介, 中島健二 : アルツハイマー病における塩酸ドネベジル (アリセプト) の使用経験一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
 - 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.

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

Katsuya Urakami : 鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座
〒683-8503 鳥取県米子市西町 86

に移行しなかった群（非AD移行群），および健常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

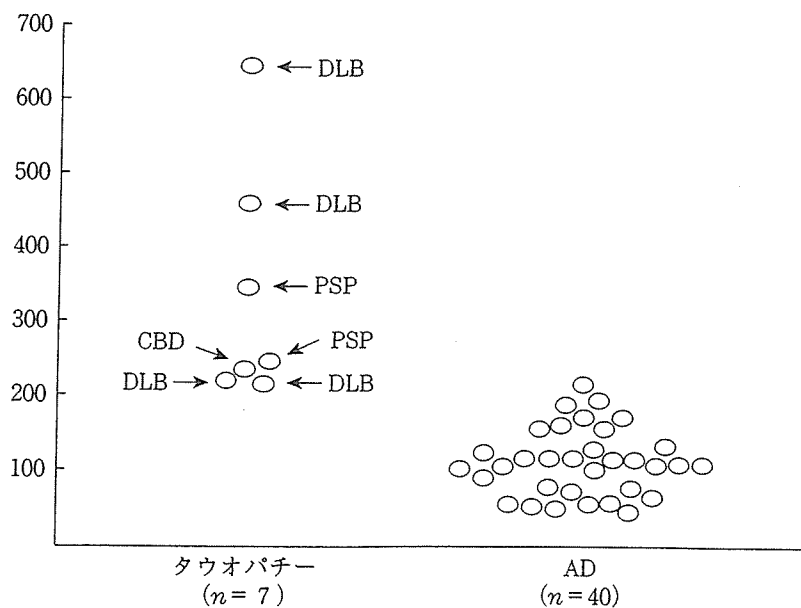
a. AD vs. NC + ND

| | 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)