

analyzed using χ^2 tests for sex and the Mann–Whitney *U*-test for age. Deviation from HWE was tested separately in cases and controls using χ^2 tests for goodness of fit. The allelic and genotypic distributions of *CHI3L1* polymorphisms between patients and controls were analyzed using χ^2 tests. The number of effective independent SNPs assayed was estimated by the spectral decomposition method of Nyholt using SNPSpD software (Nyholt, 2004). Pairwise linkage disequilibrium (LD) analyses, expressed by *D'* and *r*², were applied to detect the intermarker relationship in each group using Haploview 4.1 software (<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/contact.php>). Haplotype frequencies were estimated by the method of maximum likelihood using genotyping data through the use of the expectation–maximization algorithm. Rare haplotypes found in less than 3% of both patients and controls were excluded from the haplotypic association analysis. We performed 10,000 permutations for most significant tests to determine empirical significance. We used a 2- to 5-window fashion analysis.

The meta-analyses were performed using the case–control and TDT meta-analysis package (catmap) for the R-project program (Version 2.8.0, <http://www.r-project.org>), which implements fixed- and random-effect pooled estimates for case–control and the transmission disequilibrium method, allowing for the use of genetic association data across study types (Nicodemus, 2008). Cochran's χ^2 based *Q* statistical test was performed in order to assess possible heterogeneity among the individual studies and, thus, to ensure that each group of studies was suitable for meta-analysis. The catmap was configured so that the random-effect model described by DerSimonian and Laird was applied in the presence of heterogeneity of the genetic effects ($p \leq 0.32$), while the fixed-effect model described by Mantel–Haenszel was applied in the absence of heterogeneity ($p > 0.32$). The significance of the pooled ORs and the heterogeneity of the group of ORs were assessed using a χ^2 test. The significance level for statistical tests was set at two-tailed $p < 0.05$.

3. Results

3.1. Genetic association analysis

Our study size of 1463 cases and 1795 controls had sufficient power (>0.98) to detect an effect at an odds ratio of 1.29 or

larger, as described in the initial report, for each SNP (Zhao et al., 2007). The genotype and allele frequencies of five SNPs located in the *CHI3L1* gene and the flanking regions are summarized in Table 1. Significant differences in the genotype and allele frequency between patients and controls were observed in SNP4, which is located within the promoter region (genotype; $\chi^2 = 7.9$, $p = 0.019$, allele; $\chi^2 = 6.7$, $p = 0.009$). The significant association remained even after SNPSpD correction for multiple tests (the effective number of independent marker loci: 4.47; $p = 0.040$). The G-allele frequency at SNP4 was higher in patients (85.9%) than in controls (83.6%). There was no allelic or genotypic association with schizophrenia for the other four SNPs. Haplotype analysis showed several significant associations with schizophrenia (the most significant global $p < 0.001$, SNP3–SNP4–SNP5 and SNP3–SNP4–SNP5–rs2275351) (Table 2). This evidence for association remained positive after correction for multiple tests (10 independent global tests, the haplotypic association: $p = 0.0010$ after Bonferroni correction). The differences in detailed haplotype frequencies between cases and controls are provided in Supplementary Table 1. The LD relationships between markers are provided in Fig. 1. The LD pattern observed in our controls was nearly identical to that among our patients, the previously reported Chinese samples and JPT HapMap samples, but was different from those reported for the CEU and YRI HapMap samples. The moderate LD patterns observed between SNP5–rs2275351 were observed in both groups ($0.25 < r^2 \leq 0.50$).

3.2. Meta-analysis

We selected four studies using the Schizophrenia Research Forum and MEDLINE (Zhao et al., 2007; Yamada et al., 2008; Yang et al., 2008; Betcheva et al., 2009). The four studies and the present study (five case–control studies and two family-based studies) included 3005 patients, 3825 controls and 601 trios. The demography of the combined studies is shown in Table 3. No association between any SNP and schizophrenia was revealed in the overall population (Table 4). There was no heterogeneity among studies in SNP1 or SNP5 in the overall population. We found evidence of heterogeneity among studies of SNP3 ($p = 0.026$), SNP4 ($p = 0.00035$) and rs2275351 ($p = 0.048$). Heterogeneity in the meta-analysis refers to variation in study outcomes among studies. Thus, we analyzed two subdivided ethnic groups, Japanese populations

Table 1
Genotype and allele distributions for SNPs in the *CHI3L1* gene between patients with schizophrenia and controls.

Marker		SCZ			CON			Genotypic <i>p</i> -value (<i>df</i> = 2)	MAF		Allelic <i>p</i> -value (<i>df</i> = 1)	OR		
SNP IDs ^a	Position ^b	M/m ^c	Gene	M/M	M/m	m/m	M/M		M/m	m/m				
SNP1	201426329	T/C	5'	0.57	0.36	0.08	0.58	0.36	0.06	0.14	0.26	0.24	0.13	1.09
SNP3	201422621	C/T	5'	0.45	0.44	0.11	0.46	0.42	0.12	0.73	0.33	0.33	0.71	1.02
SNP4	201422505	G/C	5' UTR	0.74	0.23	0.02	0.70	0.28	0.03	0.019	0.14	0.16	0.009	0.83
SNP5	201419424	A/G	Exon 5	0.43	0.45	0.13	0.42	0.45	0.13	0.89	0.35	0.36	0.65	1.02
rs2275351	201416696	G/A	Intron 7	0.30	0.45	0.25	0.27	0.48	0.25	0.08	0.47	0.49	0.22	0.94

SCZ, patients with schizophrenia; CON, healthy controls; m, minor allele; M, major allele; MAF, minor allele frequency; OR, odds ratio. Significant *p* values are shown as bold face and underline.

^a The db SNP IDs equivalent to the SNP IDs designed by Zhao et al. (2007) are the following: SNP1 (rs2364574), SNP3 (rs10399805), SNP4 (rs4950928), SNP5 (rs880633).

^b db SNP build 129.

^c The first shown alleles are major allele. All the alleles are represented according to the minus strand DNA sequence to make them comparable with the previous published data.

Table 2
Haplotype analysis of *CHI3L1* gene between patients and controls.

db SNP IDs ^a	Haplotypic global <i>p</i> values			
	Window level			
	2	3	4	5
rs2364574 (SNP1)	0.25			
rs10399805 (SNP3)	0.037	0.018		
rs4950928 (SNP4)	0.0038	0.00010	0.0037	0.0040
rs880633 (SNP5)		0.0017	0.00010	
rs2275351	0.18			

Haplotypes with frequencies <3% in each group are excluded. Significant *p* values are shown as bold face and underline.

^a The db SNP IDs equivalent to the SNP IDs designed by Zhao et al. (2007) are shown in parentheses.

Table 3
Demography of the combined studies.

Authors	Ethnicities	Patients	Controls
<i>Case-control studies</i>			
Zhao et al. (2007)	Chinese	412	464
Yang et al. (2008)	Irish	375	812
Yamada et al. (2008)	Japanese	570	570
Betcheva et al. (2009)	Bulgarian	185	184
Ohi et al. (present study)	Japanese	1463	1795
<i>Family-based studies</i>			
Zhao et al. (2007)	Chinese	308 probands	
Yamada et al. (2008)	Chinese	293 probands	

(2033 patients and 2365 controls) and Chinese populations (412 patients, 464 controls and 601 trios), which were major groups across the five studies (Table 4). There was no heterogeneity among studies for these SNPs in Japanese and Chinese populations individually, except for SNP4 in Chinese populations ($p=0.012$). We detected a significant association between SNP4 and schizophrenia in Japanese populations [$p=0.003$, OR = 0.84 (0.75–0.94)], while we detected a significant association between SNP3 and schizophrenia in Chinese populations [$p=0.003$, OR = 0.85 (0.76–0.95)]. These results remained significant even after Bonferroni

Table 4
Meta-analysis of the genetic association studies for each SNP.

SNP ID	M/m	Overall			Japanese			Chinese		
		OR (95% CI)	<i>p</i> (χ)	<i>p</i> (<i>Q</i>)	OR (95% CI)	<i>p</i> (χ)	<i>p</i> (<i>Q</i>)	OR (95% CI)	<i>p</i> (χ)	<i>p</i> (<i>Q</i>)
SNP1 (C)	T/C	(4) ^a 1.07 (0.99–1.15)	0.11 ^b	0.74	(2) ^a 1.07 (0.97–1.18)	0.16 ^b	0.53	(2) ^a 1.05 (0.93–1.19)	0.41 ^b	0.37
SNP3 (T)	C/T	(6) 0.90 (0.80–1.01)	0.06	0.026	(2) 1.03 (0.94–1.12)	0.56 ^b	0.79	(3) 0.85 (0.76–0.95)	0.003^b	0.41
SNP4 (C)	G/C	(7) 1.03 (0.86–1.24)	0.72	0.00035	(2) 0.84 (0.75–0.94)	0.003^b	0.90	(3) 1.29 (0.93–1.79)	0.13	0.012
SNP5 (G)	A/G	(4) 1.01 (0.94–1.08)	0.75 ^b	0.80	(2) 1.00 (0.91–1.09)	0.98 ^b	0.40	(2) 1.03 (0.92–1.16)	0.58 ^b	0.80
rs2275351 (A)	G/A	(2) 0.84 (0.65–1.09)	0.19	0.048	(1)–	–	–	(0)–	–	–

p(χ): chi-square test used determines the significance of the overall OR. Multiple testing corrections were not performed. Significant *p* values are shown as bold face and underline.

p(*Q*): Cochran's *Q* test used to assess the heterogeneity. Random-effect model was applied in the presence of heterogeneity of the genetic effects ($p \leq 0.32$), while fixed-effect model was applied in the absence of heterogeneity ($p > 0.32$).

^a The number of studies included in each meta-analysis is indicated in parentheses.

^b This analysis was performed by fixed-effect model.

correction (independent tests of the four SNPs, SNP4; corrected $p=0.012$, SNP3; corrected $p=0.012$).

4. Discussion

In this study, we found that SNP4 in the *CHI3L1* gene was associated with schizophrenia in a large Japanese population. Second, we performed a meta-analysis of the overall combined populations of several studies. In the meta-analysis, significant heterogeneity among studies was observed in SNP3 and SNP4. Because of the significant heterogeneity, we stratified the studies by ethnicity. We found that schizophrenia was associated with distinct SNPs in the *CHI3L1* gene in the Japanese and the Chinese populations.

We revealed a significant association of the G-allele of SNP4, which is located in the promoter region of the *CHI3L1* gene, with schizophrenia in a Japanese cohort (patients 85.9% vs. controls 83.6%). Our meta-analysis indicated a stronger association between SNP4 and schizophrenia in Japanese populations. Despite similar allele frequencies between cases and controls in the two Japanese cohorts, Yamada et al. (2008) reported no association between SNP4 and schizophrenia (patients 85.9% vs. controls 83.7%). This discrepancy might be attributed to the type II error for their small sample size (570 vs. 570) compared with our large sample size (1463 vs. 1795). In the meta-analysis of the overall combined population (Caucasian, Chinese and Japanese subjects), we found no association between these SNPs in the *CHI3L1* gene and schizophrenia. This result can be explained by the fact that the LD patterns in the HapMap data are different among each of these populations. For SNPs with heterogeneity among studies, we separately analyzed their association with schizophrenia in Japanese and Chinese populations. The meta-analyses showed that schizophrenia was associated with different variants (SNP3 and SNP4) in each population. Although the LD patterns between Asian populations were similar, the risk allele differed between Japanese and Chinese populations. It is unclear whether the difference resulted from subtle differences in LD patterns or allelic heterogeneity. It seems that an SNP might exist in this region that is more strongly associated with schizophrenia. This possibility could be addressed by re-sequencing or genotyping dense SNP mapping in this region and evaluating the association with schizophrenia.

It has been suggested that YKL-40 might be a potential biomarker for a cellular survival factor in an adverse microen-

environment because increased YKL-40 expression is found upon genotoxic and microenvironmental stress (i.e., hypoxia and ionizing radiation). It has been considered that a number of environmental stresses, such as fetal hypoxia and infection, in addition to genetic contributions, might induce susceptibility to schizophrenia (Palomo et al., 2004; Mittal et al., 2008). Patients with schizophrenia have shown increased levels of IL-6, IL-1RA and sIL-2R and a decrease in IL-2 (Potvin et al., 2008). YKL-40 is stimulated by IL-6 (Johansen et al., 2006), a multifunctional cytokine with varied system functions that plays a role in inflammatory processes and induces cell differentiation (Tripathi et al., 2003). Cytokines play important roles in infection and inflammation and are crucial mediators of cross-talk between the brain and the immune system. Schizophrenia might be associated with an imbalance in inflammatory cytokines.

Elevated expression of the *CHI3L1* gene has been indicated in the hippocampus and prefrontal cortex in independent postmortem studies of patients who had schizophrenia (Chung et al., 2003; Arion et al., 2007). The G-allele at SNP4 has been associated with higher transcriptional activity according to a luciferase reporter assay and with higher *CHI3L1* mRNA levels in peripheral blood cells in patients with schizophrenia (Zhao et al., 2007). Interestingly, higher serum YKL-40 levels are involved in several inflammatory processes and tissue remodeling (Vind et al., 2003; Bergmann et al., 2005; Nordenbaek et al., 2005; Johansen, 2006; Kucur et al., 2007; Nojgaard et al., 2008). The G-allele at SNP4 occurred at a higher frequency in patients with asthma than in controls and was associated with higher serum YKL-40 levels (Ober et al., 2008). Our results suggest that the G-allele, which is enriched in patients with schizophrenia compared with controls, has a role in the etiology of schizophrenia. The risk *CHI3L1* genotype might be associated with serum YKL-40 levels in patients with schizophrenia. Further study of the possible association of *CHI3L1* genotype in patients with schizophrenia is required.

As schizophrenia is sensitive to environmental and psychological stresses (Leff, 1994; Howes et al., 2004), higher *CHI3L1* gene expression in patients with schizophrenia may be due to an excessive response to various stressors. SNP4, which is located within the promoter of the *CHI3L1* gene, might play a role in altering the expression and serum levels of YKL-40. In conclusion, we suggest that SNPs in the *CHI3L1* gene have ethnic heterogeneity and might contribute to the pathogenesis of schizophrenia in Asian populations. Further replication studies in other ethnic populations are required to confirm the possible relationship between *CHI3L1* and schizophrenia.

Role of funding source

This work was funded in part by grants-in-aid from the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (H18-kokoro-005, H19-kokoro-002), the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (18689030), CREST of JST, Grant-aid for Scientific Research on Priority Areas – Research on Pathomechanisms of Brain Disorders – from the MEXT (18023045) and Japan Foundation for Neuroscience and Mental Health. The study sponsors had no further role in the study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Contributors

R. Hashimoto supervised the entire project, collected the data, wrote the manuscript, was critically involved in the design, analysis and interpretation of

the data and was responsible for performing the literature review. K. Ohi was critically involved in the collection and analysis of the data, and contributed to the editing of the final manuscript and contributed intellectually to the interpretation of the data. Y. Yasuda, T. Yoshida, H. Takahashi, N. Iike, M. Iwase, K. Kamino, R. Ishii, H. Kazui, M. Fukumoto, H. Takamura, H. Yamamori, M. Azechi, K. Ikezawa, H. Tanimukai, S. Tagami, T. Morihara, M. Okochi, K. Yamada, S. Numata, M. Ikeda, T. Tanaka, T. Kudo, S. Ueno, T. Yoshikawa, T. Ohmori, N. Iwata, N. Ozaki and M. Takeda were heavily involved in the collection of the majority of the data and contributed intellectually to the interpretation of the data. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest

All authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgment

We thank all subjects who participated in this study.

Appendix A. Supplementary table

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.schres.2009.12.002.

References

- Arion, D., Unger, T., Lewis, D.A., Levitt, P., Mirmics, K., 2007. Molecular evidence for increased expression of genes related to immune and chaperone function in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 62, 711–721.
- Bakkenist, C.J., Kastan, M.B., 2004. Initiating cellular stress responses. *Cell* 118, 9–17.
- Bergmann, O.J., Johansen, J.S., Klausen, T.W., Mylin, A.K., Kristensen, J.S., Kjeldsen, E., Johnsen, H.E., 2005. High serum concentration of YKL-40 is associated with short survival in patients with acute myeloid leukemia. *Clin. Cancer Res.* 11, 8644–8652.
- Betcheva, E.T., Mushihiro, T., Takahashi, A., Kubo, M., Karachanak, S.K., Zaharieva, I.T., Vazharova, R.V., Dimova, I.I., Milanova, V.K., Tolev, T., Kirov, G., Owen, M.J., O'Donovan, M.C., Kamatani, N., Nakamura, Y., Toncheva, D.I., 2009. Case-control association study of 59 candidate genes reveals the DRD2 SNP rs6277 (C957T) as the only susceptibility factor for schizophrenia in the Bulgarian population. *J. Hum. Genet.* 54, 98–107.
- Cardno, A.G., Gottesman, I.I., 2000. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am. J. Med. Genet.* 97, 12–17.
- Chung, C., Talerico, T., Seeman, P., 2003. Schizophrenia hippocampus has elevated expression of chondrex glycoprotein gene. *Synapse* 50, 29–34.
- Hashimoto, R., Numakawa, T., Ohnishi, T., Kumamaru, E., Yagasaki, Y., Ishimoto, T., Mori, T., Nemoto, K., Adachi, N., Izumi, A., Chiba, S., Noguchi, H., Suzuki, T., Iwata, N., Ozaki, N., Taguchi, T., Kamiya, A., Kosuga, A., Tatsumi, M., Kamijima, K., Weinberger, D.R., Sawa, A., Kunugi, H., 2006. Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. *Hum. Mol. Genet.* 15, 3024–3033.
- Hashimoto, R., Hashimoto, H., Shintani, N., Chiba, S., Hattori, S., Okada, T., Nakajima, M., Tanaka, K., Kawagishi, N., Nemoto, K., Mori, T., Ohnishi, T., Noguchi, H., Hori, H., Suzuki, T., Iwata, N., Ozaki, N., Nakabayashi, T., Saitoh, O., Kosuga, A., Tatsumi, M., Kamijima, K., Weinberger, D.R., Kunugi, H., Baba, A., 2007. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 12, 1026–1032.
- Howes, O.D., McDonald, C., Cannon, M., Arseneault, L., Boydell, J., Murray, R.M., 2004. Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 7 (Suppl 1), S7–S13.
- Jang, Y.L., Kim, J.W., Lee, Y.S., Park, D.Y., Cho, E.Y., Jeun, H.O., Lee, D., Hong, K.S., 2007. Linkage of schizophrenia with chromosome 1q32 in Korean multiplex families. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 144B, 279–284.
- Johansen, J.S., 2006. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. *Dan. Med. Bull.* 53, 172–209.
- Johansen, J.S., Williamson, M.K., Rice, J.S., Price, P.A., 1992. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. *J. Bone Miner. Res.* 7, 501–512.
- Johansen, J.S., Jensen, B.V., Roslind, A., Nielsen, D., Price, P.A., 2006. Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 15, 194–202.

- Junker, N., Johansen, J.S., Hansen, L.T., Lund, E.L., Kristjansen, P.E., 2005. Regulation of YKL-40 expression during genotoxic or microenvironmental stress in human glioblastoma cells. *Cancer Sci.* 96, 183–190.
- Kirkpatrick, R.B., Matico, R.E., McNulty, D.E., Strickler, J.E., Rosenberg, M., 1995. An abundantly secreted glycoprotein from *Drosophila melanogaster* is related to mammalian secretory proteins produced in rheumatoid tissues and by activated macrophages. *Gene* 153, 147–154.
- Kruit, A., Grutters, J.C., Ruven, H.J., van Moorsel, C.C., van den Bosch, J.M., 2007. A *CHI3L1* gene polymorphism is associated with serum levels of YKL-40, a novel sarcoidosis marker. *Respir. Med.* 101, 1563–1571.
- Kucur, M., Isman, F.K., Karadag, B., Vural, V.A., Tavsanoglu, S., 2007. Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.* 18, 391–396.
- Leff, J., 1994. Stress reduction in the social environment of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 384, 133–139.
- Ling, H., Recklies, A.D., 2004. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 inhibits cellular responses to the inflammatory cytokines interleukin-1 and tumour necrosis factor- α . *Biochem. J.* 380, 651–659.
- Mittal, V.A., Ellman, L.M., Cannon, T.D., 2008. Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications. *Schizophr. Bull.* 34, 1083–1094.
- Nicodemus, K.K., 2008. Catmap: case-control and TDT meta-analysis package. *BMC Bioinformatics* 9, 130.
- Nojgaard, C., Host, N.B., Christensen, I.J., Poulsen, S.H., Egstrup, K., Price, P.A., Johansen, J.S., 2008. Serum levels of YKL-40 increases in patients with acute myocardial infarction. *Coron. Artery Dis.* 19, 257–263.
- Nordenbaek, C., Johansen, J.S., Halberg, P., Wiik, A., Garbarsch, C., Ullman, S., Price, P.A., Jacobsen, S., 2005. High serum levels of YKL-40 in patients with systemic sclerosis are associated with pulmonary involvement. *Scand. J. Rheumatol.* 34, 293–297.
- Nyholt, D.R., 2004. A simple correction for multiple testing for single-nucleotide polymorphisms in linkage disequilibrium with each other. *Am. J. Hum. Genet.* 74, 765–769.
- Ober, C., Tan, Z., Sun, Y., Possick, J.D., Pan, L., Nicolae, R., Radford, S., Parry, R.R., Heinzmann, A., Deichmann, K.A., Lester, L.A., Gern, J.E., Lemanske Jr., R.F., Nicolae, D.L., Elias, J.A., Chupp, G.L., 2008. Effect of variation in *CHI3L1* on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. *N. Engl. J. Med.* 358, 1682–1691.
- O'Donovan, M.C., Craddock, N., Norton, N., Williams, H., Peirce, T., Moskvina, V., Nikolov, I., Hamshere, M., Carroll, L., Georgieva, L., Dwyer, S., Holmans, P., Marchini, J.L., Spencer, C.C., Howie, B., Leung, H.T., Hartmann, A.M., Moller, H.J., Morris, D.W., Shi, Y., Feng, G., Hoffmann, P., Propping, P., Vasilescu, C., Maier, W., Rietschel, M., Zammit, S., Schumacher, J., Quinn, E.M., Schulze, T.G., Williams, N.M., Giegling, I., Iwata, N., Ikeda, M., Darvasi, A., Shifman, S., He, L., Duan, J., Sanders, A.R., Levinson, D.F., Gejman, P.V., Cichon, S., Nothen, M.M., Gill, M., Corvin, A., Rujescu, D., Kirov, G., Owen, M.J., Buccola, N.G., Mowry, B.J., Freedman, R., Amin, F., Black, D.W., Silverman, J.M., Byerley, W.F., Cloninger, C.R., 2008. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat. Genet.* 40, 1053–1055.
- Ohi, K., Hashimoto, R., Yasuda, Y., Yoshida, T., Takahashi, H., Iike, N., Fukumoto, M., Takamura, H., Iwase, M., Kamino, K., Ishii, R., Kazui, H., Sekiyama, R., Kitamura, Y., Azechi, M., Ikezawa, K., Kurimoto, R., Kamagata, E., Tanimukai, H., Tagami, S., Morihara, T., Ogasawara, M., Okochi, M., Tokunaga, H., Numata, S., Ikeda, M., Ohnuma, T., Ueno, S., Fukunaga, T., Tanaka, T., Kudo, T., Arai, H., Ohmori, T., Iwata, N., Ozaki, N., Takeda, M., 2009. Association study of the *G72* gene with schizophrenia in a Japanese population: a multicenter study. *Schizophr. Res.* 109, 80–85.
- Ostergaard, C., Johansen, J.S., Benfield, T., Price, P.A., Lundgren, J.D., 2002. YKL-40 is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 9, 598–604.
- Palomo, T., Archer, T., Kostrzewa, R.M., Beninger, R.J., 2004. Gene-environment interplay in schizopsychotic disorders. *Neurotox. Res.* 6, 1–9.
- Potvin, S., Stip, E., Sepehry, A.A., Gendron, A., Bah, R., Kouassi, E., 2008. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol. Psychiatry* 63, 801–808.
- Recklies, A.D., White, C., Ling, H., 2002. The chitinase 3-like protein human cartilage glycoprotein 39 (HC-gp39) stimulates proliferation of human connective-tissue cells and activates both extracellular signal-regulated kinase- and protein kinase B-mediated signalling pathways. *Biochem. J.* 365, 119–126.
- Recklies, A.D., Ling, H., White, C., Bernier, S.M., 2005. Inflammatory cytokines induce production of *CHI3L1* by articular chondrocytes. *J. Biol. Chem.* 280, 41,213–41,221.
- Rehli, M., Krause, S.W., Andreesen, R., 1997. Molecular characterization of the gene for human cartilage gp-39 (*CHI3L1*), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation. *Genomics* 43, 221–225.
- Shaw, S.H., Kelly, M., Smith, A.B., Shields, G., Hopkins, P.J., Loftus, J., Laval, S.H., Vita, A., De Hert, M., Cardon, L.R., Crow, T.J., Sherrington, R., DeLisi, L.E., 1998. A genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes. *Am. J. Med. Genet.* 81, 364–376.
- Skol, A.D., Scott, L.J., Abecasis, G.R., Boehnke, M., 2006. Joint analysis is more efficient than replication-based analysis for two-stage genome-wide association studies. *Nat. Genet.* 38, 209–213.
- Sun, J., Kuo, P.H., Riley, B.P., Kendler, K.S., Zhao, Z., 2008. Candidate genes for schizophrenia: a survey of association studies and gene ranking. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147B, 1173–1181.
- Trikha, M., Corringham, R., Klein, B., Rossi, J.F., 2003. Targeted anti-interleukin-6 monoclonal antibody therapy for cancer: a review of the rationale and clinical evidence. *Clin. Cancer Res.* 9, 4653–4665.
- Tsuji, T., Matsuyama, Y., Natsume, N., Hasegawa, Y., Kondo, S., Kawakami, H., Yoshihara, H., Iwata, H., 2002. Analysis of chondrex (YKL-40, HC gp-39) in the cerebrospinal fluid of patients with spine disease. *Spine* 27, 732–735.
- Vind, I., Johansen, J.S., Price, P.A., Munkholm, P., 2003. Serum YKL-40, a potential new marker of disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 38, 599–605.
- Volck, B., Price, P.A., Johansen, J.S., Sorensen, O., Benfield, T.L., Nielsen, H.J., Calafat, J., Borregaard, N., 1998. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Proc. Assoc. Am. Physicians* 110, 351–360.
- Yamada, K., Hattori, E., Iwayama, Y., Toyota, T., Ohnishi, T., Iwata, Y., Tsuchiya, K.J., Sugihara, G., Kikuchi, M., Okazaki, Y., Yoshikawa, T., 2008. Failure to confirm genetic association of the *CHI3L1* gene with schizophrenia in Japanese and Chinese populations. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 150B, 508–514.
- Yamaguchi-Kabata, Y., Nakazono, K., Takahashi, A., Saito, S., Hosono, N., Kubo, M., Nakamura, Y., Kamatani, N., 2008. Japanese population structure, based on SNP genotypes from 7003 individuals compared to other ethnic groups: effects on population-based association studies. *Am. J. Hum. Genet.* 83, 445–456.
- Yang, M.S., Morris, D.W., Donohoe, G., Kenny, E., O'Dushalaine, C.T., Schwaiger, S., Nangle, J.M., Clarke, S., Scully, P., Quinn, J., Meagher, D., Baldwin, P., Crumlish, N., O'Callaghan, E., Waddington, J.L., Gill, M., Corvin, A., 2008. *Chitinase-3-like 1 (CHI3L1)* gene and schizophrenia: genetic association and a potential functional mechanism. *Biol. Psychiatry* 64, 98–103.
- Zhao, X., Tang, R., Gao, B., Shi, Y., Zhou, J., Guo, S., Zhang, J., Wang, Y., Tang, W., Meng, J., Li, S., Wang, H., Ma, G., Lin, C., Xiao, Y., Feng, G., Lin, Z., Zhu, S., Xing, Y., Sang, H., St Clair, D., He, L., 2007. Functional variants in the promoter region of chitinase 3-like 1 (*CHI3L1*) and susceptibility to schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 80, 12–18.



連載：認知症臨床に役立つ生物学的精神医学

アルツハイマー病と遺伝要因

森原剛史, 林 紀行, 横小路美貴子, 武田雅俊

老年精神医学雑誌 21 : 1261-1269, 2010

はじめに

遺伝学研究は凄まじい勢いで技術革新が起こっている分野である^{24, 25, 37)}。本稿では遺伝学研究そのものだけでなく、遺伝学研究がアルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) の診断・治療法開発に与えた影響や、遺伝子診断の心理的な面についても述べる。

I. アルツハイマー病遺伝子研究の変遷
—— 家族発症例が研究をリードしてきた ——

多くの精神疾患では器質的な変化がとらえにくいため、遺伝学研究は研究手段として重要な地位を占めている。一方、ADは器質的な変化がとらえられている疾患であり、脳病理学や生化学的手法による研究を進めることが可能である。しかしながら、これから述べるようにADの生物学的研究は遺伝学研究に導かれながら発展してきた面が多々ある。

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。ところでダウン(Down)症候群はADと区別がつかないほど類似した脳病理学的所見を示す。21番染色体のトリソミーがダウン症候群の原因であることが1958年にわかった。

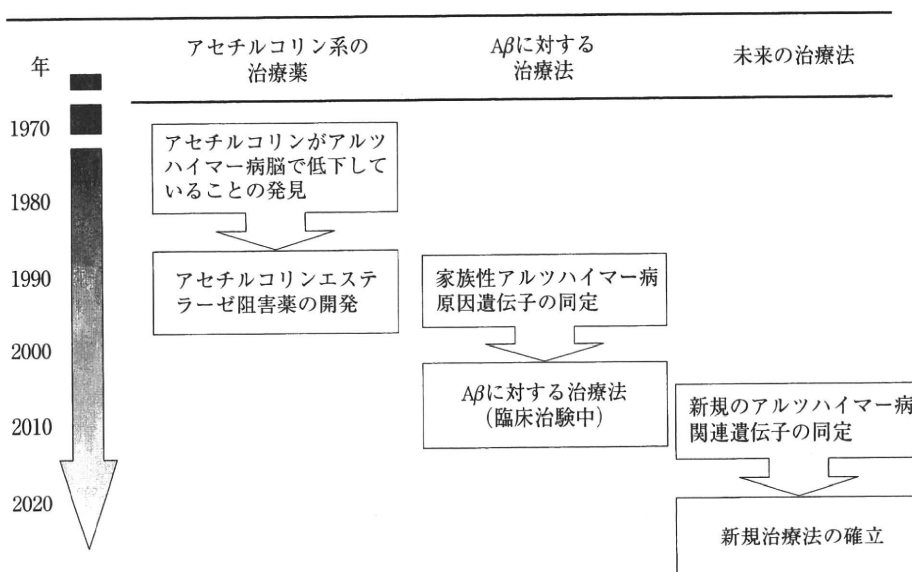
Takashi Morihara, Noriyuki Hayashi, Mikiko Yokokoji, Masatoshi Takeda : 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 D3

そして21番染色体上にあるアミロイド前駆体タンパク (*amyloid precursor protein ; APP*) 変異が家族性アルツハイマー病 (*familial Alzheimer's disease ; FAD*) 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APPから産生されるアミロイドβ (*amyloid β ; Aβ*) タンパクの重要性が決定的になった(ちなみに大阪エリアからもAPP変異を持つFADを報告した²⁸⁾。さらに別のFAD原因遺伝子としてプレセニリン-1 (*presenilin 1 ; PSEN1*) およびプレセニリン-2 (*PSEN2*) が同定された(大阪エリアでもPSEN1変異を持つ家系を筆者らのグループが報告している¹⁷⁾)。そしてPSEN遺伝子の変異がAβ42産生を上昇させることが明らかにされた。このことはAβ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。

一方、このアミロイドカスケード仮説に再考を促しているのも遺伝学研究であり、次のようなAPP変異を持つ家系が見つかり、APPの各変異の機能解析が行われている。Arctic変異(E693G)¹⁶⁾はAβ42/40の比率を低下させたが、Aβ重合過程のprotofibril形成は亢進していた²⁷⁾。鳥取大学の和田健二らによって報告されたTottori変異(D678N)³⁹⁾はAβ42/40の比率は変化せず、Aβの線維化は亢進していた。2008年大阪市立大学のグループから報告された細胞外Aβ分泌が減少する新規APP変異による(E693delta)家族発症例³⁸⁾もADとの異同について議論する必要がある

表1 アルツハイマー病遺伝子研究の歴史

- ・1906年 アルツハイマー病の最初の症例報告 (Alzheimer).
- ・1932年 アルツハイマー病の家族集積性の報告 (Shottky, et al.).
- ・1948年 ダウン症候群の病理がアルツハイマー病と酷似 (Jervis).
- ・1958年 21番染色体のトリソミーがダウン症候群の原因 (Lejeune).
- ・1987年 21番染色体にあるAPPの塩基配列が決定される (Kang).
- ・1991年 APP遺伝子変異で家族性アルツハイマー病が発症 (Goate)
 >大阪地区からもAPP変異家系を報告 (Nishiwaki, *Clin Genet*, 1996).
- ・1993年 ApoE ε4が孤発性アルツハイマー病のリスク遺伝子 (Roses).
- ・1995年 Presenilin 1, 2 (PSEN1, PSEN2) 変異で家族性アルツハイマー病が発症 (St. George-Hyslop).
 >大阪地区からもPSEN1変異家系を報告 (Kamino, *Neurosci Lett*, 1996).



家族性アルツハイマー病研究の成果は抗アミロイド治療法の開発を促進した。

図1 アルツハイマー病遺伝子研究の歴史 (治療法開発の視点から)

が、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る。

次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)。生化学の発展が華々しい時代であった1970年代、AD脳におけるアセチルコリンの減少が生化学的に確認された。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、

より上流にあるAD病理の中心的メカニズムはAβと考えられている(アミロイドカスケード仮説)。前述のように1991年にAPP遺伝子変異が発見され20年弱が経つ現在、Aβをターゲットとした多くの治療法が臨床治験を施行するまで漕ぎ着けている(ただし現在のところ、第Ⅱ相治験では有望な結果が得られても第Ⅲ相治験でその効果がまったく確認できないという残念な報告が続いている)。

遺伝子の解析技術が急速に進歩している現在、

家族性発症例だけではなく、common diseaseの大多数を占める孤発例についても遺伝子探索研究ができる環境が整いつつある。孤発例ADの遺伝子研究が新規治療ターゲットを明らかにし、その20年後にまったく新しい治療法が臨床応用されることが現在期待されている。

II. アルツハイマー病の強力なリスク遺伝子である ApoE

1993年にADのリスク遺伝子としてアポリポタンパクE (*apolipoprotein E*; ApoE) が同定された。その後、きわめて多数の研究でApoEのリスク効果が再確認されている。ApoEのε3/3型に対するApoE ε3/4のオッズ比は2.8~4.3, ε4/4は11.9~21.8である (AlzGene meta-analysis⁵⁾, www.alzforum.org内で公開)。一方ε2アレルはADに対し防御的な効果を持ち、ε3/3に対するε2/3のオッズ比は0.3~0.7である。

晩期発症型アルツハイマー病 (late onset AD; LOAD, 65歳以降で発症したAD) を対象とした研究でApoE ε4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ApoE ε4の頻度は低くなりApoE ε4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行くとApoE ε4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^{7,8)}。またAPPまたはPSEN1に変異を持つFADでもApoE ε4はADの発症年齢を早めているようである^{13,30)}。APP遺伝子を3コピー持っているため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ApoE ε4はAD発症のリスク因子である。そしてAPP変異やおそらくPSEN変異を持つ若年発症FADでもApoE ε4のコピー数が多くなるほど発症年齢が早くなる^{13,29)}。血管性認知症でもApoE ε4はリスクであるが、その効果はADの場合よりも小さい。ApoE ε4はレビー小体型認知症のリスクでもある²⁾。一方、臨床現場ではADと診断されることも多い神経原線維変化型老年認知症 (senile de-

mentia of the neurofibrillary tangle type; SD-NFT)⁴⁰⁾はADに比べてApoE ε4の頻度は低い⁴⁰⁾。

ApoE ε4はAD病理変化を単純に加速させ、前述のようにAD発症年齢を早めているだけであろうか。ApoE ε4の有無によってそれぞれ固有の病理を呈する可能性はないだろうか。Memory typeなどと呼ばれるADでは海馬領域の萎縮や血流低下が目立ち、初期には構成失行は目立たない。このタイプはApoE ε4は強力なリスクになっているといわれている。一方、visual presentation typeなどと呼ばれるADでは海馬領域よりも頭頂葉での萎縮や血流低下が優位であり、構成失行が目立つ。ApoE ε4はあまりリスクになっていないのではと考えられている。もしこのようにApoE ε4の有無による異質性がADにあるとすれば、ADの治療法や診断法の開発をApoE ε4の有無別に推し進めていくべきかもしれない。関連するApoEのファーマコゲノミクスについてはまとめて後述する。

ApoEのADにおけるメカニズムについてさまざまな報告が多量になされているが、コンセンサスはなく、いまだによくわかっていない。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⁴⁾。その他多くの間接的証拠によるとApoE ε4はアミロイド病理の形成を促進していることは確からしい。

III. ApoEの遺伝子情報をどう臨床現場で扱うべきかという議論

2000年にヒトゲノムプロジェクトが終了した。このニュースは一般の新聞やテレビでも報道された。その後も遺伝子解析技術は革命的に進歩し続けており、さまざまな疾患や体質に関連があるとされる遺伝子が次々に報告されるようになった。これらの知見をもとにして、一般個人を対象とした遺伝子検査の商業的サービスも出現している (商業的遺伝子検査サービスの多くは、遺伝子カウンセリング体制が不備であるなど、多くの専門

家や研究者たちが検査サービスの問題を指摘している)。患者やその家族からの「アルツハイマー病は遺伝するのですか」という質問に対し、日進月歩の遺伝子研究の成果を踏まえた返答が認知症専門医には求められているかもしれない。フェニルケトン尿症のように早期スクリーニングを行い、早期治療ができる遺伝的疾患もある。しかし効果的治療法がまだ開発されていないという点でADは大きく異なる。そのことを踏まえてADの遺伝子情報の扱い方を考える必要がある。

DNA二重らせん構造でノーベル賞も受賞しているJames C. Watson博士の全ゲノム配列が2007年シーケンズされた。ゲノム解析技術の飛躍のみでなく、ゲノムという「個人情報」を一般公開したという意味でもセンセーショナルなニュースであり、ニューヨークタイムスなど一般誌でも大きく取り上げられた。究極の個人情報を公開した博士であるが、全ゲノムのなかで*ApoE*の領域は非公開とした。また彼自身も自分の*ApoE*の遺伝子型を知りたくないとした。

時代は遡って1993年にADのリスク遺伝子として*ApoE*が同定された。その後まもなく、アメリカ臨床遺伝学会からADに対する*ApoE*遺伝子検査に関する声明文が出された³⁰。その概要は以下のようなものであった。*ApoE* $\epsilon 4$ がADのリスク遺伝子であることについてコンセンサスが成立した。しかしながら、通常の臨床において診断補助として用いることは現時点では推奨できない。理由のひとつは、*ApoE* $\epsilon 4$ があっても発症を免れる人もいるし、*ApoE* $\epsilon 4$ がなくても発症する人がいるからである。なお、この声明文では、今後の研究成果によっては*ApoE*の遺伝子情報を臨床の場で有効に用いることができるかもしれないと、今後状況が変わる可能性についても言及している。

REVEALと呼ばれるアメリカでの一連の研究が*ApoE*遺伝子情報を知ることに関する心理行動面の研究をしている。AD患者の成人した子どもが、無作為に割付けされた2種類の遺伝カウンセリングや遺伝教育を受けながら*ApoE*リスクアレ

ルの有無を知った。リスクアレルである*ApoE* $\epsilon 4$ を持っている者はそうでない者に比べてうつや不安が有意に強くなっていた。より充実した遺伝カウンセリングや遺伝教育を受けた者はそうでない者に比べてADに対する不安は減少していた³¹。

文化民族によって遺伝子検査に対する考えは異なる可能性がある。たとえば、同じアメリカ内でもアフリカ系アメリカ人はヨーロッパ系アメリカ人に比べてAD遺伝子検査への関心興味は低い²⁹。日本には遺伝に関する話に対するタブーや遺伝性疾患に対し家系の恥といった感覚がまだ強い。一方、アメリカでは家族の病気が遺伝性のものであると判明することで、「発症が患者の育て方や患者への対応の仕方のまちがいが原因ではなく、遺伝子であったとわかりほっとした」という患者家族の声が紹介されることがある。不利な遺伝子を持つことに対する感じ方の違いの理由のひとつは、日本人には頻度の高い常染色体劣性遺伝病が少ないということからかもしれない。遺伝性疾患がまれであるが故、遺伝性疾患はあってはならない、なくて当然という感覚であり、その視点は差別する側にある傾向がある。一方、たとえば白人では20人に1人が嚢胞性線維症の保因者である。黒人では10人に1人が鎌状赤血球症の保因者という地域もある。こういった社会では遺伝性疾患や保因者は身近な存在である。遺伝に関する情報の取り扱いにはこれらの国や地域以上に日本の場合には配慮が必要かもしれない。

IV. *ApoE*に関するファーマコゲノミクス

ファーマコゲノミクス (pharmacogenomics ; PGx)とは薬物応答と関連するDNAおよびRNAの多様性に関する研究である。遺伝子レベルでの個人の多様性を考慮することで、より有効性が高く安全な薬物投与方法や新薬が開発されることが期待されている。2005年にアメリカ食品医薬品局(FDA)はCamptosar®の添付文書を改訂し、グルクロン酸転移酵素の遺伝子多型によっては用量を減量しないと副作用が生じる危険性があるとい

う情報を盛り込んだ。これ以降、カルバマゼピンを含むさまざまな薬剤に関するファーマコゲノミクスが報告されている。AD 領域ではファーマコゲノミクスはまだ研究段階であるが、*ApoE* について最近の研究動向を述べる。

AD のより根治的治療を期待して $A\beta$ ワクチン療法の臨床開発が進められている。そのひとつとしてヒト化モノクローナル抗体による $A\beta$ タンパクに対する受動免疫の臨床開発が進められている。Elan 社と Wyeth 社による AAB-001 (Bapineuzumab[®]) の第 II 相試験では *ApoE* $\epsilon 4$ 非保有者に効果を認めた。一方、 $\epsilon 4$ 保有者では認知機能に対し有意な効果がみられないだけでなく、血管原性浮腫という合併症が多くみられた。

GlaxoSmithKline 社の PPAR γ アゴニストである糖尿病治療薬 rosiglitazone の第 II b 相臨床試験でも *ApoE* $\epsilon 4$ を持たない患者では認知機能改善がみられる一方、*ApoE* $\epsilon 4$ を持つ患者では有効性が認められなかったという³¹⁾。

Accera 社というアメリカのベンチャーが Katasyn (Axona[®]) を AD 用の医療食品 (medical food: FDA の審査は医薬品のように厳格ではないが、多くの場合消費者が入手するには医師の処方箋が必要) として開発し、販売している。Katasyn による Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive (ADAS cog.) の改善効果は *ApoE* $\epsilon 4$ を持たない者のほうが大きかったと報告されている¹²⁾。

ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid; DHA) は、AD の予防または治療効果が期待されている。筆者らの AD モデル動物実験^{6,20)}のあと、2つの大規模な臨床試験が行われた。米国立加齢研究所 (National Institute of Aging; NIA) がサポートした第 III 相臨床試験では有効性が確認されなかった (Alzheimer's Association 2009 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD 2009) in Vienna)。しかしながらこの結果の再解析を行うと、*ApoE* $\epsilon 4$ を持たない者には ADAS cog. の悪化が緩やかになっていることがわかった。

AD 予防効果 (治療効果は期待しにくい) が期待されている非ステロイド系抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)²¹⁻²³⁾ については、*ApoE* $\epsilon 4$ を持つ者により大きい予防効果があるという 2 編の報告³⁵⁾がある一方、*ApoE* の遺伝子型による有意差がないという報告も複数ある。

ApoE $\epsilon 4$ を持つ AD では非薬物療法も含め治療に反応しにくいことを示唆する報告が散見されている。しかしながら上記の結果も含め、*ApoE* のファーマコゲノミクスに関して確実な結論を得るには今後のさらなる研究が必要である。

V. 新たなアルツハイマー病リスク遺伝子の探索

2009 年ヨーロッパを中心とした 2 つのグループから 1 万人を超える規模の genome-wide association studies (GWAS, マイクロアレイなどを使用してゲノム全領域にわたり関連解析を行う研究) が報告された^{10,19)}。大規模 GWAS によって *ApoE* 以降初めて信頼性の高い AD リスク遺伝子を同定することができた。*Clustrin* (*CLU*, 別名 *apolipoprotein J*) は両研究でリスク遺伝子として同定された。*Phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein* (*PICALM*) と *complement component (3b/4b) receptor 1* (*CR1*) はそれぞれ 1 つの研究で有意水準に達し、もう一方の研究でも有意水準に迫っていた。

2010 年に結果発表された 3 万 5000 人以上を解析したアメリカを中心とした研究では *CLU*, *PICALM* のリスク効果が再確認され、さらに *bridging integrator 1* (*BIN1*) および *exocyst complex component 3-like 2* (*EXOC3L2*) がリスク遺伝子として同定された³³⁾。*CR1* は当初の研究デザインではリスク遺伝子として検出されなかったが、個別の解析をすると有意水準に達していた。

これらの大規模 GWAS から 2 つのメッセージが読み取れる。サンプル数を 1 万以上にすること

で信頼性と再現性の高い *ApoE* 以外の候補遺伝子が同定できたということ。次に *ApoE* 以外のリスク遺伝子のリスク効果はきわめて小さいということが再確認されたことである。CLU および PICALM の遺伝子多型情報を *ApoE*、年齢と性別情報に加えても AD 発症リスクの予想は曲線下面積 (AUC) にして 0.002~0.003 しか向上しなかった。

一方、AD の発症要因のうち遺伝性要因が占める割合は 60~80% という推定もある⁹⁾。さらなる超大規模 GWAS 研究によりリスク遺伝子をさらに追加発見していくのみでは AD 発症の遺伝性要因の一部分しか説明できないと考えられる。単独では効果が弱い多数のリスク遺伝子間の相互関係までを統合的に扱えば、遺伝性要因の大部分が説明できるようになるかもしれない。そのためには革新的インフォマティクス技術や統計学の開発が必要である。

診断ツールという観点ではなく、治療法開発という観点から新規リスク遺伝子を考えてみる。遺伝子の効果が小さいことは、診断面ではその遺伝子情報の有用性の低さにつながるであろう。しかし新規治療法の開発という観点では遺伝子の効果が大きい小さいかということとは本質ではない。その遺伝子の多様性による効果がたとえ小さくても、AD メカニズムに確実に関与している新たな遺伝子が発見されれば、新規治療法の開発へとつながる。HMG (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl)-CoA は心臓疾患を予防しているスタチン製剤の主要標的分子であるが、HMG-CoA の遺伝子多型は血中 LDL の違いのわずか 10% 以下しか説明できない。

VI. 筆者らの研究：動物モデルを用いたアルツハイマー病関連遺伝子探索

遺伝子解析のみでは限界があると筆者らのグループは考え、さまざまな機能解析と組み合わせながら AD 関連遺伝子の探索をしてきた^{1, 11, 15, 18, 36)}。

ここでは、最近行っている動物モデルを用いた

AD 関連遺伝子の同定について誌面を使わせていただく。臨床検体を用いた研究にはいくつもの困難さがつきまとう。主な困難として、環境因子の統制がとれないことや臨床診断の不確実性が挙げられる。これらはモデル動物を用いることで解決できる。モデル動物は一定の統制のとれた環境で飼育し、一定の年齢 (週齢) の時点でアルツハイマー脳病理を理想的条件下で測定することができる。さらに背景遺伝子がすべてホモ化されている純系マウスを用いて交配を行うことで背景遺伝子を単純化することができ、ヒト臨床研究に比べて圧倒的に有利な遺伝子解析が行える。

AD モデル動物である APP トランスジェニックマウスを 3 つのマウス系統に交配し、背景遺伝子が混ざり合った動物を作製した。DBA というマウス系統由来の背景遺伝子が多いと、脳内の A β 蓄積量が少ないことがわかった。そこで原因となる遺伝子を mRNA 発現マイクロアレイで探索し *kinesin light chain 1 (KLC1)* を候補遺伝子として同定した。測定法を変えた確認実験においても APP も含めた細胞内輸送に重要な *KLC1* のスプライシングバリエーションの発現量によって A β 蓄積量が修飾されていることが強く推定された (未発表データ)。

VII. copy number variant (CNV)

ヒトは両親から 1 コピーずつ遺伝子を継承した 2 コピーの遺伝子を持つ。しかしながらこの基本概念には修正が必要であることが最近わかっている。個人のゲノムの多様性を調べていくうちに、ゲノム上の大きな領域に欠失や重複が健常人にもしばしば存在することが知られるようになった。つまり常に 2 コピーあると思われていた遺伝子も 1 コピー (欠失) であったり、3 コピー以上 (重複) 存在したりしており、遺伝子の発現レベルもコピー数に応じて増減しうる。この個人差のことを遺伝子 copy number variant (CNV) と呼んでいる。

AD 領域で現在のところ最もインパクトを与え

ている CNV 研究結果は APP を 3 コピー持つ若年発症 FAD 家系が見つかったことである³²⁾。一方、ゲノムコピー数の測定技術の未熟さのため CNV 研究の一部には混乱もみられている。とくに古いマイクロアレイを用いて報告された、AD と関連があると報告されている CNV 領域については CNV 検出方法の妥当性も含めた慎重な吟味が必要である。

まとめ

(1) FAD 原因遺伝子 (*APP*, *PSENI*, *PSEN2*) の同定は AD 病態の理解を大きく前進させ、*Aβ* をターゲットとした治療法の開発を促した。その一方、最近発見された新たな APP 変異家系はアミロイドカスケード仮説の修正を促している。

(2) *ApoE ε4* を超える効果をもつ単一リスク遺伝子が今後見つかる可能性はないであろう。しかし新規リスク遺伝子の同定はたとえそのリスク効果が小さくても新たな治療法の開発につながる可能性がある。

(3) *ApoE ε4* は AD のリスク遺伝子である。しかしながら通常の臨床における遺伝子診断の有用性は現時点では確立されているとはいえない。

(4) 今後、より効果的な AD 治療法や予防法が開発されたり、*ApoE* 遺伝子の多型情報をもとにした治療法が確立されたり、一般社会の遺伝子への理解が変わったりした場合、遺伝子診断の有用性が高まる可能性がある。

文 献

- 1) Aidaraliev NJ, Kimura R, Yamamoto M, Morihara T, et al.: Dynamain 2 gene is a novel susceptibility gene for late-onset Alzheimer disease in non-APOE-epsilon4 carriers. *J Hum Genet*, **53** (4) : 296-302 (2008).
- 2) Arai H, Higuchi S, Muramatsu T, Iwatsubo T, et al.: Apolipoprotein E gene in diffuse Lewy body disease with or without co-existing Alzheimer's disease. *Lancet*, **344** (8932) : 1307 (1994).
- 3) Ashida S, Koehly LM, Roberts JS, Chen CA, et al.: The role of disease perceptions and results sharing in psychological adaptation after genetic susceptibility testing ; The REVEAL Study. *Eur J Hum Genet*, 2010 Jul 28. [Epub ahead of print]
- 4) Bales KR, Verina T, Cummins DJ, Du Y, et al.: Apolipoprotein E is essential for amyloid deposition in the APP (V717F) transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **96** (26) : 15233-15238 (1999).
- 5) 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** (1) : 17-23 (2007).
- 6) Calon F, Lim GP, Yang F, Morihara T, et al.: Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuron*, **43** (5) : 633-645 (2004).
- 7) Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, Hardicre J, et al.: Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **23** (1) : 60-66 (2007).
- 8) Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, 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** (16) : 1349-1356 (1997).
- 9) Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, et al.: Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*, **63** (2) : 168-174 (2006).
- 10) Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, et al.: Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *PICALM* associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*, **41** (10) : 1088-1093 (2009).
- 11) Hayashi N, Kamino K, Tokunaga H, Takaya M, et al.: KIBRA genetic polymorphism influences episodic memory in Alzheimer's disease, but does not show association with disease in a Japanese cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **30** (4) : 302-308 (2010).
- 12) Henderson ST, Vogel JL, Barr LJ, Garvin F, et al.: Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease ; A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr Metab (Lond)*, **6** : 31 (2009).
- 13) Houlden H, Crook R, Backhovens H, Prihar G, et al.: ApoE genotype is a risk factor in nonpre-

- nilin early-onset Alzheimer's disease families. *Am J Med Genet*, **81** (1) : 117-121 (1998).
- 14) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Sahara N, et al.: A subset of senile dementia with high incidence of the apolipoprotein E epsilon2 allele. *Ann Neurol*, **41** (5) : 693-695 (1997).
 - 15) Kamagata E, Kudo T, Kimura R, Tanimukai H, et al.: Decrease of dynamin 2 levels in late-onset Alzheimer's disease alters Abeta metabolism. *Biochem Biophys Res Commun*, **379** (3) : 691-695 (2009).
 - 16) Kamino K, Orr HT, Payami H, Wijsman EM, et al.: Linkage and mutational analysis of familial Alzheimer disease kindreds for the APP gene region. *Am J Hum Genet*, **51**: 998-1014 (1992).
 - 17) Kamino K, Sato S, Sakaki Y, Yoshiwa A, et al.: Three different mutations of presenilin 1 gene in early-onset Alzheimer's disease families. *Neurosci Lett*, **208** (3) : 195-198 (1996).
 - 18) Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, et al.: The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between beta-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Hum Mol Genet*, **16** (1) : 15-23 (2007).
 - 19) Lambert JC, Heath S, Even G, Campion D, et al.: Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*, **41** (10) : 1094-1099 (2009).
 - 20) Lim GP, Calon F, Morihara T, Yang F, et al.: A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci*, **25** (12) : 3032-3040 (2005).
 - 21) Morihara T, Chu T, Ubeda O, Beech W, et al.: Selective inhibition of Abeta42 production by NSAID R-enantiomers. *J Neurochem*, **83** (4) : 1009-1012 (2002).
 - 22) Morihara T, Teter B, Yang F, Lim GP, et al.: Ibuprofen suppresses interleukin-1beta induction of pro-amyloidogenic alpha1-antichymotrypsin to ameliorate beta-amyloid (Abeta) pathology in Alzheimer's models. *Neuropsychopharmacology*, **30** (6) : 1111-1120 (2005).
 - 23) Morihara T, Cole GM, Tani H, Tanaka T, et al.: Multiple anti-Alzheimer disease activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *PSYCHOGERIATRICS*, **6** (1) : 1-3 (2006).
 - 24) 森原剛史, 武田雅俊: Alzheimer 病の遺伝子研究; これまでの成果とこれからの課題. *医学のあゆみ*, **229** (3) : 205-210 (2009).
 - 25) 森原剛史, 林 紀行, 横小路美貴子, 数井裕光ほか: アルツハイマー病の遺伝子研究. *臨床精神医学*, **38** (8) : 1007-1014 (2009).
 - 26) Neumann PJ, Hammitt JK, Mueller C, Fillit HM, et al.: Public attitudes about genetic testing for Alzheimer's disease. *Health Aff (Millwood)*, **20** : 252-264 (2001).
 - 27) Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, Condron MM, et al.: The 'Arctic' APP mutation (E693G) cause Alzheimer's disease by enhanced Abeta protofibril formation. *Nat Neurosci*, **4** : 887-893 (2001).
 - 28) Nishiwaki Y, Kamino K, Yoshiwa A, Nagano K, et al.: Mutational screening of APP gene in patients with early-onset Alzheimer disease utilizing mismatched PCR-RFLP. *Clin Genet*, **49** (3) : 119-123 (1996).
 - 29) Noguchi S, Murakami K, Yamada N : Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Lancet*, **342** (8873) : 737 (1993).
 - 30) Pastor P, Roe CM, Villegas A, Bedoya G, et al.: Apolipoprotein Epsilon4 modifies Alzheimer's disease onset in an E280A PS1 kindred. *Ann Neurol*, **54** (2) : 163-169 (2003).
 - 31) Roses AD : The medical and economic roles of pipeline pharmacogenetics ; Alzheimer's disease as a model of efficacy and HLA-B(*)5701 as a model of safety. *Neuropsychopharmacology*, **34** (1) : 6-17 (2009).
 - 32) Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, et al.: APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet*, **38** (1) : 24-26 (2006).
 - 33) Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, et al.: Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA*, **303** (18) : 1832-1840 (2010).
 - 34) Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Working Group on ApoE and Alzheimer disease. *JAMA*, **274** (20) : 1627-1629 (1995).
 - 35) Szekeley CA, Breitner JC, Fitzpatrick AL, Rea TD, et al.: NSAID use and dementia risk in the Cardio-

- vascular Health Study ; Role of APOE and NSAID type. *Neurology*, **70** (1) : 17-24 (2008).
- 36) Taguchi K, Yamagata HD, Zhong W, Kamino K, et al.: Identification of hippocampus-related candidate genes for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, **57** (4) : 585-588 (2005).
- 37) 武田雅俊, 紙野晃人, 田中稔久ほか: アルツハイマー病のゲノミクス; ファルマコゲノミクスとニュートリゲノミクスによる治療と予防. *Cognition and Dementia*, **6** (Suppl.) : 5-113 (2007).
- 38) Tomiyama T, Nagata T, Shimada H, Teraoka R, et al.: A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. *Ann Neurol*, **63** (3) : 377-387 (2008).
- 39) Wakutani Y, Watanabe K, Adachi Y, Wada-Isoe K, et al.: Novel amyloid precursor protein gene missense mutation (D678N) in probable familial Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **75** (7) : 1039-1042 (2004).
- 40) Yamada M : Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia) ; Neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology*, **23** (4) : 311-317 (2003).

平成22年12月1日より
第26回大会一般演題申込み登録受付を開始
インターネットのみの受付となります。ご注意ください。

一般演題のお申込みは、「インターネットでのお申込み」のみです。郵送では受付ませんので、ご注意ください。

お申込みの登録方法（画面）は以下のとおりです。

- お申込みは、本学会ホームページ [http://www.rounen.org/] よりお願いします。
- 受付締切日は：2011年1月31日（月）18:00まで
- お申込み受付後、申込受理通知および報告日時等をメールにてお知らせいたします。

■ 1. 一般演題募集要項画面：一般演題申込みの最初の画面です。

第26回日本老年精神医学会
一般演題募集要項

第26回日本老年精神医学会の一般演題（ポスター発表）を募集いたします。

※今大会はポスター発表のみとなります。

※応募いただいた演題の中から、選考委員会において若干数を選出し、6月15日（水）に行われる「日本老年学会合同ポスターセッション」において発表していただきます。また、同じ演題で日本老年精神医学会のポスター発表も行っていただきます。

《日本老年学会合同ポスターセッションについて》

- ・日本老年学会を構成する7学会（日本老年医学会、日本老年社会科学会、日本基礎老化学会、日本老年歯科医学会、日本老年精神医学会、日本ケアマネジメント学会、日本老年看護学会）から推薦された演題による「日本老年学会合同ポスターセッション」が設けられます。今回のテーマは「認知症」です。
- ・「日本老年学会合同ポスターセッション」の演題の中から、日本老年学会7学会合同委員会が、学術集会当日、優秀ポスター賞を選考し表彰します。

一般演題募集要項

■ 発表者は本学会会員に限ります。

- ・入会手続きにつきましては下記学会事務センターまでお問合せください。
- ・共同研究者は本学会会員である必要はございません。

日本老年精神医学会事務センター

〒162-0825 東京都新宿区神楽坂4-1-1 オザワビル 株式会社ワールドプランニング内

TEL：03-5206-7431 FAX：03-5206-7757 E-mail：rouseijim@nqfm.ftbb.net

■ 発表は、1人1演題のみです。

■ 共同発表の場合は、筆頭者が発表者となります。

■ 連続報告は、2報告までとし、タイトルには必ず（その1）（その2）と付記してください。

■ 発表の形式は「ポスター発表」のみです。

■ 大会プログラムを作成する際に、発表セッション・発表日時・発表順番は、大会プログラム委員会において決定させていただくため、ご希望の発表セッションに沿えない場合がございます。あらかじめご了承ください。

症例報告

入院前後の活動リズムをICタグモニタリングシステムにより比較した前頭側頭型認知症の1例

山川みやえ^{*1}・中岡亜希子^{*2}・繁信和恵^{*3}・手嶋大喜^{*1}
 西方志織^{*1}・牧本清子^{*1}・田伏 薫^{*3}

*1 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻, *2 千里金蘭大学看護学部, *3 財団法人浅香山病院精神科

抄録

本研究では、無銭飲食などの脱抑制的行動が常同的にみられていた前頭側頭型認知症（FTD）患者の入院後の活動パターンについてICタグモニタリングシステムを用いて、連続してモニタリングした。その際に入院直後から一定の活動リズムが形成されたことがわかった。さらに入院による生活環境の変化がFTD患者の時刻表的な生活の活動リズムに変化を及ぼさなかった例として本症例を紹介する。症例は69歳女性、MMSE得点17/30。無銭飲食などが常同的にみられており、制止すると興奮するため入院となった。入院1週間の歩行時間は6時から24時以外にはほとんどなく、入院直後から歩行時間帯はほぼ一定であり、入院前の活動リズムとほとんど一致していた。本症例では、入院後に活動内容が変化しても、入院前の活動リズム自体は維持されたようであった。入院前の生活を把握し、それに合わせた病棟生活の構築を支援することの重要性が示唆された。

Key words：前頭側頭型認知症，時刻表的生活，活動リズム，常同行動，モニタリング

老年精神医学雑誌 21：695-701，2010

序 言

前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia；FTD）患者の症状には、脱抑制や常同行動など特徴的なものが報告されている^{4,6)}。これらの特徴的な症状のため、介護者への負担は大きく、処遇のむずかしい認知症といわれている。そのなかでも、FTD患者の常同行動についての報告は多く^{1,4-8)}、常同行動を言語、食行動、生活リズムなどの生活全般からとらえるための尺度（the Stereotypy Rating Inventory；SRI）も開発されている⁵⁾。

これらの症状に対する効果的な治療法はいくつか報告されているが、常同行動が時間軸状に展開

する時刻表的な生活に関しては、症状の報告はあるが⁴⁾、時刻表的な生活に焦点をあてた介入の報告はない。

常同行動に関する個別的なかわりとしては、短期入院により、在宅介護で問題となっている常同行動をより適応的な常同行動に変化させるといったケアの方法も試みられている¹⁾。

そのほかにFTD患者の常同行動に対して、デイケア活動の試み⁷⁾や、立ち去り行動も併せ持つFTD患者に対して、継続した作業療法的アプローチを試みた⁸⁾研究もみられた。

これらの研究で用いられている介入の評価指標は、認知症に伴う行動心理学的症候（behavioral and psychological symptoms of dementia；BPSD）の評価に使用されているNeuropsychiatric Inventory（NPI）やSRIであるが、これらは家族やスタッフによる直接観察によるもので、高い客観性

（受付日 2009年12月4日）

Miyae Yamakawa, Akiko Nakaoka, Kazue Shigenobu, Taiki Teshima, Shiori Nishikata, Kiyoko Makimoto, Kaoru Tabushi

*1 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-7

には乏しい。

筆者らは先行研究において、IC タグモニタリングシステムを用いて認知症患者の行動を継続的にモニタリングすることを可能にした。その結果、時間別の歩行距離や歩行割合によって認知症患者の活動を客観的に示すことが可能となった²⁾。

本研究では、無銭飲食などの脱抑制的行動が常同行動として時刻表的生活のなかにみられていたFTD患者の入院後の活動リズムについて、IC タグモニタリングシステムを用いて連続してモニタリングした。その際に、入院直後から一定の活動リズムが形成されたことがわかった。さらに、入院による生活環境の変化がFTD患者の時刻表的生活の活動リズムに変化を及ぼさなかった例として本症例を紹介する。

I. 方 法

本研究は2008年9月より約1年間、財団法人浅香山病院で実施したIC タグモニタリングシステムによるプロジェクトのひとつである。このプロジェクトでは、認知症の確定診断を受け、自力移動が可能な者(46人)をモニタリング対象者とした。

本研究では、そのなかで無銭飲食等の脱抑制的行動が常同化し入院したFTD患者1人を研究対象者とした。

1. IC タグモニタリングシステム

認知症患者の行動をモニタリングするために、本研究では株式会社マトリックス社製の「Power tags」を使用した。あらかじめ、モニタリングする病棟の天井裏にIC タグを受信するためのアンテナ(約30か所)を設置し、患者の衣服に布製の粘着テープでIC タグを装着した。IC タグを装着した患者がアンテナの下を通ると、その時間と場所の情報が自動的にコンピュータに蓄積された。このシステムにより、認知症患者の時間別歩行距離や歩行場所が連続して長期間モニタリングできるようになった^{2,9)}。

2. 病棟の環境

本研究は、財団法人浅香山病院老人性認知症専

門治療病棟で実施した。この病棟の病床数は60床で、患者は規則正しい生活を送るために、日中は主に共通のアクティビティルームで過ごすように誘導していた。食事時間は朝食8:30~9:00、昼食11:30~12:00、夕食17:30~18:00と決まっていた。病棟は回廊式(1周約90m)になっており、スタッフは基本的に患者の行動を制止しない方針で、自傷他害の危険がある場合以外は、徘徊があっても制止せずにケアを実施していた。また、この病棟は作業療法士による集団活動をほぼ毎日14:00~15:30に実施していた。集団活動ができない患者に対しては個別の活動を実施していた。

3. 診断基準

本研究では、臨床症状、頭部MRI、脳波、脳血流SPECT、神経心理学的検査、血液検査を基に、FTDの診断基準として、Nearyら³⁾のガイドラインを使用し、FTD Pick typeと診断した。

4. データ収集項目

本研究では、モニタリングデータのほか、入院前の生活パターンを家族より聴取し、入院後の様子については看護記録より収集した。

5. データ分析

収集したデータはMicrosoft Excel® 2003および、統計処理ソフトSPSS® ver.14 for Windowsを使用し解析した。歩行距離は、病棟内に設置したアンテナ間の距離をあらかじめ測定し、計算した。それにより独自に開発したモニタリングの分析ソフトを用いて時間別歩行距離を算出した。更衣などでIC タグを紛失した場合はデータが収集できないため、その場合は代替りのタグを対象者につけ、データを収集した。

本研究では、入院後1週目までの活動について分析した。

6. 倫理的配慮

本研究は、大阪大学医学部医学倫理委員会および財団法人浅香山病院の倫理委員会の承認を得て実施した。研究参加要請時は、患者の意思決定代理人が研究内容についての説明を受け、研究参加および症例の発表に署名によって同意した。

Ⅲ. 結 果

本症例は、脱抑制などの症状のため入院時より個室を使用した。個室には時計が設置されており、ドアは中から施錠できるようになっていた。隔離は実施しなかった。作業活動については、FTDの症状を考慮し、個別での活動（パズルの実施、スタッフが1人付き添った）を入院翌日より、14:30前後より15~30分間毎日実施した。

1. 活動時間

入院1週間の1時間ごとの歩行距離を図2に示した。

これによると、多いときで1時間に1,000m以上歩行することもあった。夜間帯（0:00~6:00）には歩行距離はまったく算出されなかった。また、活動時間帯は、どの日も6:00から24:00の間にあり、昼夜の活動リズムは入院1日目からついていた。

昼間の活動リズムは、起床後（8:00ごろ）、12:00前後、夕方（夕食後の19:00以降）で、歩行距離が増加する傾向がみられた。

2. 活動場所

本症例は、病棟内で活動する以外は自室で過ごしており、その場合は自らドアを施錠していた。活動する場合はアクティビティルームに行き、そこに設置されているテレビの前に座り、その後、病棟内を何周か歩き、これを何度か繰り返し、自室に戻る、ということを繰り返していた。また、入院中は、大きなトラブルや介護抵抗等もなかった。

3. 作業療法の様子

毎日14:30前後で約20分間、アクティビティルームのテーブルに座り、スタッフとパズルを実施した。パズルは、最初に拒否することもあったが、すぐに実施し、実施の間立ち去りなどはみられなかった。

4. 入院前後の活動の比較

表1は、入院前後の1日の活動を時間ごとに比較したものである。入院前後で活動に大きな変動はなく、パターン化していた。

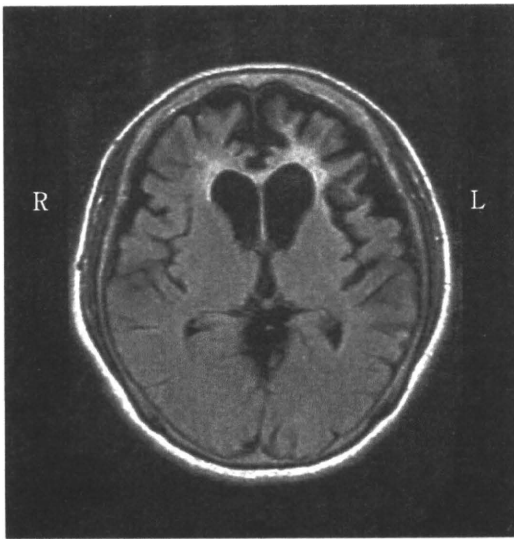


図1 症例の入院時脳画像

Ⅱ. 症 例

FTD (Pick type), 69歳, 女性. 発症時(65歳)より, 無賃乗車や無銭飲食などの反社会的行動がみられていた. 発症から入院までの4年間は夫と自宅で生活していた.

その後, 無賃乗車や無銭飲食という脱抑制的, 反社会的な行動が常同行動として時刻表的にみられ, 夫が制止すると興奮し, 攻撃性が高まったため, 医療保護入院となった.

今回が初回の入院であった. 入院時のClinical Dementia Rating (CDR) スコアは1, Mini-Mental State Examination (MMSE) 得点は17/30であった. 日常生活動作 (activities of daily living; ADL) は自立していた. 診察場面では立ち去り行動, 被影響性の亢進も認められた.

本症例はFTD患者に特有の脱抑制, 常同行動がみられており, 入院時のMRIでは左により強い前頭葉と側頭葉前方部に楔状の病変が著明にみられた. これらの所見から, Nearyらの診断基準³⁾を満たしており, FTD (Pick type) と診断した. 入院時の脳のMRI画像を図1に示す.

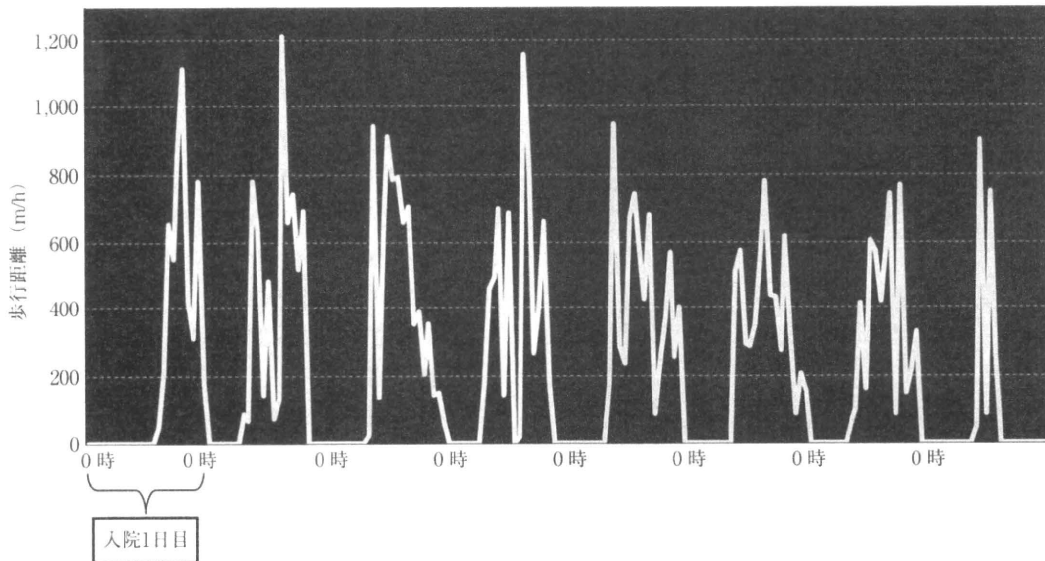


図2 入院1週間の生活リズム

表1 入院前後の生活

	入院前	入院後	
6:00	起床	起床	6:00
7:00			7:00
8:00		部屋から出て病棟内を歩く 朝食をとる	8:00
9:00	外出(無賃乗車) 百貨店に着く		9:00
10:00	百貨店の開店と同時に、決まった店で 決まったサンドイッチを食べる(無銭飲食)		10:00
11:00	家に帰る	部屋に戻る	11:00
12:00		昼食のためデイルームに行く その後病棟内を歩いて部屋に戻る	12:00
13:00	外出	部屋を出る	13:00
14:00	近所の決まった店で決まったものを食べる(無銭飲食)	パズル等の作業活動	14:00
15:00	店を出発	部屋に入ったり、出たりして歩く	15:00
16:00	帰宅		16:00
17:00		夕食のためデイルームに行く その後病棟内を歩く	17:00
18:00	夕食は自宅で食べる		18:00
中略			
23:00	就寝	就寝	22:30~ 23:00

これによると、朝の活動開始時間が入院前後で同じであり、また、入院後11:00に自室に戻ることが、入院前の同じ時間に外出先から帰宅する時間と一致した。そのほかに、14:30ごろには、入院前は飲食店で飲食しており、入院後はテーブルに座ってパズルをしていた。また就寝時刻もほぼ一致していた。

本研究の症例は、入院後約3か月で退院し、特別養護老人ホームに入所した。入院期間中の生活が詳細に申し送られていたため、そこでの生活は、入院中とほぼ同様の活動リズムが継続されている。そのため、内服薬の増量や隔離、および身体拘束もしないで対応できていた。

IV. 考 察

ICタグモニタリングシステムにより、入院直後からのFTD患者の活動リズムを客観的に連続して示すことができた。その結果、活動時間、活動場所ともに一定のパターンがあることがわかった。

活動リズムは入院前の時刻表的な活動リズムとほぼ一致しており、活動が活発な時間帯と積極的に活動しない時間帯が入院前後で同じであった。そのリズムは退院後も継続していた。

また、本研究の症例は自室にいる間は自ら施錠しており、活動時のみ開錠して病棟内に出ていたため、自室を自分の家、病棟内を外出先と同様にとらえ、活動していたと考えられる。

これらのことから、本研究では、患者は入院直後から新たな活動リズムが形成されたというより、入院前からあった時刻表的な生活の活動リズムが入院後も継続していたと考えられる。

本研究の症例が入院していた病棟では、もともと病棟のケアの方針として、食事時間や作業活動時間を決めていたことと、なるべく患者の行動を制止しないことが決められていた。そのこともまた患者の時刻表的な生活を阻害することなく、活動リズムを保つ要因のひとつであったことが考えられる。

作業活動としてのパズルについては、実施中

FTD患者に特有の立ち去り行動はみられず、集中できていたと考えられる。

西川ら⁸⁾は、本研究と同様に、常同行動が問題となったFTD患者に対し、問題となっている常同行動をより生活に適応した行動に置き換えるために作業療法を試みた。しかし、立ち去り行動が激しく、より生活に適応した活動が常同化するのに、1年以上もの時間がかかっていた。その理由として、西川らの研究では、もともと患者にみられた常同行動の活動内容に注目し、その行動の起こる時間について考慮していなかったことが考えられる。一方で、本研究では、パズル実施時間が入院前に外出先で飲食し過ごしていた時間帯とほぼ一致しており、入院前の時刻表的な活動リズムを阻害しなかったため、診察場面等ではみられていた立ち去り行動が活動中には目立たず、パズルを継続できたと考えられる。

また、本研究では入院後に生活環境が変化しても、入院前の活動リズム自体は維持されることが示唆された。このことについて、以下で先行研究より考察する。

すでに報告されているFTD患者の常同行動へのアプローチは、いずれも患者の生活上、介護上で負担となるような行動が常同化した場合の試みであった^{4,5)}。

池田ら⁹⁾は短期入院によって問題となっている常同行動を生活に適応的な常同行動に変化させるような介入が有用だと指摘している。

西川ら⁷⁾の症例報告では、常同的に孫の幼稚園の通園迎えをする患者に対し、デイケア活動を導入し環境を変える試みをした。その結果、上記の常同行動が消失、軽減したことを挙げている。しかしながら、この症例ではデイケアに環境を変えた結果、強迫的にデイケアに通うという新たな常同行動が生じたとも報告している。

これらのアプローチは、生活上問題となっている行動の内容に注目して、生活環境を変えることでより適応的な行動への変換に焦点をあてている。

それに対して、本研究では、入院前、入院後、退院後の施設生活を通して、生活環境は変化した。

しかし時間的な活動リズムは一貫して変わらなかった。

生活環境が、病院から施設へと変化しても、行動を制止するような状況にはならなかったのは、発症後入院前までに形成されていた活動リズムを、1日全体の時間軸のなかで維持継続してきたことが主な原因だと考えられる。また、FTD患者の時刻表的生活という常同性に焦点をあて、そのような生活が、実際に維持できるような生活環境を提供したことも効果的であったと思われる。

本研究の症例の場合は、入院前の自宅生活で問題となっていた反社会的行動は、入院後の病棟、退院後の施設では、物理的に実行することが不可能であった。そのため、病院や施設では生活上の問題となる行動はとくにみられなかったと考えられる。

したがって、本研究の症例のように時刻表的な活動リズムが確立しているFTD患者に対しては、入院前の活動リズムを詳細に把握し、入院直後からその時刻表的な活動時間に合わせた病棟生活を支援することの重要だと考えられる。また同様の生活リズムの維持が退院後も継続されたため、退院後の生活を円滑にするためには、入院中に退院後の生活を見越した病棟での生活パターンを準備、計画しておく有用性が示唆された。

文 献

- 1) 池田 学, 今村 徹, 池尻義隆, 下村辰雄ほか:
Pick病患者の短期入院による在宅介護の支援。

精神経誌, **98**: 822-829 (1996).

- 2) Makimoto K, Lee EA, Kang Y, Yamakawa M, et al.: Temporal patterns of movements in institutionalized elderly with dementia during 12-consecutive days observation in Seoul, Korea. *Am J Alz Dis Other Dementias*, **23** (2): 200-206 (2008).
- 3) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, et al.: Frontotemporal lobar degeneration; A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, **51**: 1546-1554 (1998).
- 4) Perry RJ, Miller BL: Behavior and treatment in frontotemporal dementia. *Neurology*, **56** [11 Suppl. 4]: S46-51 (2001).
- 5) Shigenobu K, Ikeda M, Fukuhara R, Maki N, et al.: The Stereotypy Rating Inventory for frontotemporal lobar degeneration. *Psychiatry Res*, **110**: 175-187 (2002).
- 6) Tanabe H, Ikeda M, Komori K: Behavioral symptomatology and care of patients with frontotemporal lobe degeneration; Based on aspects of the phylogenetic and ontogenetic processes. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **10**: S50-S54 (1999).
- 7) 西川志保, 池田 学, 繁信和恵, 原 智美ほか:
前頭側頭型痴呆 (ピック型) におけるデイケア活動の試み; 問題行動への対応を中心に. 総合リハビリテーション, **28**: 477-481 (2000).
- 8) 西川志保, 馬場麻理子, 平尾一幸, 足立 一ほか:
ピック病の立ち去り行動に対するアプローチ. OTジャーナル, **33**: 1091-1095 (1999).
- 9) Yamakawa M, Shigenobu K, Makimoto K, Zhu C, et al.: Environmental control interventions for frontotemporal dementia with reversed sleep-wake cycles. *Am J Alz Dis Other Dementias*, **23** (5): 470-476 (2008).