

tion in *DNM* dominant negative neuronal cells, resulting in increased A β generation (Fig. 4).

Previously, we reported that SNP markers at the *DNM2* locus had a significant association with LOAD, especially in non-carriers of the apolipoprotein E- ϵ 4 allele [4]. The result of present study shows that *DNM2* mRNA levels were reduced in the temporal cortex and in peripheral blood. The relationship between the SNPs and the reduced level of *DNM2* message is not yet elucidated. However, this study showed that dysfunction of *DNM2* can cause an increase of A β generation that could be involved in amyloid pathology. The expression of *DNM2* and of *DNM1* is down-regulated by A β in hippocampal neurons [3]. Thus increased A β due to dysfunction of *DNM2* may result in a positive feedback loop to further reduce *DNM* function. In conclusion, *DNM2* may be involved in A β pathology and may be a causal gene of LOAD.

References

- [1] P.J. Yao, Synaptic frailty and clathrin-mediated synaptic vesicle trafficking in Alzheimer's disease, *Trends Neurosci.* 27 (2004) 24–29.
- [2] D.J. Selkoe, Alzheimer's disease is a synaptic failure, *Science* 298 (2002) 789–791.
- [3] B.L. Kelly, R. Vassar, A. Ferreira, β -Amyloid-induced dynamin 1 depletion in hippocampal neurons, *J. Biol. Chem.* 280 (2005) 31746–31753.
- [4] N.J. Aidaraliev, K. Kamino, R. Kimura, M. Yamamoto, T. Morihara, H. Kazui, R. Hashimoto, T. Tanaka, T. Kudo, T. Kida, J. Okuda, T. Uema, H. Yamagata, T. Miki, H. Asatsu, K. Kosaka, M. Takeda, Dynamin 2 gene is a novel susceptibility gene for late-onset Alzheimer disease in non-APOE- ϵ 4 carriers, *J. Hum. Genet.* 53 (2008) 296–302.
- [5] R. Kuwano, A. Miyashita, H. Arai, T. Asada, M. Imagawa, M. Shoji, S. Higuchi, K. Urakami, A. Kakita, H. Takahashi, T. Tsukie, S. Toyabe, K. Akazawa, I. Kanazawa, Y. Ihara, The Japanese Genetic Study Consortium for Alzheimer's Disease, Dynamin-binding protein gene on chromosome 10q is associated with late-onset Alzheimer's disease, *Hum. Mol. Genet.* 15 (2006) 2170–2182.
- [6] H. Ohno, S. Hirabayashi, T. Iizuka, H. Ohnishi, T. Fujita, Y. Hata, Localization of p0071-interacting proteins, plakophilin-related armadillo-repeat protein-interacting protein and ERBIN, in epithelial cells, *Oncogene* 21 (2002) 7042–7049.
- [7] A.E. Kruchten, M.A. McNiven, Dynamin as a mover and pincher during cell migration and invasion, *J. Cell. Sci.* 119 (2006) 1683–1690.
- [8] J.H. Chyung, D.J. Selkoe, Inhibition of receptor-mediated endocytosis demonstrates generation of amyloid β -protein at the cell surface, *J. Biol. Chem.* 278 (2003) 51035–51043.
- [9] F.T. Mu, J.M. Callaghan, O. Steele-Mortimer, H. Stenmark, R.G. Parton, P.L. Campbell, J. McCluskey, J.P. Yeo, E.P. Tock, B.H. Toh, EEA1, an early endosome-associated protein. EEA1 is a conserved alpha-helical peripheral membrane protein flanked by cysteine "fingers" and contains a calmodulin-binding IQ motif, *J. Biol. Chem.* 270 (1995) 13503–13511.
- [10] M. Takeichi, Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator, *Science* 251 (1991) 1451–1455.
- [11] R. Ehehalt, P. Keller, C. Haass, C. Thiele, K. Simons, Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts, *J. Cell. Biol.* 160 (2003) 113–123.
- [12] T. Kawarabayashi, M. Shoji, L.H. Younkin, L. Wen-Lang, D.W. Dickson, T. Murakami, E. Matsubara, K. Abe, K.H. Ashe, S.G. Younkin, Dimeric amyloid beta protein rapidly accumulates in lipid rafts followed by apolipoprotein E and phosphorylated tau accumulation in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease, *J. Neurosci.* 24 (2004) 3801–3809.
- [13] J.Y. Hur, H. Welander, H. Behbahani, M. Aoki, J. Fränberg, B. Winblad, S. Frykman, L.O. Tjernberg, Active gamma-secretase is localized to detergent-resistant membranes in human brain, *FEBS J.* 275 (2008) 1174–1187.
- [14] I.R. Nabi, P.U. Le, Caveolae/raft-dependent endocytosis, *J. Cell. Biol.* 161 (2003) 673–677.
- [15] P.U. Le, G. Guay, Y. Altschuler, I.R. Nabi, Caveolin-1 is a negative regulator of caveolae-mediated endocytosis to the endoplasmic reticulum, *J. Biol. Chem.* 277 (2002) 3371–3379.
- [16] A. Schmitz, R. Tikkanen, G. Kirfel, V. Herzog, The biological role of the Alzheimer amyloid precursor protein in epithelial cells, *Histochem. Cell Biol.* 117 (2002) 171–180.
- [17] G.J. Praefcke, H.T. McMahon, The dynamin superfamily: universal membrane tubulation and fission molecules?, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 5 (2004) 133–147.
- [18] J.H. Chyung, D.M. Raper, D.J. Selkoe, Gamma-secretase exists on the plasma membrane as an intact complex that accepts substrates and effects intramembrane cleavage, *J. Biol. Chem.* 280 (2005) 4383–4392.

誌上ディベート

初老期発症と高齢発症 アルツハイマー病の異同

分子生物学の立場から

大阪大学大学院医学系研究科精神医学

森原剛史・武田雅俊(教授)

VS

神経心理学の立場から

岡山大学大学院脳神経内科学教授

阿部康二

初老期発症と高齢発症アルツハイマー病の異同

一両論文に関するコメント

順天堂大学医学部精神医学教室教授

新井平伊

本ディベートは問題点をよりクローズアップすることを目的としており、このテーマに対して、あえて一方の見地に立った場合の議論であって、必ずしも論者自身の確定した意見ではありません。

誌上ディベート

初老期発症と高齢発症
アルツハイマー病の異同

分子生物学の立場から 森原剛史ほか ◎ 神経心理学の立場から 阿部康二

分子生物学の立場から

大阪大学大学院医学系研究科精神医学 森原剛史・武田雅俊(教授)

はじめに
—アルツハイマー病が
含む範囲の変遷—

当初アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)は若年発症の認知症について用いられた疾患名であった。Alzheimer 博士が報告したのも51歳の症例であった。ADは老年期(65歳以降)前に発症する病気という位置づけで、老年期に発症する場合の senile dementia は含まれていなかった。しかし1970年代から senile dementia と呼ばれていた患者も AD に含むという考えが主流になっていった。さらに近年、脳血管性認知症にも AD の合併が多いことが指摘されるようになり、AD という概念になんらかのかたちで当てはまる患者の範囲はさらに拡大することになった。しかしながら、初老期発症と高齢発症 AD は臨床的にもそれぞれ異なる特徴をもっているのも事実であり、本稿では生化学、遺伝学的見地からその異同について考察を試みる。

アルツハイマー病と加齢の関係

ADは加齢とは基本的に独立した疾患なのか、それとも加齢が極端に進んでしまった状態なのかという議論が以前からされている。また加齢は最大のADリスク因子であるが、加齢がADに与える作用メカニズムは未解明である。本稿では加齢とADの関係を以下の3つの可能性から考えてみる。

- ・ 生体の加齢変化とは関係なく、アミロイドβ蛋白(Aβ)やタウ蛋白などの蓄積や神経変性の進行が緩徐であるため、発症するまで単純に長い時間を要する。ここでは「単純時間仮説」と呼んでみる。
 - ・ 加齢により脳の潜在的な障害または予備力が低下状態となる。これにADが加わると脳機能の低下がさらに進行し認知症が出現しやすくなる。ここでは「加齢相加仮説」と呼んでみる。
 - ・ 加齢そのものにAD病理本態を促進させる要素がある。ここでは「加齢誘因仮説」と呼んでみる。
- 「単純時間仮説」はもっともであり真実の一部ではあるが、この説だけ

では次に述べるような初老期発症ADと高齢発症ADの特徴の差をうまく説明できない。

初老期発症ADではADらしい病理変化が目立つ。一方、高齢発症ではADらしい病理変化は軽度であることが少なくなく、全般的脳萎縮、細かい血管性変化を伴うことが多い。たとえば、認知機能や罹病期間が一致し皮質の萎縮にも差がない、65歳未満で発症と65歳以上で発症の死後AD脳が病理学的に検討されている¹⁾。Early onsetではアミロイド病理もタウ病理も、late onsetよりも高度であった(図1)。少なくとも臨床的AD発症に至るまでの過程では「加齢相加仮説」は当てはまっているようである。

「加齢誘因仮説」を支持する知見もある。Aβを分解する neprilysin²⁾は加齢^{3,4)}とAD⁵⁾で減少する。きわめて重要な発見であり、さらなる知見が蓄積されることが期待されている。

そのほか、加齢とADを結びつける領域としてDNA損傷、ミトコンドリア機能、酸化ストレスがよく研究されている。研究が進めば「加齢相加仮説」だけでなく「加齢誘因仮説」に

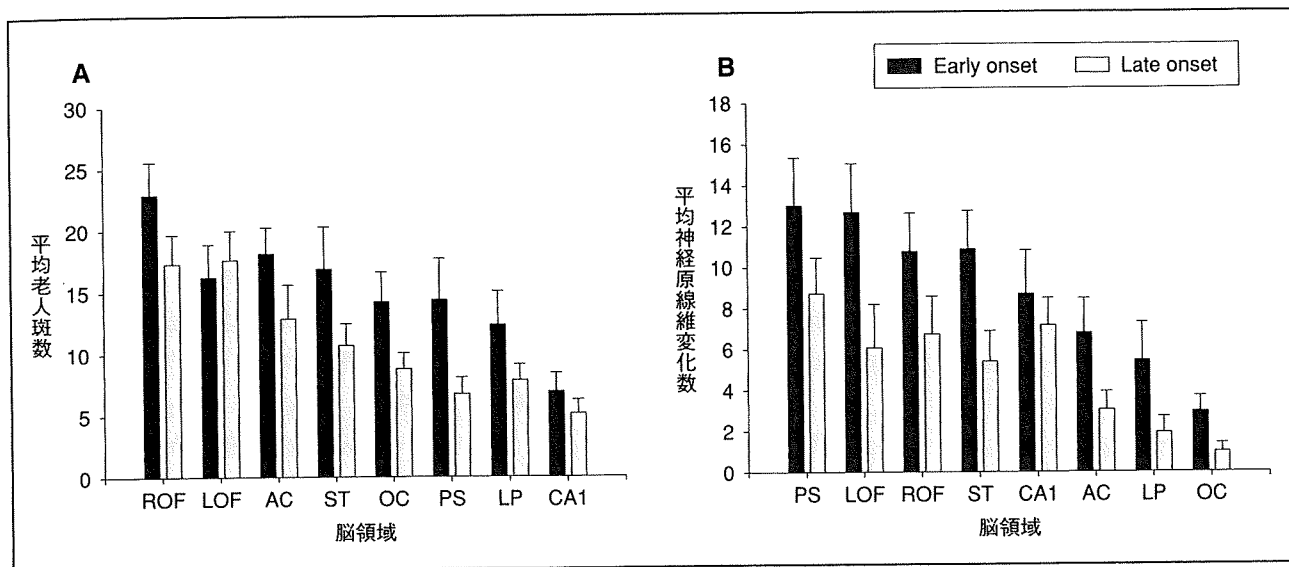


図 1 Early onset, late onset アルツハイマー病(AD)の脳局所における平均老人斑(NP)・神経原線維変化(NFT)数直近の MMSE に有意差がない early onset (平均発症年齢55歳)と late onset (平均発症年齢79歳)の脳病理が検討された。
 A : Early onset のほうが late onset よりも有意に NP 数が多い ($F=6.8$, $df=1$, $P=0.015$)。
 B : Early onset のほうが late onset よりも有意に NFT 数が多い ($F=7.5$, $df=1$, $P=0.012$)。
 脳領域は、NP と NFT 密度の高い順に左から並べた。NP と NFT は 1mm^2 中の数値。エラーバーは平均値の標準誤差で示した。
 右眼窩前頭皮質(right orbital frontal ; ROF), 左眼窩前頭皮質(left orbital frontal ; LOF), 前帯状回 (anterior cingulate ; AC), 上側頭回 (superior temporal ; ST), 後頭回 (occipital ; OC), 前海馬台 (prosubiculum ; PS), 側頭-頭頂接合部 (lateral parietal ; LP), CA1 (海馬の CA1領域)

(文献1)より引用, 改変)

結びつく可能性もある。

DNA の損傷は加齢とともに増え、また DNA 修復に関する遺伝子の発現は加齢に伴い増加する。AD においても DNA の損傷の増加が報告されている⁶⁾。また DNA ヘリカーゼに変異があるウェルナー症候群(Werner syndrome)はさまざまな老化が早期に起こる疾患である。ウェルナー症候群は中枢神経系の老化を促進しないという意見もあるものの、57歳できわめて高度のアミロイド病理を呈したという症例が報告されている⁷⁾。

詳細なメカニズムは明らかではないが、ミトコンドリアの障害は老化と AD の両方に関与している。酸化ストレスや DNA の損傷はミトコンドリア

障害を引き起こす。

Omics 研究が示唆すること

加齢は AD 以上に多因子的であり生物学的理解が困難である(別の見方をすれば postmitotic な神経細胞がさまざまなストレスに曝されながら約 100年経っても機能を保てる巧妙な仕組みもわかっていない)。AD や老化のような多因子で複雑な現象の理解には、近年進歩が著しい omics 的研究アプローチは有用であろう。加齢により発現量が増える遺伝子は全体のごくわずかなようである。たとえば、26歳から106歳のヒトの前頭葉における遺伝子発現を調べると4%の遺伝子が加齢により変化していた⁸⁾。小脳にお

ける加齢による遺伝子発現変化は大脳皮質よりもさらに少なかった。加齢による遺伝子発現変化は中年期から明らかになり、70歳以上で最も目立つようになる。加齢により発現が変化した遺伝子群をみると、シナプスやミトコンドリアに関連する遺伝子が目立った(発現は減少)。シナプス関連遺伝子の発現低下は加齢したラットでも認められ、認知機能の低下とも関連していた⁹⁾。一方、抗酸化作用、DNA 修復、免疫関連などストレス反応に関する遺伝子群は加齢により発現が上昇していた。酸化ストレス、ミトコンドリア機能および DNA 修復に関する遺伝子の加齢による発現変化は種(ヒト、サル、ショウジョウバエ、線虫など)や実験

系が異なってもみられる。

加齢とADを比較したomics研究はまだ限られている。用いた脳の領域が異なるなど研究結果の解釈には注意すべき点もあるが、ADまたは加齢でmRNAが発現変化する遺伝子群を、バイオインフォマティクスを用いて比較した報告がある¹⁰⁾。この解析によると、ADまたは加齢で共通して発現が変化する遺伝子の数は偶然以上に多く、ADと加齢の共通性が示唆された。また、ADと加齢で共通して発現が低下している遺伝子群としてミトコンドリアとシナプス関連遺伝子があった。シナプスは加齢により障害され、ADによりさらに障害が増悪するという解釈もできる(「加齢相加仮説」)。アミロイド病理よりもシナプス脱落のほうが臨床症状と相関が高いことも合わせると、高齢発症ADではアミロイド病理は軽度であるが、初老期発症ではアミロイド病理は高度であるという観察された事実のうまい説明にもなる。なお、この研究だけでは「加齢誘因仮説」を支持することはできない。加齢がADを促進する原因になっているとの解釈だけでなく、ADは結果として加齢にもみられる変化を引き起こしているという解釈も可能だからである。

今後、加齢では変化がみられず、AD特有に変化する遺伝子群についてどのような特徴の遺伝子が多く含まれているのか解析を進めていく必要もある。ADは加齢の延長線上にあるのではなく独立した疾患であるという見地でomics研究からどのような解釈が得られるかも興味深い。

ApoE と発症年齢

加齢とADの関係についてApoE (apolipoprotein E)を中心に遺伝学的見地から考察を試みる。一般にearly onset AD (EOAD)のほうがlate onset AD (LOAD)よりも認知症の家族歴が認められる頻度が高い¹¹⁾¹²⁾。APP (amyloid precursor protein) 遺伝子を3コピーもっているため、APPの発現量が1.5倍になり50歳の半数以上でADを発症するダウン症候群でも、ApoE4はAD発症のリスク因子である。APP変異やおそらくプレセニリン変異をもつ若年発症家族性ADではApoE4はコピー数が多くなるほど発症年齢が早くなる¹³⁾¹⁴⁾。プレセニリン家系ではApoE4の効果ははっきりしていなかったが、PSN1E280Aの大家系の調査ではApoE4をもつと、もたない場合よりも発症年齢が早かった¹⁵⁾。これらの事実は、ADの中でもより純粋なアミロイド病としてのADに対してもApoE4が発症年齢に影響を与えていることを意味する。

LOADを対象とした研究でApoE4が発症年齢を早めることはよく知られている。80歳以上で発症のADでは、ApoE4の頻度は低くなりApoE4のリスク効果は弱くなっている。さらに発症年齢に関する検討を詳しくすると、ApoE4のオッズ比は60~69歳で最も高く、60歳以下ではむしろ低下していた¹⁶⁾¹⁷⁾。ApoE効果からみると、ADの発症年齢による区分は広く用いられている65歳で区切ったEOAD、LOADよりも3期に区分したほうがよいのかもしれない。

ApoEのADにおけるメカニズムはいまだによくわかっていない。間接的証拠によるとApoE4はアミロイド病理の形成を促進している。発症年齢によって頻度の異なるApoE4は発症年齢とADの特徴の関係をうまく整理説明する可能性がある。

ADとの異同に議論があるが、一般臨床現場ではADと診断されることも多く、発症年齢に偏りがあり臨床症状や脳病理像に特徴のある2つの疾患のApoE多型について述べる。神経原線維変化型老年認知症 (senile dementia of the neurofibrillary tangle type; SD-NFT)¹⁸⁾は80歳以上の高齢発症が多く、ADに比べApoE4の頻度は低い¹⁹⁾。Posterior cortical atrophy (PCA, またはvisual presentation type AD)は、発症年齢はADよりも低いことが多く、ApoE4は明らかにリスクにはなっていない。

おわりに

ADの中心病理はアミロイドであり、Aβについては細胞生物学レベルでは多くのことが明らかになっているが、臨床症状についてはアミロイド病理との間に看過できないずれや不一致がある。初老期発症ADと高齢発症ADの比較や、加齢とADの関係を明らかにすれば、この重要な疑問を解き明かすことになるかもしれない。

文献

- 1) Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, et al: Early-onset Alzheimer's disease is associated with greater pathologic burden. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 20: 29-33, 2007

- 2) Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, et al : Identification of the major Abeta 1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma ; Suppression leads to biochemical and pathological deposition. *Nat Med* 6 : 143-150, 2000
- 3) Iwata N, Takaki Y, Fukami S, et al : Region-specific reduction of A beta-degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse hippocampus upon aging. *J Neurosci Res* 70 : 493-500, 2002
- 4) Russo R, Borghi R, Markesbery W, et al : Neprilysin decreases uniformly in Alzheimer's disease and in normal aging. *FEBS Lett* 579 : 6027-6030, 2005
- 5) Yasojima K, Akiyama H, McGeer EG, et al : Reduced neprilysin in high plaque areas of Alzheimer brain ; A possible relationship to deficient degradation of beta-amyloid peptide. *Neurosci Lett* 297 : 97-100, 2001
- 6) Mecocci P, MacGarvey U, Kaufman AE, et al : Oxidative damage to mitochondrial DNA shows marked age-dependent increases in human brain. *Ann Neurol* 34 : 609-616, 1993
- 7) Leverenz JB, Yu CE, Schellenberg GD : Aging-associated neuropathology in Werner syndrome. *Acta Neuropathol* 96 : 421-424, 1998
- 8) Lu T, Pan Y, Kao SY, et al : Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature* 429 : 883-891, 2004
- 9) Durham PL, Russo AF : Stimulation of the calcitonin gene-related peptide enhancer by mitogen-activated protein kinases and repression by an antimigraine drug in trigeminal ganglia neurons. *J Neurosci* 23 : 807-815, 2003
- 10) Miller JA, Oldham MC, Geschwind DH : A systems level analysis of transcriptional changes in Alzheimer's disease and normal aging. *J Neurosci* 28 : 1410-1420, 2008
- 11) Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, et al : Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study ; What is in store for the oldest old ? *Neurology* 46 : 641-650, 1996
- 12) McMurtray AM, Ringman J, Chao SZ, et al : Family history of dementia in early-onset versus very late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 21 : 597-598, 2006
- 13) Noguchi S, Murakami K, Yamada N : Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Lancet* 342 : 737, 1993
- 14) Houlden H, Crook R, Backhovens H, et al : ApoE genotype is a risk factor in nonpresenilin early-onset Alzheimer's disease families. *Am J Med Genet* 81 : 117-121, 1998
- 15) Pastor P, Roe CM, Villegas A, et al : Apolipoprotein E epsilon 4 modifies Alzheimer's disease onset in an E280A PS1 kindred. *Ann Neurol* 54 : 163-169, 2003
- 16) Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al : Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 278 : 1349-1356, 1997
- 17) Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, et al : Apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23 : 60-66, 2007
- 18) Yamada M : Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia) ; Neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology* 23 : 311-317, 2003
- 19) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, et al : A subset of senile dementia with high incidence of the apolipoprotein E epsilon 2 allele. *Ann Neurol* 41 : 693-695, 1997

誌上ディベート

初老期発症と高齢発症
アルツハイマー病の異同

神経心理学の立場から 阿部康二 ◎ 分子生物学の立場から 森原剛史ほか

神経心理学の立場から

岡山大学大学院脳神経内科学教授 阿部康二

はじめに

認知症は、いったん正常に発達した知的機能が低下して日常生活や社会生活に支障をきたす疾患であり、発症年齢によって便宜上若年期(18~39歳)、初老期(40~64歳)、老年期(65歳以降)と区別することができる。ただ、40~50歳代を「初老期」と呼ぶことについては一部に抵抗感もあり、マスメディアを中心に40~64歳発症について「若年性」と呼称することもあるので、用語の使用と理解には注意を要する。2008年の英国での研究報告によれば、45~64歳発症の初老期認知症の罹患率は人口10万人あたり年間11.5人とされ、このうちアルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)が最も多く4.2人で、次いで前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia; FTD)が3.5人であった¹⁾。2006~2008年におけるわが国の厚生労働省による群馬県での調査によると、65歳未満の初老期(+若年期)認知症の平均発症年齢は56歳で、患者出現率は人口10万人あたり年間37人で、そのうち血管性認知症(vascular dementia; VD)が44%と最も多く、次

いでAD(23%)、頭部外傷(10%)、FTD(4%)の順であった。わが国の65歳以上の老年期認知症の有病率は4~10%で、特に80歳以上では20%以上となっており、このうちADの有病率は65歳以上で1~3%とされている²⁾。本稿では初老期発症(40~64歳)と高齢発症(=老年期、65歳以降)ADの異同について、以下に主として神経心理学的な立場から論ずることとする。

中核症状と周辺症状の
発症年齢による異同

認知症の臨床症状は中核症状と周辺症状とに分けて考えられる。中核症状はDSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV)によれば、①記憶障害があり、②失語や失行、失認あるいは実行機能障害を併せ持っていることであり、周辺症状はBPSD(behavioral and psychological signs and symptoms of dementia)と総称されるさまざまな行動症状や心理症状である。記憶は記銘(registration)、保持(retention)、想起(recall)の3つの過程で構成されており、保持時間によって即時記憶(immediate mem-

ory)、近時記憶(recent memory)、遠隔記憶(remote memory)に分類される。即時記憶は記銘と想起が直結した記憶であり、作業記憶(working memory)とも呼ばれ通常ADでは障害されにくい。これに対して近時記憶と遠隔記憶は、ともにいったんは記憶の保持過程を経たうえで想起されるものであり、ADでは通常近時記憶から障害される。

記憶の内容としては、エピソード記憶(episodic memory)と意味記憶(semantic memory)で構成される陳述的記憶(declarative memory)と、手続き記憶(procedural memory)を主とする非陳述的記憶(non-declarative memory)があるが、一般にADではエピソード記憶から障害されはじめ、次第に意味記憶、手続き記憶の障害へと症状が拡大していく。初老期発症ADと比較して、高齢発症ADでは失語や失行、失認、実行機能障害が目立たず、記憶障害が選択的に障害される傾向が強く注意障害や柔軟性低下が存在するといわれている³⁾。また見当識(orientation)障害は時間的(chronological)と地誌的(topographical)なものが

あり、ADでは近時記憶への依存度が強い時間的見当識障害から障害されやすいとされるが、この見当識障害について初老期発症と高齢発症のADにおいて差異はないとされている。

失語に関しては、通常診察場面では物品呼称(naming)や復唱(repetition)、書字(writing)、読字(reading)などをスクリーニング検査として行う。AD初期には物品呼称のみ障害される健忘失語(amnesic aphasia)を呈することがある。単語や単文の復唱は最後まで良好なことが多いが、症状の進行に伴い複文の理解や復唱が障害されてくる⁴⁾。高齢発症ADに比較して、初老期発症ADでは漢字の失書などが早期に認められることもあるといわれているが、一般的には中等症以降になって臨床的に表面化してくることが多く、この場合は日常的使用頻度の少ない書字>読字>理解の順番で障害が進んでいく(表1)。また失行や失認がAD初期から前景に立つことはなく、症状進行に伴い構成失行(constructional apraxia)や相貌失認(prosopagnosia)

が出現してくる。肢節運動失行(limb kinetic apraxia)や観念失行(ideational apraxia)、観念運動失行(ideomotor apraxia)、他人の手徴候(alien hand syndrome)などもADでは中期以降に認められることが多く、認知症初期から認められる場合にはむしろ大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration; CBD)などを考える。失行や失認に関して初老期発症と高齢発症ADでの差異について論じた報告は少ない。実行機能は主として前頭葉機能に関連しており、管理機能として後述の「行動症状」と関連が深い。

次にADの周辺症状としては、前述したようにBPSDと総称され、暴言・暴力や不穏、徘徊、焦燥行為(agitation)、性的脱抑制、不適合行動、罵りといった「行動症状」や、不安、不眠、幻覚、妄想、抑うつといった「心理症状」がある。行動症状は患者の観察により把握でき、心理症状は患者自身と家族からの聞き取りにより把握する。このようなBPSDは通常AD中

核症状が出現した後に始まり、やがてピークに達した後に身体的障害が末期に至る⁵⁾⁶⁾。行動症状はどの症状についても家族や医療介護者とのトラブル因になり、心理症状の中では特に妄想について物盗られ妄想や嫉妬妄想、不実妄想などが同様にトラブル因になるので注意を要する。せん妄は軽度の意識混濁を伴うので厳密には認知症そのものの症状ではないが、ADなど認知症患者は特に夕方から夜間に焦燥行動や徘徊、興奮といった行動症状を惹起することが多く[夕暮れ症候群(sundown syndrome)、夜間せん妄(night delirium)]、これについては脳循環障害を背景としてもっている高齢発症ADに多く出やすい傾向がある。64歳以下発症の場合は社会生活上現役世代のことも多く、この場合はより不安要因となりうる。妄想の頻度についてはADのほうがVDより高いとされ⁷⁾、幻覚については幻聴が少なく幻視がADの約19%に認められる⁸⁾。抑うつ気分はADの40~50%と高頻度に認められるが、本格的なうつ病は10~

表1 初老期発症と高齢発症者におけるアルツハイマー病症状の特徴

主症状	症状内容	初老期発症(40~64歳)	高齢発症(65歳以降)
中核症状	記憶障害	多くはエピソード記憶障害で発症、近時記憶障害が主体、症状進行が早い	記憶障害が主体、注意障害や柔軟性低下が存在
	失語、失行、失認、実行機能	喚語困難、健忘失語から発症、失行は目立たず、構成失行あり	目立たない
周辺症状(BPSD)	行動症状(暴言、暴力、不穏、徘徊、焦燥行為、性的脱抑制、不適合行動、罵りなど)	初期ADの64%で1項目以上陽性	初老期発症ADより陽性率高い、夕暮れ症候群・夜間せん妄をきたしやすい
	心理症状(不安、不眠、幻覚、妄想、抑うつなど)	不安多い	抑うつ気分多い、被害妄想や物盗られ妄想多い、意欲低下多い

BPSD : behavioral and psychological sings and symptoms of dementia

20%程度であるといわれている⁹⁾。これら周辺症状全般についての頻度や程度に関する初老期発症と高齢発症ADでの差異について論じた報告は少ないが、高齢発症ADにおいては血管障害の合併により、抑うつ気分の頻度が高くなりうる¹⁰⁾。

**その他の症状と
臨床脳画像の異同**

高齢発症ADにおいて、特に高血圧や高脂血症、糖尿病など加齢と関連の深い生活習慣病を合併している場合は、症候性あるいは無症候性脳血管障害の合併がしばしば認められる。すなわち初老期ADとは異なり、四肢麻痺や歩行障害、深部反射亢進と左右差、仮性球麻痺、夜間の唾液誤嚥による誤嚥性肺炎、尿失禁、パーキンソンニズム、摂食障害などの合併が知られている。一方、ミオクローヌスや痙攣発作は高

齢発症より初老期発症ADのほうが頻度が高いとされている¹¹⁾¹²⁾。

ADの脳MRIにおいては、初老期発症例では側頭頭頂葉皮質の萎縮がより目立ち、高齢発症では内側側頭部萎縮が目立つとされている¹³⁾。初老期発症・高齢発症ともに全般的な大脳萎縮と内側側頭葉萎縮や脳室拡大が認められるが、これに加えて高齢発症ではラクナ梗塞の合併を認めることがある(表2)。海馬の萎縮度を定量的に測定できるVSRAD(Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease)はAD診断上有用な検査であるが、初老期と高齢発症における差異は認められない。ADにおいては、脳血流SPECTでは頭頂後頭葉の血流低下がみられ、e-ZIS(easy Z-score Imaging System)あるいは3D-SSP(3D stereotactic surface projections)解析を用いた標準化脳との比較では後部帯

状回や楔前部の血流低下が認められ、特に初老期ADにおいてはVSRAD解析よりも診断感度が高いとされている¹⁴⁾。85歳以上の超高齢ADでは後部帯状回や楔前部、側頭頭頂葉の血流低下が53~84歳のADに比較して軽度にとどまるが、実行機能や記憶力に関連した前頭葉や内側側頭葉の血流低下が高度であったとされる¹⁵⁾。レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies; DLB)との鑑別に有用な¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィについては初老期と高齢発症における差異は認められない。脳PETでは従来より用いられてきた¹⁸F-FDGで後部帯状回や楔前部、側頭頭頂連合野の取り込み低下が認められ、アミロイドイメージングとして¹¹C-PIBや¹⁸F-FDDNPを用いた脳画像が有用である¹⁶⁾¹⁷⁾。しかしこのような脳PET検査でも、初老期と高齢発症における差異は今のところ報告さ

表2 初老期発症と高齢発症アルツハイマー病患者におけるその他の特徴

項目	内容	初老期発症(40~64歳)	高齢発症(65歳以降)
その他の臨床症状	嚥下障害・誤嚥性肺炎	少ない	多い
	失禁	少ない	多い
	パーキンソン症状	まれ	しばしば合併
	ミオクローヌス	高頻度	少ない
	痙攣発作	少ない	まれ
臨床画像	脳MRI	側頭頭頂葉萎縮	側頭頭頂葉萎縮、ラクナ梗塞併存のことあり
	脳SPECT	脳血流低下部位(後部帯状回、楔前部、側頭頭頂葉)	85歳以上の超高齢ADの前頭葉、内側側頭葉で脳血流低下高度
	脳PET	PIBやFDDNP画像は診断に有用	
	脳VSRAD	海馬萎縮計測に有用、初期は脳血流SPECTのほうが有用	海馬萎縮計測に有用
	心筋シンチグラフィ	低下せず	低下せず

VSRAD: Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease, PIB: Pittsburgh Compound B

れていない。脳脊髄液のアミロイドβ (Aβ) 値などの生化学データについては本特集別項に譲る。

生活習慣病と認知症の関連

生活習慣病と脳血管障害の因果関係は周知の事実であるが、近年の研究で生活習慣病と認知症が単に加齢性の共通した疾患であるというだけでなく、実は密接な因果関係があることが明らかにされ注目されている。未治療の男性高血圧患者において、24時間の平均拡張期血圧が高い患者ほど認知機能スコアが低下しており、高血圧は認知障害全般の発症に先行する。最近の大規模臨床試験によれば、降圧利尿薬やβ遮断薬には抗認知症効果はみられないが、Ca拮抗薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)には抗認知障害効果があると報告されている^{18)~20)}。一方、興味深いことにアンジオテンシン変換酵素(ACE)はAβ1-42をAβ1-40へ変換する作用があり、降圧薬のACE阻害薬(カプトプリル)は脳内での老人斑沈着増悪作用が認められたという²¹⁾。

高コレステロール血症と認知症の関連については、1991年にAD脳老人斑にApoE(apolipoprotein E)が沈着していることを報告した論文から始まった臨床的研究の流れは、中年期に総コレステロール値250mg/dL以上で、高齢期でのAD発症リスクが2倍に増加するという疫学調査や、AD患者について高コレステロール血症とApoE4タイプが認知症症状促進的に作用するといった臨床的解析に発展した。また動物実験でもADモデルマ

ウスに高コレステロール食を食べさせるとマウス脳内老人斑が増加し²²⁾、同モデルマウスにスタチン薬を内服させるとマウス脳内Aβ量が減少したなど、興味深い報告が続いている。

糖尿病患者における認知機能については、Strachanらが1997年に過去19文献をまとめた結果、2型糖尿病患者の認知機能障害の内容について、言語性記憶障害47%、注意・集中力障害32%、視覚性記憶障害26%、前頭葉・遂行障害16%、精神運動機能障害16%、簡易認知症検査異常16%となっており、言語性記憶障害の頻度が高いと報告している²³⁾。さらにインスリン抵抗性と認知障害との関連について、血清中インスリン過剰が引き起こす記憶機能障害、脳組織でのアミロイド蓄積、炎症反応増大と関連しているものと考えられている²⁴⁾。このような生活習慣病と初老期発症、高齢発症ADとの症状異同については今後の検討が待たれている。

初老期アルツハイマー病の 具体例から考える

以下に初老期発症ADの自験例を紹介する(プライバシー配慮上、事実一部改変)。症例は元OLの主婦で45歳からもの忘れ(記憶力低下)が出現し次第に増悪、47歳から家事ができなくなり(記憶全般障害、失見当識)、金銭管理は近住の妹任せとなり(計算力低下)、家人に促されないと風呂にも入らなくなり(自発性低下)、48歳になり近所で迷子になる(地誌的失見当識)などトラブルが拡大してきたため、家人に付き添われて神経内科を初診した。

生活習慣病の既往もなく、診察上身体所見は正常であり、ピアノも弾けるとい(手続き記憶保持)。長谷川式簡易認知機能検査(HDS-R)では14点(30点満点)と中等度低下しており、図1に診察記録を示すように、時間的・地誌的失見当識と記銘力障害、語想起の障害が認められる。しかし明らかな失語や失行、失認は認めず、構成失行も認めなかった(図2)。本例は家族歴があり祖母・父親も認知症で早死し、プレセニン(presenilin)1遺伝子異常(A285V)を本邦から初めて報告したものであるが²⁵⁾、同じA285V変異のドイツ家系²⁶⁾で認められたミオクローヌスや全身痙攣、パーキンソン症状は全く認められず、脳MRI画像ではアミロイドアンギオパチー様の所見も認められた²⁷⁾。本例は1990年代中頃経験例であり、最新の脳機能画像や病理所見などは今後の検討課題であるが、初老期発症でしかも遺伝性ADの実例として、上述してきた高齢発症ADと比べ、進行が通常よりやや速い点を除いて神経心理学的差異があるとは考えられない。

まとめ

本稿では初老期発症と高齢発症ADについて、主として神経心理学的立場から異同について論じてきた。表3に示すようにこの議論は歴史的にも臨床病理学的、生化学遺伝学的、臨床画像的な立場からさまざまに論じられてきたテーマであるが、今日的理解では本質的な差異はないとするのが一般的であろう。初老期発症ADについて、当初は進行速度が速く失語や失行、失認

質問内容		配点
1	お歳はいくつですか？(2年までの誤差は正解)	0 ①
2	今日は何年の何月何日ですか？ 何曜日ですか？ (年月日、曜日が正解でそれぞれ1点ずつ)	年 ① 1
		月 0 ①
		日 ① 1
		曜日 ① 1
3	私達が今いるところはどこですか？(自発的に出れば2点、5秒おいて、家ですか？病院ですか？施設ですか？の中から正しい選択をすれば1点)	① 1 2
4	これから言う3つの言葉を書いてみてください。 あとでまた聞きますのでよく覚えておいてください。 (以下の系列のいずれか1つで、採用した系列に○印をつけておく) 1：a)桜 b)猫 c)電車 2：a)梅 b)犬 c)自動車	0 ①
		0 ①
		0 ①
5	100から7を順番に引いてください。(100-7は？それからまた7を引くと？と質問する。最初の答が不正解の場合、打ち切る)	(93) 0 ①
		(86) 0 ①
6	私がこれから言う数字を逆から言ってください。(6-8-2, 3-5-2-9) (3桁逆唱に失敗したら打ち切る)	286 0 ①
		9253 0 ①
7	先ほど覚えてもらった言葉をもう一度書いてみてください。 (自発的に回答があれば各2点、もし回答がない場合、以下のヒントを与え正解であれば1点) a)植物 b)動物 c)乗り物	a：① 1 2
		b：① 1 2
		c：① 1 2
8	これから5つの品物を見せます。それを隠しますので何があったか言ってください。 (時計、鍵、タバコ、ペン、硬貨など必ず相互に無関係なもの)	0 1 2
		3 ④ 5
9	知っている野菜の名前をできるだけ多く書いてください。 (答えた野菜の名前を右欄に記入する。途中で詰まり、約10秒待ってもでない場合にはそこで打ち切る) 5個までは0点、6個=1点、7個=2点、 8個=3点、9個=4点、10個=5点	ダイコン ① 2
		タマネギ
		メナ
		ニンジン
		キャベツ
	白菜	3 4 5
合計得点		14

図1 初老期発症アルツハイマー病患者の長谷川式簡易認知機能検査
満点：30、カットオフポイント20/21(20以下は認知症の疑いあり)

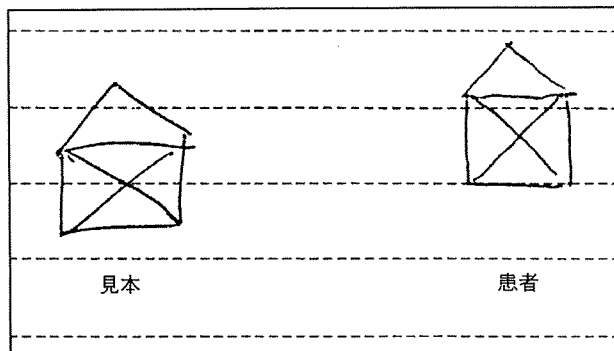


図2 図1と同症例の構成失行検査図
この時点では正常であることがわかる。

表3 初老期発症と高齢発症アルツハイマー病の概念変遷

年代	報告者	初老期発症(40~64歳)	高齢発症(65歳以降)
1903年	Bielschowsky(鍍銀染色開発)		
1906年	Alzheimer	51歳発症女性患者報告	
1910年	Perusini	4剖検例報告、老年認知症と類似所見と	
	Kraepelin	アルツハイマー病と命名、早発性老化と位置づけ	
1920~1950年代			ADと区別してアルツハイマー型老年認知症(SDAT)の概念登場
1957年	von Braunmuhl	ADとSDAT間に病理学的差異なし	
1960年代		ADとSDAT間に巣症状差異なし、同一遺伝家系でADとSDAT並存あり	
1980年代			老年認知症をSDAT(広義のAD)と呼称するようになる
1990年代以降		呼称もADとして統一になってきた	

などの巣症状が目立ち、病理学的には老人斑や神経原線維変化が高度であるとされたが²⁸⁾、その後のさまざまな研究により本質的な差異はないとされるようになってきた。AD患者の症状進行速度は個々の症例で異なるが、脳内病態の速度が速いものほど発症年齢も若く、巣症状が目立ちやすく、死後剖検脳での病理所見も高度であることは当然なことでもある。

40年程度の発症年齢幅をもち、症状スペクトラムも広いADのような疾患について、一般的な社会生活上の大きな転換点である65歳を人工的な境界とし、年齢別の集団として一般化すると、本稿で述べたいいくつかの異同をもとに2つの類型として分類することもある程度可能ではあろう。しかし臨床神経心理学的見地からはこの2類型に本質的な差異がないことが明らかとなり、脳病態の個体差を社会生活あるいは年齢尺度で帰納した分類と考えられる。ただ40~64歳発症の初老期AD

については、社会生活上のいわゆる現役世代であることも多く、家庭的ならびに社会的影響も大きいので65歳以降発症の高齢ADとは異なる医学的社会的対応も求められるであろう。

文献

- 1) Mercy L, Hodges JR, Dawson K, et al: Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology* 71: 1496-1499, 2008
- 2) 武田雅俊: アルツハイマー型痴呆. 日本老年医学会 編. 老年精神医学講座; 各論. 東京, ワールドプランニング, 1-20, 2004
- 3) Cummings JL, Cole G: Alzheimer disease. *JAMA* 287: 2335-2338, 2002
- 4) Faber-Langendoen K, Morris JC, Knesevich JW, et al: Aphasia in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 23: 365-370, 1988
- 5) Reisberg B, Franssen E, Sclan SG, et al: Stage-specific incidence of potentially remediable behavioral symptoms in aging and Alzheimer's disease. *Bull Clin Neurosci* 54: 95-112, 1989

- 6) Tariot PN, BLazina L: The psychopathology of dementia. in *Handbook of dementing illness*. ed by Morris JC. New York, Mercel Deckker, 461-475, 1994
- 7) Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, et al: Mental and behavioral disturbances in dementia; Findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 157: 708-714, 2000
- 8) McKeith I, Fairbairn A, Perry R, et al: Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 305: 673-678, 1992
- 9) Wragg RE, Jeste DV: Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 146: 577-587, 1989
- 10) Newman SC: The prevalence of depression in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population sample. *J Affect Disord* 52: 169-176, 1999
- 11) Förstl H, Burns A, Levy R, et al: Neurologic signs in Alzheimer's disease. Results of a prospective clinical and neuropathologic study. *Arch Neurol* 49: 1038-1042, 1992

- 12) Lozsadi DA, Larner AJ : Prevalence and causes of seizures at the time of diagnosis of probable Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22 : 121-124, 2006
- 13) Frisoni GB, Testa C, Sabattoli F, et al : Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease ; Voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 : 112-114, 2005
- 14) 森松光紀 : 認知症の治療. 徳山医師会病院イブニングカンファレンス記録集, 2008年3月25日
- 15) 平尾健太郎, 羽生春夫, 金高秀和, 他 : 脳血流 SPECT による超高齢アルツハイマー病の脳血流パターンの特徴, *日老医誌* 45 : 408-413, 2008
- 16) Henriksen G, Yousefi BH, Drzezga A, et al : Development and evaluation of compounds for imaging of beta-amyloid plaque by means of positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35 : S75-S81, 2008
- 17) Herholz K, Carter SF, Jones M : Positron emission tomography imaging in dementia. *Br J Radiol* 80 : S160-S167, 2007
- 18) Engelhorn T, Goerike S, Doerfler A, et al : The angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan increases cerebral blood flow, reduces infarct size, and improves neurologic outcome after transient cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 24 : 467-474, 2004
- 19) Zhou J, Ando H, Macova M, et al : Angiotensin II AT₁ receptor blockade abolishes brain microvascular inflammation and heat shock protein responses in hypertensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 25 : 878-886, 2005
- 20) Kehoe PG, Wilcock GK : Is inhibition of the renin-angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease ? *Lancet Neurol* 6 : 373-378, 2007
- 21) Zou K, Yamaguchi H, Akatsu H, et al : Angiotensin-converting enzyme converts amyloid beta-protein 1-42 (Aβ₁₋₄₂) to Aβ₁₋₄₀, and its inhibition enhances brain Aβ₁₋₄₂ deposition. *J Neurosci* 27 : 8628-8635, 2007
- 22) George AJ, Holsinger RM, McLean CA, et al : APP intracellular domain is increased and soluble Aβ₁₋₄₂ is reduced with diet-induced hypercholesterolemia in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Neurobiol Dis* 16 : 124-132, 2004
- 23) Strachan MW, Deary IJ, Frier BM : Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction ? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 20 : 438-445, 1997
- 24) Craft S : Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis ; Potential mechanisms and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res* 4 : 147-152, 2007
- 26) Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al : Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375 : 754-760, 1995
- 25) Ikeda M, Sharma V, Sumi SM, et al : The clinical phenotype of two missense mutations in the presenilin I gene in Japanese patients. *Ann Neurol* 40 : 912-917, 1996
- 27) Aoki M, Abe K, Oda N, et al : A presenilin-1 mutation in a Japanese family with Alzheimer's disease and distinctive abnormalities on cranial MRI. *Neurology* 48 : 1118-1120, 1997
- 28) 猪瀬 正 : 老人脳の病理. *精神誌* 57 : 63-96, 1955

初老期発症と高齢発症 アルツハイマー病の異同 — 両論文に関するコメント —

順天堂大学医学部精神医学教室教授 新井平伊

初老期発症アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)の専門外来を開設している立場から、大いに興味のあるディベートであった。臨床的には初老期発症のほうが症状も進行も目立つという全般的印象はあるし、群としての evidence でもなんらかの違いがあって当然と考えるが、現実には初老期発症でもゆっくりと進行する症例や高齢発症でも進行が早い症例に遭遇する。

今回、森原・武田は、表現型としての神経病理所見や臨床像の両型間の違いを加齢現象との関係から分子生物学的に論じ、阿部は神経心理学的観点から AD の両型に本質的差異はなく、脳病変の個体差を年齢尺度で帰納した分類と捉えた。両者は相反する意見ではなく、AD の両型をそれぞれの観点から論じたといえ、結局は「AD 病変は加齢現象が強調されたものか？」という以前からの命題に改めて直面することになる。

筆者は、拡がりや程度そして進行性の特徴などから AD 病変は加齢現象と異なること、そして加齢にはさまざまな多くの要因が関与していると考え。そして、脳の予備能力つまり代償機能に注目する。この機能は加齢だけでなく、高齢者に並存する可能性が大であるさまざまな因子、たとえば血管障害、頭部外傷、長期飲酒、生活習慣病、うつ病などでも低下してくる。初老期では代償機能が働き AD 病変がある程度進行しないと臨床症状が出現しないが、高齢者ではより軽い AD 病変でも症状出現に至ることが多いのではないか。そして初老期でも代償機能が低いと AD 病変が軽い段階で発症するが、その後は比較的ゆっくりと進行するし、高齢でも代償機能が十分残っていた場合は発症後の進行は早いのかも。これら AD 病変と加齢の関係は、今後の AD 研究により解明されてくると信じている。

いずれにせよ、心理的・経済的ダメージなど社会的問題が大きい初老期発症には、家族を含めた QOL 確保の観点から医学的・福祉的支援が必要であると最後に強調したい。

Alzheimer病の遺伝子研究

—これまでの成果とこれからの課題
Genetic study on Alzheimer disease



森原剛史(写真) 武田雅俊

Takashi MORIHARA and Masatoshi TAKEDA

大阪大学大学院医学系研究科神経機能医学(精神医学)

◎Alzheimer 病(AD)の遺伝子研究は、単一遺伝子が原因となる家族性 AD 研究で大きな成果を上げ、孤発性 AD も含めた病態理解や新規治療薬の開発に結びついた。また、リスク遺伝子についてはオッズ比が 3~4 という強力な *ApoE* が得られている。しかし、*ApoE* 以外に確実なリスク遺伝子は同定されていない。本稿では、AD 遺伝子研究の成功とその理由を考察し、さらに現在の状況と課題について述べる。

Key word Alzheimer病, *ApoE*, *APP*, genome-wide association study(GWAS), マウス背景遺伝子

家族性Alzheimer病の研究成果

多くの精神疾患では器質的変化がとらえにくい
ため、遺伝子研究は研究手段として重要な地位を
占めている。一方、Alzheimer 病(AD)は脳病理学
の所見をもつ疾患であり、脳病理学や生化学的手
法による病態研究が十分可能である。しかし、以
下に述べるように AD の生化学・分子生物学的研
究は遺伝子研究の成果に導かれながら発展してき
た。また、AD は他の common disease と同様に、
複雑多様な疾患であるにもかかわらず、現在の
AD 研究では研究の中心となる分子が数種類に絞
り込まれている。これも遺伝子研究の影響による
面が大きい。

これらの点を踏まえながら、AD の遺伝子研究
の歴史を述べる(表 1)。AD の最初の症例が報告さ
れたのは約 100 年前であった。その約 25 年後に
は AD の家族集積性が指摘されている。ところで、
Down 症候群は AD と区別がつかないほど類似の
脳病理学的所見を示す。第 21 染色体のトリソミー
が Down 症候群の原因であることが 1958 年にわ
かった。そして第 21 染色体上にある *APP* 変異が

表 1 Alzheimer病遺伝子研究の歴史

1906	First publication of AD (Alzheimer)
1932	AD might occur on a familial basis (Shottky et al.)
1948	AD like disease in Down syndrome (Jervis)
1958	Down syndrome is caused by trisomy 21 (Lejeune)
1987	<i>APP</i> on chromosome 21 was sequenced (Kang)
1991	<i>APP</i> mutation that caused a classic form of familial AD (Goate) (OS-1 family : Nishiwaki, <i>Clin. Genet.</i> , 1996)
1993	<i>ApoE4</i> is a risk gene for AD (Roses)
1995	Presenilin 1, 2 (PS1, PS2) mutation in FAD (St. George-Hyslop) (OS-2 family : Kamino, <i>Neurosci. Lett.</i> , 1996)

家族性 AD の原因遺伝子であることが 1991 年に
わかり、AD 研究における *APP* やアミロイド β
($A\beta$) 蛋白の重要性が決定的に確立された(ちなみ
に大阪エリアからも *APP* 変異をもつ家族性 Alz-
heimer 病を報告した)¹⁾。さらに、別の家族性 AD
原因遺伝子として *presenilin 1 (PSEN1)* および
PSEN2 が同定された(大阪エリアでも *PSEN1* 変
異をもつ家系を著者らのグループが報告してい
る)²⁾。そして、AD 発症メカニズムとして、*PSEN*
の変異が $A\beta_{42}$ 産生を上昇させることが明らかに

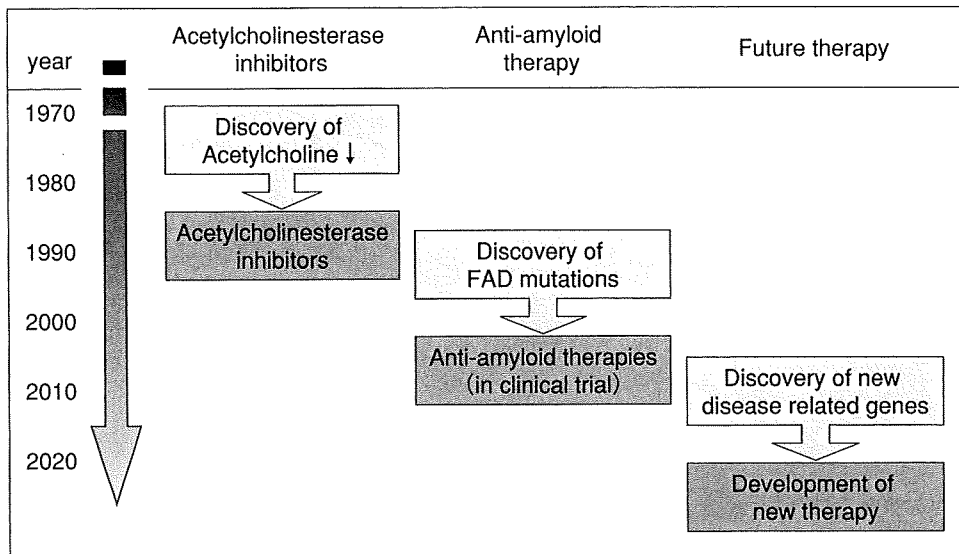


図 1 AD遺伝子研究と治療法開発
 家族性 AD 研究の成果は、抗アミロイド治療法の開発を促進した。

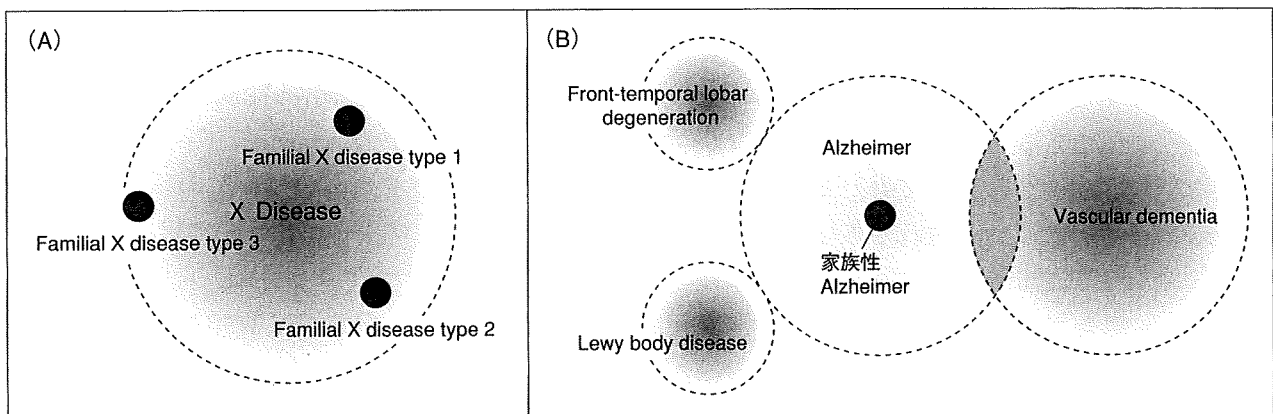


図 2 家族性研究がADにおいて有利な点

例えば X という common disease に家族性のケース (図中では familial X disease type1~3) がみつかったとしても、その表現型が典型的な X disease と大きく異なる場合、この common disease 全体の解明には少ししか役に立たない (A)。一方、家族性 AD は典型的な AD の表現型と多く面で一致し、AD 全体の解明に大いに役立った (B)。

された。このことは、 $A\beta$ を中心としたAD発症メカニズム、いわゆるアミロイドカスケード仮説をさらに強固なものとした。さらに2008年、大阪市大のグループから報告された細胞外 $A\beta$ 分泌が減少する新規APP変異による(E693delta)家族症例³⁾は、アミロイドカスケード仮説を修正し発展させていく可能性があり、注目されている。

つぎに治療法開発という視点でAD遺伝子研究の歴史を述べる(図1)。生化学の時代であった1970年代、AD脳におけるアセチルコリンの減少が確認された。この事実をもとにアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が開発され、臨床現場で使われるようになったのはそれから約20年後であっ

た。現在ではアセチルコリンの減少はAD病理の下流のひとつであり、中心となるAD病理メカニズムは $A\beta$ と考えられている(アミロイドカスケード仮説)。上述のように1991年にAPP遺伝子変異が発見され20年弱が経つ現在、 $A\beta$ をターゲットとした多くの治療法が臨床治験にまで漕ぎ着けている。遺伝子の時代といわれる現在、遺伝子研究が新規治療ターゲットを明らかにし、20年後にはまったく新しい治療法が臨床応用されることをわれわれは期待している。

このように家族性ADの遺伝子研究は大きな成果を上げてきたが、その理由を考察してみる。1つ目の理由は確実に単一遺伝子疾患である家族例

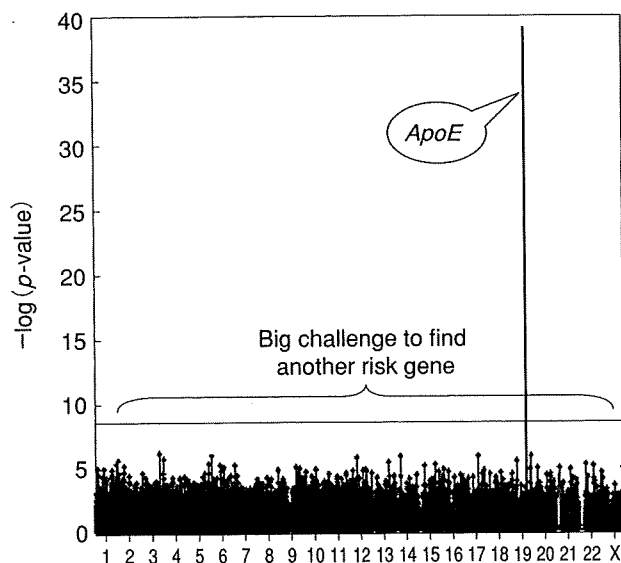


図3 *ApoE*のように強力なリスク遺伝子はほかにはない
 Reimanら (*Neuron*, 54(5): 713-720, 2007) による
 1,411検体を用いたGWASの結果(Sup Fig 1Aを改編).

がADで存在することである。2つ目の理由は家族性ADの表現型である。Common diseaseのなかには確実な家族発症例が存在しても、その病態が孤発例の典型と一致することはまれである(図2-A)。たとえば、家族性Parkinson病の臨床的特徴は孤発性Parkinson病とさまざまな点で異なる。家族性ADの場合、発症年齢の早さを除けば、その表現型は孤発性ADのほぼ典型といってよい(図2-B)。つまり家族性ADの病態プロセスの出発点は遺伝子変異であるが、それ以降の病態プロセスは孤発性ADと共通性が高いと考えられる。家族性ADはまれな疾患であるが、そのメカニズム解明がADの大多数を占める孤発性ADの解明にそのまま重なりと期待される。

リスク遺伝子*ApoE*

1993年ADのリスク遺伝子として*ApoE*が同定された。*ApoE*のリスク効果は繰り返し再現されている。*ApoE*の $\epsilon 3/3$ 型に対する*ApoE* $\epsilon 3/4$ のオッズ比は2.8~4.3、 $\epsilon 4/4$ は11.9~21.8である(AlzGene meta-analysis⁴⁾; <http://www.alzforum.org/>内で公開)。一方、 $\epsilon 2$ アレルはADに対し防御的な効果をもち、 $\epsilon 3/3$ に対する $\epsilon 2/3$ のオッズ比は0.3~0.7である。*APP*または*PSEN1*に変異をもつ家族性ADでも $\epsilon 4$ はADの発症年齢を早め

ているようである^{5,6)}。Down症候群でも $\epsilon 4$ はAD発症リスクである。

機能的にもADにおける*ApoE*の重要性が支持されている。アミロイド沈着を引き起こす*APP*トランスジェニックマウスを*ApoE*ノックアウトマウスと交配すると、そのアミロイド沈着は著減する。しかし、*ApoE*のADに対する病態メカニズムについては、いまだ確定的知見が得られていない。

脳血管性認知症でも $\epsilon 4$ はリスクであるが、その効果はADより小さいようである。 $\epsilon 4$ はLewy小体型認知症のリスクでもある⁷⁾。興味深いことにADに対しては、防御的な $\epsilon 2$ が前頭側頭型認知症では弱いリスク因子になっているという報告がある⁸⁾。

*ApoE*以外のリスク遺伝子の探索

ADリスク関連遺伝子として数百もの遺伝子が報告されている。しかし、*ApoE*以外に確立されたADリスク遺伝子はまだない。しばしば相反する結果も報告されるAD遺伝子に関する論文をシステマチックにまとめたデータベースをウェブ上に構築したのがAlzGeneである^{4,9)}。現在約1,100のAD遺伝子研究が網羅されており、メタアナリシスが行われている。

オッズ比が3~4もある*ApoE*を例外として、新規ADリスク遺伝子のオッズ比はせいぜい1.25

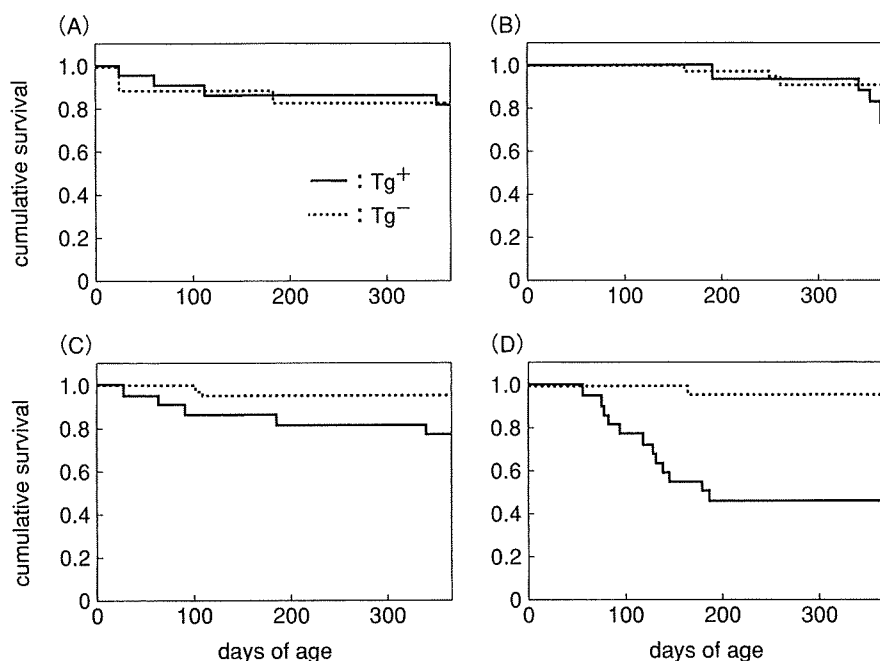


図 4 Genetic backgroundはAlzheimer病モデル動物 (*APP* Tg) の生存率に影響を与える
 実線が *APP* Tg マウス, 破線が non-Tg マウスの生存曲線.
 A : SJL 84% (B6 : 16%, SJL : 84%), B : SJL 69% (B6 : 31%, SJL : 69%),
 C : B6 63% (B6 : 62.5%, SJL : 37.5%), D : B6 75% (B6 : 75%, SJL : 25%).

程度ではないかと考えられている(図3)。この程度
 のリスク遺伝子を効率的(power 80%, $p=0.05$,
 minor disease-allele frequency 0.5~0.05 として)
 に同定するためには, 1,000 から数千の検体が必要
 と見積られる。

GWAS研究

8つの genome-wide association study(GWAS)研
 究が欧米から報告されている。わが国においても
 文科省特定領域研究“ゲノム”(新潟大学・桑野班
 など)で大規模な GWAS が進められているところ
 である。イギリス Wellcome Trust では 14,000 検
 体というきわめて大規模な GWAS が最終段階ま
 で進んでいる。

十分な信頼性の確保は GWAS でも厄介な問題
 であり, 大規模な検体を用いたフォローアップ研
 究が必要となる。GWAS データ公開化と, 膨大な数
 の各遺伝子研究結果のデータベース化は, ややも
 すれば混沌としてしまう AD リスク遺伝子研究を
 確実な前進へと強力に仕向けるであろう。

モデル動物を用いた研究

世界中での多大な努力と革新的遺伝子解析技術
 の登場にもかかわらず, *ApoE* の同定後 15 年以上
 たっても信頼性の高い AD リスク遺伝子が同定さ
 れていない。そこで著者らは, 遺伝子機能解析と
 組み合わせたアプローチ¹⁰⁻¹²⁾とモデル動物を用い
 たアプローチをしている。ここでは後者について
 述べる。ヒト遺伝子研究の大きな障害は診断の不
 確実さと多様な環境因子である。モデル動物を用
 いれば理想的な条件での脳病理測定と環境の統制
 が可能となる。

AD モデル動物として広く用いられている *APP* Tg
 マウス(TG2576)を3つの異なるマウス系統(C57BL6/J,
 SJL/J, DBA2/J)に 1~2 世代ずつ交配させた。B6
 由来の背景遺伝子が多いと生存率が大きく低下
 し, 背景遺伝子により *APP* Tg マウスの生存率が
 大きく異なることが観察された(図4)。

つぎに生存率が低下しない背景遺伝子をもつ群
 に関しアミロイド病理を評価した。SJL 系統由来
 の背景遺伝子が多いマウスに比べ, DBA 系統由来
 の背景遺伝子が多いマウスは $A\beta$ 蓄積量が有意に
 少なかった(図5)。たとえば, DBA 由来遺伝子

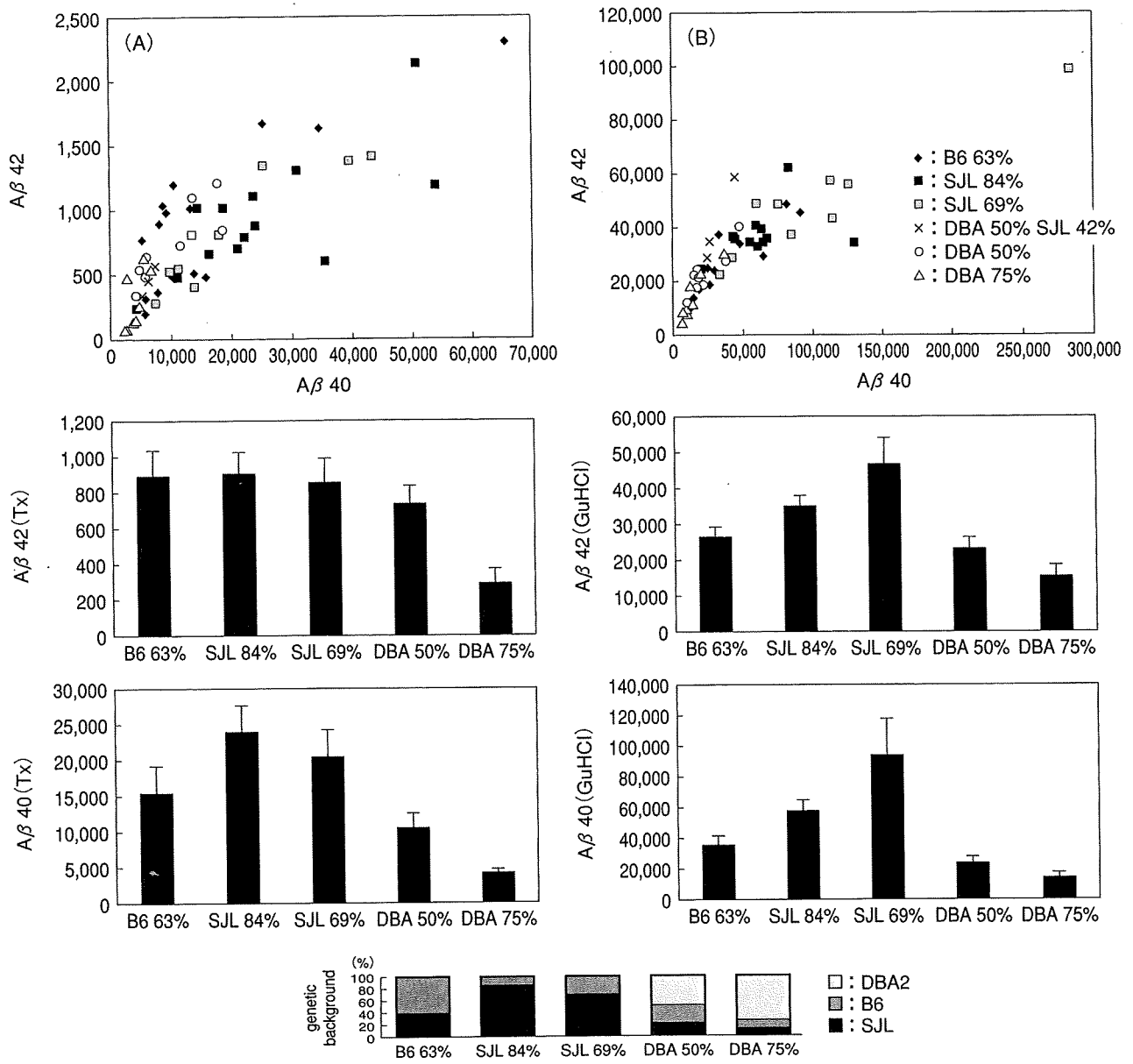


図 5 Aβ貯蓄量はマウス背景遺伝子の影響を強く受ける

A : Triton-X fraction, B : GuHCl fraction.

AD モデル動物のアミロイド病理は、背景遺伝子が SJL 由来のものが多くと重症であり、DBA 由来のものが多くと軽症である。

75%, B6 由来遺伝子 16%, SJL 由来遺伝子 9% のマウスは、SJL 84%, B6 16% のマウスに比べ、Triton 分画の Aβ40 量は -82% ($p < 0.01$, Turkey-Kramer), Aβ42 量は -68% ($p < 0.01$) であった。より不溶性である GuHCl 分画でも同様の結果がみられた。

このように AD モデルマウスの Aβ 蓄積は背景遺伝子の影響を強く受けていた。アミロイド病理を増減させる背景遺伝子(群)やパスウェイが明らかになれば、AD の治療ターゲットとなりうる。この動物モデルを利用して AD 病理修飾遺伝子

(群)の同定を現在マイクロアレイを用いて試みている。

文献

- 1) Nishiwaki, Y.K. et al. : Mutational screening of APP gene in patients with early-onset Alzheimer disease utilizing mismatched PCR-RFLP. *Clin. Genet.*, **49** : 119-123, 1996.
- 2) Kamino, K.S. et al. : Three different mutations of presenilin 1 gene in early-onset Alzheimer's disease families. *Neurosci. Lett.*, **208** : 195-198, 1996.
- 3) Tomiyama, T.T. et al. : A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. *Ann. Neurol.*, **63** : 377-387, 2008.

- 4) Bertram, L. M. B. et al. : Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies : the AlzGene database. *Nat. Genet.*, **39** : 17-23, 2007.
- 5) Houlden, H. R. et al. : ApoE genotype is a risk factor in nonpresenilin early-onset Alzheimer's disease families. *Am. J. Med. Genet.*, **81** : 117-121, 1998.
- 6) Pastor, P. C. M. et al. : Apolipoprotein Epsilon4 modifies Alzheimer's disease onset in an E280A PS1 kindred. *Ann. Neurol.*, **54** : 163-169, 2003.
- 7) Arai, H. et al. : Apolipoprotein E gene in diffuse Lewy body disease with or without co-existing Alzheimer's disease. *Lancet*, **344** : 1307, 1994.
- 8) Verpillat, P. A. et al. : Apolipoprotein E gene in frontotemporal dementia : an association study and meta-analysis. *Eur. J. Hum. Genet.*, **10** : 399-405, 2002.
- 9) Bertram, L. and Tanzi, R. E. : Thirty years of Alzheimer's disease genetics : the implications of systematic meta-analyses. *Nat. Rev. Neurosci.*, **9** : 768-778, 2008.
- 10) Kamagata, E. T. et al. : Decrease of dynamin 2 levels in late-onset Alzheimer's disease alters Abeta metabolism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009. (in press)
- 11) Aidaraliev, N. J. K. et al. : Dynamin 2 gene is a novel susceptibility gene for late-onset Alzheimer disease in non-APOE-epsilon4 carriers. *J. Hum. Genet.*, **53** : 296-302, 2008.
- 12) Kimura, R. K. et al. : The DYRK1A gene, encoded in chromosome 1 Down syndrome critical region, bridges between beta-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Hum. Mol. Genet.*, **16** : 15-23, 2007.

* * *