

**Abstract**

---

## How to assess memory in amnesia patients

Hiroaki Kazui\* Masatoshi Takeda\*

We summarized how to assess memory in amnesia patients. First, we have to exclude apparent amnesia due to attentional disturbance in assessing memory impairment in patients who seem to have poor memory. After excluding apparent amnesia patients, we evaluate memory impairment in real amnesia patients from various perspectives, such as modalities of stimuli the patients learn and remember (verbal memory/visual memory), types of remembering (recall/recognition), and types of amnesia (anterograde amnesia/retrograde amnesia). In Japan, we can use the Wechsler Memory Scale-Revised and the Rivermead Behavioral Memory Test for evaluating recent memory. However, there are no standardized remote memory tests but some tests were available in Japan. We should refer to the neuroimaging findings, such as those on magnetic resonance and single photon emission computed tomographic imaging studies of the patients, and information concerning causative diseases. Although many brain regions are associated with memory, the medial temporal lobe, thalamus, and basal forebrain play important roles in memory function. Patients with damage to these regions show characteristic amnesia corresponding to the respective regions. Patients with dissociative disorder also show retrograde amnesia and/or anterograde amnesia, although we cannot clarify any abnormalities in their brains using the neuroimaging techniques currently available. Patients with subcortical dementia, such as idiopathic normal pressure hydrocephalus, also show amnesia, but amnesia is milder in those patients than in patients with Alzheimer's disease (AD). In addition, recognition and cued recall are more preserved in patients with subcortical dementia than in those with AD. This finding is useful for discriminating patients with subcortical dementia and AD.

---

\*Psychiatry, Department of Integrated Medicine, Division of Internal Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan

# 認知症のBPSDを考える；AD, DLB, FTDを中心に

— BPSDと関連する脳障害部位 —

数井裕光, 武田雅俊

## 抄録

BPSDの発現には脳の障害が関与している。本稿では、ADの妄想と興奮、DLBの幻視、FTDの無為、常同行動、環境依存行動などに関与する脳領域をまとめた。BPSDの発現に関与する脳領域としては扁桃体を含む側頭葉と前頭葉の障害が重要である。扁桃体の障害により外的な情報に対する情動的な価値判断に誤りが生じる。前頭葉の障害により、情動の抑制機能が低下したり、外的な情報を正しく理解するための論理的な分析ができなくなったりする。DLBの幻視については、解放現象が関与していると考えられる。

Key words : BPSD, 脳内基盤, AD, DLB, FTD

## はじめに

Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)は認知機能障害と同様に、あるいはそれ以上に認知症患者の生活の質、介護者の介護負担に悪影響を及ぼす重要な症状である。しかしBPSDに対する研究は認知機能障害のそれと比較するといまだ少なく、BPSDの脳局在を明らかにしようとの試みはとくに少数である。

本稿では、これまでの研究報告を総説するかたちでBPSDの責任脳領域について考えたい。

## I. BPSD発現に関連する脳回路

感情の発現およびコントロールに関連する脳領域としては扁桃体、眼窩面前頭前野、腹内側前頭前野、背外側前頭前野、前部帯状回およびこれらの線維連絡が挙げられる<sup>2)</sup>。扁桃体は、さまざま

な外的刺激を受容し、その刺激が有益か有害か、すなわち報酬か罰かを判断するのに重要な構造物である。また恐怖などの陰性の感情が発現されている際に扁桃体が活動していることが知られており、情動発現に関しても中心的な働きをする。この扁桃体で発現される情動を自動的、無意識的に抑制、調整している領域が、眼窩面前頭前野、腹内側前頭前野および前部帯状回である。これらの前頭葉領域の機能低下が生じると、さまざまな外的刺激に対して陰性感情が顕在化する閾値が低下し、陰性の感情が表出されやすくなる。加えて背外側前頭前野が障害されると、興奮したり暴力に及んだりすることによって生じる悪い結末を意識的に予測する能力が低下する。

## II. BPSDと関連する脳領域

### 1. アルツハイマー病の妄想

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD)の妄想については、この症状がADにおいてしばしば観察されること、患者の生活の質や介護者の

Hiroaki Kazui Masatoshi Takeda : 大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学講座精神医学  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 D3

表1 アルツハイマー病の妄想と関連する脳領域

報告者	前頭葉	側頭葉	頭頂葉	後頭葉
Starksteinら (1994) <sup>16)</sup>		両↓		
Kotrlaら (1995) <sup>8)</sup>	両↓			
Hironoら (1998) <sup>5)</sup>		左↑		左↓
Staffら (1999) <sup>15)</sup>	右↓			
Fukuharaら (2001) <sup>3)</sup>			右↓	
Lopezら (2001) <sup>10)</sup>	左↓	左↓		
Sultzerら (2003) <sup>18)</sup>	右↓			
Nakanoら (2006) <sup>13)</sup>	右↓	右↓	右↓	

↓は低下を表す。  
 右；右半球，左；左半球，両；両側性  
 肩付き番号は文末の文献番号を示す。

表2 アルツハイマー病の興奮と関連する脳領域

報告者	前頭葉	側頭葉内側	側頭葉外側	頭頂葉	後頭葉
Sultzerら (1995) <sup>17)</sup>	両↓		両↓		
Hironoら (2000) <sup>6)</sup>	両↓		左前方部↓	右↓	
Lañctôtら (2004) <sup>9)</sup>		右↓			

↓は低下を表す。  
 右；右半球，左；左半球，両；両側性  
 肩付き番号は文末の文献番号を示す。

介護負担に大きな影響を及ぼすこと、比較的評価がしやすいことなどから、BPSDのなかではよく研究されている。Bassionyら<sup>1)</sup>は1990～2001年の論文を総説した結果、ADにおける妄想の有病率は16～70%（中央値：36.5%）、早期と末期には少なく中期に多い、妄想は浮動的であるが、一度妄想が生じた症例においては再発率が非常に高い（95%）、物盗られ妄想が最も多い、危険因子としては高年齢、女性、低学歴が報告されているが確立されたものではない、などの特徴を明らかにしている。

ADの妄想と関連する脳領域について検討した研究はいくつかあるが、その結果は完全には一致していない（表1）<sup>3,5,8,10,13,15,16,18)</sup>。これは対象患者の違い、妄想の評価法の違い、画像解析法の違いなどによると考えられる。しかしおおざっぱにまとめると、前頭葉と側頭葉の障害と妄想の発現との関連を示唆する結果が多い。これらの研究では、前頭葉の障害により、外的な情報や刺激を理解す

るための論理的な分析ができなくなり、誤った判断をしてしまう。一方、側頭葉でも扁桃体を中心とした回路の障害により、外的な情報や刺激に対する自動的、無意識的な情動的な価値判断が障害される。この2つの障害により妄想が出現するのではないかと考察している研究が多い。

## 2. アルツハイマー病の興奮

ADの興奮と関連する脳領域を検討した研究はいまだ非常に少ない（表2）<sup>6,9,17)</sup>。Sultzerら<sup>17)</sup>の研究では、21例のADに対して、Neurobehavioral Rating Scaleで精神症状を評価し興奮/脱抑制の程度を表す得点を求めた。一方、FDG-PETで脳の糖代謝を測定し、前頭葉、上および下側頭葉、辺縁系、頭頂葉、後頭葉に複数の関心領域を設定し、それぞれの領域ごとに左右で平均化した。そして両者の関連を検討したところ、前頭葉と上および下側頭葉の血流低下と興奮/脱抑制の得点とが有意に相関した。Hironoら<sup>9)</sup>の研究では、ADを多く含む認知症の2群、1群は興奮が顕著で、

表3 幻視の種類と特徴

	後頭葉性	側頭葉性	脳幹性
機序	要素的視覚機能の解体	記憶機能の解体	睡眠機能の解体
内容	光視症, 色彩視, 単純な形態視などの要素的幻視が多い.	複合幻視が多い. 過去のあるシーンであることが多い.	強い感覚性, 客観性をもって体験される. 複合幻視, 要素的幻視の両方が出現する.
患者の意識	清明	夢幻状態が多い	障害あり (白昼夢)
その他	患者の病識あり. 外側面の障害で複合幻視を認め, 病識が障害されることあり.	他の幻覚も伴うことが多い. 前方は側頭極から後方は後頭葉に接し, さらに側頭底面をも含む皮質領域が重要とされている. 右半球のかかわりが優位	幻覚に対して妄想的確信をもたず, むしろ快い気分で傍観者のであることが多い. 幻覚の発現中はこれを信じ, 発作が去れば幻覚と気づく場合が少なくない. 睡眠周期の異常を伴うことが多い.

(大橋博司: 臨床脳病理学. 復刻版, 創造出版, 東京, 1998)

他群は興奮がほとんどない群, の間で統計画像解析法を用いて脳血流を比較した. その結果, 興奮の強い群はこれがほとんどない群よりも, 左側頭葉の前方部, 両側前頭葉背外側部, 右頭頂葉で血流が低下していた. Lanctôtら<sup>9)</sup>の研究では, 30例の興奮を呈するADと19例の呈さないADとの間で前頭葉眼窩面, 内側側頭葉中間部 (海馬, 海馬傍回, 扁桃体), 内側側頭葉下部, 視床・視床下部, 前部帯状回に関心領域を設定し脳血流を比較したところ, 興奮を呈するADで両側の内側側頭葉中間部の脳血流がより低下していた. さらにstatistical parametric mapping (SPM) で同じ解析をすると, さきの5つの領域のなかでは右内側側頭葉中間部でのみ興奮群で脳血流が低下していた. 以上の3つの研究結果は一致していないが, 前頭葉と側頭葉が興奮に関連する可能性があるとして解釈できる. 上・下前頭回と扁桃体の障害では, 外的情報に対する情動的な価値判断が障害される. 眼窩面前頭前野の障害により欲動が抑制できなくなる. 背外側前頭前野の障害により, 外的情報を理

性的に判断すること, さらにこの判断に基づいた行動計画を立てることができなくなる. これらの障害により興奮を誘発するのではないかと考えられる.

### 3. レビー小体型認知症の幻視

幻視の発現機序については古くから興味もたれ, さまざまな検討がなされてきた. 脳腫瘍の局在と幻視の出現とを検討した439例の脳腫瘍患者での研究によると, 前頭葉の脳腫瘍では6%の症例に幻視が生じ, 側頭葉では13%, 頭頂葉では1%, 後頭葉では24%, 間脳・中脳では13%であった<sup>14)</sup>. すなわち幻視が出現しやすい脳損傷部位としては側頭葉, 後頭葉, 脳幹と考えることができる.

大橋<sup>14)</sup>はこの3つの部位で生じる幻視の特徴を整理している (表3). レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies ; DLB) の幻視は, 複合幻視が多い. またDLBには認知機能の変動するという特徴があり, 幻視出現中必ずしも意識が清明というわけではない. 睡眠周期の異常を呈する

ことも多い。この表の特徴からだけ考えると、DLBの幻視は脳幹性の特徴と最もよく一致する。

DLBの幻視のメカニズムについては、幻視を有するDLBと有さないDLBで、局所脳ブドウ糖代謝を比較した研究において、幻視の発現には後頭葉の機能低下の存在とより高次の視覚連合野である側頭葉連合野および頭頂葉連合野が比較的保存されていることが必要であると報告されている<sup>7)</sup>。この知見はDLBの幻視の発現には解放現象が関与していることを示唆する。脳内の視覚刺激処理システムの維持には一次視覚野などに視覚刺激が入力されることが必要で、もしも視路の障害、あるいは一次視覚野などの低次の視覚野の障害により、より高次の視覚連合野に視覚刺激が入力されない状態が生じると二次視覚野あるいはより高次の視覚連合野が自動的に活動し始めるという現象のことを解放現象と呼ぶ。そして自動的に視覚連合野が活動すると幻視が出現するのである。比較的高次の視覚連合野も障害されていたDLB患者において幻視が出現しなかったのは、自動的に活動し始めるべき視覚連合野の機能が低下し過ぎていたために幻視を呈することができなかったからと解釈できる。

Moriら<sup>14)</sup>は20例のDLBに対して12週間のドネペジル治療を行った。そして投与前後の精神行動障害をNeuropsychiatric Inventory (NPI)で評価し、かつ脳血流をSPECTで評価した。ドネペジルの投与により幻視が著明に軽減し、かつ両側のブロードマンの18野(BA18)の脳血流が改善した。したがって、両者の関連が推測されるのであるが、これまでの研究結果から一般的に幻視は右半球との関連が強いことが知られているため、この研究でも右半球のBA18の機能の改善のほうが左半球のそれよりも幻視の改善に寄与していると思われる。そしてこの知見は、前述した解放現象でDLBの幻視の出現を解釈する立場を支持すると考えられる。すなわち、BA18は後頭葉に存在する二次視覚野である。二次視覚野の機能回復により低次の視覚野からの視覚情報が、側頭葉や頭

頂葉に位置するより高次の視覚連合野に入力されるようになった。これにより解放現象が生じにくくなり、幻視が軽減したのだと解釈される。

Hardingら<sup>4)</sup>は、DLB, Parkinson's disease with dementia (PDD), Parkinson's disease (PD)を含むLewy body disease (LBD)の患者63例において病理学的異常所見と幻視との関連を検討している。すなわち前頭前野(BA9)、下側頭回(BA20)、頭頂葉(BA39)、後頭葉(BA17, 18)、前部帯状回(BA24)、海馬、海馬傍回、扁桃体に関心領域を設定し、レビー小体と幻視の有無との関連を検討した。その結果、まず頭頂葉、後頭葉にはほとんどレビー小体は認めなかった。そして幻視を有する患者のほうが有しない患者よりも扁桃体と海馬傍回とにレビー小体を多く認めた。さらに早期から幻視を呈していた患者では幻視を有さない患者よりもレビー小体の合計が多く、かつ後期に幻視を有するようになった患者、および幻視を有しなかった患者よりも海馬傍回と下側頭回に多くのレビー小体を有していた。レビー小体の存在とLBDの臨床症状とは必ずしも一致しないことが知られているため、幻視と側頭葉内側部の障害とが直接関連するか否かについてはさらなる検討が必要である。しかし下側頭回は高次の視覚連合野であるため幻視と関連がありうること、扁桃体は感情との関連が指摘されており、幻視の出現に不安などの感情が関与している可能性があることから、これらの領域が幻視に関与している可能性があると思われる。

前述したように、DLBの幻視は脳幹性の幻視の特徴を呈している。しかしこれまでのところ、DLBにおいて脳幹の障害と幻視との関連を明らかにした報告はない。今後は脳幹と幻視の関連も検討する必要がある。

#### 4. 前頭側頭型認知症の精神行動障害

前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia; FTD)は前頭葉性の精神行動障害が目立ち、BPSDがとくに問題となる認知症である。最後に、FTDの精神行動障害と病巣との関連を検討した

研究を紹介する。McMurtrayら<sup>12)</sup>は、74例のFTD (primary progressive aphasia と semantic dementia は除いた) を2年間観察し、症候とSPECTの脳血流低下部位との関係を検討した。その結果、無為は前頭葉機能低下と関連し、軽躁状態は側頭葉の機能低下と関連した。さらに前頭葉については、左半球の障害と衛生意識の低下とが関連し、右半球の障害と病識低下、環境依存行動(被影響性の亢進)が関連した。さらに右前頭葉の低下と手をさする、手を叩く、体を揺する、しかめ面をする、口をすばめたり音を立てて開けたりするというような単純な常同行動とが関連した。一方、左側頭葉の低下は繰り返し確認、掃除、物の収集、儀式行動のような複雑な強迫的、常同行動と関連した。このように一連の精神行動障害としてとらえられがちなFTDの症状についても障害部位による差が存在する可能性があると思われる。

### おわりに

以上、BPSDのうちいくつかについて、症状と脳の障害部位についてまとめてみた。認知症のBPSDの発現には患者の精神状態とともに脳障害も関与していると思われる。とくに脳障害はBPSDが発現しやすくなる基盤となっている可能性が高い。認知症の脳障害には病理学的な障害と機能的な障害があるが、BPSDの発現には両者が関与している可能性がある。したがって機能画像検査はBPSDの存在、あるいはその症状の出現のしやすさを予測できる可能性がある。また薬物などによる治療の効果の客観的な判定指標にもなりうると思われる。BPSDの脳内基盤の解明は重要なテーマであり、今後の発展が期待される。

### 文 献

- 1) Bassiony MM, Lyketsos CG : Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease ; Review of the brain decade. *Psychosomatics*, **44** (5) : 388-401 (2003).
- 2) Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL : Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation ; A possible prelude to violence. *Science*, **289** (5479) : 591-594 (2000).
- 3) Fukuhara R, Ikeda M, Nebu A, Kikuchi T, et al. : Alteration of rCBF in Alzheimer's disease patients with delusions of theft. *Neuroreport*, **12** (11) : 2473-2476 (2001).
- 4) Harding AJ, Broe GA, Halliday GM : Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain*, **125** (Pt 2) : 391-403 (2002).
- 5) Hirono N, Mori E, Ishii K, Kitagaki H, et al. : Alteration of regional cerebral glucose utilization with delusions in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **10** (4) : 433-439 (1998).
- 6) Hirono N, Mega MS, Dinov ID, Mishkin F, et al. : Left frontotemporal hypoperfusion is associated with aggression in patients with dementia. *Arch Neurol*, **57** (6) : 861-866 (2000).
- 7) Imamura T, Ishii K, Hirono N, Hashimoto M, et al. : Visual hallucinations and regional cerebral metabolism in dementia with Lewy bodies (DLB). *Neuroreport*, **10** (9) : 1903-1907 (1999).
- 8) Kotrla KJ, Chacko RC, Harper RG, Jhingran S, et al. : SPECT findings on psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, **152** (10) : 1470-1475 (1995).
- 9) Lanctôt KL, Herrmann N, Nadkarni NK, Lebovitch FS, et al. : Medial temporal hypoperfusion and aggression in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, **61** (11) : 1731-1737 (2004).
- 10) Lopez OL, Smith G, Becker JT, Meltzer CC, et al. : The psychotic phenomenon in probable Alzheimer's disease ; A positron emission tomography study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **13** (1) : 50-55 (2001).
- 11) Mori T, Ikeda M, Fukuhara R, Nestor PJ, et al. : Correlation of visual hallucinations with occipital rCBF changes by donepezil in DLB. *Neurology*, **66** (6) : 935-937 (2006).
- 12) McMurtray AM, Chen AK, Shapira JS, Chow TW, et al. : Variations in regional SPECT hypoperfusion and clinical features in frontotemporal dementia. *Neurology*, **66** (4) : 517-522 (2006).
- 13) Nakano S, Yamashita F, Matsuda H, Kodama C, et al. : Relationship between delusions and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **21** (1) : 16-21 (2006).

- 
- 14) 大橋博司：臨床脳病理学。復刻版，創造出版，東京（1998）。
  - 15) Staff RT, Shanks MF, Macintosh L, Pestell SJ, et al.: Delusions in Alzheimer's disease ; SPECT evidence of right hemispheric dysfunction. *Cortex*, **35** (4) : 549-560 (1999).
  - 16) Starkstein SE, Vázquez S, Petracca G, Sabe L, et al.: A SPECT study of delusions in Alzheimer's disease. *Neurology*, **44** (11) : 2055-2059 (1994).
  - 17) Sultzer DL, Mahler ME, Mandelkern MA, Cummings JL, et al.: The relationship between psychiatric symptoms and regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **7** (4) : 476-484 (1995).
  - 18) Sultzer DL, Brown CV, Mandelkern MA, Mahler ME, et al.: Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, **160** (2) : 341-349 (2003).



# 認知症に対する神経心理学的研究

## — 大阪大学精神科の研究を中心に —

大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座精神医学

数井裕光(講師)・武田雅俊(教授)

神経心理学とは精神過程の神経基盤を明らかにしようとする学問で、その研究手法は、脳損傷患者を対象にその患者が呈する精神機能の障害を詳細に評価し、その一方で脳損傷部位を剖検、あるいはさまざまな神経画像検査を用いて特定する。この作業を多くの患者に対して行い、共通して認められる対応関係を明らかにしていくというものである。認知症は、脳の器質的損傷を伴う疾患であるから、呈する症状の多くは神経心理学の対象となる高次脳機能障害である。認知症患者がどのような高次脳機能障害を呈するのか、その脳内メカニズムがどうなっているのかを明らかにしようとの試みは、筆者がちょうど大学院に入学した約20年前頃より行われはじめた。しかし当時は、まだ神経心理学的研究の対象は脳血管障害などの限局性脳損傷患者が中心で、「(認知症はびまん性に脳が障害される疾患なので)認知症を対象とした神経心理学的研究は泥沼に入っていくことになる」と、考える先生もおられた。その中で大阪大学精神科は認知症患者を対象とした神経心理学的研究をいち早く開始したグループだと思う。

当初は認知症患者の記憶、言語、視覚認知などの古典的な認知機能障害についてわれわれは研究した。そしてアルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)では病初期に海馬や海馬傍回が萎縮し、この萎縮とエピソード記憶の障害が関係していること、前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia; FTD)の側頭葉優位型[現在では意味性認知症(semantic dementia; SD)と呼ばれる]の場合、左側頭葉優位型ではまず語義失語という独特の言語症状を呈し、その後、意味記憶の障害が明らかになること、右側頭葉優位型ではよく知っているはずの人の顔や有名な建物などの熟知視覚像のみがわからなくなる独特の連合型視覚失認を呈することなどを明らかにした。特にSDに関する知見は世界的にみても早い時期から報告

していたと思う。

その後、認知症の神経心理学的研究は大きな広がりを見せ、テーマも複雑になってきた。現在は、①より複雑な高次脳機能や精神行動障害の脳内基盤の解明や②神経心理学的知識を活かした臨床に役立つ研究などに関心が移ってきている。本稿では阪大精神科、および1993年の設立に西村先生も関与され、阪大精神科大学院修了後に卒業生の多くが赴任した旧兵庫県立高齢者脳機能研究センターで行われた神経心理学的研究を紹介する。

### 1. 複雑な高次脳機能や精神行動障害の脳内基盤の解明

神経心理学全体の傾向であるが、研究者の関心が古典的な認知機能から感情、情動、社会認知など、より複雑な精神機能に移りつつある。われわれは、このような複雑な高次脳機能の中から、情動による記憶の増強効果のシステムに興味をもった。これは阪大精神科では記憶の脳内メカニズムの解明が主たる研究テーマの1つであったこと、精神科医として感情、情動に興味があったことなどに由来する。恐怖、不安や歓喜などの情動を伴った出来事が記憶されやすいことは日常の経験から明らかで、われわれの脳内には情動によって記憶が増強されるシステムが存在する。当時、健常者での脳賦活研究や扁桃体が限局性に損傷される特異な患者での研究から、扁桃体がこの機能と関連することが明らかになりつつあった。一方、扁桃体はADにおいて海馬、海馬傍回とともに初期から障害される部位である。そこでわれわれはAD患者でこのシステムが障害されているのか、もしも障害されているのであれば、ADにおいても扁桃体が関与するのかを検討する一連の研究を行った。

まずわれわれは情動的な出来事として1995年の阪神淡路大震災を取り上げ、神戸市およびその近郊で直接震災



を体験した51例のAD患者の協力を得、震災の記憶を調査した<sup>9)</sup>。また対照の出来事として震災よりは情動価が低いと考える、患者が受けたMRI検査の記憶を評価し、両記憶を比較した。その結果、86%の患者が震災を憶えていたのに対してMRI検査を覚えていた患者は31%で有意に低かった。さらにMRI検査のことを憶えていた患者のすべてが震災を憶えていた。以上よりAD患者でも情動喚起の度合いが高い出来事は低い出来事よりもよく憶えられることが明らかになった。ただし、認知症が重症な患者ほど震災を忘れていく傾向があり、疾患が進行すると情動による記憶の増強効果が乏しくなる可能性が示唆された。

この研究は実体験に基づいた生物学的妥当性の高い研究であったが、結果に影響を与えうるいくつかの要因の影響を除外できなかった。また偶発的な出来事を利用してため、再現性を検証することはできなかった。そこで次に、カリフォルニア大学アーバイン校のCahill博士との共同研究で、彼が作成し、信頼性と妥当性が確認されていた特殊な情動性記憶課題<sup>9)</sup>を用いて、より厳密な研究パラダイムで検証研究を行った<sup>9)</sup>。この研究の対象はMMSE(Mini-Mental State Examination)の平均得点が22.6点の軽症AD患者で、年齢、性別、教育年数に差のない健常高齢者(NC)群も設定した。その結果、AD群では全体の記憶量はNC群より有意に低下していたが、情動による記憶の増強の度合いは、NC群と同等であった。このことよりAD患者でも情動喚起によって記憶が増強されることが再確認されるとともに、軽症例ではその効果は健常者と同等であることが明らかになった。またこの研究の知見は、患者に対する介護者の過度の叱責は患者に陰性の強い記憶を形成してしまう可能性があり、その後の介護を難渋させる恐れがあるため避けたほうがよいと介護者に指導する際の根拠として広く利用されている。

一方、阪神淡路大震災に遭遇した36例のAD患者(MMSEの平均得点 $17.1 \pm 5.2$ 点)を対象に震災の記憶と海馬および扁桃体の体積との関連を検討した<sup>9)</sup>。その結果、扁桃体の体積は震災の記憶に対する有意な予測因子であったが、海馬の体積は有意ではなかった。この結果から震災のような強い情動を伴う出来事の記憶には海馬よりも扁桃体の働きが重要であると考えられ、ADにお

いても情動喚起による記憶の増強効果には扁桃体の働きが重要であることが示された。

これらの一連の研究で用いた情動刺激は不快なものであったが、情動喚起による記憶の増強効果には、その情動が快か不快かという情動の性質よりも、その印象度(情動の喚起の度合い)が重要であることが明らかになっている。したがって臨床的には患者にとって心地よい印象を記憶すべき対象に付加することによって、その対象の記憶を改善させるようにすることが望ましいと考えられる。情動による記憶の増強システムの詳細はまだ解明されていないが、情動的興奮によって分泌されるアドレナリンをはじめとするストレスホルモンの扁桃体への作用が必要であることが明らかになっている。またわれわれはその後の研究で、情動による記憶の増強システムは視覚性記憶システムと密接な関係をもつ可能性があることを明らかにした<sup>9)</sup>。さらにこれらのシステムの解明が進めば薬物治療を含めた適切な介入によって記憶機能の改善を図ることも可能になると考えられる。

## II 神経心理学的知識を活かした臨床に役立つ研究

神経心理学的研究に対する批判として、脳のシステムの解明を行っても患者の診療には直接つながらないのではないかとか、研究者は知的好奇心を満たすために研究しているのではないかというようなものがある。そこで近年は日常の診療に活かせる神経心理学的研究をより積極的に行うようになってきた。一方、認知症においては、対象がADや血管性認知症からそれ以外の認知症へと広がってきている。現在、われわれは特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus; iNPH)に関心をもち、神経心理学的知識を活かして臨床に役立つことを目指した研究を行っている。

iNPHは世界的な高齢化が進むなか、治療可能な病態として重要であるが、つい最近まで脳神経外科医以外の医師の関心は低かった。そのようななか、2000年頃より、脳外科医で構成されていたわが国の日本正常圧水頭症研究会でiNPH診療ガイドラインを作成しようとの計画が立ち上がった。このときに縁あって阪大精神科も神経心理学的観点、精神行動学的観点からの貢献を期待され参加させていただいた。この診療ガイドラインは2004年に



発刊されたが、その1年後に米国からも独自の診療ガイドラインが発表された。この頃よりiNPHは世界的に注目されるようになり、現在では投稿論文数も飛躍的に増加している。さらにわが国での疫学研究の結果より、地域在住の高齢者の200人に1人の頻度でiNPHが存在する可能性が指摘され<sup>9)</sup>、さらに注目が集まっている。

阪大精神科では多くの精神神経科医にiNPHに対する興味をもっていただき、精神神経科領域からのiNPHの研究が増えることを期待して、啓発活動を行っている。ここ数年間で阪大精神科から出たiNPH関連の論文、総説、著書は合計21本ある。その中の主な研究によって、iNPHの歩行障害の程度と前頭葉性の認知機能障害の程度との間には有意な正の相関があること<sup>7)</sup>、ADとiNPHを認知機能検査でそれぞれ85.7%の確率で診断可能であること<sup>8)</sup>を明らかにし、またiNPHの三徴を病初期から段階的に評価できる評価尺度の標準化を行い<sup>9)</sup>、iNPHの精神行動障害をADのそれと比較してその特徴を明らかにする研究<sup>10)</sup>を行った。またiNPH患者に対する可変式差圧バルブを用いたシャント術の有効性と安全性を

明らかにするために行われた医師主導の多施設共同研究(SINPHONI)、および現在計画中のiNPH患者に対するLP(lumbo-peritoneal)シャント術の有効性と安全性を明らかにするSINPHONI2(仮称)にもプロトコル委員として参画している。現在シャント術の効果予測を行うために最も有用とされ、わが国で広く用いられている検査は髄液排除検査である。しかしこの検査にはいくつかの問題点が残っている。その問題点を解決するために、より適切な認知機能検査の選択や歩行障害の評価法の開発、近赤外分光法を併用した検査法の開発も行っている。さらにiNPHの病態はいまだ不明であるが、われわれは超早期iNPHに病態解明の糸口があると考えており、超早期iNPH例に対して神経心理学的検査、神経画像学的検査、髄液メタボロミクス解析、遺伝学的検査などを総合した研究手法による病態解明研究も行っている。

これまで多大なご指導をいただき、われわれの研究活動を見守っていただきました西村健先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Ikeda M, Mori E, Hirono N, et al : Amnestic people with Alzheimer's disease who remembered the Kobe earthquake. *Br J Psychiatry* 172 : 425-428, 1998
- 2) Cahill L, Prieus B, Weber M, et al : Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature* 371 : 702-704, 1994
- 3) Kazui H, Mori E, Hashimoto M, et al : Impact of emotion on memory. Controlled study of the influence of emotionally charged material on declarative memory in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 177 : 343-347, 2000
- 4) Mori E, Ikeda M, Hirono N, et al : Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 156 : 216-222, 1999
- 5) Kazui H, Mori E, Hashimoto M, et al : Enhancement of declarative memory by emotional arousal and visual memory function in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15 : 221-226, 2003
- 6) Iseki C, Kawanami T, Nagasawa H, et al : Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly ; A prospective study in a Japanese population. *J Neurol Sci* 277 : 54-57, 2009
- 7) Miyoshi N, Kazui H, Ogino A, et al : Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20 : 71-76, 2005
- 8) Ogino A, Kazui H, Miyoshi N, et al : Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21 : 113-119, 2006
- 9) Kubo Y, Kazui H, Yoshida T, et al : Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25 : 37-45, 2008
- 10) Kito Y, Kazui H, Kubo Y, et al : Neuropsychiatric symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Behav Neurol* (in press)

# タウおよびリン酸化を含む 修飾関連蛋白

## Tau and modified proteins as biomarkers for Alzheimer's disease

大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座  
精神医学講師

Toshihisa Tanaka

田中稔久

大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学講座  
精神医学教授

Masatoshi Takeda

武田雅俊

### Summary

アルツハイマー病(AD)の脳脊髄液中のタウ蛋白が増加していることは数多くの研究グループから報告されており、有力な生化学的バイオマーカーである。しかし、他の神経疾患でも増加していることが報告され、疾患特異性が低い。タウ蛋白の異常リン酸化はADの特徴であり、AD脳脊髄液中のリン酸化タウ蛋白は、疾患特異性の高い有力なバイオマーカーとなっている。さらに脳脊髄液中のタウ蛋白およびリン酸化タウ蛋白は、他疾患との鑑別のみではなく、正常から軽度認知機能障害(MCI)へ、MCIからADへの進行といった悪化を予測する因子としても検討が行われている。また、脳脊髄液中の断片化タウ蛋白の定量は進行性核上性麻痺の診断に有効である。これらの蛋白修飾を含むタウ蛋白をバイオマーカーとして用いる知見の蓄積が進んでおり、治療戦略の多様化に伴って、より一層の発展が期待されている。

### Key words

- タウ
- バイオマーカー
- アルツハイマー病
- リン酸化
- 脳脊髄液(CSF)

### Ⅰ タウ蛋白とは

タウ蛋白はアルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)脳に認められる神経原線維変化の主要構成成分であり、異常なリン酸化とユビキチン化を受けていることが知られている。タウ蛋白は微小管付随蛋白質の1つであり、チュープリンの重合による微小管形成を促進することと、選択的スプライシングというメカニズムによって6つのアイソフォームがあることが知られている(図1)。このタウ蛋白には多くのリン酸化を受ける部位が存在しており、リン酸化を強く受けることによってプロテアーゼに対する耐性が增强すると同時に微小管結合能および微小管重合能が消失することも知られている。

### Ⅱ バイオマーカーとしてのタウ蛋白

ADの脳脊髄液(cerebrospinal fluid; CSF)中のタウ蛋白のアッセイはVandermeerenらによってまず報告され<sup>1)</sup>、その後数多くの研究グループによって報告されてきた<sup>2)-26)</sup>(表1)。すべての報告においてADのCSFタウ蛋白は一貫して増加しており、有力な生物学的診断マーカーであることは多くの研究によって明らかにされてきた。報告の過半数は、感受性80%以上、特異性80%以上を示すものであり、バイオマーカーとしての基準を満たすものと考えられた。しかし、CSF中のタウ蛋白増

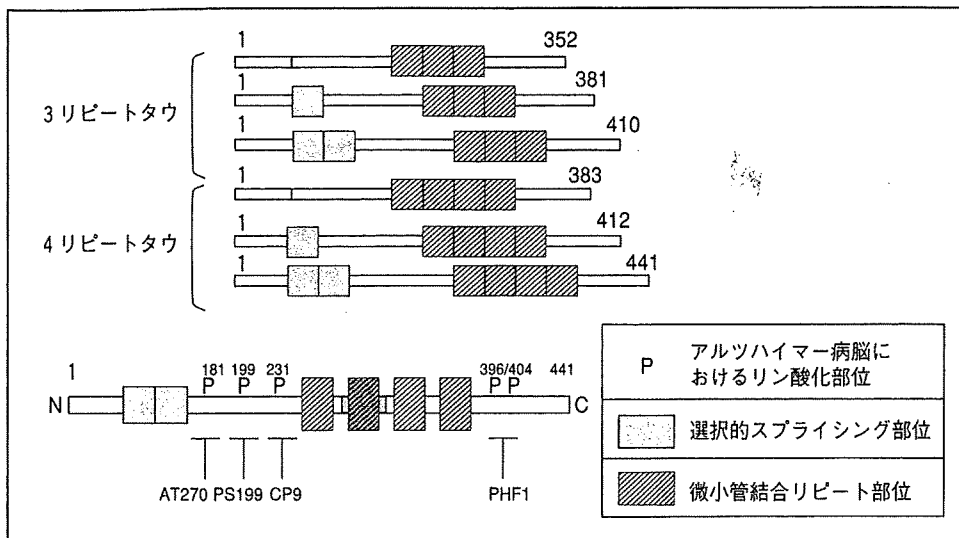


図1 タウ蛋白の構造とリン酸化タウ蛋白の診断への応用

表1 CSF タウによるアルツハイマー病診断に関する報告

	感受性(%)	特異性(%)
Vandermeeren et al(1993) <sup>1)</sup>	81	96
Arai et al(1995) <sup>2)</sup>	89	100
Blennow et al(1995) <sup>3)</sup>	84	97
Jensen et al(1995) <sup>4)</sup>	95	93
Riemenschneider et al(1996) <sup>5)</sup>	95	95
Rösler et al(1996) <sup>6)</sup>	88	100
Kurz et al(1998) <sup>7)</sup>	89	97
Mecocci et al(1998) <sup>8)</sup>	52	73
Nishimura et al(1998) <sup>9)</sup>	66	83
Tapiola et al(1998) <sup>10)</sup>	58	88
Shoji et al(1998) <sup>11)</sup>	31	97
Morihara et al(1998) <sup>12)</sup>	91	100
Andreasen et al(1998) <sup>13)</sup>	95	94
Andreasen et al(1999) <sup>14)</sup>	93	86
Green et al(1999) <sup>15)</sup>	76	100
Hulstaert et al(1999) <sup>16)</sup>	79	70
Morikawa et al(1999) <sup>17)</sup>	92	95
Sjögren et al(2000) <sup>18)</sup>	76	85
Kahle et al(2000) <sup>19)</sup>	63	75
Kapaki et al(2001) <sup>20)</sup>	90	92
Rösler et al(2001) <sup>21)</sup>	89	100
Mulder et al(2002) <sup>22)</sup>	90	90
Riemenschneider et al(2002) <sup>23)</sup>	95	98
Clark et al(2003) <sup>24)</sup>	85	84
Lewczuk et al(2004) <sup>25)</sup>	94	87

加はADに特有の現象ではなかった。UrakamiらはCSF中のタウ蛋白の増加は進行性核上性麻痺においてはあまり認められないのに対し、皮質基底核変性症において増加が顕著に認められ、両者の鑑別に有用であることを報告した<sup>26)</sup>。Greenらは前頭側頭型認知症においてCSF中のタウ蛋白の増加が認められることを報告し<sup>15)</sup>、GrossmanらはCSF中のタウとアミロイドβ(Aβ)42を組み合わせることにより前頭側頭型認知症の診断が行えることを報告した<sup>27)</sup>。OttoらおよびVan Everbroeckらはクロイツフェルト-ヤコブ病において、CSF中では14-3-3蛋白に加えてタウ蛋白も増加が認められ、診断に有用であることを報告した<sup>28)-30)</sup>。KudoらおよびLinsらは正常圧水頭症CSF中のタウ蛋白の増加が認められることを報告している<sup>31)32)</sup>。また、頭部外傷においても、CSFタウ蛋白の増加が報告されている<sup>33)</sup>。逆にレビー小体病においてはCSFタウ蛋白は増加しないことから、ADとの鑑別に有用であるという報告もある<sup>34)</sup>。このように、CSFタウ蛋白は神経細胞の障害、特に軸索の障害により増加するものと考えられ、多くの神経疾患のバイオマーカーとなりうる。



## バイオマーカーとしてのリン酸化タウ蛋白

以上のように他の神経疾患においても CSF タウ蛋白が増加することから、それぞれの疾患を正常から鑑別するには有用であることがわかったが、それぞれの疾患の間で鑑別するには問題が生じることになる。このことを克服するためにいくつかのアプローチがとられた。高度なリン酸化は AD 脳におけるタウ蛋白の特徴であるが、リン酸化されたタウ蛋白を特異的に認識する多くのリン酸化特異抗体が開発され、CSF 中のリン酸化タウ蛋白のアッセイが可能になったことにより、AD の診断に応用できることが明らかになった(図 1, 表 2)。この CSF リン酸化タウ蛋白量の増加は他の神経疾患に比べて顕著であり、前述の CSF 全タウ蛋白の増加している神経疾患との鑑別が可能となっている。

Blennow らのグループは、Thr181 部位のリン酸化されたタウ蛋白を認識する抗体 AT270 を用いたサンドイッチアッセイの ELISA によって、CSF 中のリン酸化タウ蛋白を測定した<sup>35)</sup>。それによると、臨床的 AD 患者(41名)と健常者(17名)における CSF 中のリン酸化タウ蛋白はそれぞれ、 $23.12 \pm 10.10 \text{ pM}$ 、 $15.92 \pm 5.72 \text{ pM}$  であり有意差が認められ、神経学的疾患コントロールとして用いられた前頭側頭型認知症、皮質下脳動脈硬化症、パーキンソン病患者と比較しても差が認められた。このとき、カットオフポイントを  $22.6 \text{ pM}$  と設定すると健常者に対する臨床的 AD 患者の感受性は 43.9% であったが、特異性は 95.0% であった。

Hampel らのグループは Thr231 部位のリン酸化されたタウ蛋白を認識する抗体 CP9 を用いたサンドイッチ

アッセイ ELISA によって測定し、AD 患者(27名)と非 AD 患者(31名)の CSF 中のリン酸化タウ蛋白には有意差が認められ、脳血管性認知症、ピック病、レビー小体病、皮質基底核変性症、前頭側頭型認知症と比較して有意差があることを報告した<sup>36)</sup>。カットオフポイントを  $10.1 \text{ ng/mL}$  と設定すると非 AD 患者に対する AD 患者の感受性は 85% であったが、特異性は 97% であった。さらに彼らは CSF 中の Thr231 部位のリン酸化タウ蛋白量の経年変化を追跡し、MMSE (Mini-Mental State Examination) のレベルがもともと低いほどリン酸化タウ蛋白量が減少することを報告し、リン酸化タウ蛋白の不溶性の増大により CSF 中への漏出の低下を推定している<sup>37)</sup>。

Ishiguro らのグループは、Ser199 部位のリン酸化されたタウ蛋白を認識する抗体 anti-PS199 と Thr231 部位および Ser235 部位のリン酸化されたタウ蛋白を認識する抗体 anti-PT231/PS235 を用いたサンドイッチアッセイ ELISA によって、CSF 中のリン酸化タウ蛋白を測定したところ、AD 患者(36名)と非 AD 患者(20名)の CSF 中のリン酸化タウ蛋白には有意差が認められた<sup>38)</sup>。さらに彼らは、鑑別のよかった抗体 anti-PS199 を用いた総サンプル 570 名にも及ぶ大規模な多施設における検討を行い、CSF 中のリン酸化タウ蛋白はそれぞれ AD 患者(236名)  $1.9 \pm 0.9 \text{ fmol/mL}$ 、健常者(95名)  $0.6 \pm 0.4 \text{ fmol/mL}$ 、前頭側頭型認知症患者(16名)  $1.1 \pm 0.6 \text{ fmol/mL}$ 、進行性核上性麻痺患者(21名)  $0.8 \pm 0.5 \text{ fmol/mL}$ 、皮質基底核変性症患者(15名)  $1.3 \pm 0.8 \text{ fmol/mL}$ 、レビー小体病患者(13名)  $0.9 \pm 0.8 \text{ fmol/mL}$ 、脳血管性認知症患者(23名)  $0.8 \pm 0.4 \text{ fmol/mL}$ 、髄膜炎患者(18名)  $0.8 \pm 0.6 \text{ fmol/mL}$ 、クロイツフェルト-ヤコブ病患者(11名)  $0.9 \pm 0.5 \text{ fmol/mL}$  という値を得て、CSF リン酸化タウ蛋白が AD 患者において有意に高いことを示した<sup>39)</sup>。また、カットオフポイン

表 2 CSF リン酸化タウによるアルツハイマー病診断に関する報告

	リン酸化部位	感受性(%)	特異性(%)
Blennow et al (2001) <sup>35)</sup>	Thr181	43.9	95
Hampel et al (2000) <sup>36)</sup>	Thr231	85	97
Ishiguro et al (2001) <sup>38)</sup>	Ser199	85.2	85
Wang et al (2002) <sup>40)</sup>	Ser396/404	96	94

トを1.05fmol/mLと設定すると非AD患者に対するAD患者の感受性は85.2%，特異性は85.0%であるという結果を得た。この検討では同時に全タウ蛋白量も測定されているが，神経変性の著しいクロイツフェルト-ヤコブ病患者においてはAD患者よりもはるかに多量のCSFタウ蛋白が検出されているにもかかわらず，CSFリン酸化タウ蛋白では有意差があり，このような疾患からADを鑑別するためにもリン酸化タウ蛋白測定の有用性が示唆されている。

Wangらのグループは，Ser396部位およびSer404部位のリン酸化されたタウ蛋白を認識する抗体PHF-1を用いたサンドイッチアッセイELISAによって，CSF中のリン酸化タウ蛋白を測定した<sup>40</sup>。それによると，AD患者(52名)，正常コントロール(56名)，脳血管性認知症患者(46名)におけるCSF中のリン酸化タウ蛋白はそれぞれ $187 \pm 84$ pg/mL， $54 \pm 33$ pg/mL， $72 \pm 33$ pg/mLであり，AD患者において有意に高い値が得られた。このとき，カットオフポイントを100pg/mLと設定するとAD以外の者すべてに対するADの感受性は94%，特異性は87%であった。さらに，リン酸化タウ蛋白を全タウ蛋白量で割った値を指標にして，カットオフポイントを0.33と設定するとAD以外の者すべてに対するADの感受性は96%，特異性は94%に上昇した。

## IV バイオマーカーとしての断片化タウ蛋白

タウ蛋白の全長は441個のアミノ酸(最長型アイソフォームの場合)から構成されているが，AD脳内やCSF中では必ずしも全長で存在しているのではなく，いくつかの断片になって存在している。Novakらはアポトーシスに関連するカスパーゼによってタウのAsp421部位で切断された断片が，ADの神経細胞死の進展に重要であることを報告している<sup>41</sup>。また，García-Sierraらはタウ蛋白の断片化はリン酸化の後に起こること，Asp421の切断後にさらにGlu391部位で断片化されることを報告した<sup>42,43</sup>。CSF中のバイオマーカーとしてタウ断片を実際に応用したのは，Borroniらであるが，彼らはCSF

タウ蛋白の全長型(55kDa)と断片型(truncated form, 33kDa)を比較し，進行性核上性麻痺においては断片型が有意に減少していること，さらにパーキンソン病およびレビー小体病においても断片型が有意に減少していることを報告した<sup>44,45</sup>。彼らは脳幹を中心に神経変性を起こす病態ではCSFタウ蛋白のパターンとして断片型が減少するのではないかと推測している。

## V バイオマーカーとしてのユビキチン

リン酸化に並んで重要なタウ蛋白の蛋白修飾はユビキチン化である<sup>46</sup>。ユビキチンは76アミノ酸から構成される8.5kDaの大きさのポリペプチドであり，ATP依存性蛋白分解における最初のステップにおいて標的蛋白質のLys残基にユビキチンのC末端のGly残基が共有結合するが，これがユビキチン化と呼ばれるものである。ADの死後脳中のCSFおよびAD患者CSFにおいてもユビキチン量は増加していることが報告されている<sup>47,48</sup>。興味深いことにCSFタウ蛋白，CSFA $\beta_{42}$ と組み合わせて統計学的検討を行うとAD患者はいくつかのサブグループに分類され，CSFユビキチン量が多い一群はCSFタウ蛋白の増加およびCSFA $\beta_{42}$ の減少が確実であり，最近発症したものであるという。症状の発現時期に，蓄積したタウ蛋白の処理のためにユビキチン量が増加していることが示唆される<sup>49</sup>。

## VI 悪化予測因子としてのバイオマーカー・タウ蛋白の応用

CSF中のタウ蛋白およびリン酸化タウ蛋白は，他疾患との鑑別のみではなく，正常から軽度認知機能障害(mild cognitive impairment; MCI)へ，MCIからADへの進行を予測する因子としても検討が行われている。Liらは129名の健常者を42ヵ月まで追跡調査し，CSF中のタウ/A $\beta_{42}$ 比率の高い者は正常からMCIへ進行するリスクが高いことを示した<sup>50</sup>。Hampelらは52名のMCI患者を経過観察し，29名(56%)がADに進行したことを確認したが，CSFタウ蛋白によるADへの進行予測を

行うと感受性83%, 特異性90%となることを報告した<sup>51)</sup>。Bouwmanらは59名のMCI患者を19ヵ月まで経過観察し, 33名(56%)が認知症に進行したことを確認したが, Cox 比例ハザード解析によるとCSFタウ量の増加はハザード比5.9となり, 認知症への移行リスクがきわめて高いことが示された<sup>52)</sup>。Hanssonらは137名のMCI患者を4年から6年経過観察し, 57名(42%)がADに進行したことを確認したが, CSF中の $A\beta_{42}$ および全タウのレベルから求めたADへの進行予測では感受性95%, 特異性83%, ハザード比17.7というものであり, CSF中の $A\beta_{42}$ およびリン酸化タウ(リン酸化Thr181)のレベルからの進行予測では感受性95%, 特異性87%, ハザード比19.8というものであり, これらがきわめて有用な予測因子となることが報告された<sup>53)</sup>。



## おわりに

バイオマーカーとしてのタウ蛋白について概説した。CSF中のタウ蛋白増加は神経細胞障害のマーカーであり, 最も広範な部位に脳の障害を受ける疾患の1つであるADにとっては重要なバイオマーカーの1つである。また, タウ蛋白のリン酸化はADにおいて最も特徴的な病理変化であり, 他の神経疾患と区別するための病態に密接に関係したバイオマーカーとなっている。MCIからADへのコンバーターに関しては, CSF中のリン酸化タウ蛋白はコンバーターのよい指標になるという報告が蓄積されつつある。今後予想される患者数の増加と薬剤開発に伴う治療戦略の多様化に伴って, 生物学的診断マーカーの開発には一層の進歩が望まれるところである。

## 文献

- 1) Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E, et al : Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neurochem* 61 : 1828-1834, 1993
- 2) Arai H, Terajima M, Miura M, et al : Tau in cerebrospinal fluid ; A potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 38 : 649-652, 1995
- 3) Blennow K, Wallin A, Agren H, et al : Tau protein in cerebrospinal fluid ; A biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease ? *Mol Chem Neuro-pathol* 26 : 231-245, 1995
- 4) Jensen M, Basun H, Lannfelt L : Increased cerebrospinal fluid tau in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 186 : 189-191, 1995
- 5) Riemenschneider M, Buch K, Schmolke M, et al : Cerebrospinal protein tau is elevated in early Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 212 : 209-211, 1996
- 6) Rösler N, Wichart I, Jellinger KA : Total tau protein immunoreactivity in lumbar cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60 : 237-238, 1996
- 7) Kurz A, Riemenschneider M, Buch K, et al : Tau protein in cerebrospinal fluid is significantly increased at the earliest clinical stage of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 12 : 372-377, 1998
- 8) Mecocci P, Cherubini A, Bregnocchi M, et al : Tau protein in cerebrospinal fluid ; A new diagnostic and prognostic marker in Alzheimer disease ? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 12 : 211-214, 1998
- 9) Nishimura T, Takeda M, Nakamura Y, et al : Basic and clinical studies on the measurement of tau protein in cerebrospinal fluid as a biological marker for Alzheimer's disease and related disorders ; Multicenter study in Japan. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 20 : 227-235, 1998
- 10) Tapiola T, Lehtovirta M, Ramberg J, et al : CSF tau is related to apolipoprotein E genotype in early Alzheimer's disease. *Neurology* 50 : 169-174, 1998
- 11) Shoji M, Matsubara E, Kanai M, et al : Combination assay of CSF tau, A beta 1-40 and A beta 1-42 (43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 158 : 134-140, 1998
- 12) Morihara T, Kudo T, Ikura Y, et al : Increased tau protein level in postmortem cerebrospinal fluid. *Psychiatry Clin Neurosci* 52 : 107-110, 1998
- 13) Andreasen N, Vanmechelen E, Van de Voorde A, et al : Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease ; A community based follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64 : 298-305, 1998
- 14) Andreasen N, Minthon L, Clarberg A, et al : Sensitivity, specificity, and stability of CSF-tau in AD in a community-based patient sample. *Neurology* 53 : 1488-1494, 1999
- 15) Green AJ, Harvey RJ, Thompson EJ, et al : Increased tau in the cerebrospinal fluid of patients with frontotem-

行うと感受性83%, 特異性90%となることを報告した<sup>51)</sup>。Bouwmanらは59名のMCI患者を19ヵ月まで経過観察し, 33名(56%)が認知症に進行したことを確認したが, Cox比例ハザード解析によるとCSFタウ量の増加はハザード比5.9となり, 認知症への移行リスクがきわめて高いことが示された<sup>52)</sup>。Hanssonらは137名のMCI患者を4年から6年経過観察し, 57名(42%)がADに進行したことを確認したが, CSF中のA $\beta_{42}$ および全タウのレベルから求めたADへの進行予測では感受性95%, 特異性83%, ハザード比17.7というものであり, CSF中のA $\beta_{42}$ およびリン酸化タウ(リン酸化Thr181)のレベルからの進行予測では感受性95%, 特異性87%, ハザード比19.8というものであり, これらがきわめて有用な予測因子となることが報告された<sup>53)</sup>。

## Ⅶ おわりに

バイオマーカーとしてのタウ蛋白について概説した。CSF中のタウ蛋白増加は神経細胞障害のマーカーであり, 最も広範な部位に脳の障害を受ける疾患の1つであるADにとっては重要なバイオマーカーの1つである。また, タウ蛋白のリン酸化はADにおいて最も特徴的な病理変化であり, 他の神経疾患と区別するための病態に密接に関連したバイオマーカーとなっている。MCIからADへのコンバーターに関しては, CSF中のリン酸化タウ蛋白はコンバーターのよい指標になるという報告が蓄積されつつある。今後予想される患者数の増加と薬剤開発に伴う治療戦略の多様化に伴って, 生物学的診断マーカーの開発には一層の進歩が望まれるところである。

## 文献

- 1) Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E, et al : Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neurochem* 61 : 1828-1834, 1993
- 2) Arai H, Terajima M, Miura M, et al : Tau in cerebrospinal fluid ; A potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 38 : 649-652, 1995
- 3) Blennow K, Wallin A, Agren H, et al : Tau protein in cerebrospinal fluid ; A biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease ? *Mol Chem Neuro-pathol* 26 : 231-245, 1995
- 4) Jensen M, Basun H, Lannfelt L : Increased cerebrospinal fluid tau in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 186 : 189-191, 1995
- 5) Riemenschneider M, Buch K, Schmolke M, et al : Cerebrospinal protein tau is elevated in early Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 212 : 209-211, 1996
- 6) Rösler N, Wichart I, Jellinger KA : Total tau protein immunoreactivity in lumbar cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60 : 237-238, 1996
- 7) Kurz A, Riemenschneider M, Buch K, et al : Tau protein in cerebrospinal fluid is significantly increased at the earliest clinical stage of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 12 : 372-377, 1998
- 8) Mecocci P, Cherubini A, Bregnocchi M, et al : Tau protein in cerebrospinal fluid ; A new diagnostic and prognostic marker in Alzheimer disease ? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 12 : 211-214, 1998
- 9) Nishimura T, Takeda M, Nakamura Y, et al : Basic and clinical studies on the measurement of tau protein in cerebrospinal fluid as a biological marker for Alzheimer's disease and related disorders ; Multicenter study in Japan. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 20 : 227-235, 1998
- 10) Tapiola T, Lehtovirta M, Ramberg J, et al : CSF tau is related to apolipoprotein E genotype in early Alzheimer's disease. *Neurology* 50 : 169-174, 1998
- 11) Shoji M, Matsubara E, Kanai M, et al : Combination assay of CSF tau, A beta 1-40 and A beta 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 158 : 134-140, 1998
- 12) Morihara T, Kudo T, Ikura Y, et al : Increased tau protein level in postmortem cerebrospinal fluid. *Psychiatry Clin Neurosci* 52 : 107-110, 1998
- 13) Andreasen N, Vanmechelen E, Van de Voorde A, et al : Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease ; A community based follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64 : 298-305, 1998
- 14) Andreasen N, Minthon L, Clarberg A, et al : Sensitivity, specificity, and stability of CSF-tau in AD in a community-based patient sample. *Neurology* 53 : 1488-1494, 1999
- 15) Green AJ, Harvey RJ, Thompson EJ, et al : Increased tau in the cerebrospinal fluid of patients with frontotem-



- poral dementia and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 259 : 133-135, 1999
- 16) Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, et al : Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 52 : 1555-1562, 1999
  - 17) Morikawa Y, Arai H, Matsushita S, et al : Cerebrospinal fluid tau protein levels in demented and nondemented alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 23 : 575-577, 1999
  - 18) Sjögren M, Rosengren L, Minthon L, et al : Cytoskeleton proteins in CSF distinguish frontotemporal dementia from AD. *Neurology* 54 : 1960-1964, 2000
  - 19) Kahle PJ, Jakowec M, Teipel SJ, et al : Combined assessment of tau and neuronal thread protein in Alzheimer's disease CSF. *Neurology* 54 : 1498-1504, 2000
  - 20) Kapaki E, Paraskevas GP, Zalonis I, et al : Highly increased CSF tau protein and decreased beta-amyloid (1-42) in sporadic CJD ; A discrimination from Alzheimer's disease ? *Eur J Neurol* 10 : 119-128, 2001
  - 21) Rösler N, Wichart I, Jellinger KA : Clinical significance of neurobiochemical profiles in the lumbar cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *J Neural Transm* 108 : 231-246, 2001
  - 22) Mulder C, Schoonenboom SN, Wahlund LO, et al : CSF markers related to pathogenetic mechanisms in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 109 : 1491-1498, 2002
  - 23) Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, et al : Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 59 : 1729-1734, 2002
  - 24) Clark CM, Xie S, Chittams J, et al : Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid ; How well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses ? *Arch Neurol* 60 : 1696-1702, 2003
  - 25) Lewczuk P, Esselmann H, Otto M, et al : Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF Aβ<sub>42</sub>, Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> ratio and total tau. *Neurobiol Aging* 25 : 273-281, 2004
  - 26) 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 : 127-129, 1999
  - 27) Grossman M, Farmer J, Leight S, et al : Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 57 : 721-729, 2005
  - 28) Otto M, Wiltfang J, Tümani H, et al : Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 225 : 210-212, 1997
  - 29) Otto M, Wiltfang J, Cepek L, et al : Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 58 : 192-197, 2002
  - 30) Van Everbroeck B, Quoilin S, Boons J, et al : A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 1210-1214, 2003
  - 31) Kudo T, Mima T, Hashimoto R, et al : Tau protein is a potential biological marker for normal pressure hydrocephalus. *Psychiatry Clin Neurosci* 54 : 199-202, 2000
  - 32) Lins H, Wichart I, Bancher C, et al : Immunoreactivities of amyloid beta peptide (1-42) and total tau protein in lumbar cerebrospinal fluid of patients with normal pressure hydrocephalus. *J Neural Transm* 111 : 273-280, 2004
  - 33) Franz G, Beer R, Kampfl A, et al : Amyloid beta 1-42 and tau in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury. *Neurology* 60 : 1457-1461, 2003
  - 34) Gómez-Tortosa E, Gonzalo I, Fanjul S, et al : Cerebrospinal fluid markers in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 60 : 1218-1222, 2003
  - 35) Sjögren M, Davidsson P, Tullberg M, et al : Both total and phosphorylated tau are increased in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70 : 624-630, 2001
  - 36) Kohnken 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
  - 37) Hampel H, Buerger K, Kohnken R, et al : Tracking of Alzheimer's disease progression with cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at threonine 231. *Ann Neurol* 49 : 545-546, 2001
  - 38) 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
  - 39) Itoh N, Arai H, Urakami K, et al : Large-scale, multi-center study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 50 : 150-156, 2001
  - 40) Hu YY, He SS, Wang X, et al : Levels of nonphosphorylated and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients ; An ultrasensitive bienzyme-substrate-recycle enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Pathol* 160 : 1269-1278, 2002
  - 41) Khuebachova M, Verzillo V, Skrabana R, et al : Mapping the C terminal epitope of the Alzheimer's disease specific antibody MN423. *J Immunol Methods* 262 : 205-

- 215, 2002
- 42) Mondragón-Rodríguez S, Basurto-Islas G, Santa-Maria I, et al : Cleavage and conformational changes of tau protein follow phosphorylation during Alzheimer's disease. *Int J Exp Pathol* 89 : 81-90, 2008
  - 43) Basurto-Islas G, Luna-Muñoz J, Guillozet-Bongaerts AL, et al : Accumulation of aspartic acid421- and glutamic acid391-cleaved tau in neurofibrillary tangles correlates with progression in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 67 : 470-483, 2008
  - 44) Borroni B, Malinverno M, Gardoni F, et al : Tau forms in CSF as a reliable biomarker for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 71 : 1796-1803, 2008
  - 45) Borroni B, Gardoni F, Parnetti L, et al : Pattern of Tau forms in CSF is altered in progressive supranuclear palsy. *Neurobiol Aging* 30 : 34-40, 2009
  - 46) Mori H, Kondo J, Ihara Y : Ubiquitin is a component of paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Science* 235 : 1641-1644, 1987
  - 47) Kudo T, Iqbal K, Ravid R, et al : Alzheimer disease ; Correlation of cerebro-spinal fluid and brain ubiquitin levels. *Brain Res* 639 : 1-7, 1994
  - 48) Kudo T, Iqbal K, Ravid R, et al : Ubiquitin in cerebrospinal fluid ; A rapid competitive enzyme-linked immunoflow assay. *Neuroreport* 15 : 1522-1524, 1994
  - 49) Iqbal K, Flory M, Khatoon S, et al : Subgroups of Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid molecular markers. *Ann Neurol* 58 : 748-757, 2005
  - 50) Li G, Sokal I, Quinn JF, et al : CSF tau/Abeta42 ratio for increased risk of mild cognitive impairment ; A follow-up study. *Neurology* 69 : 631-639, 2007
  - 51) Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, et al : Value of CSF beta-amyloid 1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Mol Psychiatry* 9 : 705-710, 2004
  - 52) Bouwman FH, Schoonenboom SN, van der Flier WM, et al : CSF biomarkers and medial temporal lobe atrophy predict dementia in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 28 : 1070-1074, 2006
  - 53) Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al : Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment ; A follow-up study. *Lancet Neurol* 5 : 228-234, 2006

