

-
- sorbent assay. *J Neurochem* 61 : 1828-1834, 1993
- 4) Ishiguro, K., Ohno, H., Arai, H. et al. : Phosphorylated tau in human cerebrospinal fluid is a diagnostic marker for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 270 : 91-94, 1999
 - 5) Itoh, N., Arai, H., Urakami, 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) 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臨床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, p.18-23, 2004
 - 7) Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A. et al. : Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 58 : 1985-1992, 2001
 - 8) Lisa, R. F. et al. : Wheat Germ Agglutinin-binding glycoproteins are decreased in Alzheimer's disease cerebrospinal fluid. *J Neurochem* 79 : 1022-1026, 2001

新しい診断法

生物学的診断マーカー

鳥取大学生体制御学 谷口美也子, 浦上 克哉

KEY WORDS

- アミロイドβ蛋白(Aβ)
- リン酸化タウ蛋白
- 老人斑
- 神経原線維変化

はじめに

現在、アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)は、その臨床症状から各種の診断基準を満たすかどうか、で診断されている。詳細な問診に始まり、内科学的・神経学的診察、各種の尿検査・血液検査、生理学的検査、神経心理学検査、画像検査、髄液検査などが行われている。しかし病初期のADは特異的な異常検査所見がほとんどなく、徹底的な本人と家族への問診と診察による除外診断が必要であるため、専門医に拠るところが大きいのが現状である。また、病初期の病的な“もの忘れ”と加齢によるもの忘れ(生理的健忘)とを正確に見分けることが困難であることも、大きな問題点である。高齢化に伴って年々増加するADを確実にターゲットを絞って治療するためには、早期発見と他の認知症との鑑別の必要性が大前提であり、将来のAD治療へ向けての最も重要な課題といえるだろう。

そこで、簡単にかつ確実にADを検

出できる診断方法、特に診断マーカーの開発が望まれている。診断マーカーは、ADの病態を反映するものであること、ADを検出する感度・特異度がともに高いものでなければならない。現在、病態に関連してそれらをよく反映しており、実際に診断の1つとして用いられている主要なマーカーのいくつかと、新たなマーカー開発の試みの現状とを以下に紹介する。

I. アミロイドβ蛋白(Aβ)

ADの脳には、特徴的な異常蛋白の蓄積とそれに対応する病理学的所見がみられる。その1つはアミロイドβ蛋白(Aβ)の蓄積する老人斑である。老人斑は、ADにおいて比較的疾患特異性の高い病変であり、AβはADの病態をよく反映した蛋白である。構成成分であるAβは、Aβ前駆体蛋白(APP)からβ-、γ-セクレターゼによる2段階の切断で産生され、C末のアミノ酸の数の違いから複数のバリエーションが存

Biological markers of
Alzheimer's disease

Miyako Taniguchi

Katsuya Urakami(教授)

在するが、アミノ酸数40のA β ₁₋₄₀と42のA β ₁₋₄₂が主である。このうち凝集性と毒性が高いA β ₁₋₄₂の上昇と凝集・沈着が老人斑の核を形成し、神経細胞を傷害することによってAD発症のトリガーとなると考えられている(アミロイド・カスケード仮説)。

脳のア β は、通常脳脊髄液を通して血液中へ排泄され、代謝されるといわれている。脳と髄液、血液の間で、A β は平衡状態を保っているが、脳へA β が沈着すると、この平衡状態が崩れる。ADでは、以上のようなメカニズムによって髄液中のア β ₁₋₄₂が有意に減少し、その検出が可能でA β の沈着を推測できることから、A β は診断マーカーとして認知されている。しかし、血清中のマーカーとしての有効性については残念ながら確定した見解が得られていない。

現在、A β ₁₋₄₀とA β ₁₋₄₂を区別して測定するsandwich ELISA法がすでに確立され、キットが市販されている。しかし診断の感度・特異度という面から考えると、A β 単独では十分でない

ため、後述のタウ蛋白と組み合わせて用いることが望ましい。総タウとA β 比の積：AD index (総タウ×A β 40/A β 42)という指標は、A β 単独よりも感度・特異度が改善でき、マーカーとしてより有効である¹¹⁾。

II. タウ蛋白、リン酸化タウ蛋白

ADの特徴的な病理所見のもう一つは神経原線維変化であり、リン酸化されたタウ蛋白(タウと略す)が凝集して形成している。本来タウは微小管付随蛋白として存在しているが、ADを含む神経変性疾患においては過剰にリン酸化されて凝集・蓄積する。このことからタウは、病態をよく反映しているマーカーとして用いられている。

タウは細胞内に存在するため、神経細胞が壊れると細胞外に放出される。ADの髄液中では総タウが増加しており、総タウの感度・特異度はともに70%を超えるが、神経細胞にダメージがある他の神経性疾患や認知症でも同

様に増加している。髄膜炎(ME)やクロイツフェルトヤコブ病(CJD)でも上昇していること、タウオバチーと総称される神経原線維変化が蓄積する疾患との鑑別が難しいことが総タウのADマーカーとしての問題点である¹¹⁾。そこで、AD脳の神経原線維変化にみられるタウは高度にリン酸化されていることから、Ishiguroらはリン酸化タウに注目した。リン酸化タウのみの測定を試みてリン酸化部位199番目(セリン)のタウを測定するELISA法を確立し¹²⁾、後の多数例の検討によって総タウよりも優秀なマーカーであることが示された(図)¹¹⁾。さらに、181番目のスレオニン¹³⁾、231番目のスレオニン¹⁴⁾部位がリン酸化されているタウにおいても同様に有効なマーカーであることが報告された。リン酸化タウは現在では最も有効で信頼性の高い髄液中の診断マーカーといえる。しかしタウオバチーにおいて、やはりリン酸化タウは高い傾向にあり、ADとの鑑別の問題はクリアできておらず、診断精度をより上げるためには、さらに検討が必要

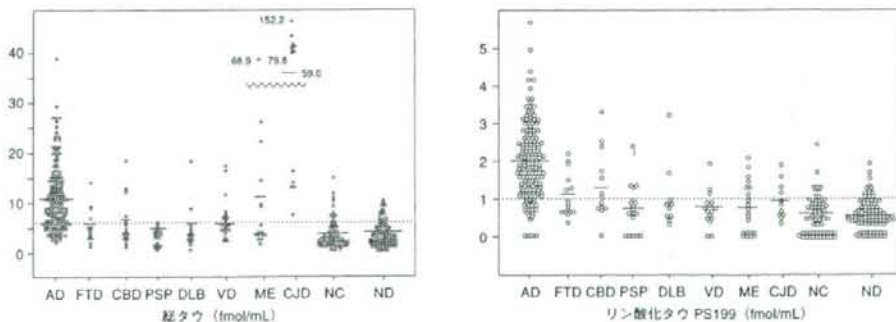


図7. 髄液中の総タウとリン酸化タウ¹¹⁾

FTD: 前頭側頭型認知症, CBD: 大脳皮質基底核変性症, PSP: 進行性核上性麻痺, DLB: レビー小体型認知症, VD: 血管性認知症, ME: 髄膜炎, CJD: クロイツフェルトヤコブ病, NC: normal control, ND: neurological disease control

と考えられる。

Ⅲ. 血液中の診断マーカー

髄液検査は手軽にできないことから、採取もより簡単な、尿や血液でできる検査のための診断マーカーの開発が望まれている。残念ながら現在のところ、これといったマーカーはみつからないが、酸化ストレスや炎症に関連する蛋白、コレステロールやホモシステインといった分子の研究も進められており、今後の成果が期待される。

近年、APPに関連したアルカデインという蛋白が新規に発見された^{10,11}。アルカデインは、神経細胞にX11L蛋白を介してAPPと三量体を形成して存在する膜蛋白で、APPと協動的に β - γ -セクレターゼによって切断され、 β -A β が産生される。脳内に凝集するA β とは異なり、 β -A β の脳内での産生量は、髄液中・血液中にもほぼ変化することなく反映されると考えられている。このため、A β の産生・凝集量を間接的にモニターできる新規のマーカーとなる可能性が高い。

Ⅳ. 新規診断マーカーへのアプローチ

われわれのグループでは、髄液中の新規診断マーカーの検索を試みてきた。糖鎖を認識して結合するレクチンの一種のwheat germ agglutinin (WGA)を用いて、少なくとも3種の糖蛋白のWGA染色性がADの髄液中で減少している傾向を見だし、特にこのうちの1つは、タウオパチーとの鑑別ができる可能性が高いことが分かった。さらにわれわれは、この糖蛋白は糖鎖が変

化している可能性があることを最近のデータから明らかにしている¹⁴。

またKitazumeらによって、 β -セクレターゼがAPPだけでなくシアル酸転移酵素を基質として切断し、糖鎖の合成を調節していることが明らかになった^{15,16}。このことと、髄液中で複数の糖蛋白のレクチン結合性が減少しているわれわれのデータから考えると、糖鎖がADの病態になんらかの関わりをもっていることが推察できる。糖鎖は蛋白や脂質の機能を決定する重要な役割を担っており、ADとの関連を解明することで、新たなマーカーの開発や病態の解明、さらには治療法の開発への貢献が期待できる。

文 献

- 1) Kanai M, Matsubara E, Ise K, et al : 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, 1998
- 2) Galasko D, Chang L, Motter R, et al : High cerebrospinal fluid tau and low amyloid b42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer's disease and relation to apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol* 55 : 937-945, 1998
- 3) Hulstaert F, Blennow K, Ivanovic A, et al : Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid (1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 52 : 1555-1562, 1999
- 4) Shoji M, Kanai M, Matsubara E, et al : Taps to Alzheimer's patients : a continuous Japanese study of cerebrospinal fluid biomarkers. *Ann Neurol* 48 : 402, 2000
- 5) Ishiguro K, Ohno H, Arai H, et al : Phosphorylated tau in human cerebrospinal fluid is a diagnostic marker for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 270 : 91-94, 1999
- 6) Otto M, Wiltfang J, Tuman H, et al : Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 54 : 1099-1102, 2000
- 7) Itoh N, Arai H, Urakami 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
- 8) Urakami K, Arai H, Itoh N, et al : Cerebrospinal fluid phosphorylated tau protein at serin199 is a useful diagnostic biomarker in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. In *Recent progress in alzheimer's and parkinson's diseases*, ed by Hanin I, Cacabelos R, Fisher A. UK, Taylor & Francis, 177-182, 2005
- 9) Urakami K, Taniguchi M, Inoue M, et al : Studies on diagnostic markers Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 5 : 99-102, 2005
- 10) Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, 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
- 11) Kohnen R, Buerger K, Zinkowski R, et al : Detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett* 287 : 187-190, 2000
- 12) Araki Y, Tomita S, Yamaguchi H, et al : Novel cadherin-related membrane proteins, Alcadeins, enhance the X11-like protein-mediated stabilization of amyloid beta-protein precursor metabolism. *J Biol Chem* 278 : 49448-49458, 2003
- 13) Araki Y, Miyagi N, Kato N, et al : Coordinated metabolism of Alcadein and amyloid beta-protein precursor regulates FE65-dependent gene transcription. *J Biol Chem* 279 : 24343-24354, 2004
- 14) 谷口美也子, 浦上克哉, 和田健二, 他 : 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. 厚生労働省長寿科学総合

研究事業「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」
総括研究報告書, 20-28, 2006

- 15) Kitazume S, Tachida Y, Oka R, et al :
Alzheimer's β -secretase, β -site amy-
loid precursor protein-cleaving en-
zyme, is responsible for cleavage
secretion of a Golgi-resident sialyl-
transferase. Proc Natl Acad Sci 98 :
13554-13559, 2001
- 16) Kitazume S, Tachida Y, Oka R, et al :
Characterization of α 2,6-Sialyltrans-
ferase cleavage by Alzheimer's β -
secretase (BACE1). J Biol Chem 278 :
14865-14871, 2003

1. アルツハイマー病は血管病として治療すべきである (Con)

浦上 克哉

Key words: 疫学調査, 脳血管性認知症, Lp(a)リポ蛋白, ACE 遺伝子多型, リン酸化タウ蛋白

(日老医誌 2006; 43: 453-454)

はじめに

アルツハイマー病 (AD) における血管要因の関与が近年議論されているが、未だ結論が得られていない。AD に血管要因が関与しているか否かを我々がこれまで行ってきた検討内容を示して、Con の立場から議論したい。

疫学調査から

鳥取県大山町における疫学調査からみると、1980年代では脳血管性認知症 (VaD) が優勢であったが、1990年以降 AD が優勢になっている (図1)¹⁾²⁾。VaD が減少している理由のひとつとして、高血圧治療や抗血小板療法による治療効果が考えられている。もし AD に血管要因が主体的に関与しているなら、AD も減少してよいのではないかと考えられる。

血清 Lp (a) リポ蛋白測定から

Lp (a) リポ蛋白は単独で動脈硬化性疾患の危険因子となることが知られているリポ蛋白であり、血管要因のひとつと考えられる。純粋な AD、純粋な VaD を対象として、Lp (a) リポ蛋白を検討した。血清 Lp (a) リポ蛋白は、純粋な VaD では高値を示したが、純粋な AD では全く対照群と差異を認めなかった (図2)³⁾。

Angiotensin converting enzyme (ACE) 遺伝子多型の解析から

Angiotensin converting enzyme (ACE) は血圧の調節に関与し、ACE 遺伝子多型は高血圧症との関連が報告されている。ACE 遺伝子多型を純粋な AD と純粋な

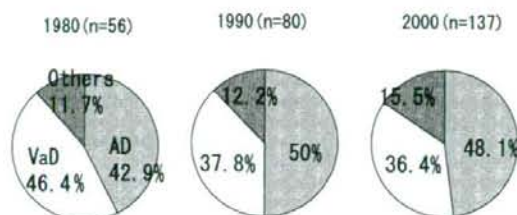


図1 鳥取県大山町の疫学調査

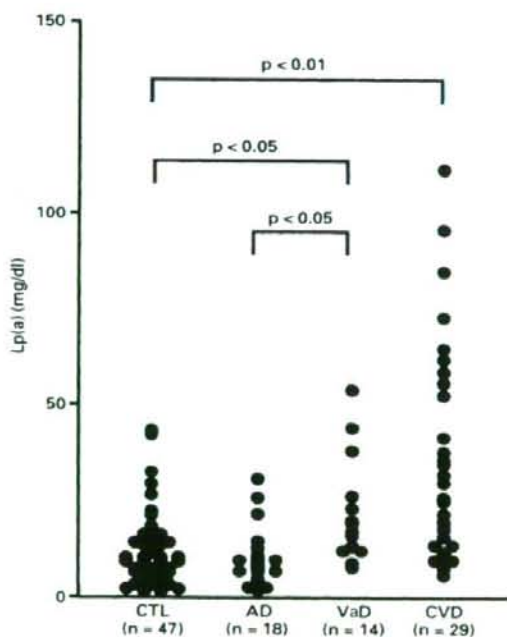


図2 血清 Lp (a) リポ蛋白濃度
 CTL: 健常対照群

Alzheimer's disease should be treated as a vascular disease

Katsuya Urakami: 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

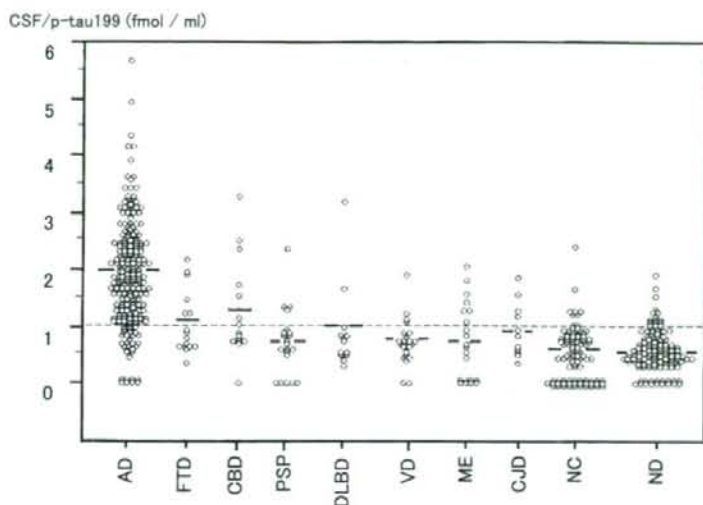


図3 髄液中リン酸化タウ蛋白199測定の結果

VaDで解析を行ったところ、純粋なADではIアレル頻度が多かったが、純粋なVaDではDアレル頻度が多く、両者でパターンが全く異なっていた⁹⁾。

髄液中リン酸化タウ蛋白測定から

髄液中リン酸化タウ蛋白199は、現在ADの早期診断マーカーとしての有用性が確立されているもののひとつである。髄液中リン酸化タウ蛋白199を測定してみると、純粋なADでは有意に高値を示したが、純粋なVaDでは対照群と全く差異を認めなかった(図3)³⁾。

まとめ

これらのデータからの結論は、血管要因は少なくともAD発症に直接的には関与していない。両者の要素を持った症例(脳血管障害を伴ったAD、AD病変を有するVaD)を除外して、純粋なADと純粋なVaDのみで検討したことにより、このような結論が得られたと考える。

このことから、ADに対して少なくとも原因療法という位置づけで血管病として治療すべきではないと考え

る。

文 献

- 1) Urakami K, Adachi Y, Wakutani Y, Isoe K, Ji Y, Takahashi K, et al.: Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 294-298.
- 2) 涌谷陽介, 石崎公郁子, 足立芳樹, 森 昌忠, 森 望美, 和田健二ほか: 鳥取県大山町における2000年度痴呆性疾患疫学調査. *Dementia Japan* 2001; 15: 140.
- 3) Urakami K, Wada-Isoe K, Wakutani Y, Ikeda K, Ji Y, Yamagata K, et al.: Lipoprotein (a) phenotypes in patients with vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 135-138.
- 4) Hu J, Miyatake F, Aizu Y, Nakagawa H, Nakamura S, Tamaoka A, et al.: Angiotensin-converting enzyme genotype is associated with Alzheimer's disease in the Japanese population. *Neurosci Lett* 1999; 277: 65-67.
- 5) Itoh N, Arai H, Urakami K, Ishiguro K, Ohno H, Hampel H, 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* 2001; 50: 150-156.

軽度認知障害 (MCI)

浦上 克哉*
うらかみ かつや

はじめに

認知症は現在 65 歳以上の 10 人に 1 人にみられる“ありふれた疾患”であり、その認知症の約半数を占めるのがアルツハイマー型認知症 (AD) である^{1,2)}。AD は現在塩酸ドネペジル (商品名アリセプト) が本邦でも市販され、治療可能となっている³⁾。ただし、この薬剤は根本的に治すことはできず、症状の進行を遅らせるものである。このため、より早期から治療ができれば、より効果が期待できる。このような観点から、認知症の前段階の概念として軽度認知障害 (mild cognitive impairment, MCI) が提唱された⁴⁾。現在、MCI の診断基準に関して意見が分かれており、いろいろな考えが述べられているが、本稿では従来の基準⁴⁾で検討されたデータを紹介し、また新しく提唱されている基準⁵⁾について紹介をする。

MCI の概念

Petersen らにより提唱された基準は、① 自覚的な記憶障害の訴えがある、② 客観的な記憶検査の異常がある、③ 全般的な認知機能は正常、④ 日常生活に差し支えない、⑤ 認知症の診断基準を満たさない、というものである⁴⁾。この基準により MCI と診断されたものは、毎年 12.5% が AD に移行することが示された。またこのような症例の剖検では、大部分が AD の変化をすでにともなっており、AD の初期状態ととらえることができる⁶⁾。しかし、経過を追うと約 10% に非 AD が含まれ、特異性の問題も抱えている。

MCI の症例提示

代表的な MCI 症例を提示し、問題点を整理していきたい。

症例：62 歳、女性

■現病歴：

56 歳ごろ元来几帳面な性格で忘れっぽくなったことを自覚するようになったが、仕事 (経理事務) に特に支障はなかった。

60 歳：会社を定年退職。家庭にいたることが多くなる。夫から忘れっぽくなったことを指摘されていた。家事の支障は見られない。ときどき聞き返すことがあった。メモを取るように気をつけるようになった。

62 歳：もの忘れが気になるため、本人のみで当科外来受診。夫に確認すると、「ど忘れ」が増えているという。家事には支障はない。同じものを買ってきてしまうことがまれに見られた。

■家族歴：特記事項なし

■既往歴：60 歳時痔手術

■生活歴：たばこ (-)、アルコール (-)、偏食 (-)、高卒

■初診時所見：

●一般身体所見：151 cm, 45 kg, 血圧 112/70, 胸腹部正常。

●神経学的所見：表情は明るく活発に話す。会話のなか繰り返しは見られない。もの忘れがあることを自ら話す。夫によると、家では暗い表情でじっとしていることもある。脳神経系正常。麻痺・失調・感覚障害・不随意運動なし。失見当識なし。ごく軽度の記憶力障害。

●検査所見：血液一般、検尿、生化学正常。甲状腺機能正常。ビタミン正常。血液中アンモニア正常、アミノ酸分析正常。髄液一般検査正常。脳波正常。MMSE 28/30 (Serial 7: -2)。HDS-R 28/30 (遅延再生: -1, 5つの物品: -1)。WAIS-R IQ 103 (VIQ 101, PIQ 103)。

*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



図1 Head CT at age 62

● 髄液中アルツハイマー病関連マーカー：

アミロイドβ蛋白 (1-42) 濃度 (pg/ml)

412.9

[non-AD controls 平均値 1005.0 (n=27)]

総タウ蛋白濃度 (pg/ml) 493.4

[266.1 (n=23)]

リン酸化タウ蛋白濃度 (181 p) (pg/ml) 33.8

[31.5 (n=23)]

総タウ/アミロイドβ (1-42) 比 1.19

(Innogenetics 社製 ELISA)

● 画像検査：

CT (図1), MRI (図2, 3, 4) とともに軽度の脳萎縮のみ, SPECT (図5, 6) でも明らかな血流低下を認めず, AD と積極的に診断する根拠が得られなかった。

■ 経過：

● 62 歳：この時点では、髄液中タウ蛋白高値, アミロイドβ蛋白の低値は認めしたが、その他の所見から積極的に AD と診断する根拠に乏しいため、本人、夫とも相談し、塩酸ドネペジル (商品名 アリセプト) による治療は開始せず、経過観察とした。その後毎朝日課にしているボーリングに通っている。

● 63 歳：もの忘れが、悪化していることを自ら訴える。夫の観察でも、もの忘れの頻度が増加し、同じことを何回か聞き返すことが増えた。同じものが冷蔵庫に入っているようなことも増えた。家事の手順に間違いは見られない。

● 64 歳：日課にしているボーリングに毎日通っている。日常生活動作・家事は、自立している。

● 64 歳時：

MMSE 23/30.

Orientation：-2 (日付, 曜日).

Serial 7：-4.

double pentagon：-1.

HDS-R 25/30.

見当識：-2 (日付, 曜日).

遅延再生：-2.

逆唱：-1.

● 64 歳時検査結果と経過：

頭部 CT に有意な変化は見られなかったが、SPECT 上で脳血流の低下が進行していると考えられた (図7, 8)。また、タッチパネル式認知機能スクリーニング検査での失見当識の出現がみられ (表1)、日常生活上で記憶力障害が目立つようになってきていることを考慮し、この時点で AD の早期



图2 Axial MRI T1 images at age 62

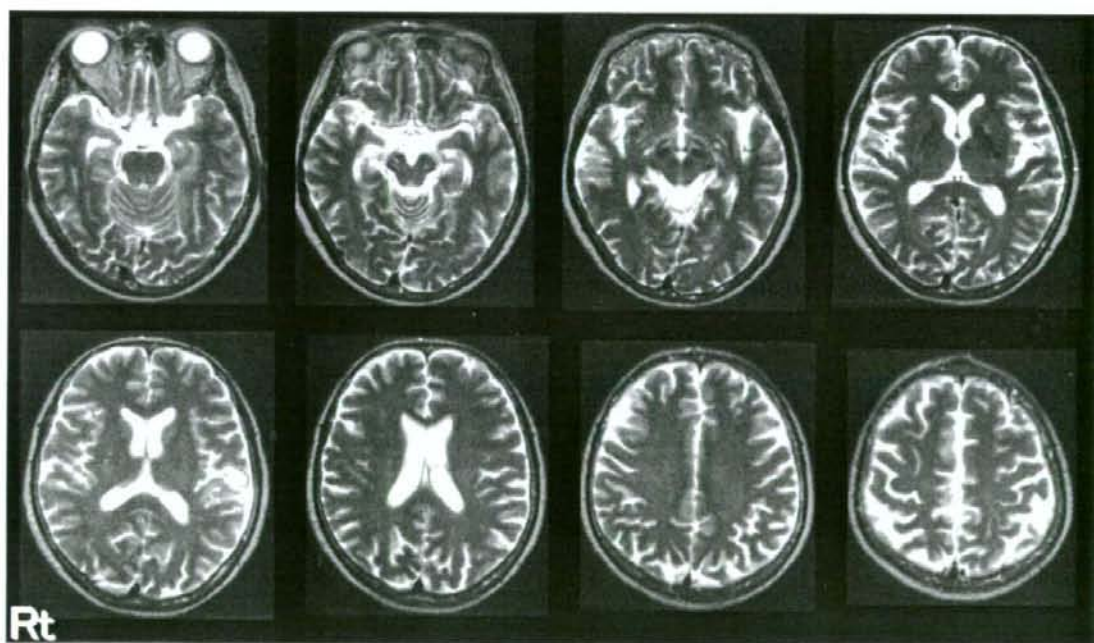


图3 Axial MRI T2 images at age 62

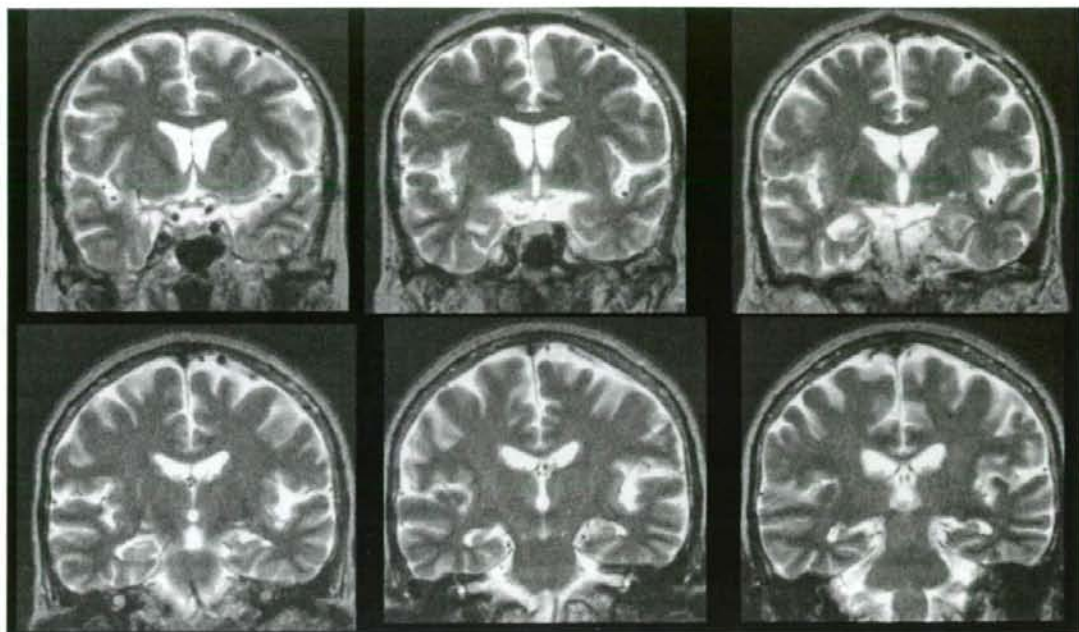


图 4 Coronal MRI T2 images at age 62

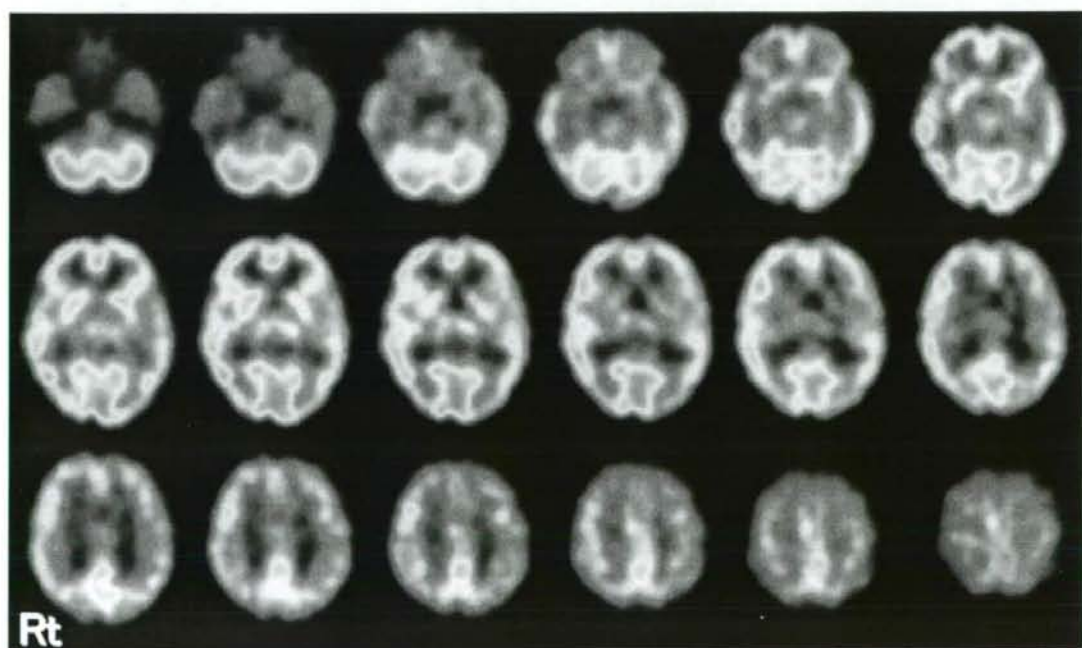


图 5 Axial ^{99m}Tc -ECD SPECT images at age 62

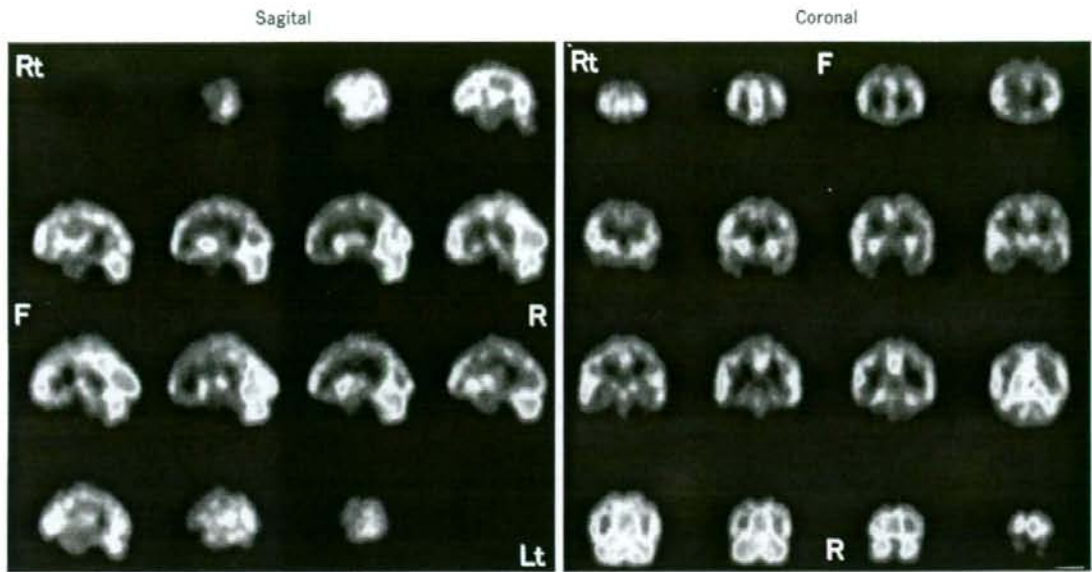


图 6 Axial ^{99m}Tc -ECD SPECT images at age 62

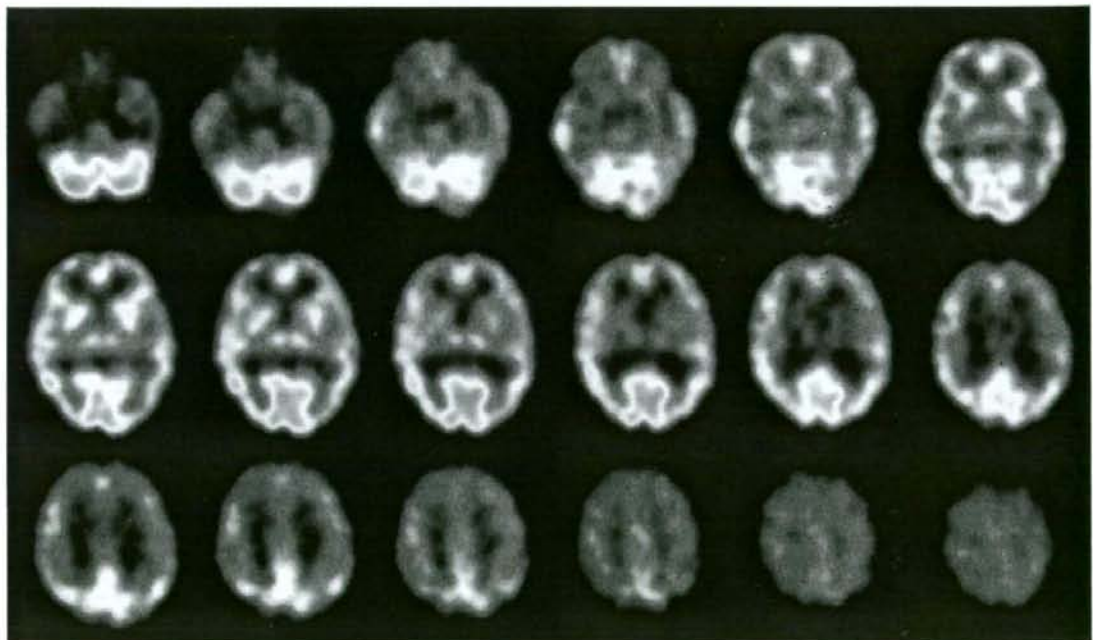


图 7 Axial ^{99m}Tc -ECD SPECT images at age 64

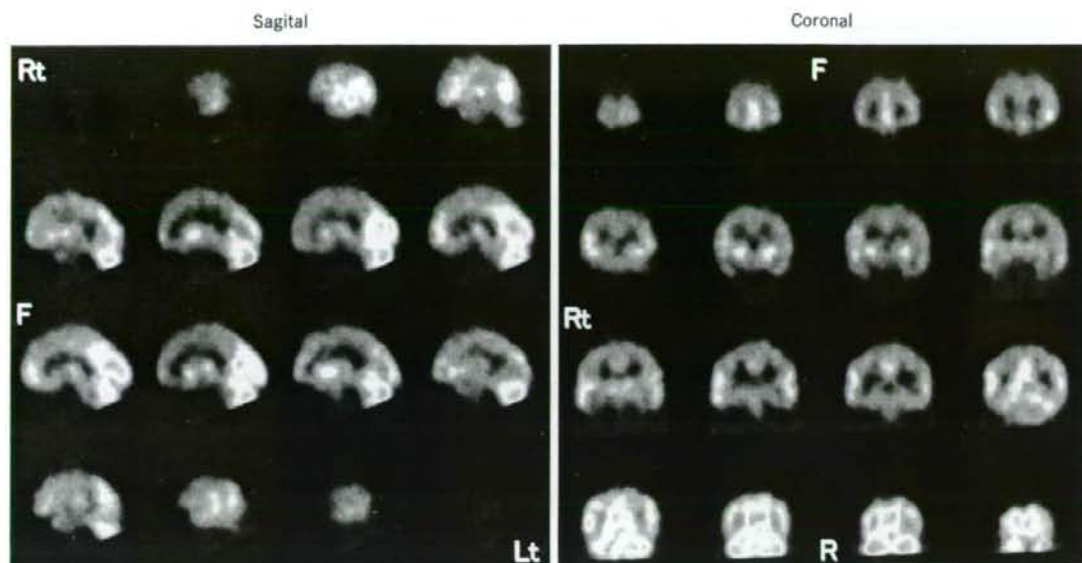


図8 Axial ^{99m}Tc -ECD SPECT images at age 64

表1 タッチパネルによるMCIスクリーニング検査

63歳	年齢の妥当性	1
	言葉の再生	3
	日時の見当識	2 (-2)
	言葉の記録1	3
	図形の認識1	1 (-1)
	図形の認識2	2
	言葉の記録2	3
	合計	15/18
	経過時間	4分

↓

MCI

と診断し、塩酸ドネペジル（商品名 アリセプト）による治療を開始した。

バイオマーカーからみたMCI

ADでは髄液中リン酸化タウ蛋白やアミロイド β 蛋白42の測定が診断マーカーとして有用であることが報告されている⁷⁻¹¹⁾。これらをMCIで測定したデータを見ると、髄液中アミロイド β 蛋白42は有意な変化を示していないが、髄液中リン酸化タウ蛋白はMCIの段階からすでに高値を示している。髄液中リン酸化タウ蛋白はMCIの診断に有用と考えられる。本例では、すでに62歳の段階で髄



図9 SPECT (脳血流シンチ)

液中タウ蛋白は高値であり、アミロイド β 蛋白42は低値を示しており、もっとも鋭敏な検査法であったと考えられる。後ろ向きに見て、この時点で早期ADと診断して加療を開始しても良かったのではないかと考える。

画像検査からみたMCI

画像検査においては、ADでは脳血流シンチ(SPECT)で側頭葉、頭頂葉の血流低下がみられ、鑑別診断に有用であることが知られている(図9)。最近では、三次元定位脳表投射法(3D-SSP)、eZIS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。

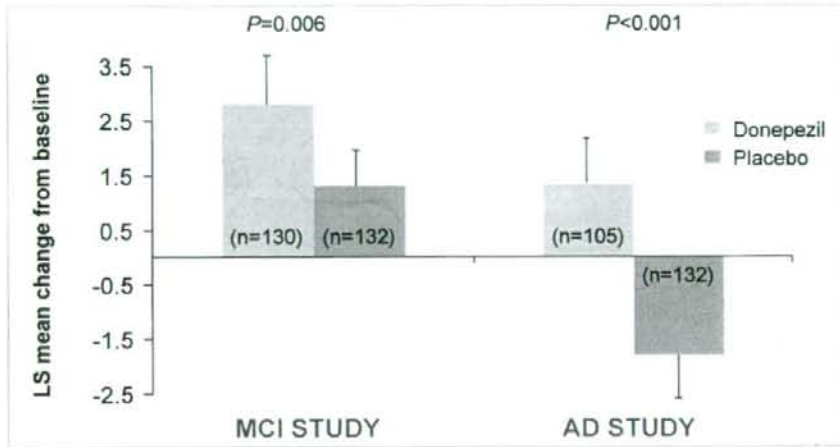
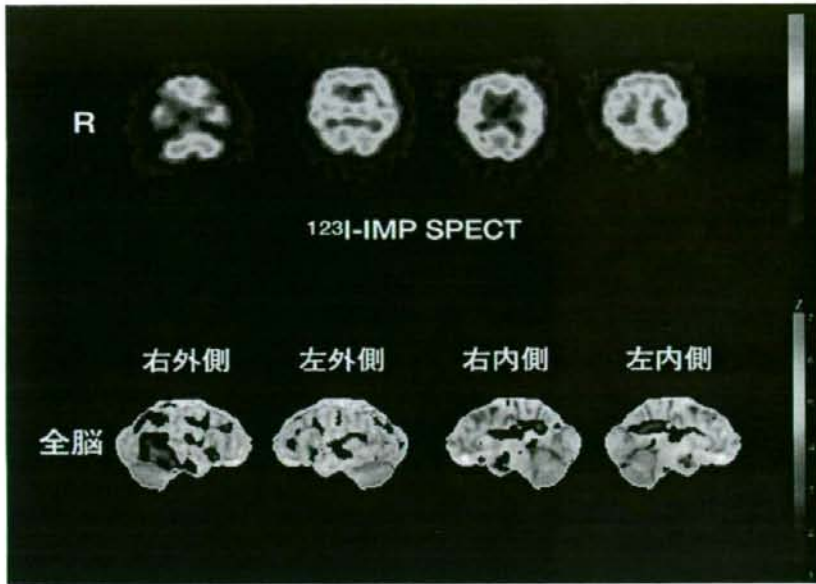


図 11 Modified ADAS-cog total score at Week 24

この方法により、AD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なった(図 10)¹²⁾。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。

MCI の治療

わが国では MCI に対する塩酸ドネペジルの適応はとれていないが、自験例で「もの忘れが改善した」あるいは「頭がスッキリした」という自覚症状の改善が得られ、長谷川式簡易知的機能検査

一改訂版 (HDS-R) あるいは Mini-mental state examination (MMSE) などのスコアも改善した症例を経験した。

欧米では塩酸ドネペジルをはじめ各種薬剤の MCI に対する臨床試験が行われている。米国での MCI 患者 270 例を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照比較試験では、プラセボ投与群に比し塩酸ドネペジル投与群で 24 週後の ADAS-cog スコアが有意に改善することが示された。また、患者の全般評価においても悪化例はプラセボ群に多く、ドネペジル投与群では改善例が多いという結果が得られている (図 11)¹³⁾。

表2 改定されたMCIの概念

● Amnestic form of MCI memory < mean - 1.5 SD Other domains > mean - 0.5 SD
① multiple-domain MCI several domains mean - 0.5 SD > > mean - 1.0 SD AACDに類似の概念
● single non-memory MCI

新しいMCIの基準とその問題点

表2に新しく提唱されたMCIの基準を示す⁵⁾。
①は記憶障害を主とする amnestic MCI で主としてADが、②は複数の認知領域で障害を有する multiple-domain MCI で、AD、脳血管性認知症、正常老化が、③は記憶以外の単一認知領域の障害を有する single non-memory-domain MCI で、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、進行性失語、脳血管性認知症などが含まれる。この基準では、発症機序も考慮され、より科学的な内容であるが、一方でたいへん煩雑なわかりにくい印象がある。今後この基準に従って分類した群に分けて、進行率、バイオマーカーの有用性、その他を検討していく必要がある。

参考文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al :

Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 58 : 1985-1992, 2001

5) Petersen RC : Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256 : 183-194, 2004

6) Morris JC, Price AL : Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 17(2) : 101-118, 2001

7) Kanai M, Matsubara E, Isoe K, et al : 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, 1998

8) Takeda M, Tanaka T, Arai H, et al : Basic and clinical studies on the measurement of beta-amyloid (1-42) in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker for Alzheimer's disease and related disorders : multicenter study in Japan. *Psychogeriatrics* 1 : 56-63, 2001

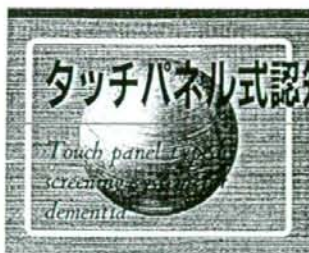
9) Itoh N, Arai H, Urakami K, et al : Large-Scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 150(2) : 150-156, 2001

10) Urakami K, Mori M, Wada K, et al : A comparison of tau protein in cerebrospinal fluid between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* 259 : 1-3, 1998

11) Urakami K, Wada K, Arai H, et al : Diagnostic significance of tau proteins in cerebrospinal fluids from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 183 : 95-98, 2001

12) Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE : Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet* 344 : 895, 1995

13) Salloway SP, et al : Benefits of donepezil treatment in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 60 : A 411 : S 48.001, 2003



タッチパネル式認知症(痴呆)スクリーニング

井上 仁/浦上克哉

高齢者でも簡単に操作ができ、検査時間も短いタッチパネル式認知症(痴呆)スクリーニング装置を開発した。SDAT患者49例、健常者30例を対象として検査精度を算出したところ、感度96%、特異度97%の値が得られた。

コンピュータ式認知機能診断システムの概要

コンピュータを用いた認知機能の診断システムは、パーソナルコンピュータが一般化し始めた1980年代半ばより報告がみられる。その1つがAppleコンピュータを用いた装置¹⁾であり、もう1つはケンブリッジ大学で開発されたIBM PC互換機で動作するCANTAB(Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery)²⁾である。CANTABは視空間記憶(Visio-spatial memory)、注意力(Attention)、計画性(Planning)の3つの認知機能を検査する機能が組み込まれている。CANTABを用いた研究は今日に至るまでいくつかの報告がなされている。その後、各国でコンピュータを用いた認知症(痴呆)の検査システムが開発され、その有効性が報告されている³⁾。コンピュータを用いることの利点として以下のことが挙げられている。①客観的な結果を提供できる。②高い再現性が実現できる。③瞬時に結果を提供できる。④正確な時間計測が行える。⑤検査者の違いによるバイアスが除去できる。⑥効果音などで被験者のやる気を起こすことができる。⑦被験者のペースで進めることができる。しかしこれまで報告されているシステムは複雑で、スクリーニングに適しているとはいえないものであった。

タッチパネル式認知症(痴呆)スクリーニング

本項ではわれわれが開発した認知症のスクリーニングを目的としたコンピュータシステムを紹介する。認知症検査システムの設計にあたっては、コンピュータに不慣れな高齢者でも簡単に操作できるユーザーインターフェイスを提供することが重要である。われわれはコンピュータへの応答を行う装置としてタッチパネルを採用した。タッチパネルを用いることにより、画面に表示された数字、文字、画像などを指で触ることによってコンピュータへ応答を行うことができる。操作方法の説明は画面に文章として表示するだけでなく、音声ナレーションでも行うことでわかりやすい操作環境を提供している。われわれが作成した装置は12インチの液晶タッチパネルディスプレイにコンピュータの機能を一体化させたものであり、大きさは上下、左右、奥行きそれぞれ、24 cm、31 cm、4 cmで、重量は1.9 kgと非常に軽量コンパクトである(図)。

検査ソフトは、遅延再認、日時の見当識、図形の空間認知機能の3つのテストを組み合わせたものである。遅延再認テストは、コンピュータがしゃべる3つの単語に対して、画面に表示される9つの選択肢から解答を選択するものである。本テストは単語を言った後すぐに行われる直後再認と、日時の見当識と図形の空間認知機能テスト終了後(約3分後)に行われる遅延再認の2つからなる。日時の見当識は、年、月、日、曜日それぞれの設問に対して、被験者は該当する選択肢をタッチすることで

用語解説——ROC解析

縦軸に感度、横軸に(1-特異度)をとり、カットオフ値を変更した場合の両者の変化を順次プロットして得られるROC曲線(receiver operating characteristic curve)により、最適なカットオフ値を求める手法。

用語解説——感度・特異度

実際の罹患者が検査で正しく罹患者として識別される割合を感度といい、非罹患者が検査で正しく非罹患者と識別される割合を特異度という。両値が大きいほど有効なスクリーニング検査であるといえる。

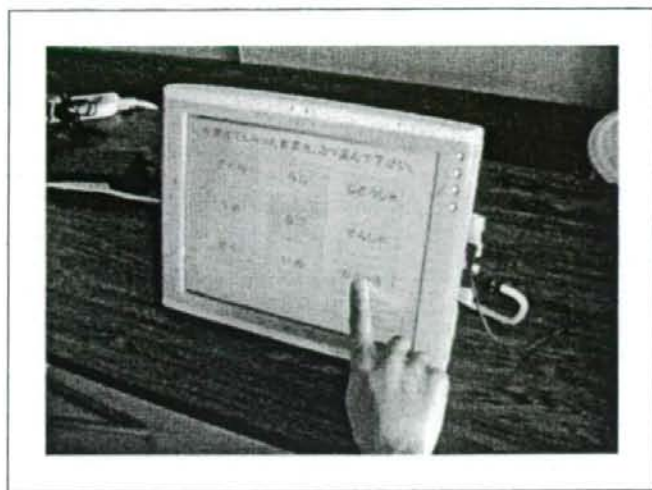


図 タッチパネル式認知症
(痴呆)スクリーニング装置

解答を行う。図形の空間認知機能テストは2つの画面を用いて次のように行った。1枚目の画面では、上半分に刺激図形として立方体を表示し、下半分には選択肢として5つの図形を表示した。選択肢の1つは上部に示す立方体を回転させた図形であり、それを選択させるテストである。2枚目は刺激図形を三角柱に変えたものである。本テストは15点満点で、3～4分で終了する。SDAT患者49例、健常者対照群30例を対象として本ソフトの検査精度を算出したところ、カットオフ値を12点とした場合、ROC解析で感度96%、特異度97%の値が得られた⁴⁾。

本システムでの応答は、画面に表示した選択肢を選ぶという方法を用いた。選択肢を表示することは、いわばヒントを与えているようなものであり、従来の面接検査のような自発的な想起に基づいた検査とは異なる。認知能力が保たれている被検者は、ヒントを参考にして解答するという意図が働き、高い得点を得やすいと思われる。逆に、選択肢による方法でも低い点しか取れない場合は、明らかに認知能力に障害があるということができよう。しかしながら、選択肢による方法では質問の形式が限定される。言葉の流暢さを調べるようなことは現時点では難しい。面接による検査では、次のようなことを度々経験したし、他の検査者からも同様な感想を耳にしている。すなわち、被検者が答えられないとき、検査者も気まずい思いをするし、それ以上に被検者の心も傷つけられるということである。医師の前とはいえ、自分の認知能力の衰えを人前に曝すことは自尊心をおおいに傷つけられることであろう。コンピュータ相手だと人の場合に比べて心への侵襲が少ないと思われる。認知症のスクリーニングは、なるべく簡便に短時間でできて、誰が施行しても点数がばらつかず、再現性が高いことが求められている。コンピュータを用いたスクリーニングはこれらの課題を克服できる可能性を秘めていると考える。

References

- 1) Branconnier RJ : Neurobehav Toxicol Teratol 7 : 379-386, 1985
- 2) Morris RG et al : Cognitive Neurochemistry. Oxford University Press, Oxford, 1987, pp. 21-36
- 3) Inoue M et al : Comput Methods Programs Biomed 61 : 151-155, 2000
- 4) 浦上克哉ほか : 老年精医誌 13 : 5-10, 2002

関連事項

- アルツハイマー型認知症(痴呆) ▶▶ 96頁
- 認知機能障害 ▶▶ 162頁
- 記憶障害 ▶▶ 166頁
- 見当識障害 ▶▶ 168頁
- もの忘れ外来 ▶▶ 300頁



谷口美也子/浦上克哉

ADの早期発見と治療には、ADを確実に、また誰もが簡単に診断できるシステムが必要である。ADを高確率で検出できる生物学的なマーカーはその候補の1つである。現在までにA β 、タウなどの蛋白が知られており、さらに新規マーカーの検索も盛んに行われている。

概要

近年、65歳以上の認知症(痴呆)の出現率は10%、アルツハイマー型認知症(痴呆)(AD)はその2分の1を占めるとされており、1日も早い治療法の開発が望まれている。ADの治療に関しては現在さまざまな試みがなされており、とくに本邦においては塩酸ドネペジル(アリセプト®)、海外においてはガラランタミン、リバスチグミン、メマンチンの有用性は広く知られてきている。しかし、的確にADにターゲットを絞った治療を行うためには、ADの早期発見と、残り半分を占める他の認知症性疾患との鑑別の必要性が大前提であり、将来のAD治療へ向けての重要な課題といえるだろう。

ADの診断は、臨床症状に基づく除外診断が主であり、専門区によるところが大きいのが現状である。そこで、誰もが簡単にできる診断マーカーの開発が望まれている。ADの病態に関連し、それをよく反映していると思われるマーカーのいくつかを以下に紹介する。

アミロイド β 蛋白(A β)

ADの脳には特徴的な異常蛋白の蓄積がみられる。A β とリン酸化タウ蛋白である。A β は老人斑の構成成分であり、アミノ酸の数の違うA β ₁₋₄₀とA β ₁₋₄₂が主に存在している。A β ₁₋₄₂は凝集性が高く、この蛋白の上昇が老人斑の核を形成し、AD発症のトリガーであると考えられている(アミロイド・カスケード仮説)。

脳のA β は、通常脳脊髄液を通して血液中へ排泄され、代謝されるとされている。しかし脳へのA β の沈着に伴い、髄液中と血液中のA β は減少する。このような機序による髄液中のA β ₁₋₄₂の減少を検出することによって、診断マーカーとして確立された。A β ₁₋₄₀とA β ₁₋₄₂を区別して測定するELISA法がすでに確立され、キットが市販されている。しかし診断の感度・特異度という面から考えると、A β 単独では十分でないため、後述のタウ蛋白と組み合わせて用いることが望ましい。このようなAD index, AD unit¹⁾という指標は、感度・特異度ともに高いマーカーとして有用である。

タウ蛋白

ADの異常蛋白のもう1つ、タウ蛋白(タウと略す)は神経原線維変化を形成する。ADの髄液中では総タウが増加しており、以前から診断マーカーとして検討されてきた。感度・特異度ともに70%を超えるものの、髄膜脳炎(ME)やクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)でも、AD同様あるいはAD以上に高値であることが問題点である。また、タウオバチーと総称される神経原線維変化が蓄積する疾患との鑑別も難しい。そこで、よりADに特異的であるリン酸化タウが注目された。神経原線維変化にみられるタウは高度にリン酸化されている。このことからIshiguroらはリン酸化タウのみの測定を試み、リン酸化部位199番目のタウ(PS199)を測定するELISA法を開発し²⁾、後の多数例の検討によって総タウよりも優秀なマーカーであることが示された(図)³⁾。これを皮切りに、181番目⁴⁾、

用語解説——老人斑

老人斑は、老化に伴って出現するいわゆる脳のシミである。ADではこの脳のシミが過剰に増加し、特徴的で特異的な病理所見の1つに数えられている。

用語解説——神経原線維変化

細胞骨格蛋白の1つであるタウ蛋白(とくに神経細胞に多い)が異常に凝集し、蓄積されたものである。ADに限らず、神経変性を示す疾患にみられる。

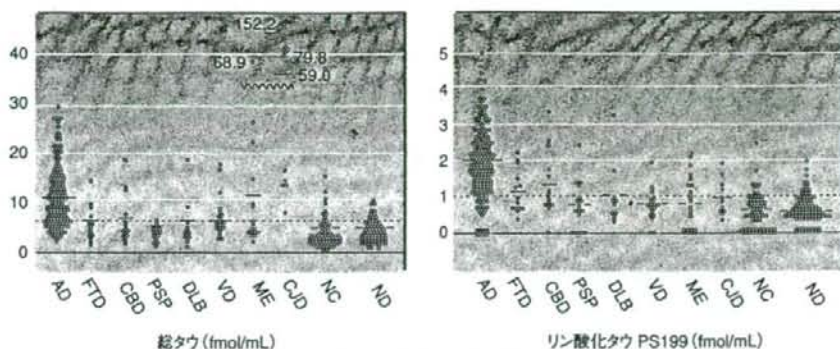


図 髄液中の総タウとリン酸化タウ

FTD：前頭側頭型認知症(痴呆)，CBD：大脳皮質基底核変性症，
PSP：進行性核上性麻痺，DLB：レビー小体型認知症(痴呆)，
VD：血管性認知症(痴呆)，NC：正常対照，
ND：神経性疾患。(文献3より引用)

231 番目³⁾のリン酸化タウにおいても同様に有効なマーカーであることが報告された。現在、異なるリン酸化部位を認識して測定できるキットも販売されており、いずれも感度・特異度ともに80%を超える最も有効な診断マーカーといえる。しかしリン酸化タウにおいても、タウオパチーとの鑑別に関してはクリアできておらず、今後の課題といえる。

血液中の診断マーカー

血液検査は、髄液検査より採取も簡単で、かつ一般的に行われており、また患者の苦痛も少ないため、血液中のマーカーの開発も期待される場所である。現在のところ、これといったマーカーはみつからないが、酸化ストレスや炎症に関連する蛋白、コレステロールやホモシステインといった分子の研究も進められており、今後の成果が期待される。

新規診断マーカーへのアプローチ

脳組織は、そのおよそ半分は脂質により構成されており、酸化ストレスに非常に弱い組織である。血液中に限らず、酸化ストレスに関する分子、さらにそれに伴う過酸化脂質は、現在最も盛んに研究されており、今後新たなマーカーの発見が期待できるであろう。さらに、酸化ストレスが病態に及ぼす機序の解明は、治療へ応用できる可能性もある。

われわれのグループでは、髄液中の新規診断マーカーの検索を試みてきた。糖鎖を認識して結合するレクチンの一種の小麦胚芽レクチン(wheat germ agglutinin: WGA)を用いて、少なくとも3種の糖蛋白がADの髄液中で減少している傾向を見出した。とくにこのうちの1つは、タウオパチーとの鑑別ができるマーカーとなり得る可能性が高い。これらの糖蛋白は、自身が減少しているのか、あるいは糖鎖が減少しているのかはまだ確定しておらず今後の検討が必要であるが、複数のWGA結合糖蛋白が減少していることを考えてみても、糖鎖修飾に何らかのかかわりがあると考えられる。糖鎖修飾はリン酸化同様、蛋白の機能に重要な役割を果たしており、今後病態を反映したマーカーとなり得る可能性が期待できる。

References

- 1) Kanai M et al: Ann Neurol 44(1): 17-26, 1998
- 2) Ishiguro K et al: Neurosci Lett 270(2): 91-94, 1999
- 3) Itoh N et al: Ann Neurol 50(2): 150-156, 2001
- 4) Vanmechelen E et al: Neurosci Lett 285(1): 49-52, 2000
- 5) Kohnken R et al: Neurosci Lett 287(3): 187-190, 2000

関連事項

- 老人斑 ▶▶ 212 頁
神経原線維変化 ▶▶ 214 頁
ドネペジル ▶▶ 258 頁



APP 遺伝子変異とアルツハイマー病

涌谷陽介/和田健二/浦上克哉/中島健二

家族性アルツハイマー病・家族性アミロイドアンギオパチーの原因の1つにアミロイド前駆体蛋白遺伝子変異がある。変異が及ぼす効果を研究することが、病態解明や新たな治療戦略の開発に大きな役割を果たしている。

はじめに

近年のアルツハイマー病(AD)発症メカニズムに関する研究の飛躍的進歩は、家族性アルツハイマー病(FAD)の原因としてアミロイドβ蛋白前駆体(APP)遺伝子変異が同定されたことが端緒となった。さらに、別項で取り上げられるプレセニン1および2(PSEN1およびPSEN2)遺伝子の発見も加わって、最近ではADにおいてもいくつかの本質的な治療戦略が提唱されるに至っている。

遺伝子の構造

老人斑の主要構成成分であるアミロイドβ蛋白(Aβ)の前駆体蛋白としてAPPがクローニングされた。APP遺伝子は、21番染色体長腕に位置し(21q21)、約300kbの領域にアミノ酸をコードする18個のエクソンがある。APPにはエクソン7、8のalternative splicingにより3種類のアイソフォームが存在する(APP770、751および695)。脳に主として発現しているのはAPP695であり、他の臓器ではAPP751やAPP770が優位である。

機能と生理的意義

APPは生体内で広く発現しているが、APP自体の詳細な機能はいまだ明らかとなっていない。APPは1回膜貫通型の糖蛋白質で、前述のAPP751および770のアイソフォームは、Kunitz型プロテインインヒビターと相同ドメインをもつ。APPノックアウトマウスの表現型は明らかな異常はみられない。最近の研究では、APPが神経細胞での軸索輸送に関与している可能性が指摘されている。これまでAPPからAβが産生される分子機構(processingあるいはtrafficking)やAβの線維形成動態(fibrillogenetic kinetics)が精力的に研究されてきたが、APP遺伝子変異が果たした役割は非常に大きい。

遺伝子異常と病態との関連

現在のところ約20カ所の点突然変異が報告されている(図)。PSEN1変異がすでに140カ所以上見出されているのに比べると、APP遺伝子変異はFADの中でもまれである。本邦では、D678N変異とV717I変異が見出されている。各種研究によるAPP遺伝子変異の主要な効果をまとめると、①Aβ産生量全体を増加させる、②Aβ40とAβ42のうち、より凝集性が高いAβ42を増加させる、③Aβの凝集性自体を変化させる、に分けられる。①に入るものとして、APP KM670/671NL変異(Swedish double mutation)がある。この変異はAβ配列のN末外側に存在し、いわゆるβセクレターゼによるAPP切断が増えAβの産生が著明に増加する。このKM670/671NL変異の効果は幾多の細胞および動物モデルで証明されている。とくにこの変異を導入したトランスジェニックマウス(TGM)は、治療法の開発に重要な役割を果たしている。

用語解説——βセクレターゼおよびγセクレターゼ
βセクレターゼは、BACE(beta site-APP-cleaving enzyme)である。γセクレターゼは、プレセニン1およびニカストリン、PEN-2、Aph-1が形成する高分子複合体が担っている。

用語解説——ネプリライシン(Neprilysin)
ネプリライシンは、脳内でAβを分解する中性エンドペプチダーゼである。Aβ分解酵素として、他にインスリン分解酵素(insulin degrading enzyme: IDE)、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)、エンドセリン変換酵素(endothelin converting enzyme: ECE)がある。