- my of melancholia-focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression 22. Psychological Medicine 22: 607-615, 1992
- Benedicte G, Laetitia F, Simon AS et al: Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression. J Affect Disord, in press
- Biringer E, Lundervold A, Stordal K et al: Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 255: 373–380, 2005
- 7) Bolla-Wilson K, Robinson RG, Starkstein SE et al: Lateralization of dementia of depression in stroke patients. Am J Psychiatry 146: 627–634, 1989
- 8) Boone KB, Miller BL, Lesser IM et al: Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subject. A threshold effecy. Archives of Neurology 49: 549–554, 1992
- Burt DB, Zembar MJ, Niedereehe G: Depression and memory impairment: a metaanalysis of the association, its pattern and specificity. Psychol Bull 117: 285–305, 1995
- 10) Burt DB, Zember MJ, Niederehe G: Depression and memory impairment; A metaanalysis of the association, its pattern and specificity. Psychol Bull 117: 285–305, 1995
- Butters MA, Becker JT, Nebes RD et al: Changes in cognitive functioning following treatment of latelife depression. Am J Psychiatry 157: 1949–1954, 2000
- 12) Cannata AP, Alberoni M, Franceschi M et al: Frontal impairment in subcortical ischemic vascular dementia in comparison to Alzheimer's disease. Dement Geriatr Coqn Disord 13: 101–111, 2002
- 13) Cattell RB: Abilities; Their structure, growth and action. Houghton Mifflin, Boston, 1989
- 14) Channon S: Executive dysfunction in depression: the Wisconsin card sorting test. J Affect Disord 39 : 107–114, 1996
- 15) Chui H: Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. Clin Cornerstone 3:40–51, 2001
- 16) Coffey CE, Figiel GS, Djang WT et al: Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects. Am J Psychiatry 147: 187–189, 1990
- 17) Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB et al: Depression: perspectives from affective neuroscience. Annual Review of Psychology 53: 545–574, 2002

- Degl'Innocenti A, Agren H, Backman L: Executive deficits in major depression. Acta Psychiatrica Scandinavia 97: 182–188, 1998
- Delaloye C, Baudois S, Bilbao F et al: Cognitive impairment in late-onset depression. Eur Neurol 60: 149–154, 2008
- Dobie DJ: Depression, dementia, and pseudodementia. Semin Clin Neuropsychiatry 7: 170–186, 2002
- 21) Downhill JE, Robinson RG: Longitudinal assessment of depression and cognitive impairment following stroke. J Nerv Ment Dis 182: 425–431, 1994
- Drevets WC: Neuroimaging studies of mood disorders. Biological Psychiatry 48: 813–829, 2000
- 23) Eastwood MR, Rifat SL, Nobbs H et al: Mood disorder following cerebrovascular accident. Br J Psychiatry 154: 195–200, 1989
- 24) Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP et al: Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. Psychol Med 26: 975–989, 1996
- 25) Elliott R: The neuropsychological profile in primary depression. (Harrison J, Owens A (Eds): Cognitive Deficits in Brain Disorders. Taylor and Francis, London, pp273–293, 2002)
- 26) Emilien G, Penasse C, Waltregny A: Cognitive impairment in depressive disorders: neuropsychological evaluation of memory and behavioural disturbances. Encephale 24: 138–150, 1998
- 27) Franke P, Maier W, Hardt J et al: Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression. Psychopathology 26: 76– 84, 1993
- 28) Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan RR et al: MRI signal hyperintensities in geriatric depression. Am J Psychiatry 153: 1212–1215, 1996
- 29) Harrison PJ: The neuropathology of primary mood disorder. Brain 125: 1428-1449, 2002
- 30) Herrmann LL, Goodwin GM, Ebmeier KP: The cognitive neuropsychology of depression in the slderly. Psychol Med 37: 1693–1702, 2007
- 31) Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Zundorf G et al: Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. Acta Psychiatrica Scandinavica 110: 184–194, 2004
- 32) Ito H, Kawashima R, Awata S et al: Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex inde-

- pression: SPECT with anatomic standardization technique. J of Nuclear medicine 37: 410–414, 1996
- 33) 上島国利:気分障害. 医学書院, 東京, pp281-289, 2008
- 34) Kauhanen M-L, Korpelainen JT, Hiltunen P et al : Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. Stroke 30 : 1875–1880, 1999
- 35) Kramer-Ginsberg E, Greenwald BS, Krishnan KR et al: Neuropsychological functioning and MRI signal hyperintensities in geriatric depression. Am J Psychiatry 156: 438–444, 1999
- 36) Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG: MRI-defined vascular depression. Am J Psychiatry 154: 497–501, 1997
- 37) Krishnan KR: Neuroanatomic substrates of depression in the elderly. J of Geriatric Psychiatry and Neurology 6: 39–58, 1993
- 38) Lesser IM, Boone KB, Mehringer CM et al: Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients. Am J Psychiatry 153: 1280–1287, 1996
- Lezak MD: Neuropsychological Assessment, 3rd. Oxford Univ Pr. 1996
- 40) Lockwood KA, Alexopoulos GS, van Gorp WG: Executive dysfunction in geriatric depression. Am J Psychiatry 159: 1119–1126, 2002
- 41) MacQueen GM, Galway TM, Hay J et al: Recollection memory deficits in patients with major depressive disorder predicted by past depressions but not current mood state or treatment status. Psychol Med 32: 251–258, 2002
- 42) Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK et al: Clinical function in depression: a potential predictor of treatment response. Neuroreport 8: 1057–1061, 1997
- 43) 三村 將, 若松直樹: 知的機能 (cognition) の老化. リハビリテーション MOOK, 金原出版, 東京
- 44) Murphy CF, Gunning-Dixon FM, Hoptman MJ et al: White matter integrity predicts stroop performance in patients with geriatric depression. Biol Psychiatry 61: 1007–1010, 2007
- 45) Murphy FC, Rubinszztein JS, Michael A et al: Decision-making cognition in mania and depression. Psychol Med 31: 679–693, 2001
- 46) Nakano Y, Baba H, Maeshima H et al : Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression. J Affect Disord 111 : 46–51, 2008

- 47) Neu P, Kiesslinger U, Schlattmann P et al: Timerelated cognitive deficiency in four different types of depressio. Psychiatry Research 103: 237–247, 2001
- 48) Ottowitz WE, Dougherty DD, Savage CR: The neural network basis for abnormalities of attention and executive function in major depressive disorder: implication for application of the medical disease model to psychiatric disorders. Harvard Review Psychiatry 10: 86–99, 2002
- 49) Owen AM, Downes JJ, Sahakian BJ et al: Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. Neuropsychologia 28: 1021–1034, 1990
- 50) Paelecke-Habermann Y, Pohl J, Leplow B: Attention and exective functions in remitted major depression patients. J Affective Disorders 89: 125-135, 2005
- 51) Paradiso S,Lamberty GJ, Garvey MJ et al: Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. Journal of Nervous and Mental Disease 185: 748–754, 1997
- 52) Paterniti S, Verdier-Taillefer MH, Dufouil C et al: Depressive symptoms and cognitive decline in elderly people. Longitudinal study. Br J Psychiatry 181: 406–410, 2002
- 53) Pisljar M, Pirtosek Z, Repovs G et al : Executive dysfunction in late-onset depression. Psychiatr Danub 20: 231–235, 2008
- 54) Pohjasvaara T, Leskela M, Vataja R et al: Poststroke depression, executive function and functional outcome. Eur J Neurol 9: 269–275, 2002
- 55) Reischies FM, Neu P: Comorbidity of mild cognitive disorder and depression-a neuropsychological analysis. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 250: 186–193, 2000
- 56) Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES et al: Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. Psychol Med 30: 1025–1036, 2000
- 57) Salloway S, Malloy P, Kohn R et al: MRI and neuropsychological differences in early-and late-life-onset geriatric depression. Neurology 46: 1567–1574, 1996
- 58) Starkstein SE, Robinson RG, Prince TR: Comparison of patients with and without poststroke major depression matched for size and location of lesion. Arch Gen Psychiatry 45: 247–252, 1988
- 59) Steffens DC, Taylor WD, Krishnan RR:

- Progression of subcortical ischemic disease from vascular depression to vascular dementia. Am J Psychiatry 160: 1751–1756, 2003
- 60) Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ: Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. Biol Psychiatry 48: 674–685, 2000
- 61) Taylor WD, Steffens DC, MacFall JR et al: White matter hyperintensity progression and late-life depression outcomes. Archives of General Psychiatry 60: 1090–1096, 2003
- 62) Thomas AJ, Gallagher P, Robinson LJ et al: A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. Psychol Med 30: 1–9, 2008
- 63) Trichard C, Martinot JL, Alagille M et al: Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients. Psychological Medicine 25: 79–85, 1995
- 64) Tupler LA, Krishnan KR, McDonald WM et al : Anatomic location and laterality of MRI signal hyperintensities in late-life depression. J Psychosomatic Research 53: 665–676, 2002
- 65) Tyler JS, Guy GP, Deborab KA et al : Neurocognitive Correlates of Response to

- Treatment in Late-Life Depression. Am J Geriatr Psychiatry 16: 752–759, 2008
- 66) Veiel HOF: A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. J Clin Exp Neuropsychol 19: 587–603, 1997
- 67) Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML et al: Tenporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. BMJ 329: 881–883, 2004
- 68) Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T et al: Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. J Affect Disord 82: 253–258, 2004
- 69) 山縣 文, 三村 將: 高齢発症のうつと若年発症のうつは異なるのか。 Depression frontier 4: 18-25, 2006
- 70) Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T et al: White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. Arch Neurol 50: 818–824, 1993
- 71) Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E: On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 11: 111–119, 1998

-172-

老年精神医学とオミックス医療



アルツハイマー病のゲノミックス

柴田展人. 新井平伊

抄 録

アルツハイマー病は APP, PS-1, PS-2 および ApoE などのゲノムの知見から急速に病態解明が進んでいる. 連鎖解析には DNA チップを用いて網羅的に原因遺伝子を検索し, 大量にゲノムを判読できるようになってきている. またリスク遺伝子を見いだすために染色体ワイド, ゲノムワイドアプローチが用いられ, 新規の候補遺伝子も同定されつつある. また主病態である細胞外でのアミロイド沈着と細胞内での異常リン酸化された夕ウを含む神経原線維変化に関連した臨床に直結したバイオマーカーも確立しつつある.

Key words:アルツハイマー病、SNP、バイオマーカー、アミロイド、タウ、薬理遺伝

老年精神医学雑誌 20:968-972, 2009

はじめに

2003年にヒトゲノムの全配列が決定され、近 年のゲノム解析の技術の進歩もあり、ゲノミック ス医療にかかる期待は非常に高くなっている. し かし完了したのはゲノムの配列であって、内容の 解読はいまだ完了していない. 個々の塩基配列の 機能や役割、発現した RNA やタンパク質につい ての解明を行っていくことが今後の課題である. 無論アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) においてもこのような "ゲノミックス"研 究が、病態解明、診断、治療の礎となっていく. AD の主病態は細胞外でのアミロイド沈着と細胞 内での異常リン酸化されたタウを含む神経原線維 変化であり、それに引き続く神経細胞死である. ADのゲノミックスのキーワードはアミロイドと タウであるが、それに関連した、もしくはまった く新たなバイオマーカーの探求が急ピッチで進行

Nobuto Shibata, Heii Arai:順天堂大学医学部精神医学教室〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

している. AD のゲノミックス研究はまだ黎明期 にあるが,他の精神疾患(統合失調症,感情障害, 神経症など)に比較して,いくつかの確固たるゲ ノムに関連したエビデンスが確立している.

本稿ではゲノム研究を基礎にした発展するゲノ ミックス研究について, 臨床場面への応用も含め て紹介する.

アルツハイマー病のゲノム研究から

AD は現在のところ特定の遺伝子における突然変異による発症(家族性 AD)とさまざまな感受性遺伝子座と環境因子が複雑に関連し発症する孤発性 AD に大別されるが、"ゲノム"がその発症に関与していることは疑う余地がない。AD のゲノム - ゲノミックス研究で最もインパクトのあるブレイクスルーは後述するプレセニリン-1(presenilin-1; PS-1)遺伝子の同定と、その PS-1タンパクを含むγ-セクレターゼの解明であった。γ-セクレターゼがアミロイド仮説の主役であり、AD 病態において最も重要な役割をもっている。

一特集

表 1 2009年 3 月現在のアルツハイマー病と相関の強い候補遺伝子のリスト (Alzgene)

1. ApoE (ε2/3/4)	11. hCG2039140	21. GWA_14q32.13
2. CHRNB2	12. TFAM	22. GALP
3. GAB2	13. CALHM1	23. LOC651924
4. CH25H	14. IL1B	24. NEDD9
5. SORL1	15. TF	25. MTHFR
6. CST3	16. TNK1	26. ENTPD7
7. ACE	17. LOC439999	27. BDNF
8. PGBD1	18. GAPDHS	28. IL1A
9. MAPT/STH	19. DAPK1	
10. SORCS1	20. PRNP	

PS-1 遺伝子は家族性 AD の連鎖解析研究から、遺伝子座が決定され、のちにそのタンパクの機能が明らかにされている。つまりゲノムが出発点であり、その重要性が高いことから、AD のゲノム研究が現在も盛んに行われる流れになっている。

家族性 AD は AD 全体の数 % を占めるに過ぎず、 臨床的にも同胞など一親等以内に発症者のいる家 族歴を有する症例は非常にまれである、ましてや 大規模家系となると、わが国でもおそらく数える くらいであろう. しかしそのような家系研究から, 非常に重大な知見が見いだされることもあり、臨 床場面でも家族歴を確認することは大切である。 現在家族性 AD 発症の原因遺伝子として同定され ているのはアミロイド前駆体タンパク(amyloid precursor protein; APP) 遺伝子, PS-1 遺伝子, プレセニリン-2 (PS-2) 遺伝子であり、APP 遺 伝子変異、PS-1 遺伝子変異、PS-2 遺伝子変異は 常染色体優性遺伝形式をとり、浸透率が非常に高 い、とくに PS-1 遺伝子変異は現在 100 以上の報 告があり、最も頻度が高い.この3つの遺伝子, タンパクはアミロイドの異常沈着に直接影響し, ADのアミロイド仮説を支持する重要なプレーヤ ーである. 近年では DNA チップを用いて網羅的 に原因遺伝子を検索できるようになり、 ダイレク トシークエンスなどにより大量にゲノムを判読で きるようになってきている. 今後γ-セクレター ゼに関連して、新たな原因遺伝子の発見の可能性 も秘めている.

一方孤発性 AD のリスク遺伝子の探索はこれま でに候補遺伝子アプローチによって行われてきた. 500以上の候補遺伝子についての報告があり、 positive な結果についてはさまざまな人種で追試 が行われている. Tanzi らのグループは4つ以上 の異なるデータセットで相関解析が行われた候補 遺伝子についてメタ解析を行っており、その情報 を公開している (alzgene: http://www.alzgene. org)". 表1に、2009年3月現在のADと相関の 強い候補遺伝子のリストを示した. 周知のこと と思われるが、Alzgene を含む ALZHEIMER RE SEARCH FORUM (Alzforum : http://www.alzforum.org/) のホームページは現在進行形の AD 研 究の情報を得ることができる有益なサイトである. 現在そのなかで最も positive なエビデンスが集積 されたものがアポリポタンパクE (apolipoprotein E; ApoE) 遺伝子である.

ApoE 遺伝子には $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ の 3 つの多型がある. 当初,遅発性家族性 AD 症例の検討から $\epsilon 4$ を保有する数により AD 発症のリスクが高まり,発症年齢が若年齢化することが報告された.この結果は欧米白人のみならず,多くの人種でも確認されているが,人種によって $\epsilon 4$ の出現頻度については多少の差がある.一方で ApoE 多型 $\epsilon 4/\epsilon 4$ の症例でも AD を発症しない症例も数多く存在し、現在のところ ApoE $\epsilon 4$ は AD 発症の原因ではなく,発症の促進の危険因子と考えられている.また $\epsilon 2$ については発症を抑制する因子であるとも報

告されている、その後の研究では家族性 AD のみならず孤発性 AD でも ApoE ε4 はその遺伝学的危険因子であることが確認されている。 さらには前頭側頭型認知症や血管性認知症などでも ε4 の頻度が高いことが報告されている。 ApoE はコレステロールの移送に関連しているが、直接的な AD 発症への関与はいまだ解明は不十分である。

近年ではさらに効率よく、膨大な遺伝子地図の なかから未知の新規リスク遺伝子を見いだすため に染色体ワイド、ゲノムワイドアプローチが用い られている®、これまでに第9染色体 (deathassociated protein kinase; DAPK1), 第10染色体 $(\alpha$ -3 catenin ; CTNNA3), 第12 染 色 体 $(\alpha$ -2 macroglobulin; A2M, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; GAPD) などに positive な 結果が得られている. 最近ではゲノムワイドに 50万以上のSNPsを解析し、GRB-associated binding protein 2 (GAB2) と高齢発症 AD の強い 相関が確認されている. これら遺伝子は AD 病態 との関連もあり、今後 SNPs そのものが AD 発症 の決定的な要因であるのか検証されていくことと なる. 本稿執筆時に最も注目されている新規遺伝 子は sortilin-related receptor 1 (SORL1)¹²⁾および calcium homeostasis modulator 1 (CALHM1)4)7 あり、さまざまなかたちで検証がなされている. SORL1 遺伝子は第11染色体上に位置し、SORL1 は細胞内の APP の移送に関与すると示唆されて おり、複数のデータセットで SORL1 遺伝子ハプ ロタイプと遅発性 AD との相関が報告されている. CALHM1 遺伝子は関心領域である第 10 染色体上 に位置し、CALHM1 はカルシウムイオンのホメ オスタシスに関与し、アミロイド代謝とも関連す ると考えられている.

2 ゲノムから臨床へ

このように近年ゲノムからアミロイド, タウを中心とした AD 病態解明に迫るアプローチが急速に進行している. 一方でゲノムの知見が臨床場面に生かされつつあり, 広く "ゲノミックス" 医療

も展開しつつある ^{3.9.16}. アミロイド, タウ以外にもアポトーシス, 炎症反応, コレステロール移送,酸化ストレスなど AD 病態を修飾する要因についても臨床上重要な知見が集まりつつある. アミロイド, タウ, および修飾因子は AD のバイオマーカーとして確立されつつある.

1. 診断

1) 髓液

AD 診断の有力なバイオマーカーとして髄液中のアミロイド、タウが報告されている。とくに髄液中のアミロイド β 42($A\beta$ 42)タンパクの低下はAD 診断の有力な根拠とされている β 0。髄液中のリン酸化タウ(β 0)上昇についても同様に AD 診断に有用であると報告されている。髄液中 β 42、 β 0)と初生には with Lewy bodies; DLB)や前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia; FTD)との鑑別にも有用であるとの認識が深まってきている。

現在、新たなプロテオーム解析から他の微量タ ンパクの解明が進行している。とくに、二次元電 気泳動(two-dimensional gel electrophoresis; 2-DGE) 技術を利用して、AD 診断、病期診断の 指標となりうるタンパクについて多くのタンパク が報告されている. 一部はアルブミン, 免疫グロ ブリンなど、非特異的であるものの、なかには AD 病態に関与する注目されるタンパクについて も知見が集積されつつある. AD 症例髄液中では ApoE の減少やほかにも ApoJ, ApoA-I について も低下が認められている。さらにトランスサイレ チン (transthyretin), レチノール結合タンパク (retinol-binding protein), α -1 antitrypsin, plasminogen なども AD 診断に有用と報告されて いる.酸化ストレスの指標となる isoprostane に ついても検討が進んでいる5. ほかにもアンジオ テンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme ; ACE) $\mathcal{P}\beta$ -site APP-cleaving enzyme (BACE-1) などの酵素も AD のバイオマーカーと なる可能性が指摘されている.

□特集

2) 血清

血液-脳関門の存在のため、髄液と血清における $A\beta42$ レベルには相関がないという報告がされている.一方で AD 症例血清において $A\beta42$ レベルが上昇していると報告する論文もある.また血清中 $A\beta42$ は加齢とともに上昇するとされており、血清中 $A\beta42$ は現在のところ AD 診断ツールとはなり得ないようである.

一方髄液同様、血清におけるバイオマーカー検索のため、2-DGE を用いた研究も進行している⁶⁾. AD 症例血清において正常対照群と比較して有意な変化を示したタンパクとしては、A2M の上昇、complement factor H (CFH) の上昇が報告されている. とくに第12 染色体上に位置する A2M は前述したように連鎖解析からも positive な結果が報告されており、興味深いタンパクのひとつである. 血清における AD 診断に有用ないわばアイテムは少ないが、ethanolamine plasmalogen (PlsEtn)なども今後検討される話題である¹⁵⁾.

3) 脳画像

近年の AD 画像診断において、最も画期的な方 策はPittsburgh Compound B (PIB) を用いた PETによる AB 定量である 7.13). PIB-PETにより 軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI) レベルから早期に AB を定量し、早期診断が可能 となった、KIBRA遺伝子についてはfunctional MRI において海馬の活動性との相関が認められて いる 10). ほかにも遺伝子型と MRI などを組み合 わせて、ApoE や脳由来神経栄養因子 (brainderived neurotrophic factor; BDNF), カテコール -O-メチル転移酵素 (catechol-O-methyl transferase; COMT), 一酸化窒素合成酵素 (nitric oxide synthetase; NOS), ACE などがいわば脳画 像とゲノミックス医療という観点から注目されて いる™. これらタンパクの遺伝子は AD の候補遺 伝子であり、positive な結果が得られており、さ らなる探究が待たれる.

2. 治療

1) アルツハイマー病の pharmacogenetics

現在わが国で AD に対して保険適応の認められ た薬剤はドネペジル (donepezil) ただ一剤である. ドネペジルの主な代謝酵素は cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) である. 薬理遺伝の研究から CYP2D6 遺伝子型が薬剤代謝能に大きく影響して いることが確認されている。CYP2D6遺伝子型は 人種差が大きく、ドネペジルとの関連についての わが国におけるデータも少ない. これまでの海外 での報告では過剰代謝型の AD 症例ではドネペジ ルの効果が乏しいと報告されている 10. 筆者らの 本邦 AD 症例における未発表データではドネペジ ル血中濃度は比較的個人差は少ないが、CYP 2D6 遺伝子型とドネペジル血中濃度との関連等も今後 の課題である。また ApoE ε4/ε4 遺伝子型の症例 もドネペジル反応性が乏しいことが報告されてい る 2).

今後のアルツハイマー病治療の発展と ゲノミックス

現在筆者の知る範囲では、アミロイドにアプロ ーチする治療法としてアミロイドワクチン療法と, γ-セクレターゼ阻害薬がわが国では治験段階にあ る. これらもいわばゲノムから"ゲノミックス" からの発展であり、今後非常に注目を集めると思 われる。アミロイドワクチン療法のアミロイド抗 原投与(能動免疫)は当初脳髄膜炎の併発のため 死亡例も報告され、一時安全性が疑問視されてい た. これまでのところアミロイド抗体投与(受動 免疫) が行われつつあり、アミロイド抗原投与 (能動免疫) についてはアミロイド抗原を改善さ せる方法などで、また治験が進行している. 今後 もアミロイドワクチン療法の安全性の確認と効果 発現が確認され、臨床場面での使用が可能となる 日も近いと思われる. 一方γ-セクレターゼを調 節することで、アミロイド沈着をコントロールで きると考えられており、γ-セクレターゼ阻害薬の 治験の結果も非常に興味深い.

ADの"ゲノミックス"はアミロイドというキーワードを軸に、遺伝子研究から得られた知見が根本的治療の礎となってきている。今後さらに急速な発展が期待される分野であり、臨床場面に生かされるような画期的な発見が期待されている。

煵 文

- Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, et al.: Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies; The AlzGene database. *Nat Genet*, 39: 17-23 (2007).
- Cacabelos R: Influence of pharmacogenetic factors on Alzheimer's disease therapeutics. *Neuro*degener Dis, 5: 176-178 (2008).
- 3) de Jong D, Kremer BP, Olde Rikkert MG, Verbeek MM: Current state and future directions of neurochemical biomarkers for Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med*, **45**: 1421-1434 (2007).
- 4) Dreses-Werringloer U, Lambert JC, Vingtdeux V, Zhao H, et al.: A polymorphism in CALHM1 influences Ca2+ homeostasis, Abeta levels, and Alzheimer's disease risk. Cell, 133: 1149-1161 (2008).
- Finehout EJ, Franck Z, Choe LH, Relkin N, et al.: Cerebrospinal fluid proteomic biomarkers for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 61: 120-129 (2007).
- Hye A, Lynham S, Thambisetty M, Causevic M, et al.: Proteome-based plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Brain*, 129: 3042-3050 (2006).
- 7) Klunk WE, Mathis CA: The future of amyloid-beta

- imaging; A tale of radionuclides and tracer proliferation. *Curr Opin Neurol*, **21**: 683-687 (2008).
- 8) 宮下哲典, 桑野良三:認知症の関連解析. Cognition and Dementia, 7:215-222 (2008).
- Papassotiropoulos A, Fountoulakis M, Dunckley T, Stephan DA, et al.: Genetics, transcriptomics, and proteomics of Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*, 67: 652-670 (2006).
- Papassotiropoulos A, Stephan DA, Huentelman MJ, Hoerndli FJ, et al.: Common Kibra alleles are associated with human memory performance. Science, 314: 475-478 (2006).
- 11) Petrella JR, Mattay VS, Doraiswamy PM: Imaging genetics of brain longevity and mental wellness; The next frontier? *Radiology*, **246**: 20-32 (2008).
- 12) Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, et al.: The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet*, 39: 168-177 (2007).
- 13) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, et al.: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia.

 Neurology, 68: 1718-1725 (2007).
- 14) Varsaldi F, Miglio G, Scordo MG, Dahl ML, et al.: Impact of the CYP2D6 polymorphism on steadystate plasma concentrations and clinical outcome of donepezil in Alzheimer's disease patients. Eur J Clin Pharmacol, 62: 721-726 (2006).
- 15) 山崎泰代: アルツハイマー型認知症のメタボロ ーム解析. Cognition and Dementia, **7**: 258-264 (2008).
- 16) Zetterberg H, Ruetschi U, Portelius E, Brinkmalm G, et al.: Clinical proteomics in neurodegenerative disorders. *Acta Neurol Scand*, **118**: 1-11 (2008).

アルツハイマー病の生化学バイオマーカー

サイトカイン, ケモカイン, 炎症性マーカー

Cytokine, chemokine, inflammatory marker

顯天堂大学医学部精神医学教室 Emi Satomura 里村恵美

顧天堂大学医学部精神医学教室准教授 顧天堂大学医学部精神医学教室教授

Heii Arai 新井平伊 Hajime Baba 馬場 元

Summary

アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)脳にお いてはその病態に免疫学的機序が関与することが知られ ており, 脳脊髄液や末梢血におけるサイトカインやケモ カイン, α1-アンチキモトリプシンなどの免疫系蛋白の バイオマーカーとしての可能性を調査した研究は多くみ られる。しかしこれまでにバイオマーカーとして確立さ れた単独の炎症性蛋白は見出されていない。最近になり 免疫系蛋白を中心とした複数の蛋白の発現パターンやそ の相互関連性が AD の診断や軽度認知機能障害から AD への進行予測に有用である可能性が報告された。こうし た研究成果により AD の特異的なバイオマーカーが確立 されることが期待でき, 現在注目されている。

Key words

- ●サイトカイン
- ●ケモカイン
- ●炎症
- ●アンチキモトリプシン
- ●シグナル蛋白
- ●アルツハイマー病



はじめに

Griffin らⁿが1989年にはじめてアルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD) 患者の脳において、サイトカイ ンであるインターロイキン(interleukin; IL)-1とS100の 過剰発現に付随してミクログリアやアストロサイトが活 性化していることを報告し、この2つのサイトカインの 過剰発現が神経変性に関連している可能性を示唆した。 その後, 研究が重ねられ, AD の病態に免疫学的機序が 関与していることは立証されてきたか。免疫系のマーカ ーを用いた AD の診断や進行予測の可能性が期待され ているにもかかわらず、これは現在もさまざまな理由か ら実現できていない。本稿ではまず免疫系を概説し、AD 脳における免疫に関連した知見を紹介する。そしてサイ トカインやケモカイン、その他の炎症性マーカーが AD の生化学的バイオマーカーになりうるかどうかを近年の 報告を取り上げつつ述べていく。



免疫系の概要

免疫系はリンパ球や食細胞をつくる胸腺や骨髄などの 中枢リンパ組織と、そこでつくられた細胞が移動して集 まる脾臓やリンパ節などの末梢リンパ組織とから成り 立っている。末梢組織に集まるリンパ球には胸腺でつく られる T 細胞と骨髄でつくられる B 細胞とがあり、T

40(296) Cognition and Dementia vol.8 no.4

細胞はさらに、働きの違うヘルパー T 細胞と細胞傷害性 T 細胞に分かれる。また、B リンパ球は IgG(immunogloburin G)などの免疫グロブリンをつくる。免疫系の働きは、抗原となる異物の刺激が引き金になってはじまる細胞間の連鎖反応的な情報交換をもとに現れ、あるいは抑制される。こうした細胞間のシグナル交換は抗原を異物として取り込んだマクロファージと T 細胞、その結果活性化する T 細胞と B 細胞、活性化リンパ球と食細胞の間でみられる。細胞間のシグナル交換は細胞と細胞の直接の接触、あるいは抗体やサイトカインなどの液性因子を介して行われる。。

中枢神経系において、免疫系の細胞や抗原の脳への侵入は血液脳関門によって制限されている。しかし、グリア細胞など神経支持組織の細胞には潜在的な免疫活性があり、一度血液脳関門が破られて細菌やウイルスが侵入するとこれらが食細胞として炎症反応に参加する。さらに関門を越えてリンパ球が脳内に動員されると、グリア細胞などによってT細胞に抗原が提示されて高次の免疫が始動することになる。この場合、免疫系はもともとの寄生体を排除するような防御の働きによって、逆に脳組織を障害することになる。こうした免疫系による攻撃が脳組織に固有の抗原に向けられると、多発性硬化症などの脱髄疾患が発症するとも考えられている。

サイトカインとは、細胞から放出され、種々の細胞間相互作用を媒介する蛋白質性因子の総称である。サイトカインは局所で特異的な細胞表面受容体に結合することによって作用するが、その標的細胞によって機能が異なり(標的細胞特異性)、また各々のサイトカインが異なるいくつかの機能をもつ(多機能性)。その機能には細胞性免疫反応の調節、抗体産生の調節(液性免疫への関与)、腫瘍細胞の増殖抑制や破壊作用、骨髄における造血促進、炎症反応やアレルギー反応への関与などが知られている。。

ケモカインとは好中球、単球、リンパ球などの白血球に対して走化活性を有するサイトカインの総称であり、炎症反応において重要な役割を果たしている生理活性ペプチドである。現在は50種以上のケモカインが同定されており、その構造上の特徴から CXC, CC, C, CX3C

の4つのサブファミリーに分類されている。末梢では炎症反応のメディエーターとして働き、神経系ではミクログリアやアストロサイトに対して走化活性化作用を有することが知られている⁶。



アルツハイマー病脳の 神経病理学的所見と免疫学的所見

AD 脳の病理学的特徴は老人斑の形成,神経原線維変 化そして神経細胞脱落である。典型的な老人斑には中心 にアミロイドβ蛋白(amyloid β protein; Aβ)からなる アミロイド線維の核があり、それを取り囲むように変性 した神経突起があり、活性化ミクログリアや反応性アス トロサイトが混在している。そして α1-アンチキモトリ プシン(α1-antichymotrypsin; ACT)やα2-ミクログロ ブリンといった急性期炎症蛋白や補体, IL-1や IL-6, tumor necrosis factor (TNF)-a などのサイトカイン,他の 調節性分子がアミロイド沈着とともに局在することが見 出されている^{η-9}。これらのサイトカインは Aβ の産生 を増強し、そのアミロイドが血液中の単球の血液脳関門 の通過を促進し、さらに単球からの monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, macrophage inflammatory protein (MIP)-1α, β, IL-8などのケモカインの産生を促 進するเขาเの。老人斑を取り囲む反応性アストロサイトや 変性した神経細胞に MIP-18 の発現が認められ、また老 人斑にCXCケモカインの受容体の1つであるCXCR (CXC chemokine receptor) 2 が¹²⁾, さらに活性型ミクロ グリアにCCR(CC chemokine receptor) 3あるいは CCR 5 が発現している™。このように Aβ によるケモカ インの誘導そしてケモカインによる Aβ の沈着という悪 循環による老人斑の形成と、さらに周囲のケモカイン受 容体を発現する反応性ミクログリアとそのリガンドをも つ神経細胞あるいはアストロサイトとの細胞間の相互影 響による神経細胞の変性が AD の病態形成に関与して いる可能性が高いとされている10)131。

Cognition and Dementia vol.8 no.4 (297)41



サイトカイン,ケモカイン

前述したとおり AD 脳においてはさまざまな炎症性の所見が見出されているため、脳脊髄液(cerebrospinal fluid; CSF)や血漿の炎症性蛋白は AD のバイオマーカーになりうるかもしれないと期待されてきた。

AD では IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, interferon-γ, transforming growth factor-β といったサイ トカインや補体 Clq などによる明らかな炎症性の関連 があるにもかかわらず、AD 群とコントロール群の血清 や CSF のこれらのサイトカイン濃度に差があるという 報告はされておらず、確立した結果は得られていな い14)-19)。研究間で矛盾した結果が出るのはサイトカイン の不安定性によるものと考えられる。サイトカインの半 減期は短く,それらが放出された場所では高値であるが, 血液や CSF で希釈された後の濃度は劇的に低下し、そ れらの検出はキャリア蛋白によって妨げられることが示 唆されている。こうしたことにより、しばしばサイトカ イン濃度が検出水準以下という結果を導いてしまう。被 験者の遺伝的背景もこうした結果の不一致に影響を与え る要因である。急性期炎症蛋白やサイトカインの多型性 アレルは AD へ進行するリスクだけでなく、脳や CSF, 血液におけるそれらの濃度に影響を与える。そのような 遺伝子型と表現型の相関は IL-1β, ACT, IL-6で報告さ れている²⁰。また全身の炎症性疾患の併存が AD の, 少 なくとも末梢におけるサイトカイン濃度を変化させてし まっているという指摘もある。さらに AD の進行に伴っ て血清中のサイトカイン濃度が徐々に減少していくこと が観察されている20ため、認知症の重症度の違いも結果 を混乱させている1つの要因となりうる。これらの要因 が AD におけるサイトカインの発現に関する調査が矛 盾した結果となる理由であろう。こうしたことから、高 感度のアッセイを用いて,炎症性物質の濃度に変化を及 ぼすような合併症や遺伝的背景など、結果に影響を与え るさまざまな因子を慎重に除外した大規模な患者グルー プを用いた調査をしないかぎり、現時点では血漿や CSF におけるサイトカインやケモカインを単独で AD の診 断的マーカーとして使用することは困難である20。

近年サイトカインやケモカインを含む血漿のシグナル 蛋白の発現パターンが AD の診断や軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment; MCI)から AD への移行を 早期に予測できる可能性があることが報告された四回。 彼らは40例の軽度から中等度の AD 患者と40人の対照 群を対象に血漿中の120のサイトカイン, ケモカイン, 成 長因子および関連するシグナル蛋白を proteomic multiple method にて測定した。その結果, AD 患者の血漿 で18の蛋白の濃度が特徴的に変化していたことが見出さ れた(AD signature proteins, 表1)。そしてこれが AD に特徴的なものかどうかを確認するために ADと他の 認知症,非認知症対照群のブラインドサンプルセットを 用いて同様の検査を施行したところ、この18の蛋白は AD 患者を他の認知症患者や対照群から90%の精度で区 別することができ型, さらにこの蛋白は他の神経疾患や 関節リウマチの患者とも AD を区別することができた。 これらの結果から、この血中の蛋白の発現パターンが AD に特異的であると示唆された。彼らはこれが MCI と診断された患者が後に AD に進行するかどうか同定 するのに役立つかもしれないと考え,47人の MCI の患

表 1 アルツハイマー病の臨床診断を予測する18のシグナル 蛋白

ANG-2	EGF	IL-3
CCL5/RANTES	G-CSF	IL-11
CCL7/MCP-3	GDNF	M-CSF
CCL15/MIP-18	ICAM-1	PDGF-BB
CCL18/PARC	IGFBP-6	TNF-α
CXCL8/IL-8	IL-1α	TRAIL-R4

ANG-2: angiopoietin-2, CCL: CC chemokine ligand, RANTES: regulated on activation, normal T cell expressed and secreted, MCP-3: macrophage chemoattractant protein 3, MIP-1 δ : macrophage inflammatory protein 1 δ , PARC: pulmonary and activation-regulated chemokine, CXCL: CXC chemokine ligand, IL: interleukin, EGF: epidermal growth factor, G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor, GDNF: glial cell line-derived neurotrophic factor, ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1, IGFBP-6: insulin like growth factor-binding protein 6, M-CSF: macrophage colony-stimulating factor, PDGF-BB: platelet-derived growth factor BB, TNF-a: tumor necrosis factor-a, TRAIL-R 4: TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor 4

(文献22)23)より抜粋)

42(298) Cognition and Dementia vol.8 no.4

者に採血を行い、臨床的に経過を追った $^{(5)20}$ 。 MCI の診断から $2 \sim 6$ 年後に22人が AD に進行したが、そのうち20人はこの AD signature proteins によって進行予測されていた。さらに他の認知症になった 8 人の患者は AD に変化すると予測された群からは外れていた。 興味深いことに残りの17人のうち 7 人は今後 AD に移行すると予想されている。

サイトカイン、ケモカイン、成長因子といったシグナル蛋白は互いにネットワークを形成しているが、ADではその関連性に変化がみられずのという。AD signature proteinsの18の蛋白においてもそのネットワークの変化がみられる(図1)。たとえば非認知症対照群では granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF)は他の17の蛋白のうち7つの蛋白と相関があるが、これらの関係は AD 患者ではほとんどみられない(その代わりに AD 患者では IL-3で弱い相関がみられる)。概してこの18の蛋白間においては健常者よりも AD 患者群でより互いにポジティブ

なレギュレーションの関係にあるようである。非認知症 対照群でみられるネットワークの相関関係を、ベースラ インないし恒常性が保たれているネットワークとするな ら、AD 患者群のネットワークはベースラインから外れ た、あるいはバランスの悪いネットワークと考えること ができる²³。



炎症性マーカー

疫学的研究では非ステロイド性の抗炎症薬を使用している患者において AD の発症が減っていることが報告され^{29/30)}, 間接的に AD の発症において炎症の重要性が示唆されている。約20年前から報告されているが, AD の炎症性マーカーとして最も有力と考えられているのがACT である。初期の研究の結果では, AD とコントロール群とを比較して血清³¹⁾, CSF³²⁾の ACT の上昇を示す報告と両者には差がない¹⁰という報告があり,結果は一

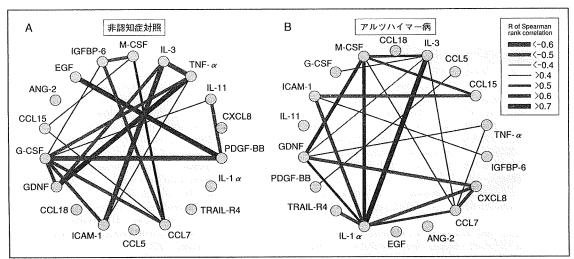


図1 非認知症対照とアルツハイマー病の血漿における AD signature proteins の相関ネットワーク
M-CSF: macrophage colony-stimulating factor, IL: interleukin, TNF-a: tumor necrosis factor-a, CXCL: CXC chemokine ligand, PDGF-BB: platelet-derived growth factor BB, TRAIL-R4: TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor 4, CCL: CC chemokine ligand, ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1, GDNF: glial cell line-derived neurotrophic factor, G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor, ANG-2: angiopoietin-2, EGF: epidermal growth factor, IGFBP-6: insulin like growth factor-binding protein 6 (文献22)より引用)

Cognition and Dementia vol.8 no.4 (299) 43

致していなかった。しかし、大規模調査³³では MMSE (Mini-Mental State Examination) スコアによる認知症の 重症度に反比例して血清の ACT レベルが AD において 上昇していることが観察され、この結果は後の追試によ り血清、CSF においても再確認されている³⁰。



おわりに

わが国の65歳以上の人口は全人口の20%を超え,さらに年々増えている状況であり,高齢化社会において認知症の早期発見は大きな意味をもつ。ADの病態形成と免疫系の関わりについては、単独の免疫系物質の研究から相互の複雑なネットワークへと研究が進んでいるが,こうした解明が進み、有用なバイオマーカーが見出されることにより,これがADの早期診断、進行の予測,そして治療への手掛かりとなることが強く望まれる。

猫 文

- Griffin WS, Stanley LC, Ling C, et al: Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A 86: 7611-7615, 1989
- Mrak RE, Griffin WS: Potential inflammatory biomarkers in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 8: 369-375.
- 3)中島泉,高橋利忠,吉開泰信:シンプル免疫学(改訂第3版).東京,南江堂,3-4,2006
- 4)中島泉,高橋利忠,吉開泰信:シンプル免疫学(改訂第3版).東京,南江堂,77-78,2006
- 5) 馬場 元,岩本典彦,新井平伊:アルツハイマー病の精神神経免疫学的所見(アルツハイマー病の生化学・分子生物学 第10回). 老年精医誌 10:223-239,1999
- 6)南 雅文,佐藤公道:脳とくすり-脳とケモカイン.脳 216:449-453,2003
- Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al: Inflammation and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 21: 383-421, 2000
- 8) Bamberger ME, Landreth GE: Inflammation, apoptosis, and Alzheimer's disease. Neuroscientist 8: 276-283,
- Benveniste EN, Nguyen VT, O'Keefe GM: Immunological aspects of microglia; Relevance to Alzheimer's disease. Neurochem Int 39: 381-391, 2001
- 10) 倉津純一:脳疾患とケモカイン(臨床-疾患との関わり

- 3). 茆原順- 編著, ケモカインと疾患-その基礎と臨床、大阪, 医薬ジャーナル社, 129, 2000
- 11) Fiala M, Zhang L, Gan X, et al: Amyloid-beta induces chemokine secretion and monocyte migration across a human blood; Brain barrier model. Mol Med 4: 480-489. 1998
- Xia M, Qin S, McNamara M, et al: Interleukin-8 receptor B immunoreactivity in brain and neuritic plaques of Alzheimer's disease. Am J Pathol 150: 1267-1274, 1997
- 13) Xia MQ, Qin SX, Wu LJ, et al: Immunohistochemical study of the beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 and their ligands in normal and Alzheimer's disease brains. Am J Pathol 153: 31-37, 1998
- 14) Lanzrein AS, Johnston CM, Perry VH, et al: Longitudinal study of inflammatory factors in serum, cerebrospinal fluid, and brain tissue in Alzheimer disease; Interleukin-1 beta, interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist, tumor necrosis factor-alpha, the soluble tumor necrosis factor receptors I and II, and alpha 1-antichymotrypsin. Alzheimer Dis Assoc Disord 12: 215-227, 1998.
- 15) Engelborghs S, De Brabander M, De Cree J, et al: Unchanged levels of interleukins, neopterin, interferongamma and tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type. Neurochem Int 34: 523-530, 1999
- 16) Thome J, Munch G, Muller R, et al: Advanced glycation endproducts-associated parameters in the peripheral blood of patients with Alzheimer's disease. Life Sci 59: 679-685. 1996
- 17) Tarkowski E, Wallin A, Regland B, et al: Local and systemic GM-CSF increase in Alzheimer's disease and vascular dementia. Acta Neurol Scand 103: 166-174, 2001
- Tarkowski E, Liljeroth AM, Minthon L, et al: Cerebral pattern of pro- and anti-inflammatory cytokines in dementias. Brain Res Bull 61: 255-260, 2003
- 19) Shibata N, Ohnuma T, Takahashi T, et al: Effect of IL-6 polymorphism on risk of Alzheimer disease; Genotype-phenotype association study in Japanese cases. Am J Med Genet 114: 436-439, 2002
- Licastro F, Chiappelli M: Brain immune responses cognitive decline and dementia; Relationship with phenotype expression and genetic background. Mech Ageing Dev 124: 539-548, 2003
- 21) Sala G, Galimberti G, Canevari C, et al: Peripheral cytokine release in Alzheimer patients; Correlation with disease severity. Neurobiol Aging 24: 909-914, 2003
- 22) Flirski M, Sobow T: Biochemical markers and risk factors of Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res 2: 47-

44(300) Cognition and Dementia vol.8 no.4

特集 • アルツハイマー病の生化学バイオマーカー

- 64, 2005
- 23) Britschgi M, Wyss-Coray T: Blood protein signature for the early diagnosis of Alzheimer disease. Arch Neurol 66: 161-165, 2009
- 24) Ray S, Britschgi M, Herbert C, et al : Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. Nat Med 13: 1359-1362, 2007
- 25) 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
- 26) Assini A, Cammarata S, Vitali A, et al: Plasma levels of amyloid beta-protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment. Neurology 63: 828-831, 2004
- 27) Wyss-Coray T: Inflammation in Alzheimer disease; Driving force, bystander or beneficial response? Nat Med 12: 1005-1015, 2006
- 28) Britschgi M, Wyss-Coray T: Systemic and acquired immune responses in Alzheimer's disease. Int Rev Neurobiol 82: 205-233, 2007
- 29) in t'Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alz-

- heimer's disease. N Engl J Med 345: 1515-1521, 2001
- 30) Etminan M, Gill S, Samii A: Effect of non-steroidal antiinflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease; Systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ 327: 128, 2003
- 31) Lieberman J, Schleissner L, Tachiki KH, et al: Serum alpha 1-antichymotrypsin level as a marker for Alzheimer-type dementia. Neurobiol Aging 16: 747-753, 1995
- 32) Harigaya Y, Shoji M, Nakamura T, et al: Alpha 1-antichymotrypsin level in cerebrospinal fluid is closely associated with late onset Alzheimer's disease. Intern Med 34: 481-484, 1995
- 33) Licastro F, Pedrini S, Caputo L, et al: Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and alpha-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease; Peripheral inflammation or signals from the brain? J Neuroimmunol 103: 97-102, 2000
- 34) DeKosky ST, Ikonomovic MD, Wang X, et al: Plasma and cerebrospinal fluid alpha 1-antichymotrypsin levels in Alzheimer's disease; Correlation with cognitive impairment. Ann Neurol 53: 81-90, 2003

Cognition and Dementia vol.8 no.4 (301) 45



Risk factors for delusion of theft in patients with Alzheimer's disease showing mild Dementia in Japan

N. Murayama^{ab*}, E. Iseki^a, T. Endo^c, K. Nagashima^c, R. Yamamoto^{ad}, Y. Ichimiya^{ad}, H. Arai^d and K. Sato^a

^aPET/CT Dementia Research Center, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, Juntendo University School of Medicine, 3-3-20 Shinsuna, Koto-ku, Tokyo 136-0075, Japan; ^bDoctor Course of Psychology, Graduate School of Literature and Social Sciences, Nihon University, Tokyo, Japan; ^cDepartment of Psychology, College of Humanities and Sciences, Nihon University, Tokyo, Japan; ^dDepartment of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

(Received 3 August 2008; final version received 10 November 2008)

The mechanism underlying delusion in Alzheimer's disease patients has not been fully clarified; however, the occurrence of delusion is a critical issue for dementia patients and their caregivers. In Japan, delusion of theft is the most frequent delusion in AD patients. We examined the risk factors for delusion of theft in AD patients showing mild dementia. Fifty-six AD patients were administered HDS-R, MMSE and COGNISTAT, including the 'speech sample', to assess their neuropsychological and social cognitive functions. The age, years of education, presence of cohabiting family members and premorbid personality traits were obtained from family members. About 25.0% of AD patients showed delusion of theft (D-group), and 75% did not (non-D-group). About 33.3% of female patients and 5.9% of male patients were included in the D-group (p < 0.05). About 13.6% of patients who were cohabiting with family members and 66.7% of patients who were living alone were included in the D-group (p < 0.05). About 35.1% of patients who had a neurotic personality and 5.3% of patients who did not were included in the D-group (p < 0.05). There were no significant differences in scores on HDS-R, MMSE and COGNISTAT sub-scales, except for 'speech sample', between the two groups. In the 'speech sample', 38.7% of patients who understood a relationship between two boys and 12.0% of patients who did not were included in the D-group (p < 0.05). These results indicated that delusion of theft in AD patients was related to female gender, absence of cohabiting family members, neurotic personality and retained social cognitive function.

Keywords: Alzheimer's disease; psychological and behavioural symptoms; psychological and social aspects; delusion

Introduction

In Japan, there are 26 million elderly people who are 65 years of age or older, accounting for 20% of the approximately 130 million population in 2005. One out of the 13 elderly people of age 65 years or older, and one out of the four elderly people of age 85 years of or older have dementia. The presence of dementia patients is an important social issue not only in Japan, but also throughout the world.

Especially, the occurrence of behavioural and psychological symptoms in dementia (BPSD) is a critical issue for dementia patients and their caregivers because it frequently leads to a reduction in quality of life (Deimling & Bass, 1986), early institutionalization (Colerick & George, 1986), and progression of cognitive dysfunction (Haupt, Romero, & Kurz, 1996; Jeste, Wragg, Salmon, Harris, & Thal, 1992; Ropacki & Jeste, 2005). Delusion is the most frequent BPSD in Alzheimer's disease (AD) patients, and its prevalence has been reported to be about 36%, ranging from 9.3 to 63% (Ropacki & Jeste, 2005). The mechanism underlying delusion in AD patients, however, has not been fully clarified (Lee et al., 2007; Mizrahi, Starkstein, Jorge, & Robinson, 2006). Some studies reported that delusion in AD patients was related to

female gender (Bassiony & Lyketsos, 2003; Ikeda et al., 2003; Ozawa, 1997; Rao & Lyketsos, 1998), whereas other studies reported that males were more likely to have delusions than females (Burns, Jacoby, & Levy, 1990), or there was no significant difference in terms of gender (Migliorelli et al., 1995). The relations between delusion and age (Migliorelli et al., 1995; Ozawa, 1997), educational level (Jeste et al., 1992) and severity of dementia (Swearer, Drachman, O'Donnell, & Mitchell, 1988; Teri, Larson, & Reifler, 1988) have also been controversial in previous studies (Ballard & Oyebode, 1995; Bassiony & Lyketsos, 2003; Cummings & Victoroff, 1990; Kazui et al., 2006; Ropacki & Jeste, 2005).

As for cognitive function, some studies reported that there was a significant correlation between delusion and scores on generalized cognitive psychological tests such as the Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; Haupt et al., 1996; Jeste et al., 1992; Takechi, Yamada, Sugihara, & Kita, 2006), whereas other studies reported that there was no significant correlation (Burns et al., 1990; Ikeda et al., 2003; Migliorelli et al., 1995). Only a few studies have examined the relation between delusion and particular neuropsychological cognitive functions.

*Corresponding author. Email: murayama@juntendo.gmc.ac.jp

ISSN 1360-7863 print/ISSN 1364-6915 online © 2009 Taylor & Francis DOI: 10.1080/13607860902774402 http://www.informaworld.com Jeste et al. (1992) reported that there were significant differences between AD patients with and without delusion in scores on the MMSE, blessed information memory concentration test and dementia rating scale, and that there were no significant differences in scores on the Boston naming test, number information test, verbal fluency test, block design subtest in WISC-R, clock drawing test, modified Wisconsin card sorting test and similarities sub-scales in WAIS-R. In Migliorelli's study (Migliorelli et al., 1995), there were no significant differences between AD patients with and without delusion in scores on various psychological tests, including the Boston naming test, Raven's progressive matrices test and several tests for executive function, in addition to the MMSE. It is, however, a critical point that severity of dementia among patients was not controlled in these studies, so it is not clear which delusion or severity of dementia is related to these findings. A previous study using patients with similar MMSE scores reported that there were no significant differences between delusion and cognitive functions in psychological tests estimating some verbal functions, non-verbal functions or executive functions (Burns et al., 1990). In addition, cognitive functions include not only neuropsychological cognitive functions such as memory, orientation, construction, language and executive functions, but also social cognitive functions. It is also important to examine the relation between delusion and social cognitive functions because delusion is frequently caused by interpersonal relations.

One reason why the mechanism underlying delusion in AD patients has not been clarified may be the fact that previous studies have examined delusion without distinguishing between different delusions such as delusion of theft, delusion of infidelity or jealousy, somatic delusions and delusions of grandeur. These delusions represent different notions; for example, in delusion of theft the patient believes 'People are stealing my things', in somatic delusions the patient feels 'There are subcutaneous worms in my arm', and in delusions of grandeur the patient believes 'I am the greatest man'. These delusions may also have different mechanisms, so it is necessary to study the mechanism of each delusion in dementia patients separately.

In Japan, delusion of theft is the most frequent delusion in AD patients (Ikeda et al., 2003; Ozawa, 1997), although there have been few studies concerning this delusion. Ikeda (2004) reported that there were no significant differences in sub-scale scores on the Alzheimer's disease Assessment Scale (ADAS) between AD patients with and without delusion of theft. Takechi et al. (2006) reported that there were no significant differences in scores on the word fluency test, category cued memory test and clock drawing test between AD patients with and without delusion of theft, although there was a significant difference in their MMSE scores. Other studies also reported that there was no significant correlation between delusion

of theft and cognitive functions (Kazui et al., 2006; Terada et al., 2005).

Another reason why the mechanism underlying delusion in AD patients has not been clarified may be the fact that previous studies have underestimated the importance of psychosocial factors other than cognitive functions. The presence of cohabiting family members or premorbid personality traits may be general psychosocial risk factors for delusion, especially delusion of theft.

In the present study, we examined the risk factors for delusion of theft in AD patients showing mild dementia, focusing on social cognitive functions, cohabiting family members and premorbid personality traits, which have so far been rarely examined, in addition to gender, age, years of education and neuro-psychological cognitive functions.

Methods

Alzheimer's disease patients were recruited from a special dementia outpatient department at a general hospital in Tokyo, from May 2004 to April 2006. Fifty-six AD patients met the NINCDS-ADRDA criteria for the clinical diagnosis of probable AD (McKhann et al., 1984), had no previous history of psychiatric disorders, and had a score of one in the Clinical Dementia Rating (CDR) (Hughes, Berg, Danziger, Coben, & Martin, 1982), corresponding to mild dementia. These patients and/or their families gave informed consent.

Delusion of theft was defined as a 'People are stealing things' delusion based on the Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD) (Reisberg et al., 1987). About 14 of the 56 AD patients (25.0%) showed delusion of theft (D-group), and the remaining 42 patients (75.0%) did not (non-D-group).

All 56 AD patients were administered the revised version of Hasegawa's dementia scale (HDS-R) (Kato et al., 1991), MMSE and the Japanese version of the Neurobehavioural Cognitive Status Examination (COGNISTAT) (Matsuda & Nakatani, 2004). The HDS-R and MMSE are the most popular screening measures for evaluation of neuropsychological cognitive functions in Japan and worldwide, respectively. The COGNISTAT consists of 11 sub-scales: 'orientation', 'attention', 'speech sample', 'comprehension', 'repetition', 'naming', 'constructional 'memory', 'calculation', 'similarities' and 'judgement'. Scores on these sub-scales are calculated based on a Z score, except for the 'speech sample'. The 'speech sample' requires patients to tell the story of a cartoon. The cartoon is usually explained as 'A fishing boy has fallen asleep. He does not realize that a fish is pulling his fishing line. Another boy riding a bicycle on a bridge is trying to wake him up.' In the present study, the responses to this task were classified into 1 or 0 based on whether the patients understood the relationship between the two boys or not. This task was used

as an indicator of social cognitive functions. Other tasks that have been used to evaluate social cognitive functions (Gregory et al., 2002; Maylor, Moulson, Muncer, & Taylor, 2002) were difficult to apply to AD patients showing mild dementia.

The age, years of education and presence of cohabiting family members were obtained from the patients and/or their family members. In addition, the family members were questioned about any premorbid personality traits of the patients and were required to answer with 'yes' or 'no' about responses of the patients to past events.

In statistical analyses, the quantitative data (age, years of education and scores on the MMSE, HDS-R and COGNISTAT excluding the 'speech sample') were analysed by the t-test, and the qualitative data (gender, presence of cohabiting family members, premorbid personality traits and 'speech sample') were analysed by Fisher's exact probability test and logistic regression analysis. In all tests, the null hypothesis was rejected at a significance level of p < 0.05.

Results

The data on the mean age, years of education and MMSE and HDS-R scores in the AD patients are shown in Table 1. There were no significant differences in these factors between the D-group and non-D-group by *t*-tests. No significant differences in MMSE and HDS-R scores between the two groups indicated that the severity of dementia was controlled as well as the same score on the CDR was found in the AD patients.

The data on gender, presence of cohabiting family members, premorbid personality traits and 'speech sample' are shown in Table 2. For gender, the female AD patients more frequently showed delusion of theft than the male AD patients (p < 0.05).

As for the presence of cohabiting family members, more AD patients were living alone in the D-group than in the non-D-group (p < 0.05). More AD patients were not cohabiting with their spouses or both their spouses and children in the D-group than in the non-D-group (p < 0.05), although there was no significant difference in cohabitation with their children. As for the

Table 1. Age, years of education, MMSE and HDS-R scores of the AD patients.

	Mean (SD)		•
	D-group $(n=14)$	Non-D-group $(n = 42)$	p-score
Age (years old)	77.2 (6.1)	78.6 (4.9)	0.434
Years of education (years)	11.4 (2.6)	10.1 (2.3)	0.307
MMSE	20.6 (3.0)	19.8 (2.2)	0.531
HDS-R	17.7 (2.8)	18.2 (2.7)	0.359

Note: D-group: patients showing delusion theft; non-D-group: patients not showing delusion of theft. MMSE: Mini Mental State Examination; HDS-R: Hasegawa's dementia scale-Revised. Statistical analysis was conducted using the *t*-test.

Table 2. Qualitative data on the AD patients.

		D-group $(n=14)$	Non-D-group $(n=42)$	Total (n = 56)
Gender	Female	13 (33.3)	26 (66.7)	39 (100.0)*
	Male	1 (5.9)	16 (94.1)	17 (100.0)
Presence of cohabiting family membe	rs gaga ji			
Any family member	Presence	6 (13.6)	38 (86.4)	44 (100.0)*
	Absence	8 (66.7)	4 (33.3)	12 (100.0)
Only spouse	Presence	2 (11.1)	16 (88.9)	18 (100.0)*
The state of the s	Absence	10 (40.0)	15 (60.0)	25 (100.0)
Only children	Presence	4 (26.7)	11 (73.3)	15 (100.0)
en de la companya de	Absence	10 (33.3)	20 (66.7)	30 (100.0)
Both spouse and children	Presence	0 (0.0)	11 (100.0)	11 (100.0)*
	Absence	14 (31.1)	31 (68.9)	45 (100.0)
Premorbid personality traits				
Neurotic personality	Presence	13 (35.1)	24 (64.9)	37 (100.0)*
· ·	Absence	1 (5.3)	18 (94.7)	19 (100.0)
Extravert personality	Presence	10 (30.3)	23 (69.7)	33 (100.0)
	Absence	4 (17.4)	19 (82.6)	23 (100.0)
'Speech sample' of COGNISTAT	Understand	12 (38.7)	19 (61.3)	31 (100.0)*
the relation between two boys	Not understand	3 (12.0)	22 (88.0)	25 (100.0)

Note: D-group: patients showing delusion theft; non-D-group: patients not showing delusion of theft. Numerals in parentheses represent percentages. Statistical analysis was conducted using the Fisher's exact probability test; *p < 0.05.

Table 3. Sub-item scores on COGNISTAT.

	Mean (SD)	
	D-group $(n = 14)$	Non-D-group $(n=42)$
Orientation	5.5 (3.5)	6.2 (3.2)
Attention	9.1 (2.6)	8.9 (2.8)
Comprehension	8.5 (1.6)	7.3 (2.5)
Repetation	9.9 (1.3)	9.8 (1.6)
Naming	8.5 (1.5)	7.7 (2.4)
Construction	7.0 (1.8)	7.7 (1.8)
Memory	5.9 (1.3)	6.0 (1.6)
Calculation	9.6 (1.6)	8.3 (2.5)
Similarities	8.9 (1.1)	8.7 (1.0)
Judgement	9.8 (1.3)	9.6 (1.5)

Note: D-group: patients showing delusion theft; non-D-group: patients not showing delusion of theft. Statistical analysis was conducted using the *t*-test.

cohabiting children, all AD patients lived with the son or daughter, and two of the four in the D-group and eight of the 11 in the non-D-group lived with the son and his wife or the daughter and her husband, although there were no significant differences.

As for premorbid personality traits, the AD patients who had a neurotic personality before AD developed more frequently showed delusion of theft than the AD patients who did not (p < 0.05). On the other hand, there was no significant difference between the AD patients who had an extrovert personality before AD developed and the AD patients who did not.

On COGNISTAT, both the D-group and non-D-group achieved low scores on 'orientation', 'constructional ability' and 'memory'. There were no significant differences on all sub-scales except for the 'speech sample' between the two groups (Table 3). For 'speech sample', the AD patients who understood the relationship between the two boys in the cartoon more frequently showed delusion of theft than the AD patients who did not (p < 0.05) (Table 2). The AD patients who did not understand the relationship between the two boys explained the cartoon as 'this is a boy, a fish and a bridge.'

Logistic regression analysis was used to identify significant predictors for delusion of theft (the independent variables were gender, presence of cohabiting spouse and/or children, neurotic and extrovert personalities, and 'speech sample'). As a result, this analysis was significant (p < 0.01), but only a neurotic personality tended to be related to delusion of theft (Odds ratio (OR)=9.922, 95%-confidence interval (CI)=0.720-136.826, p < 0.10), while the other variables showed no significant relations.

Discussion

The risk factors for delusion in AD patients have not been fully clarified, although delusion is the most frequent symptom. In the present study, delusion was restricted to delusion of theft, because the variety of delusions may be one reason that risk factors for delusion have been uncertain in previous studies. Also, delusion of theft is the most frequent delusion in AD patients in Japan. Further, severity of dementia was controlled to mild dementia (CDR = 1) in all our AD patients, because the risk factors for delusion may be different according to the severity of dementia. The age and years of education between the D-group and non-D-group were also controlled.

In the present study, 25% of the AD patients showed delusion of theft, essentially in agreement with the previous results (Ozawa, 1997; Ropacki & Jeste, 2005). The female AD patients showed significantly more frequent delusion of theft than the male AD patients. This result confirms the results of previous studies, especially Japanese studies (Bassiony & Lyketsos, 2003; Ikeda et al., 2003; Ozawa, 1997; Rao & Lyketsos, 1998). The higher prevalence of delusion of theft in the female AD patients may be related to the fact that housework has been traditionally done by a wife in Japan, so housewives have more opportunities to deal with the household items like purses, clothes and tableware, and housewives with AD cannot find lost household items and can easily develop delusion of theft. Further studies are needed to clarify this relationship.

In the presence of cohabiting family members, the AD patients who were living alone showed significantly more frequent delusion of theft than the AD patients who were cohabiting with their families. The AD patients who were not cohabiting with their spouses or both their spouses and children showed significantly more frequent delusion of theft than the AD patients who were. In contrast, there was no significant correlation between cohabitation with children and prevalence of delusion of theft. The lower prevalence of delusion of theft in the AD patients who were cohabiting with their families may be explained by their families' support to find lost things and/or their families' management of important things such as bankbooks. The higher prevalence of delusion of theft in the AD patients without a spouse who were cohabiting with their children may be explained by the fact that AD patients often live alone because their children usually go out in the daytime.

As for the premorbid personality traits, the AD patients with a neurotic personality showed significantly more frequent delusion of theft than the AD patients without a neurotic personality. The AD patients with a neurotic personality may more frequently put away things where they cannot be easily found, and/or, may more seriously worry about the place where important things are kept. Further studies about other personality traits including agreeableness, conscientiousness and openness to experience in the Big Five Personality Factors (Goldberg, 1990) are needed to clarify the correlation between premorbid personality traits and delusion of theft.

There were no significant differences in MMSE and HDS-R scores on generalized cognitive psychological

tests between the two groups because severity of dementia was controlled to mild dementia by the CDR. In addition, there were no significant differences in neuropsychological cognitive sub-scales of COGNISTAT scores between the two groups. These results confirm the results of previous studies concerning the relations between delusion and neuropsychological cognitive functions (Burns et al., 1990; Ikeda, 2004; Migliorelli et al., 1995; Takechi et al., 2006).

Social cognitive functions construct representations of relationships between oneself and others, and cannot be generally assessed by neuropsychological cognitive tests (Adolphs, 2001). Some recent functional imaging studies have indicated the relations between social cognitive functions and the amygdala, medial prefrontal gyrus or superior temporal gyrus (Birbaumer et al., 1998; Gallagher et al., 2000; Grossman et al., 2000). Delusion, especially delusion of theft, is a psychiatric symptom with special reference to interpersonal relations, and may be related to social cognitive functions. The cognitive functions examined by the COGNISTAT include social cognitive functions beside neuropsychological cognitive functions such as memory, construction, calculation and language. In the present study, the AD patients with delusion of theft more frequently understood the interpersonal relation in the 'speech sample' of COGNISTAT than the AD patients without delusion of theft. This result suggests that mild AD patients without delusion of theft are more likely to have disturbance of social cognitive functions than mild AD patients with delusion of theft.

Most of the AD patients are likely to have some disturbance of social cognitive functions, although they often remain intact in AD patients with very mild dementia (Gregory et al., 2002). When AD patients cannot find lost things, those with relatively retained social cognitive functions may put the blame on others for lost things compared with the AD patients with disturbed social cognitive functions. The 'Speech sample' task used in the present study may not be an adequate indicator of social cognitive functions. However, other tasks used in previous studies for evaluation of social cognitive functions in nondemented elderly people (Maylor et al., 2002) and AD patients showing very mild dementia (the mean MMSE scores of 27.1) (Gregory et al., 2002) are difficult to apply to AD patients showing mild dementia. Further studies are needed to clarify the relation between social cognitive functions and delusion of theft using more appropriate tasks for AD patients.

There are some limitations in the present study. First, we should examine in detail the psychosocial factors such as the role of cohabiting family members in the care of AD patients, and the mechanism by which premorbid personality traits lead to delusion of theft. Second, the sample size was too small to do logistic regression analysis of psychosocial factors

for generalization. Therefore, we could not discuss the inter-relationship among these factors. Third, cross-cultural studies about the relation between delusion of theft and psychosocial factors are needed in the future as the present study was performed using only Japanese AD patients.

Finally, the present study suggests the possibility of preventing and/or treating delusion of theft by psychosocial approaches. For example, it might be recommended that AD patients live with their family or enter an institution to treat delusion of theft for AD patients living alone. We often find that AD patients with delusion of theft do not show this delusion without medication after they enter a hospital. Further, psychosocial approaches considering premorbid personality traits of AD patients or maintaining their social cognitive functions are needed to prevent delusion of theft.

Acknowledgements

This study was supported by Grants-in-aid from the Research Support Foundation of Juntendo Institute of Mental Health.

References

- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. Current Opinion in Neurobiology, 11, 231–239.
- Ballard, C., & Oyebode, F. (1995). Psychotic symptoms in patients with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 10, 743-752.
- Bassiony, M.M., & Lyketsos, C.G. (2003). Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: Review of the brain decade. *Psychosomatics*, 44, 388-401.
- Birbaumer, N., Grodd, W., Diedrich, O., Klose, U., Erb, M., Lotze, M., et al. (1998). fMRI reveals amygdale activation to human faces in social phobics. *Neuroreport*, 9, 1223–1226.
- Burns, A., Jacoby, R., & Levy, R. (1990). Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. I: Disorders of thought content. *The British Journal of Psychiatry*, 157, 72-76.
- Colerick, E.J., & George, L.K. (1986). Predictors of institutionalization among caregivers of patients with Alzheimer's disease. Journal of the American Geriatrics Society, 34, 493-498.
- Cummings, J.L., & Victoroff, J.I. (1990). Noncognitive neuropsychiatric syndromes in Alzheimer's disease. Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology, 3, 140-158.
- Deimling, G.T., & Bass, D.M. (1986). Symptoms of mental impairment among elderly adults and their effects on family caregivers. *Journal of Gerontology*, 41, 778-784.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). 'Mini-Mental State': A practical method for grading the cognitive state for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Gallagher, H.L., Happe, F., Brunswick, N., Fletcher, P.C., Frith, U., & Frith, C.D. (2000). Reading the mind in cartoons and stories: An fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia*, 38, 11-21.

- Goldberg, L.R. (1990). An alternative 'description of personality': The Big-Five factor structure. *Journal of Personality and Social Psychology*, 59, 1216–1229.
- Gregory, C., Lough, S., Stone, V., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S., et al. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: Theoretical and practical implications. *Brain*, 125, 752-764.
- Grossman, E., Donnelly, M., Price, R., Pickens, D., Morgan, V., Neighbor, G., et al. (2000). Brain areas involved in perception of biological motion. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 711-720.
- Haupt, M., Romero, B., & Kurz, A. (1996). Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: Results from a two-year longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 11, 965-972.
- Hughes, C.P., Berg, L., Danziger, W.L., Coben, L.A., & Martin, R.L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, 140, 566-572.
- Ikeda, M. (2004). The relationship between delusions of theft and memory disturbance in Alzheimer's disease. *Higher Brain Function Research*, 24, 147-154, (in Japanese).
- Ikeda, M., Shigenobu, K., Fukuhara, R., Hokoishi, K., Nebu, A., Maki, N, et al. (2003). Delusions of Japanese patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 527-532.
- Jeste, D.V., Wragg, R.E., Salmon, D.P., Harris, M.J., & Thal, L.J. (1992). Cognitive deficits of patients with Alzheimer's disease with and without delusions. *The American Journal of Psychiatry*, 149, 184-189.
- Kato, S., Shimogaki, H., Onodera, A., Ueda, H., Oikawa, K., et al. (1991). Development of the revised version of Hasegawa's dementia scale (HDS-R). Japanese Journal of Geriatric Psychiatry, 2, 1339–1347, (in Japanese).
- Kazui, H., Hirono, N., Hashimoto, M., Nakano, Y., Matsumoto, K., et al. (2006). Symptoms underlying unawareness of memory impairment in patients with mild Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry* and Neurology, 19, 3-12.
- Lee, E., Meguro, K., Hashimoto, R., Meguro, M., Ishii, H., Yamaguchi, S., et al. (2007). Confabulations in episodic memory are associated with delusions in Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 20, 34-40.
- Matsuda, O., & Nakatani, M. (2004). The manuals for the Japanese version of the Neurobehavioral Cognitive Status Examination. Tokyo: World Planning (in Japanese).

- Maylor, E.A., Moulson, J.M., Muncer, A.M., & Taylor, L.A. (2002). Does performance on theory of mind tasks decline in old age? *British Journal of Psychology*, 93, 465-485.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease; Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34, 939-944.
- Migliorelli, R., Petracca, G., Teson, A., Sabe, L.,
 Leiguarda, R., & Starkstein, S.E. (1995).
 Neuropsychiatric and neuropsychological correlates of delusions in Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, 25, 505-513.
- Mizrahi, R., Starkstein, S.E., Jorge, R., & Robinson, R.G. (2006). Phenomenology and clinical correlates of delusions in Alzheimer disease. The American Journal of Psychiatry, 14, 573-581.
- Ozawa, I. (1997). The delusion of theft in elderly with dementia (1). Statistical data and psychopathology of the delusion. Seishin Shinkeigaku Zasshi, 99, 370-388, (in Japanese).
- Rao, V., & Lyketsos, C.G. (1998). Delusions in Alzheimer's disease: A review. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 10, 373-382.
- Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, S.P., Ferris, S.H., Franssen, E., & Georgotas, A. (1987). Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 48(Suppl), 9-15.
- Ropacki, S.A., & Jeste, D.V. (2005). Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: A review of 55 studies published from 1990 to 2003. The American Journal of Psychiatry, 162, 2022–2230.
- Swearer, J.M., Drachman, D.A., O'Donnell, B.F., & Mitchell, A.L. (1988). Troublesome and disruptive behaviors in dementia. Relationships to diagnosis and disease severity. *Journal of the American Geriatrics Society*, 36, 784-790.
- Takechi, H., Yamada, H., Sugihara, Y., & Kita, T. (2006). Behavioral and psychological symptoms, cognitive impairment and caregiver burden related to Alzheimer's disease patients treated in an outpatient memory clinic. Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 43, 207-216, (in Japanese).
- Terada, S., Ishizu, H., Fujisawa, Y., Yokota, O., Kugo, A., Nakashima, H., et al. (2005). Delusion of theft and phantom intruder delusion in demented elderly patients in Japan. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18, 142-148.
- Teri, L., Larson, E.B., & Reifler, B.V. (1988). Behavioral disturbance in dementia of the Alzheimer's type. *Journal of the American Geriatrics Society*, 36, 1-6.