

Table 1 Factor loadings for delusions according to Neuropsychiatric Inventory in patients with Alzheimer's disease

	Factor 1	Factor 2	Factor 3
Eigenvalues	1.83	1.28	1.10
Variance explained (%)	22.8	16.0	13.7
His/her house is not his/ her home	0.687	0.069	-0.010
Phantom boarder symptom	0.605	-0.095	-0.113
Delusion of abandonment	0.590	0.004	0.579
Spouse or others are not who they claim to be	0.352	-0.676	-0.199
Delusion relating to the television	0.038	0.579	-0.469
Delusion of persecution	0.225	0.487	0.054
Delusional jealousy	-0.221	0.087	0.738
Delusion of theft	-0.610	-0.416	0.188

Significant loadings (≥ 0.30) were entered into the factor and are displayed in boldface.

($n = 29$, 33.3%) and belief that his/her house is not his/her home ($n = 29$, 33.3%), and delusion of persecution ($n = 26$, 29.9%). Delusion relating to the television ($n = 11$, 12.6%), belief that one's spouse or others are not who they claim to be ($n = 8$, 9.2%), delusional jealousy ($n = 7$, 8.0%), and delusion of abandonment ($n = 6$, 6.9%) were less common delusions. In this study, the subject of patients' PBS was mostly people closely related to the patients such as a child, sibling, grandparent, cousin, or acquaintance, even though the person had already died or left home. Although these people were not living with the patients, the patients felt as if they were present. Of the 87 patients, 51 patients (58.6%) presented more than two types of delusion.

Classification of delusions. The results of the exploratory factor analysis are shown in Table 1. The value of the Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy was 0.555, and Bartlett's test of sphericity reached statistical significance ($\chi^2 = 45.798$, d.f. = 28, $P = 0.018$). The principal component analysis found three components with eigenvalues exceeding 1.0, explaining 22.8%, 16.0%, and 13.7% of the variance respectively. Moreover, a plain break after the third component was seen by visual inspection of the scree plot. The delusions that were loaded into Factor 1 were belief that his/her house is not his/her home, PBS, delusion of abandonment, and belief that one's spouse or others are not who they claim to be. The delusions that were loaded into Factor 2 were delusion relating to the television and delusion of perse-

cution. The delusions that were loaded into Factor 3 were delusion of abandonment and delusional jealousy. The factor loadings of delusion of abandonment for Factor 1 and 3 were almost equivalent (0.590 and 0.579, respectively). Delusion of theft was not loaded into any of these three factors, and it was negatively loaded into Factors 1 and 2.

Study 2: Neural correlates of each classified delusions

Methods

Participants. Among the 87 patients, 25 patients underwent a ^{123}I -IMP SPECT examination. None of them had bad smoking or drinking habits nor reported complications or histories of severe heart and pulmonary diseases. Severe ischemic changes were not observed on head MR images, and motion artefacts were not observed on the head MR images and SPECT images. In Study 2, the mean age of the patients with delusions was 74.0 ± 7.2 years (range: 63–86 years). The numbers of men and women were 4 and 21, respectively. The mean years of education were 10.8 ± 2.5 (range: 8–17 years). Donepezil was prescribed to 18 patients (72.0%), and antipsychotics were prescribed to two patients (8.0%), one of whom received tiapride and the other received sulpiride. A potent vasodilator, which was nicergoline, was prescribed to four patients. The mean Mini-Mental State Examination score was 18.3 ± 4.3 (range: 8–26). The numbers of patients with CDR grades of 0.5, 1, 2, and 3 were six, ten, eight and one, respectively. The mean factor scores for each factor were 0.1449 ± 1.0141 (range: -1.53–2.32) for Factor 1, -0.2113 ± 0.9446 (range: -2.15–1.55) for Factor 2, and -0.0258 ± 0.9646 (range: -1.29–2.15) for Factor 3.

SPECT image acquisition. Patients were each administered 167-MBq ^{123}I -IMP intravenously and asked to lie supine on the scanning bed with their eyes closed in a quiet examination room while the SPECT images were acquired. The SPECT scans were performed with a four-head rotating gamma camera (Gamma View SPECT 2000H; Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan) with a low-energy, medium-resolution parallel-hole collimator that allows a spatial resolution of 13 mm full width at half maximum. After each patient's head was fixed on the headrest, a laser-assisted device equipped with the gamma camera determined the orbitomeatal line.

The acquisition protocol was 20 s per step with 64 collections over 360°, and the final data set was recorded in a 64 × 64 matrix. The raw SPECT data were transferred to a nuclear medicine computer (HARP3; Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan). A Butterworth filter (cut-off frequency; 0.20 cycles per pixel; order 10) pre-filtered the projection data to minimize noise, and then the data were reconstructed into transaxial sections of 4.0-mm thick slices in planes parallel to the orbitomeatal line. Chang's attenuation correction with an optimized effective attenuation coefficient of 0.08/cm was applied to the reconstructed images.

SPECT image analysis. The SPECT data were analyzed using the SPM 5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) in MATLAB software (MathWorks, Natick, MA). In the pre-processing steps, each image was spatially normalized to the stereotactic 3-D space of the Montreal Neurological Institute brain and then was smoothed with an 8 mm full width at half maximum Gaussian filter to increase the signal-to-noise ratio. The relationship between each classified delusion and rCBF was examined with multiple regression models, which are covariate only design matrices, and a two sample *t*-test was employed for the delusion of theft. In the multiple regression models, the factor scores of each factor were entered into the covariate. In both statistical models, the age, the score of the Mini-Mental State Examination, and the mean of the tracer uptake in the white matter were entered into the models as nuisance covariates. Whether the other types of delusions, except delusion of theft, were present was added to the model of the two sample *t*-test. The multiple regression models identified cerebral regions that were positively or negatively correlated with factor scores. The two sample *t*-test model identified cerebral regions that were more hyperperfused or hypoperfused in the patients with the delusion of theft than the patients without the delusion of theft. Expediently, in this study, we defined the positively correlated and more hyperperfused regions as cerebral regions of hyperperfusion and the negatively correlated and more hypoperfused regions as cerebral regions of hypoperfusion. The statistical tests were performed with thresholds of uncorrected $P < 0.01$, and the normalization to the white matter was employed. We report the significant results, in which the extent

threshold was more than 100 voxels, with the Montreal Neurological Institute coordinates.³⁹ However, descriptions of the anatomical location also relied on visual inspection of the normalized structural MR image.

Results

Factor 1, consisting of belief that his/her house is not his/her home, PBS, delusions of abandonment, and belief that one's spouse or others are not who they claim to be, was related to hypoperfusion in the right temporal pole and hyperperfusion in the bilateral medial frontal regions and the precentral gyrus (Table 2, Fig. 1). Factor 2, consisting of delusion relating to the television and delusion of persecution, was related to hypoperfusion in the bilateral precuneus and hyperperfusion in the left insula and right thalamus (Table 3, Fig. 2). Factor 3, consisting of delusion of abandonment and delusional jealousy, was related to hypoperfusion in the right inferior temporal gyrus and inferior frontal gyrus and hyperperfusion in the left middle frontal gyrus, insula, and posterior cingulate gyrus (Table 4, Fig. 3). Finally, delusion of theft was related to hypoperfusion in the bilateral thalami and left posterior cingulate gyrus, and hyperperfusion in the left inferior frontal regions and anterior cingulate gyrus was detected (Table 5, Fig. 4).

DISCUSSION

The present study classified eight delusions in 87 AD patients through a factor analysis and then investigated the relationship between each classified delusion and alterations of rCBF by using ¹²³I-IMP SPECT. When analyzing the SPECT data, we employed SPM and normalization to the white matter CBF for the statistical analyses. Furthermore, this study revealed some hypoperfused cerebral regions related to the classified delusions. Factor 1 consisted of belief that his/her house is not his/her home, PBS, delusion of abandonment, and belief that one's spouse or others are not who they claim to be. Belief that his/her house is not his/her home and belief that one's spouse or others are not who they claim to be are a form of delusional misidentification, which refers to a false belief that an identify of a place or person has been altered,^{24,40} so that those two delusions have been equated.^{24,40} Furthermore, PBS has been reported to be related to belief that his/her house is not his/her home and belief that one's spouse or others are not

who they claim to be.^{20,24,41-43} The present study confirmed that these three types of delusions are correlated with each other and first revealed that delusion of abandonment was also related to these three delusions.

Patients with PBS in this study probably recall a person who used to live or stay with them in the home. Delusional misidentification was found to be associated with paramnesia,⁴⁰ which is a false recollection of memory that is caused by biographical memory impairment, and losing the sense of familiarity with one's environment.⁴⁴ Therefore, PBS as well as the belief that his/her house is not his/her home and the belief that one's spouse or others are not who they

claim to be are probably caused by biographical memory impairment and loss of the sense of familiarity. In Study 2, these three delusions were related to hypoperfusion in the right temporal pole, indicating that dysfunction in this region causes these three delusions. Our interpretation is consistent with the findings in previous studies that delusional misidentification was associated with right cerebral hemisphere dysfunction,^{23,40} that the temporal lobes are involved in both biographical memory and experiencing feelings of familiarity,⁴⁵⁻⁴⁷ and that the right temporal pole is involved in discriminating familiar faces and scenes from unfamiliar ones on the basis of memory.⁴⁸ As for the association between the delusional misidentifications including the three delusions and delusion of abandonment, if patients have lost senses of familiarity, they ought to be uncomfortable about and alienated from their family, home, and belongings, which subsequently brings about delusion of abandonment. Hyperperfusion in the bilateral medial frontal and precentral regions, including the primary motor cortex, was associated with the delusions in Factor 1. The primary motor cortex has been reported to play an important role in action preparation, which is induced by worry and anxiety.⁴⁹ Therefore, hyperperfusion might reflect the patients' unsettled state of mind.

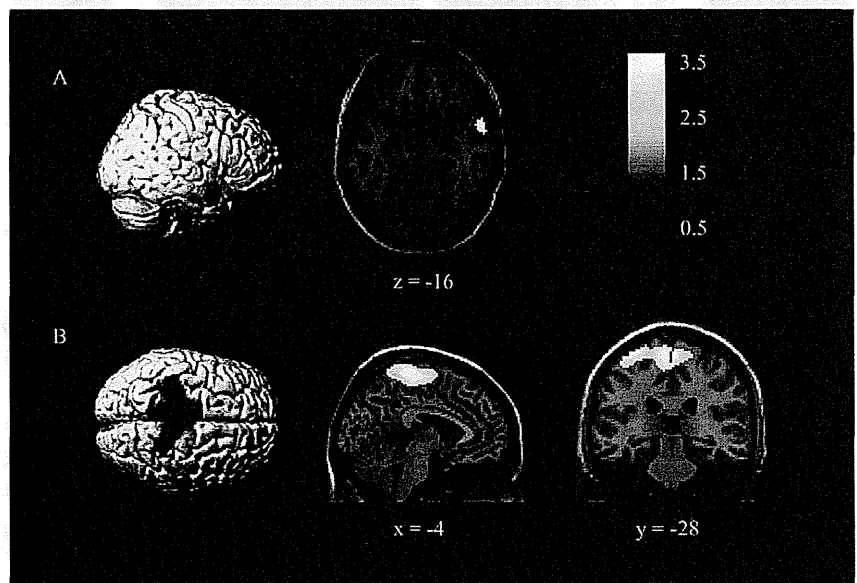
Delusion relating to the television and delusion of persecution were loaded into Factor 2. These related to hypoperfusion in the precuneus and hyperperfusion

Table 2 Brain regions showing significant relative hypoperfusion and hyperperfusion in relation to Factor 1

Region	Voxels	Z-score	MNI coordinates		
			x	y	z
Hypoperfusion					
Right middle temporal gyrus (temporal pole)	219	3.11	64	6	-16
Hyperperfusion					
Left medial frontal gyrus (BA 6)	2988	3.21	-4	-28	68
Left precentral gyrus (BA 4)	-	3.12	-32	-30	70
Left medial frontal gyrus (BA 6)	-	3.10	-10	-12	68

BA, Brodmann area; MNI, Montreal Neurological Institute; voxels, number of voxels in each detected region.

Figure 1 The results of significant (A) hypoperfusion and (B) hyperperfusion related to Factor 1 were superimposed on rendered, axial, sagittal and coronal slices of a standard brain from a single normal subject; x, y and z indicate the sagittal, coronal, and axial slice position in millimetres in the stereotactic space, respectively. The statistical threshold was set at $P < 0.01$ without correction for multiple comparisons. The colour bar reflects the value of the *t* statistic.



in the insula and thalamus. The relationship between the two delusions has never been reported, and thus the neural correlates have never been investigated. In previous studies, the precuneus was involved in discriminating self-relevant information from self-irrelevant information and in retrieving source memories, which are memories when and where the information was obtained.⁵⁰⁻⁵² Therefore, we thought that failing to discriminate between self-relevant and self-irrelevant information and to retrieve the information source must make the patients hypersensitive to

all information. Increased activation in the insula and thalamus was reported in a functional MRI study of psychosis in schizophrenia,⁵³ and another functional MRI study reported that the activities of the insula are involved in suppression of negative emotions, such as fear and anger.⁵⁴ Hyperperfusion in the insula and thalamus in this study probably reflects suppression of emotional unstableness for the delusions.

Delusion of abandonment and delusional jealousy were loaded into Factor 3. The relationships of the two delusions are also first reported here. The common phenomenological feature must be thoughts of abandonment. The thought of being abandoned is experienced by aged people, and it has been reported that the thought can be caused by feelings of inferiority as a result of senescence and dependence on the spouse.^{55,56} AD patients feel insecurity more strongly and depend on their spouse more than aged people because of their disease; hence, the psychosocial factors are key to the two delusions. These delusions are related to hypoperfusion in the right inferior temporal gyrus and inferior frontal gyrus and hyperperfusion in the left middle frontal gyrus, insula and posterior cingulate gyrus. Previous studies revealed that the right inferolateral temporal region is involved in com-

Table 3 Brain regions showing significant relative hypoperfusion and hyperperfusion in relation to Factor 2

Region	Voxels	Z-score	MNI coordinates		
			x	y	z
Hypoperfusion					
Right precuneus (BA 31)	1093	3.40	4	-74	26
Left precuneus (BA 7)	-	2.66	-14	-72	34
Hyperperfusion					
Left insula	342	2.93	-38	-12	12
Right extra-nuclear	475	2.91	26	-8	20
Right thalamus	-	2.78	24	-26	10
Right frontal sub-gyral	-	2.55	22	-18	36

BA, Brodmann area; MNI, Montreal Neurological Institute; voxels, number of voxels in each detected region.

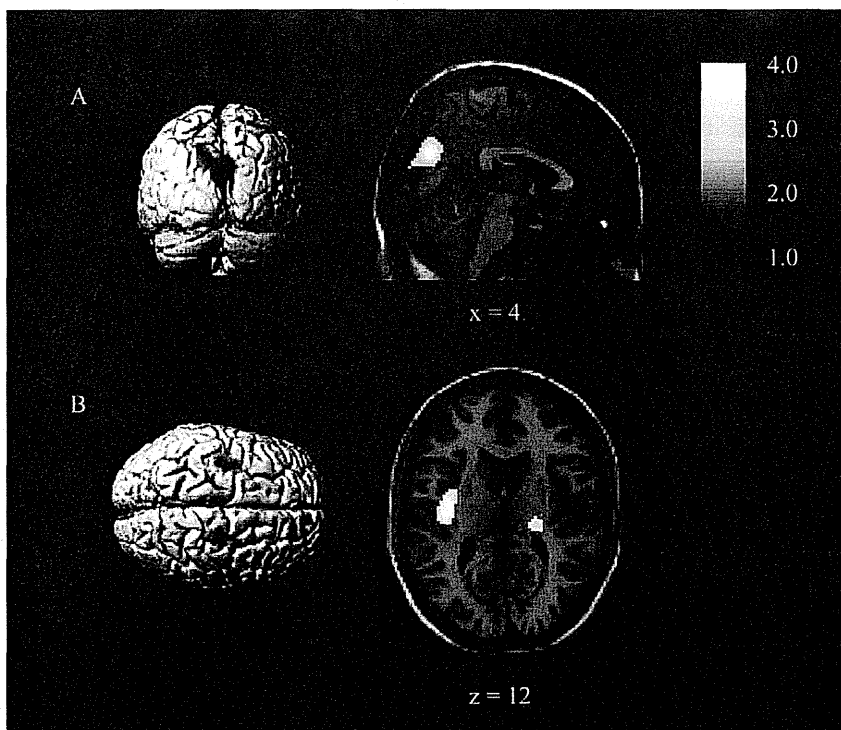


Figure 2 The results of significant (A) hypoperfusion and (B) hyperperfusion related to Factor 2 were superimposed on rendered, sagittal and axial slices of a standard brain from a single normal subject; x and z indicate the sagittal and axial slice position in millimetres in the stereotactic space, respectively. The statistical threshold was set at $P < 0.01$ without correction for multiple comparisons. The colour bar reflects the value of the t statistic.

prehending negative emotion exhibited by facial expression and in reading others' emotional states and feeling empathy.^{57,58} Failure to comprehend others' emotional states and feel empathy strains relation-

Table 4 Brain regions showing significant relative hypoperfusion and hyperperfusion in relation to Factor 3

Region	Voxels	Z-score	MNI coordinates		
			x	y	z
Hypoperfusion					
Right inferior temporal gyrus (BA 20)	1854	3.94	52	-18	-36
Right inferior frontal gyrus	133	2.78	58	42	-10
Right inferior frontal gyrus	-	2.59	60	34	-2
Right inferior frontal gyrus (BA 10)	-	2.46	54	52	2
Hyperperfusion					
Left middle frontal gyrus	161	3.33	-60	0	44
Left insula	567	3.10	-42	2	8
Left putamen (lentiform nucleus)	-	2.57	-26	-6	-6
Left posterior cingulate gyrus (BA 31)	293	3.02	-16	-44	32

BA, Brodmann area; MNI, Montreal Neurological Institute; voxels, number of voxels in each detected region.

ships with others, which likely makes patients feel as if they have been abandoned. A previous functional MRI study found that the middle frontal gyrus, insula, and posterior cingulate gyrus, which were observed as hyperperfusion regions in our SPECT study, were activated when a participant was viewing paintings with a theme of rejection.⁵⁹ The hyperperfusion in our study must also reflect the state of mind of being abandoned.

In this study, delusion of theft was not loaded into any of the three factors, and the factor loadings for Factors 1 and 2 were negative. A previous factor analysis study of AD also found that delusion of theft differed from delusional misidentification, PBS, and delusion relating to television.²⁰ Another previous factor analysis study of dementia, including AD, vascular dementia, and dementia with Lewy bodies, revealed that delusion of theft was not associated with PBS, delusion of abandonment, delusion relating to the television or delusion of persecution.¹⁹ Given the results of our study and the two previous factor analysis studies, delusion of theft does not appear to have a relationship with the other types of delusion. However, had we employed different methodologies, it is possible that such a relationship may have been found.

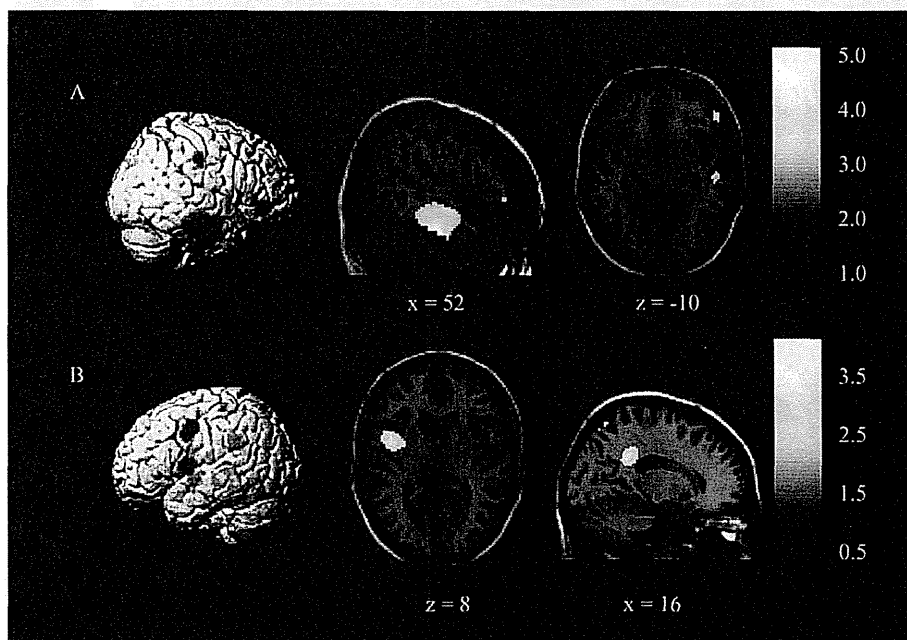


Figure 3 The results of significant (A) hypoperfusion and (B) hyperperfusion related to Factor 3 were superimposed on rendered, sagittal and axial slices of a standard brain from a single normal subject; x and z indicate the sagittal and axial slice position in millimetres in the stereotactic space, respectively. The statistical threshold was set at $P < 0.01$ without correction for multiple comparisons. The colour bar reflects the value of the t statistic.

The delusion of theft in this study was related to hypoperfusion in the bilateral thalami and posterior cingulate gyrus as well as to hyperperfusion in the left inferior frontal regions and anterior cingulate gyrus. The bilateral thalami and left posterior cingulate gyrus have been shown to play important roles in episodic

memory in AD.^{60,61} A previous study found that delusion of theft in AD was related to hypoperfusion in the right medial posterior parietal region.²² The authors explained that the right parietal dysfunction brings attention deficit, which declines episodic memory performance, so that delusion of theft develops.²² This indicates that the delusion of theft is associated with episodic memory impairment, which causes patients to lose their belongings and not to remember where they had left them. Increased rCBF of the left inferior frontal and anterior cingulate gyri have been related to feelings of anxiety.⁶² Another study revealed that AD patients with pre-morbid neurotic personality tend to develop delusion of theft.⁶³ Hence, patients with delusion of theft are probably constantly alert and anxious that someone will steal from them, and the hyperperfusion relating to delusion of theft found in this study reflects the patients' anxiety.

Several issues in this present study should be taken considered when the findings are generalized, most importantly the small sample size, especially in Study

Table 5 Brain regions showing significant relative hypoperfusion and hyperperfusion in relation to delusion of theft

Region	Voxels	Z-score	MNI coordinates		
			x	y	z
Hypoperfusion					
Left thalamus	521	3.50	-4	-30	2
Right thalamus	-	3.06	2	-26	6
Left posterior cingulate gyrus	177	3.13	-6	-10	38
Hyperperfusion					
Left inferior frontal gyrus (BA 13)	800	3.14	-38	22	8
Left anterior cingulate gyrus	-	2.60	-20	34	20

BA, Brodmann area; MNI, Montreal Neurological Institute; voxels, number of voxels in each detected region.

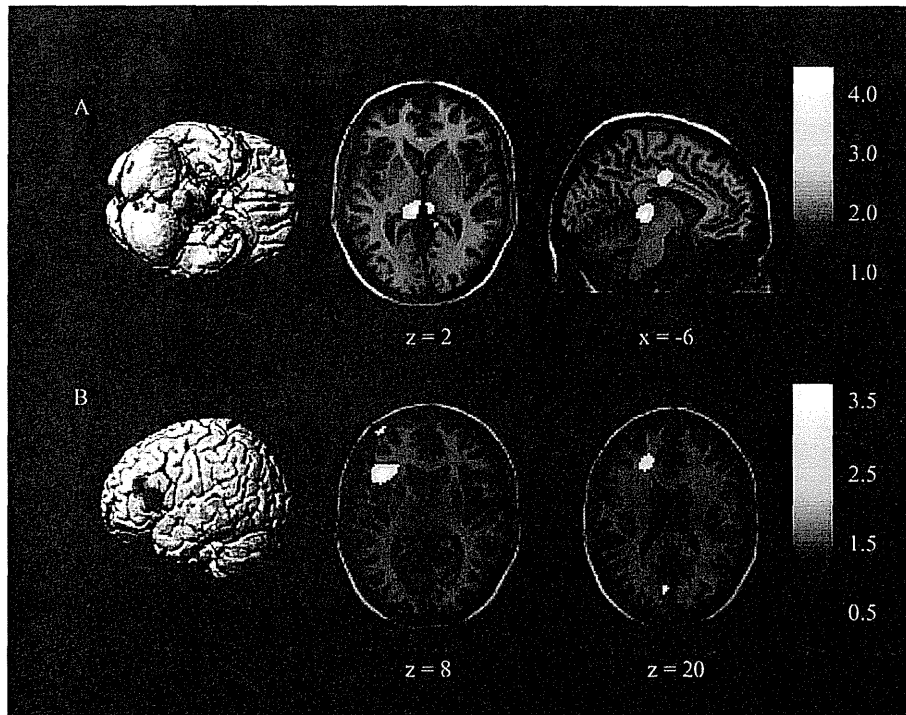


Figure 4 The results of significant (A) hypoperfusion and (B) hyperperfusion related to delusion of theft were superimposed on rendered, axial and sagittal slices of a standard brain from a single normal subject; x and z indicate the sagittal and axial slice position in millimetres in the stereotactic space, respectively. The statistical threshold was set at $P < 0.01$ without correction for multiple comparisons. The colour bar reflects the value of the *t* statistic.

2. It is difficult to administer ^{123}I -IMP SPECT examinations to patients with BPSD and cognitive impairment because they seldom keep still during the examination due to their symptoms, and sedatives cannot be given to patients before this exam. That is why the sample size for Study 2 is small. Additionally, the patients in this study could not be confirmed as having definite AD. However, most were followed up for several years, and the possibility of other disorders or diseases was ruled out. The results of this study are based on eight delusions, which were evaluated in the NPI. As such, the results might have been different if other evaluation scales, such as the Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale or the Behaviour Rating Scale for Dementia, has been used.^{64,65}

The present study revealed that delusions in AD are classifiable and can be correlated with rCBF in different regions of the brain. These results should help to develop more effective drugs and therapies for treating delusions in AD.

ACKNOWLEDGMENTS

Funding for this study was provided by Research Grants for Research on Dementia (grant numbers: H21-H22-Dementia-General-003 and H21-H22-Dementia-General-005) from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. The Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare had no role in the study design, the collection, analysis and interpretation of data, the writing of the report or the decision to submit the paper for publication.

REFERENCES

- Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; **46**: 130–135.
- Robert PH, Verhey FR, Byrne EJ *et al.* Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *Eur Psychiatry* 2005; **20**: 490–496.
- Shimabukuro J, Awata S, Matsuoka H. Behavioral and psychological symptoms of dementia characteristic of mild Alzheimer patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; **59**: 274–279.
- Hirono N, Mori E, Ishii K *et al.* Alteration of regional cerebral glucose utilization with delusions in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; **10**: 433–439.
- Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R *et al.* Delusions of Japanese patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; **18**: 527–532.
- Nakano S, Yamashita F, Matsuda H, Kodama C, Yamada T. Relationship between delusions and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; **21**: 16–21.
- Rubin EH. Delusions as part of Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1992; **5**: 108–113.
- Stern Y, Mayeux R, Sano M, Hauser WA, Bush T. Predictors of disease course in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1987; **37**: 1649–1653.
- Allegri RF, Sarasola D, Serrano CM *et al.* Neuropsychiatric symptoms as a predictor of caregiver burden in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; **2**: 105–110.
- Magni E, Binetti G, Bianchetti A, Trabucchi M. Risk of mortality and institutionalization in demented patients with delusions. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1996; **9**: 123–126.
- Morriss RK, Rovner BW, Folstein MF, German PS. Delusions in newly admitted residents of nursing homes. *Am J Psychiatry* 1990; **147**: 299–302.
- Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990; **147**: 1049–1051.
- Liperoti R, Pedone C, Corsonello A. Antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Curr Neuropharmacol* 2008; **6**: 117–124.
- Starkstein SE, Vazquez S, Petracca G *et al.* A SPECT study of delusions in Alzheimer's disease. *Neurology* 1994; **44**: 2055–2059.
- Kotrla KJ, Chacko RC, Harper RG, Jhingran S, Doody R. SPECT findings on psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1995; **152**: 1470–1475.
- Pontón MO, Darcourt J, Miller BL, Cummings JL, Schumann SW, Maen I. Psychometric and SPECT studies in Alzheimer's disease with and without delusions. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1995; **8**: 264–270.
- Staff RT, Shanks MF, Macintosh L, Pestell SJ, Gemmell HG, Venneri A. Delusions in Alzheimer's disease: SPET evidence of right hemispheric dysfunction. *Cortex* 1999; **35**: 549–560.
- Sultzer DL, Brown CV, Mandelkern MA *et al.* Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003; **160**: 341–349.
- Ballard CG, Bannister CL, Patel A *et al.* Classification of psychotic symptoms in dementia sufferers. *Acta Psychiatr Scand* 1995; **92**: 63–68.
- Cook SE, Miyahara S, Bacanu SA *et al.* Psychotic symptoms in Alzheimer disease: evidence for subtypes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; **11**: 406–413.
- Harwood DG, Ownby RL, Barker WW, Duara R. The behavioral pathology in Alzheimer's Disease Scale (BEHAVE-AD): factor structure among community-dwelling Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; **13**: 793–800.
- Fukuhara R, Ikeda M, Nebu A *et al.* Alteration of rCBF in Alzheimer's disease patients with delusions of theft. *Neuroreport* 2001; **12**: 2473–2476.
- Forstl H, Burns A, Jacoby R, Levy R. Neuroanatomical correlates of clinical misidentification and misperception in senile dementia of the Alzheimer type. *J Clin Psychiatry* 1991; **52**: 268–271.
- Mentis MJ, Weinstein EA, Horwitz B *et al.* Abnormal brain glucose metabolism in the delusional misidentification syndromes: a positron emission tomography study in Alzheimer disease. *Biol Psychiatry* 1995; **38**: 438–449.
- Lipkin B. Capgras syndrome heralding the development of dementia. *Br J Psychiatry* 1988; **153**: 117–118.
- Harvey RJ. Review: delusions in dementia. *Age Ageing* 1996; **25**: 405–408.
- Ito H, Inoue K, Goto R *et al.* Database of normal human cerebral blood flow measured by SPECT: I. Comparison between I-123-

- IMP, Tc-99m-HMPAO, and Tc-99m-ECD as referred with O-15 labeled water PET and voxel-based morphometry. *Ann Nucl Med* 2006; **20**: 131–138.
- 28 Kuwabara Y. [Nuclear medicine for general radiologists: clinical application of brain SPECT]. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2000; **60**: 671–677.
- 29 Matsuda H, Li YM, Higashi S et al. Comparative SPECT study of stroke using Tc-99m ECD, I-123 IMP, and Tc-99m HMPAO. *Clin Nucl Med* 1993; **18**: 754–758.
- 30 Borghammer P, Jonsdottir KY, Cumming P et al. Normalization in PET group comparison studies—the importance of a valid reference region. *Neuroimage* 2008; **40**: 529–540.
- 31 Borghammer P, Cumming P, Aanerud J, Forster S, Gjedde A. Subcortical elevation of metabolism in Parkinson's disease—a critical reappraisal in the context of global mean normalization. *Neuroimage* 2009; **47**: 1514–1521.
- 32 McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 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* 1984; **34**: 939–944.
- 33 McKeith IG, Galasko D, Kosaka K et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; **47**: 1113–1124.
- 34 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**: 189–198.
- 35 Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; **43**: 2412–2414.
- 36 Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; **44**: 2308–2314.
- 37 Hirono N, Mori E, Ikejiri Y et al. [Japanese version of the Neuropsychiatric Inventory—a scoring system for neuropsychiatric disturbance in dementia patients]. *No To Shinkei* 1997; **49**: 266–271.
- 38 Kim JO, Mueller CW. *Factor Analysis: Statistical Methods and Practical Issues*. Newbury Park, CA: Sage Publications, 1978.
- 39 Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage* 1995; **2**: 89–101.
- 40 Fleming S, Burns A. The delusional misidentification syndromes in patients with and without evidence of organic cerebral disorder: a structured review of case reports. *Biol Psychiatry* 1993; **33**: 22–32.
- 41 Harciarek M, Kertesz A. The prevalence of misidentification syndromes in neurodegenerative diseases. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; **22**: 163–169.
- 42 Nagaratnam N, Irving J, Kalouche H. Misidentification in patients with dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; **37**: 195–202.
- 43 Hwang JP, Yang CH, Tsai SJ. Phantom boarder symptom in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; **18**: 417–420.
- 44 Feinberg TE, Shapiro RM. Misidentification-reduplication and the right hemisphere. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1989; **2**: 39–48.
- 45 Kapur N, Ellison D, Smith MP, McLellan DL, Burrows EH. Focal retrograde amnesia following bilateral temporal lobe pathology. A neuropsychological and magnetic resonance study. *Brain* 1992; **115** (Pt 1): 73–85.
- 46 Halgren E, Babb TL, Crandall PH. Activity of human hippocampal formation and amygdala neurons during memory testing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; **45**: 585–601.
- 47 Gloor P, Olivier A, Quesney LF, Andermann F, Horowitz S. The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1982; **12**: 129–144.
- 48 Nakamura K, Kawashima R, Sato N et al. Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face and scene processing. A PET study. *Brain* 2000; **123** (Pt 9): 1903–1912.
- 49 Oathes DJ, Bruce JM, Nitschke JB. Worry facilitates corticospinal motor response to transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2008; **25**: 969–976.
- 50 Kircher TT, Senior C, Phillips ML et al. Towards a functional neuroanatomy of self processing: effects of faces and words. *Brain Res Cogn Brain Res* 2000; **10**: 133–144.
- 51 Lundstrom BN, Petersson KM, Andersson J, Johansson M, Fransson P, Ingvar M. Isolating the retrieval of imagined pictures during episodic memory: activation of the left precuneus and left prefrontal cortex. *Neuroimage* 2003; **20**: 1934–1943.
- 52 Lundstrom BN, Ingvar M, Petersson KM. The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. *Neuroimage* 2005; **27**: 824–834.
- 53 Kumari V, Fannon D, Peters ER et al. Neural changes following cognitive behaviour therapy for psychosis: a longitudinal study. *Brain* 2011; **134**: 2396–2407.
- 54 Goldin PR, McRae K, Ramel W, Gross JJ. The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. *Biol Psychiatry* 2008; **63**: 577–586.
- 55 Takenaka S. Personality and personality disorder of senescence. *Seishin Igaku* 1987; **29**: 47–55.
- 56 Breithner BCC, Anderson DN. The organic and psychological antecedents of delusional jealousy in old age. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994; **9**: 703–707.
- 57 Rosen HJ, Wilson MR, Schauer GF et al. Neuroanatomical correlates of impaired recognition of emotion in dementia. *Neuropsychologia* 2006; **44**: 365–373.
- 58 Schulte-Ruther M, Markowitsch HJ, Shah NJ, Fink GR, Piefke M. Gender differences in brain networks supporting empathy. *Neuroimage* 2008; **42**: 393–403.
- 59 Kross E, Egner T, Ochsner K, Hirsch J, Downey G. Neural dynamics of rejection sensitivity. *J Cogn Neurosci* 2007; **19**: 945–956.
- 60 Nestor PJ, Fryer TD, Hodges JR. Declarative memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage* 2006; **30**: 1010–1020.
- 61 Walhovd KB, Fjell AM, Dale AM et al. Multi-modal imaging predicts memory performance in normal aging and cognitive decline. *Neurobiol Aging* 2010; **31**: 1107–1121.
- 62 Kimbrell TA, George MS, Parekh PI et al. Regional brain activity during transient self-induced anxiety and anger in healthy adults. *Biol Psychiatry* 1999; **46**: 454–465.
- 63 Murayama N, Iseki E, Endo T et al. Risk factors for delusion of theft in patients with Alzheimer's disease showing mild dementia in Japan. *Aging Ment Health* 2009; **13**: 563–568.
- 64 Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; **48** (Suppl): 9–15.
- 65 Tariot PN, Mack JL, Patterson MB et al. The behavior rating scale for dementia of the consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1995; **152**: 1349–1357.



認知症 — AD-FTD スペクトラムを中心に

Advances in Biological Psychiatry Research on Dementia: AD-FTLD Spectrum

武田 雅俊*

Masatoshi Takeda*

Abstract

Neurodegenerative dementia, including Alzheimer disease (AD) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD), is one of the main target areas for research in biological psychiatry. In this review, the historical view, present situation, and further development in dementia research have been discussed from the viewpoint of biological psychiatry.

Considering the rapidly increasing number of dementia patients in Japan, the importance of dementia in clinical psychiatry service will keep increasing in the near future. Biological as well as psychosocial knowledge is required to elucidate the mechanism underlying dementia.

Although the molecular mechanism underlying the pathological features of AD has not yet been fully elucidated, it can be placed under the concept of the AD-FTLD spectrum, in which loss of function of an important gene may result in accumulation of insoluble proteins inside and outside neurons. To develop disease-modifying drugs for AD and FTLD, elucidation of pathological events that occur earlier than abnormal protein deposition is essential. Early diagnosis and early intervention are important for overcoming these neurodegenerative dementia.

Key words : Alzheimer disease, frontotemporal lobar degeneration, disease-modifying drug, amyloid beta protein, progranulin

はじめに

認知症は、記憶障害と判断力障害のために、職業上および日常生活上に著しい障害を呈する疾患と定義される。認知症の患者数は、全世界で2,430万人で、毎年460万人の新しい患者が発生している¹⁾。認知症は、その患者数の多さ、障害の大きさ、罹病期間の長さからみて、人類が取り組むべき「最大の悪性疾患」とも言える。わが国において、現時点での認知症患者数は約150万人であるが、平均余命の延長とともに増加し続けており、2050年には350万人に達すると見込まれる。

認知症は、生物学的精神医学にとって重要な疾患の1つであることは言うまでもない。また、今後も認知症は、

生物学的精神医学および精神医学全体にとって重要な疾患であり続けるであろう。その理由は、①わが国の認知症患者がこれからも増加し続けること、②認知症は、冒頭に掲げた定義（下線部）に示されるように、生物学的視点だけでは不十分であり、認知症の心理・社会的要因への理解が求められることにある。本稿では、このような認知症全体への精神医学の関与について述べた後に、代表的な認知症である、アルツハイマー病（Alzheimer disease : AD）、前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia : FTD）について概説する。

I. 認知症患者数の増加

わが国は、平均寿命（83歳；2010年）、高齢者の比率

* 大阪大学大学院医学系研究科精神医学〔〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2-D3〕Psychiatry, Department of Integrated Medicine, Division of Internal Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine, D3 2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871, Japan

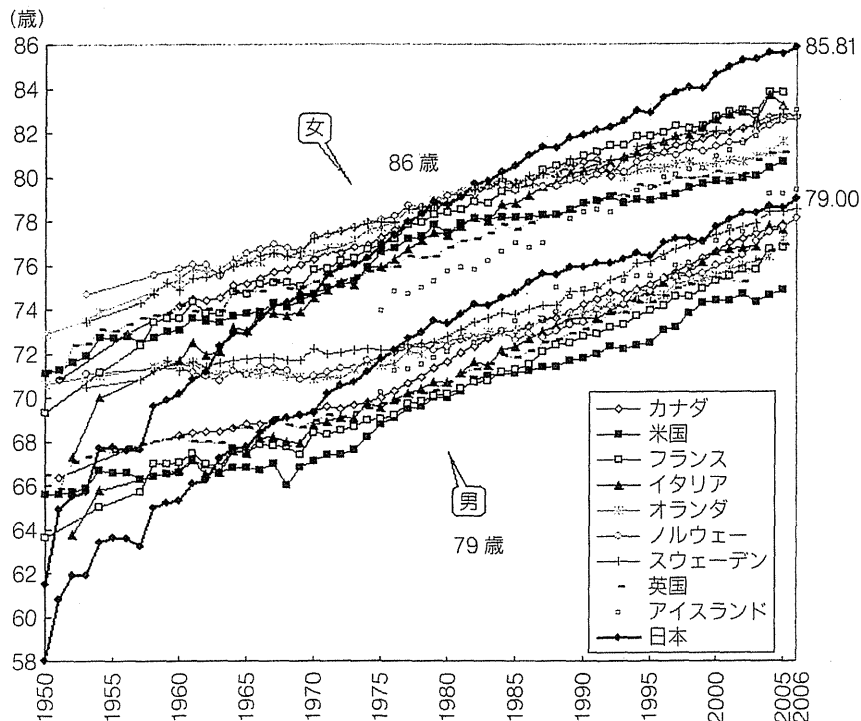


Fig. 1 主要先進国における平均寿命の推移

(65歳以上が23%；2010年)，後期高齢者の比率（75歳以上が10%；2010年），百歳超長寿者数（40,399人；2009年）のいずれでも世界一の高齢社会であるが，1番の問題は社会の高齢化が世界一のスピードで進行したことにある。欧米諸国が50～100年かかって高齢化社会（aging society：高齢者が人口の7%）から高齢社会（aged society：高齢者人口が14%）へと移行したのに対して，わが国は1970年（7%）から1994年（14%）とわずか24年間で高齢社会に移行し，さらに2006年には高齢者人口が20%を超える超高齢社会（super-aged society）となった。このような意味から，わが国は長寿社会のトップランナーであり，欧米諸国と比較してもより深刻な事態に直面していると言える。超高齢社会に関しては欧米にモデルがなく，わが国は独自の視点からこの問題を解決していかなければならない。

日本社会の急速な高齢化は，戦後の急激な平均寿命の延長と出生数の低下による。Fig. 1にわが国の平均寿命の年次推移を示す。第二次大戦直後は男女ともに50歳代であったが，経済成長期に合わせて平均寿命は大幅に伸長し，今や日本人の平均寿命は83歳となり，世界第1位に伸長した。女性の平均寿命（85.91歳；2006年）は世界一であり，男性（79.0歳；2006年）はアイスランドについて第2位である。この平均寿命の延長は，高齢期における死亡者数の減少と周産期死亡率の減少とによる。言葉を換えて言うと，平均寿命の延長は最大寿命の延長

によるものではなく，多くの人が最大寿命近くまで生存するようになったことによる。

一方，わが国の出生数は年々低下しており，合計特殊出生率は戦前は4～5程度あったものが，1974年に人口を維持するのに必要とされる2.08を割り込み，それ以降30年間は低下し続け，2005年には1.26にまで低下した。それ以降の合計特殊出生率はやや持ち直しているものの2008年度は1.37という数字であり，人口維持のために必要とされる2.08にはるかに及ばない。このような出生数の低下により，2005年には死亡数が出生数を上回り，わが国の総人口は減少に転じた。

少子高齢社会はわが国が直面している大きな社会問題であり，田舎や大都市近郊のニュータウンにおけるコミュニティの高齢化，高齢者の核家族化，単身高齢者の増加など多くの社会問題を提起している。このような状況を考えると，認知症は医学だけでなく介護・福祉を含めた社会のシステムの問題として取り組むべきだろう。

II. 社会的な疾患である認知症

認知症は極めて人間のかつ社会的な疾患である。認知症の最大のリスクは加齢であり，90歳以上の高齢者では約半数が認知症になる。同世代の人の半数が認知症ということになると，これははたして疾患として扱ってよいのかという議論も起こってこよう。認知症は，その有病

率の高さから非常にありふれた社会的な疾患といえることができる。

ヒトの行動は多彩でありそのライフスタイルなど複雑な行動様式については個人差が大きく、個人差は加齢とともに大きくなる。この加齢による個人差は認知機能の低下についてもあてはまり、認知症の症状経過、重症度の推移についても個人差が大きい。そして、この個人差は社会的条件により規定されている。症状の多彩さ、個人差は、社会的コンテクストを考慮して初めて理解できるものであり、このような意味からも認知症は極めて社会的な疾患といえることができる。

前述したように、認知症は、記憶障害と判断力障害により、社会的・職業的能力に障害をきたすことにより診断される。すなわち、認知症とは社会生活能力の障害を意味する。社会生活能力の障害は、個人の能力と社会の許容度のバランスにより決定される。個人の能力が高くても、社会の許容度が低ければ、社会生活能力は障害される。逆に、個人の能力が低くても社会の許容度が高ければ、その人の社会生活能力は障害されない場合も多い。このような意味で、認知症は極めて社会的な疾患である。

III. 軽度認知障害

人の記憶力は加齢とともに低下する。以前は、生理的良性もの忘れ (physiological benign forgetfulness; Kral, 1962)、あるいは、加齢に伴う記憶障害 (age-associated memory impairment : AAMI) (Crook, 1986) と呼ばれ、このような記憶力低下は正常な脳加齢変化の表現とみなされていた時期があった。しかしながら近年では、軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) (Petersen, 1997) の概念のもとに病的状態として理解されるようになった。MCI の基準は、①記憶力低下の訴えがあり、②検査により客観的な記憶力低下が認められ、③記憶以外の認知機能は正常であり、④日常生活動作 (activities of daily living : ADL) が正常であり、⑤認知症ではないこと、と規定されていた。そして、MCI の人は一般人口と比較して認知症に移行する比率が高いことから、認知症の前段階として理解されるようになった。しかしながら、実際の臨床場面では、上記の MCI 診断基準に基づいて判断すると、AD の前段階、うつ病、血管性認知症の前段階、FTD の前段階など多くの病態が含まれることとなり、MCI は臨床概念としては不十分な所が多かった。MCI のほかにも認知症の前段階を示す状態として、加齢に伴う認知力低下 (age-associated cognitive decline : AACD) (Levy, 1994)、

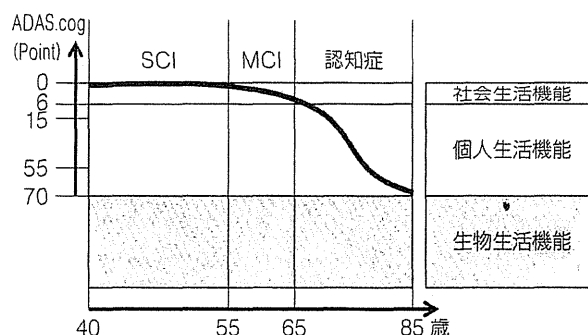


Fig. 2 SCI, MCI, 認知症と生活機能障害

年齢に相関した認知力低下 (APA, 1994)、軽度認知症 (mild cognitive decline : MCD) (WHO, 1993) などの概念も提出されているが、いずれの用語も、その意味するところは、社会生活機能は維持されており、認知症とは言えない前段階を規定しようとする概念である。

IV. 主観的認知機能障害

最近では、さらに MCI の前段階として主観的認知機能障害 (subjective cognitive impairment : SCI) の概念が言われるようになった。このような関係を図示すると Fig. 2 のようになる。SCI とは主観的には記憶障害があるが、その記憶障害は一般人口との比較ではなく個人の以前の状態との低下を意味する。もちろん判断力や社会生活障害が認められない。40 歳代以降の多くの人は、20~30 代の自分と比較して記憶力が低下していることを体験している。このような客観的な指標において記憶障害を明瞭にすることができない状態でも、その人の若い時の記憶力と比較すれば、明らかに記憶力は低下しているものであり、このような状態を SCI と呼ぶ。この時期は、広い意味では脳の老化と関連するプロセスであろうが、必ずしも生物学的に十分には規定されていない。しかしながら、アミロイド β (amyloid β : A β) 沈着や神経原線維変化 (neurofibrillary tangle : NFT) の形成はおそらくこの時期に始まっていると考えられており、今後の生物学的な検討が最も必要とされている時期である。

V. 生涯を通じた認知機能の変化

ヒトの認知機能の発達、大脳神経細胞のグルーニング、ミエリン化などの生物学的過程により出生後から思春期まで持続しており、20 歳代後半に認知機能レベルが最大に達するとされている。乳児期・幼児期・学童期・

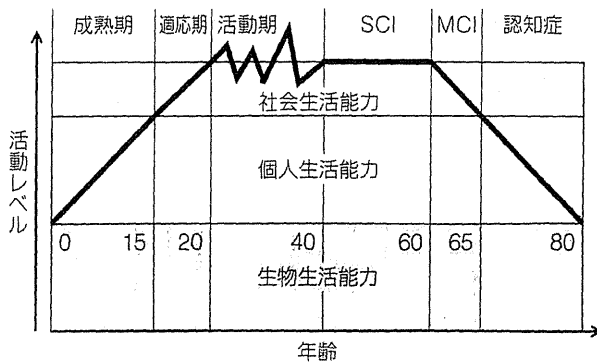


Fig. 3 生涯を通じた認知機能の変化

思春期を通じての経験や教育を通じてヒトの認知機能は発達する。そして成人期となり社会的活動を維持している時期には、一定のレベルを維持するが、疾患あるいは精神障害などにより一時的に低下する場合がある。そしてSCI、MCIの時期を経て、一部の者については認知症が発症するものと考えられる（Fig. 3）。認知症診療の要点は、早期診断と早期介入に尽きる。このような観点から言うと、SCIの時期に、認知症に移行する可能性を見出しそれに対応して介入することが肝要と考えられる。

VI. 代表的な変性認知症

ADは、認知症の50~70%を占める最も頻度の高い一次変性性認知症である。AD発症の危険因子として、高齢、女性、家族歴、頭部外傷、教育歴が挙げられるが、なかでも年齢は最大のリスクである。65歳以上になると、ADの有病率は年齢とともに急激に増加する。その後、5歳ごとに2倍ずつの増加を示し、85歳以上においては40%にも達する²⁾。

ADは、記憶力障害で発症し、次第に、失語・失行・失認・遂行機能障害などの認知機能障害と判断力の低下を呈する。びまん性レビー小体病（dementia with Lewy body：DLB）は、65歳以上においてはADについて頻度が高い。DLBは、変動する認知機能、具体的な幻視、パーキンソン症状が特徴であり、大脳皮質神経細胞に出現するレビー小体が特徴的である。前頭側頭葉変性症（front temporal lobe degeneration：FTLD）は65歳以下ではADについて頻度が高い³⁾。人格変化、脱抑制、行動異常と言語障害とが前景となり、初期において記憶は保持される。FTDは昔から初老期認知症として知られているピック病を含む上位概念であり、その疾患分類についてさまざまな議論がなされてきた。FTLDを大きくFTD、進行性非流暢性失語症（progressive non-fluent

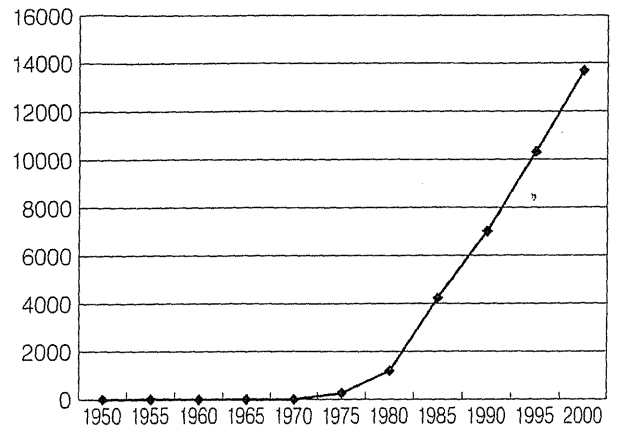


Fig. 4 MEDLINEでAD病でヒットする論文数の推移

aphasia：PA）、意味性認知症（somatic dementia：SD）に区分し、FTDの下位分類として、前頭葉変性型（front lobe degeneration：FLD）、ピック病型、運動ニューロン型（motor neuron degeneration：MND）に分けることが多い。

VII. AD研究の進歩

ADの第1症例がAlois Alzheimerにより発表されたのは1906年であった。クレペリンの精神医学教科書第8版に記載された「アルツハイマー病」は、当初から初老期発症の特殊な認知症であり、その後長い間ADは老年期認知症とは区別して扱われてきた。

ADの病態研究が大きく進展したのは1980年代になってからであり、神経病理学的研究に加えて生化学的研究手法が導入された頃である。Fig. 4にMEDLINE検索でヒットした「アルツハイマー病」に関する論文数の推移を示すが、1980年から急激な増加を示すことがわかる。

NFTは電子顕微鏡では2本の線維がねじり合わさった特徴的な構造（paired helical filaments：PHF）として観察され、1980年代になってAD脳内では正常な線維性蛋白が特徴的な不溶性構造物を形成することが基本的な病理変化であると考えられるようになった。そして、NFTの構成蛋白のための研究がすすめられ、マイクロチュブル、ニューロフィラメント、マイクロフィラメントなどの細胞骨格蛋白の研究と合わせて、その同定がすすめられた⁴⁾。そして、1986年にPHFの構成蛋白はリン酸化タウであることが明らかにされた⁵⁻⁷⁾。この頃から、老人斑・NFT・神経細胞脱落の3徴を特徴とするADの病理は老年期認知症の病理と区別できないことから、両者を合わせてADあるいはアルツハイマー型認知症と

Table 1 1980年代以降のAD病研究における大きな発見

1983	AD病脳内の不溶性蛋白 ⁴⁾
1986	NFTの構成蛋白(タウ)の同定 ⁵⁻⁷⁾
1987	アミロイド前駆体蛋白(APP)のクローニング ⁸⁾
1991	APP変異(V717I)の同定 ⁹⁾
1993	AD病のリスクとしてのアポリポ蛋白E4 ¹⁰⁾
1995	プレセニリン1の同定 ¹¹⁾
1995	プレセニリン2の同定 ¹²⁾
1999	γ セクレターゼとしてのプレセニリン複合体の同定 ¹³⁾
1998	FTDP-17におけるタウ変異の発見 ¹⁴⁾
1999	アミロイド抗体療法の提唱 ¹⁵⁾
2004	「痴呆」の用語が廃止され「認知症」の提唱
2006	プログランニューリンの同定 ¹⁶⁾

称するようになった。

続いて老人斑中心部に沈着するA β のアミノ酸配列が明らかにされ、その部分配列を基にしてアミロイド前駆体蛋白(amyloid precursor protein: APP)遺伝子が21番染色体上に同定された⁸⁾。老人斑コアや血管壁に沈着しているA β 蛋白は、APPから切り出されることが明らかになり、そのプロセシングの研究が精力的に推し進められ、その後のAD研究は、A β の病理、タウの病理を中心に推し進められてきた。AD研究における1980年代以降の大きな業績を年表にまとめて示す(Table 1)。

VIII. ADとFTLDの遺伝子

多くの神経変性疾患の病態解明は、遺伝子が特定されている家族性発症型の知見をもとにして進められてきた。ADは遺伝的には複雑かつ雑多な疾患である(Table 2)。約10%が若齢発症型であり、そのうち約60%は常染色体優性遺伝性を示す。これまで、APP¹⁷⁾、プレセニリン1(presenilin 1: PSEN1)¹⁸⁾、プレセニリン2(PSEN2)¹⁹⁾の変異が家族性AD(familial AD: FAD)の原因遺伝子として同定されている。ADの基本病理過程は、アミロイドカスケード仮説により説明されることが多い。APPから β セクレターゼ(BACE 1)、および γ セクレターゼによりA β が切り出されるのであるが、PSENはニカストリン、Aph-1、Pen-2とともに γ セクレターゼ複合体を形成する。PSENは、その分子構造の中に γ セクレターゼ活性を担っている最も重要な分子である²⁰⁾。 γ セクレターゼにより、アミノ酸数の異なるいくつかのA β が切り出されるが、A β 40は最も大量にあり、A β 42は重合しやすく神経細胞毒性を有する。

FADにおいて、A β の切り出しに関与する基質(APP)およびプロテアーゼ(PSEN1, PSEN2)に変異が見出さ

Table 2 ADの原因

原因	頻度
染色体異常(ダウン症候群)	<1%
家族性	~25%
若齢発症型(AD1, AD3, AD4)	<2%
高齢発症型(AD2)	15~25%
孤発性(遺伝要因と環境要因の相互作用による発症を含む)	~75%

れたことから、アミロイドカスケード仮説は広く受け入れられるようになった²¹⁾。この仮説では、脳内A β の産生、プロセシング、排泄の異常により、A β の沈着が起こり、A β 沈着とそれに引き続くNFT形成、神経細胞の変性が惹起され、ADの病理過程が惹起されると考えられている。

高齢発症ADの大部分(75%)は孤発性であるが、一部分には家族性の発症も知られている²²⁾。高齢発症ADの発症にはアポリポ蛋白E4(APOE)の関与が示されている²³⁾。APOE ϵ 4アリルを1本持つ人ではAD発症のリスクが3倍に、2本持つ人では15倍に上昇する²⁴⁾。APOE ϵ 4アリルは、AD発症のリスクを高めるだけでなく、ADの発症年齢を引き下げること²⁵⁾、治療に対する反応性が悪いことなどが報告されている²⁶⁾。

APOEは脂質代謝に関与する蛋白であるが、ADの発症機構については十分に解明されていない。APOEは、コレステロール輸送、酸化ストレス、突起伸長、タウリン酸化、A β の重合・代謝への関与が推定されており、APOE ϵ 4アリルを有すると、A β 沈着量が増加すること²⁷⁾、APOE ϵ 4アリルを有する健常高齢者においてもA β の量が増加していることが知られている²⁸⁾。

FTDは50歳代、60歳代の若齢発症が多い。AD以上に遺伝性に発症することが多く、FTLDの約40~50%は家族性とされている。この10年間にFTLDの発症に関与する遺伝子が相次いで同定された²⁹⁾。まず、家族性のFTDの一亜型でパーキンソニズムを呈し17番染色体上の遺伝子部位と強い連鎖を示す家系(FTDP-17)の解析から、1998年にタウ(MAPT)の変異が見出された³⁰⁾。これは、FTLDを特徴づける抗タウ抗体陽性の封入体(FTLD-tau)の形成にタウの変異が関与していることを示したものであり、ADにおけるアミロイドカスケードとの関係で言うと、A β の関与がなくても、NFTや神経細胞変性が起こり得ることを示した新しい知見であった。FTLDを特徴づける病理学的変化としてタウ陽性の封入体(FTLD-tau)とユビキチン陽性かつタウ陰性の封入体(FTLD-U)とがあることが知られており、その後

も長い間FTLD-Uの構成蛋白についての検討が進められていた。2004年にvalosin-containing protein (VCP)が³¹⁾、2005年にcharged multi-vesicular body protein (CHMP2B)が³²⁾が、FTLD-Uの形成に関与する遺伝子として同定されたが、これらの遺伝子変異により発症するFTLDはごく少数であり、その後もFTLDの発症に関与する遺伝子の検索が続けられてきた。

IX. プログラニュリン (PGRN) と TDP-43

タウ蛋白はマイクロチュブル付随蛋白の1つであり、マイクロチュブルの重合と機能維持に重要な重要な役割を果たしている。過剰にリン酸化されたタウは、ADのNFTの構成蛋白であり、かつ前述したようにFTLDの封入体の構成蛋白でもある。FTDP-17家系におけるタウ遺伝子(MAPT)変異の同定は大きな知見であったが、タウ変異により説明できるFTLDは一部分であり、引き続きFTLDの発症に関与する遺伝子の検索が続けられ、ようやく2006年にMAPTから1.7 Mbのすぐ近くに位置するプログラニュリン(*progranulin*: PGRN)遺伝子変異が同定された^{33,34)}。

PGRNは、acrogranin, epithelin precursor, proepithelinなどとも呼ばれるエピセリンファミリーの成長因子である。シグナルペプチドに続く7.5回の繰り返し構造を有する分泌蛋白であり、PGRNはプロテアーゼにより切断され、約6 kDaのペプチドに切断され、それぞれのペプチド(グラニュリンA-Gとパラグラニュリン)はS-S結合により4本ずつが畳み合わされた構造となり、分化、創傷治癒、炎症、腫瘍などにおける作用を担う^{35,36)}。PGRNの神経成長因子としての作用が推定されるが、脳内でのPGRN、グラニュリンの生物学的作用についてはほとんど知られていない³⁷⁾。

FTLDの199家系において66種類のPGRN遺伝子変異が同定されている。変異はエクソン13以外のすべてのエクソンにわたっており、ナンセンス変異(14種)、スプライスサイト変異(11種)、フレームシフトをきたす挿入/欠失変異(34種)が知られている。このようなさまざまな種類の変異により発症するという事実はPGRN機能が低下したロス・オブ・ファンクション(loss of function: LOF)によりFTLDが発症することを示唆している。さらに重要なことは、PGRN変異はFTLDだけでなく、AD、筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)、パーキンソン病(Parkinson disease: PD)などの神経変性疾患においても見出されるという事実であり、PGRNのLOFはいろいろな病態において神

経変性を惹起する可能性が示唆されている。

PGRN遺伝子の同定からほどなくして、核内蛋白であるTDP-43(TAR-DNA binding protein 43)がFTLD-Uの主要な構成蛋白であることが見出され³⁸⁾、PGRN変異により発症しているFTLD脳には、過剰リン酸化を受け、ユビキチン化を受けたTDP-43由来のペプチドが核内および細胞質内の封入体として沈着していることが明らかにされた。

TDP-43はすべての組織に一般的に発現している核内蛋白であり、転写、スプライシング、mRNA安定性などへの関与(Buratti, 2008)、マイクロRNA(miRNA)の生合成に関与する(Gregory, 2004)。もともとTDP-43の沈着はALSにおいて見出されたものであり、その後の検討によりADやDLBの一部にもTDP-43陽性の沈着物が観察された³⁹⁻⁴¹⁾。このことから、FTLDやALSに限らず、ADやDLBにおいてもTDP-43あるいはその遺伝子(TARDBP)の関与が推定される。現在までの所、TARDBPの変異はFTLDやADには見出されていないが、家族性および孤発性ALS患者においていくつかの変異が報告されており、このような疾患における神経変性過程にTARDBPの関与が推定されている^{42,43)}。

FTLDの発症に関わる遺伝子として、MAPT、GRN、TARDBPが同定された。さらに、運動ニューロン疾患を伴うFTLD家系には9p21-13との関連が示されており、この位置にある未同定の遺伝子の関与が推定されている^{44,45)}。

以上に述べたADおよびFTLDの発症に関わる遺伝子変異の同定の知見は、神経変性機序の解明に大きな示唆を与えることとなった。もちろん現時点でのこのような遺伝子の関与から示されるADおよびFTLDの神経変性過程の理解は、大多数を占める孤発性ADおよび孤発性FTLDの発症機構を直接示すものではないが、FADおよび家族性FTLDの発症機序の理解は孤発性認知症の理解にも大きなヒントとなることが期待されている。

X. コピー数変異 (CNV)、miRNA と神経変性

コピー数変異(copy number variation: CNV)は、ゲノムにみられる1 kb以上の繰り返しであり複数の遺伝子のコピー数の変異であるが、以前に考えられていたよりも多数のCNVが知られるようになり、今では7,000個以上の遺伝子について2万個以上のCNVがあることが知られている。

2006年に、CNVのスクリーニングによりFADの5

家系において APP 遺伝子を含む領域の CNV が報告された⁴⁶⁾。この CNV は、0.58~6.37 Mb の 5~12 遺伝子を含む領域の CNV であったが、いずれも表現型は CAA を伴う AD であった。この事実は、APP のコピー数の増加により AD が発症し得ることを示している⁴⁷⁾。考えてみると、もともとダウン症は染色体異常により 21q21 領域の重複により発症する疾患であるが、この領域には APP が含まれており、一定年齢以上生存したダウン症には AD の病理が起こる。この事実も APP 遺伝子の重複により AD の病理が起こることの一例である⁴⁸⁾。また遺伝性 PD における α シヌクレイン遺伝子の CNV 多型も報告されている^{49,50)}。

これらの知見は、異常蛋白の沈着により起こる神経変性疾患の発症機序として、特定の遺伝子のコピー数の増加が原因として考えられることを示唆している。APP 遺伝子のコピー数の増加により FAD が起こり得ることを示唆するだけでなく、アミロイドカスケード仮説を支持する知見でもある。さらに 50% 程度の APP 発現量の上昇は、CNV によらずとも、さまざまな 5'-あるいは 3'-領域の変異によっても起こり得るので、このような機序による APP 発現量の増加は AD のリスクを増大させ得るとも考えられる。実際に APP のプロモーター領域の変異により、APP 発現レベルが 1.2~1.8 倍増加している AD 家系が、オランダとベルギーで見出されている^{51,52)}。

遺伝子の重複だけでなく、FAD や FTLD の家系において原因遺伝子の部分的な欠失が見出されている。例えば、PSEN1 のエクソン 9 の欠失は、脳実質内の大量のコットンウールプラークを特徴とする AD の亜型を引き起こす⁵³⁾。FTLD 家系における PGRN と MAPT の欠失も報告されている⁵⁴⁾。MAPT の部分欠失がエクソン 6~9 の領域に報告されているが⁵⁵⁾、この部分欠質により産生されるタウは、マイクロチューブルとの結合が低下しており、MAP1B とより強く結合することが示されている。このような部分欠失遺伝子によりコードされるタウも神経変性の原因となり得る。

近年 miRNA についての知見が蓄積されてきた。miRNA は内因性の小さな RNA であり、mRNA の分解を促進し、あるいは標的 RNA に結合して転写後の遺伝子発現を抑制していると考えられている。ヒトゲノムには 1,000 種類以上の miRNA があり 30% 以上の遺伝子発現に関与していると推定されているが、脳ではほかの組織以上に多種類の miRNA が存在している。実際に、miRNA アレイによる検索により、AD における miR-107 の特異的な低下が報告されており⁵⁶⁾、この miR-107

の低下は AD の病理と相関していること、miR-107 は BACE1 の mRNA と結合し、miR-107 の低下により、BACE1 mRNA レベルが上昇することが示されている。このことから、miRNA の減少により BACE1 mRNA の発現レベルの上昇が起こり、AD の病理過程を惹起すると考えられる。最近、AD と健常者のプールされた miRNA アレイの検討結果が報告され、特定の miRNA (miR-146a) の上昇が報告されている⁵⁷⁾。

以上に述べた知見は、特定の蛋白の産生増加や発現レベルの変化は、それだけで神経変性のリスクを高め、AD や FTLD などの神経変性疾患を惹起させる可能性を示唆している。このような AD についての病理過程を Fig. 5 に示す。

XI. AD-FTLD スペクトラム

AD の異常沈着蛋白には、 $A\beta$ 蛋白とタウ蛋白がある。 $A\beta$ は AD の老人斑のコアおよびアミロイドアンギオパチー (CAA) の血管壁に沈着している。タウは NFT として、変性した神経細胞体、あるいはゴーストタングルあるいは変性突起 (dystrophic neurite) として沈着している。一方、FTLD においては、ピック小体の中にタウの沈着が認められ (FTLD-tau)、ユビキチン陽性の沈着物として、細胞質内あるいは核内に TDP-43 が沈着している (FTLD-U)。

APP ミスセンス変異は、これまで 32 種類が報告されている。その多くは AD 病理を惹起する。代表的なところでは、KM670/671 NL のスウェーデン変異、V717I, P, G のロンドン変異、V715M のフランス変異、V715A のドイツ変異、I716V のフロリダ変異などが知られている。APP 変異は AD だけでなく、遺伝性出血性アミロイドアンギオパチー (HCHWA-D) (E693Q)、CAA 病理 (Italian E693K)、CAA と AD の病理 (Flemish A692G) などの CAA 病理をも惹起する。

PSEN 変異は現時点で 177 種類が報告されている。PSEN1 変異の大部分は若齢発症 AD の臨床症状を呈する。PSEN1 変異はかなり強い病理性を有しているらしく、最年少では 24 歳発症の AD も報告されている。一方、PSEN1 変異の中には、L113P, G183V, insArg352 のように FTLD の臨床症状を呈するものがある

MAPT 変異は、44 種類の変異が、主としてエクソン 9~13 にミスセンス変異、エクソン 10 と 11 の間のイントロンに見出されている。MAPT 変異の主たる臨床症状は FTLD であり、定型的なピック球、神経細胞あるいはグリア細胞内の封入体 (FTLD-tau) を呈する。MAPT

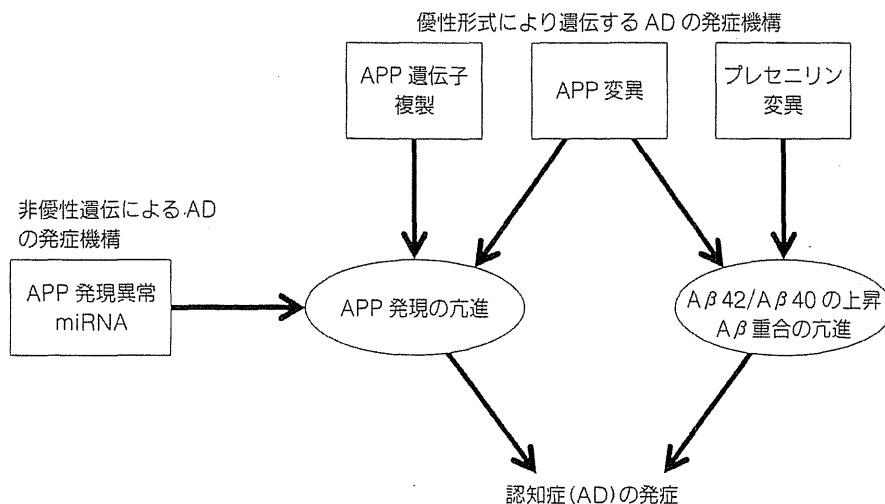


Fig. 5 ADの発症病理
Rademakers et al. Recent insights into the molecular genetics of dementia. Trends in Neurosciences 32, 451-461, 2009より改変

変異は、臨床的には極めて幅広い症状を呈することが特徴である。パーキンソン症状が前景にでるFTLD (FTDP-17)、行動異常が前景にあるFTLD、失語が前景にあるFTLDだけでなく、変異によってはAD類似の臨床症状を呈する。例えばMAPT R406W変異は、記憶障害で発症するが、後期になるとFTLDの症状を呈する。

MAPT変異により惹起されるFTLD-tau封入体を呈するFTLDは、全体の25%ほどであり、大部分のFTLDではタウ陰性、ユビキチン陽性の封入体 (FTLD-U) がみられる。FTLD-Uの構成蛋白はTDP-43であることが明らかになり、続いてその発症機序にPGRNのLOFが関与していることが明らかにされた。PGRN変異は家族性FTLDの約25%を説明するし、これはMAPTの頻度とほぼ同じくらいである。MAPT変異とPGRN変異によるFTLDの発症年齢は非常にばらつきが大きい。MAPT変異は20~70歳代までにわたり、PGRN変異も30~80歳代にわたっているが、平均発症年齢を比較すると、PGRN変異は61±9歳であり、MAPT変異の48±10歳と比較して発症年代は遅い。さらに、PGRN変異の中にはADの臨床症状を呈するもの、あるいはALSの臨床症状を呈するものもある。

これまでに述べたように異常蛋白の蓄積を呈する神経変性疾患の発症機構にはかなり共通した機序が考えられる (Fig. 6)。APPはβセクレターゼおよびγセクレターゼによる切り出しを受けてAβとして老人斑あるいはCAA血管壁に沈着している。MAPTは過剰なリン酸化と部分切断を受けてPHFあるいは変異突起として沈着し、TDP-43も過剰なリン酸化、ユビキチン化、部分分解を受けてFTLD-Uの構成蛋白として核内あるいは細胞質内に沈着している。そして、PSENの177種あるいはPGRNの68種類の変異はほとんど遺伝子全体にわたる

LOF変異である。PSENのLOF変異は主としてAβとNFTの沈着を惹起し、PGRNのLOF変異はFTLD-tauとFTLD-Uの沈着を惹起する。しかしながら、少数例ではあってもFig. 5に示したようなAD-FTLDの間の移行型とも言えるような臨床症状を呈する変異が知られていることは、AD-FTLDの発症機構に共有される過程があることを推察させる。

XII. AD治療薬の開発

1980年代から脳内神経伝達物質の検討が精力的に進められ、AD脳内では大脳基底核を中心にアセチルコリン (acetylcholine : ACh) の低下が著しいことが明らかにされ、ACh低下に対する薬剤開発の研究が推し進められた。ACh前駆体であるコリンの補充、ACh合成酵素 (choline acetyltransferase : CAT) の活性化剤、ACh分解酵素 (ACh esterase : AChE) の阻害剤、ムスカリン性ACh受容体のアゴニスト、ニコチン性ACh受容体のアゴニスト、ACh受容体下流のセカンドメッセンジャーの増強剤などが開発の目標となった。このようなADのACh仮説に基づく創薬研究から生み出されて臨床的有用性が示されたのは、AChE阻害作用を有するタクリンであった。しかしながらタクリンはその肝臓毒性のために広く使用されるには至らなかった。

世界で広く使用されるようになった最初のAD治療薬は、エーザイが開発したドネペジルであった。ドネペジルは、肝毒性の少ないAChEに高い選択性を有する、長時間作用型のAChE阻害剤であるが、1989年に日本でフェイズ1治験が開始され、1991年に米国でフェイズ1が開始され、1996年11月米国食品医薬品局 (food and drug administration : FDA) により認可された。そして、

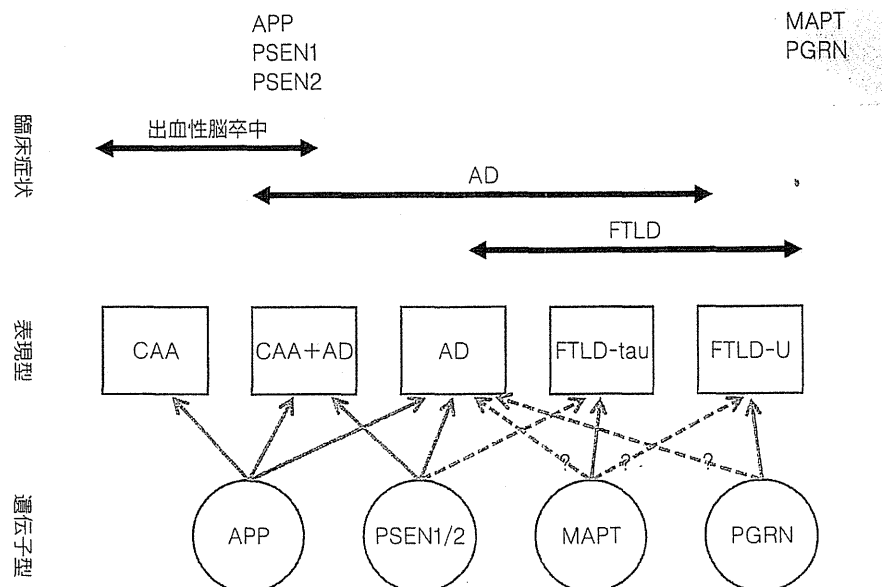


Fig. 6 AD-FTLD スペクトラム
Zee, et al: Neurology 71, 1191-1197,
2008 より改変

わが国では1999年11月に認可された。ドネペジルはファイザー社との共同販売となり、世界で最も使用されるAD治療薬となった。2006年には世界の75カ国で上市されるまでとなり、2007年には重症ADに対する適応が認可された。そして2010年には、米国ではドネペジル23 mg錠が認可された。

ドネペジルには15年間の臨床治験が積み上げられ、その効果とともに限界も明らかにされている。長期効果としては、在宅AD患者(MMSE22.0, ADAS cog.20.7)について3年間のフォローアップにより、自然経過ではMMSE (mini mental state examination) で6~12点の低下が予想されるのに対して、ドネペジル投与患者では平均値3.8というMMSEの低下であった。また、ドネペジル服用により施設入所までの期間を約21.4カ月遅らせることができたとの報告もある。

限界は、すべての患者がドネペジルに反応するのではなく、3人に1人はドネペジルに反応しないことである。MMSE得点でベースラインから2以上を奏効、±1を不変、-2以下を無反応と区分した場合に、ドネペジル投与で奏効あるいは不変の者は6カ月で75%、18カ月では50%であった。

ドネペジルの反応を予測する因子について多くの検討がなされてきたが、目立った成果は上げられていない。ドネペジルの反応を予想できる要因はベースラインのMMSE得点が低いものほど改善度が高いということぐらいであり、年齢、アポE、治療期間、性別などから反応性を予測することはできない。また、早期投与の有効性について、MCIからADへのコンバートに対するドネ

ペジルの効果は6カ月と12カ月の時点ではあり得るものの36カ月では有意差は認められていない。

XIII. 2011年に上市されたAD治療薬

このような時期に、昨年新しい薬剤3剤が臨床に導入されたのであるが、いずれの薬剤も世界ではもう10年以上も前に上市されているものであり、必ずしも目新しいものではない。ただ、ひとえにわが国での開発が遅れに遅れただけともいえる。

ガラタミンはAChE阻害作用に加えてAChニコチン性受容体に対するアロステリック増強効果を有する薬剤であり、神経細胞保護作用が期待されている。世界では2000年にヤンセン社により上市された薬剤であるが、わが国ではようやく2012年3月22日に発売となった。ヤンセンファーマと武田薬品工業の共同販売となり、商品名は世界で用いられてきたレミニール®(Reminyl®)として販売された。

本年6月にはリバスチグミンが上市された。リバスチグミンはAChE阻害作用に加えて、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用を有する薬剤であり、ノバルティスが開発し1997年からエクセロン(Exelon)として世界で使用されてきた薬剤である。わが国では貼付剤(パッチ製剤)として開発され、ノバルティスからイクセロン・パッチ、小野薬品工業からリバスタッチ・パッチとして発売された。一定程度の病期が進行したADの脳内ではAChE活性が低下して、ブチリルコリンエステラーゼ活性が相対的に高まっていることが想定されており、この

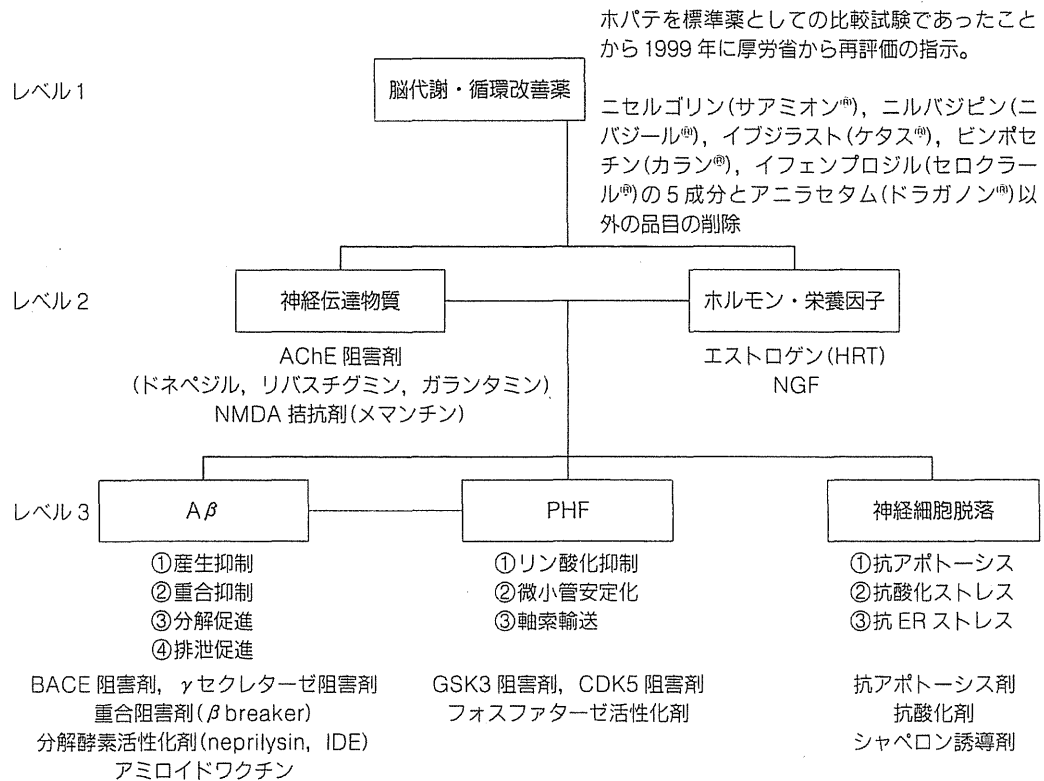


Fig. 7 AD薬のレベル

ような病態においてリバステグミンのプロチリルコリンエステラーゼ阻害作用が臨床的な有用性を示していることが期待されている。

昨年3月に発売が予定されていたメマンチンは、東日本大震災のためにその発売時期が遅れたものの、昨年6月に第一三共からメモリー錠として発売された。メマンチンはNMDA (N-methyl-D-aspartic acid) 受容体拮抗作用を有する薬剤であり、もともとドイツの製薬会社であるメルツ社が開発し、世界では2002年以来、中等度から高度のAD患者に使用されてきた。わが国での開発には当初、サントリーが関わり、その後の会社の再編などでアスピオファーマを経て、最終的に第一三共から上市されることになった。メマンチンは、NMDA グルタメイト受容体への拮抗作用を有しており、NMDA 受容体の異常発火を制御してCaの流入を防ぐことにより神経細胞に保護的に働くとされている。

わが国のAD治療薬は、2011年になってようやく世界の標準に追いついたことになるが、今後はドネペジル(アリセプト[®])に加えて、複数のAD治療薬を臨床の場でどのように活用していくかを工夫することが求められることになる。

XIV. AD治療薬の全体像

わが国で使用されているあるいは今後の開発が期待されているAD治療薬を3つのレベルに区分して示した(Fig. 7)。ドネペジル上市以前をレベル1として、現在はレベル2の段階である。昨年わが国で上市された薬剤は、AChE 阻害剤(ガランタミン, リバステグミン)にしる、NMDA 拮抗剤(メマンチン)にしる、欧米では既に10年以上前から使用されてきた薬剤である。いずれの薬剤も一定期間の認知機能を改善する症状改善剤(symptomatic drug)であり、ADの病理過程を改善する薬剤ではない。したがって、使用当初には一時的な認知機能改善効果があったとしても、48週以上経過すると認知機能はベースラインを越えて低下してしまう(Fig. 8)。

このような意味からは、レベル3の薬剤の開発が急務であり、ADの病理過程そのものを抑制して病理過程の進行を抑える病理修飾剤(disease-modifying drug)の開発が急がれている。Fig. 7のレベル3に示したアミロイド仮説に基づいた薬剤、タウの病理に基づいた薬剤、あるいは神経細胞死を対象とした薬剤などである。

特に、アミロイドカスケード仮説に基づいた薬剤開発は精力的になされており、世界中の製薬メーカーが取り

組んでいる。しかしながら、ADの病理修飾剤の開発は、動物実験のレベルまではスムーズに進むものの、引き続き臨床試験においては大きな壁に突き当たっているように思われる。これまでのところγセクレターゼ修飾剤として期待されたタレンフルルビル (r-flurbiprofen; Myriad社) も semagacestat (LY450139) も開発中断を余儀なくされており、アミロイドワクチンについても必ずしも明るい話題ばかりではない。1992年以來に行われたAD薬のP-3臨床試験(バルプロ酸, トラミプロセイト, フェンセリン, ロシグリタゾン, タレンフルルビル, セキガセスタット)はいずれも中断されている。このような状況からアミロイドカスケード仮説の妥当性, Aβ除去がはたしてヒトの認知症に役立つのか, 動物とヒトとの間のギャップ, さらにヒト臨床試験の評価方法の妥当性などについても議論されている。

おわりに

ADはヒトの平均寿命の延長とともに増加した疾患である。19世紀までのヒトの平均寿命は、ゴンペルツの法則に従い、年齢に比例して生存率が低下し、加齢とともに生存する個体数は減少していた。近代医学は、年齢とともに死亡する個体数をできるだけ減らすことを目標にしており、その結果多くの個体が生存し続け、多くの人が最大寿命まで生存するようになった。この高齢者の増加部分はもちろん近代医学の輝かしい成果であることは間違いないが、同時に認知症高齢者の増加という負担を背負い込むことになった。

わが国は平均寿命、高齢者の比率、後期高齢者の比率、社会高齢化のスピードのいずれのパラメーターで見ても世界のトップランナーである。この超高齢社会の解決にあたっては欧米にもその前例はない。わが国が率先して、新しい社会システムを作り上げ、認知症高齢者が生きがいを持って安心して暮らせるような社会を構築することが求められている。単に医薬品を開発する課題というよりは、さらに大きな枠組みで考えるべき人類に課せられた社会的課題である。わが国の、そして世界のヒトが英知を結集して、高齢者が生きがいを持ってその寿命の終わるときまで支えあうような社会を構築しなければならない。

文献

1) Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, et al: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 366: 2112-2117, 2005

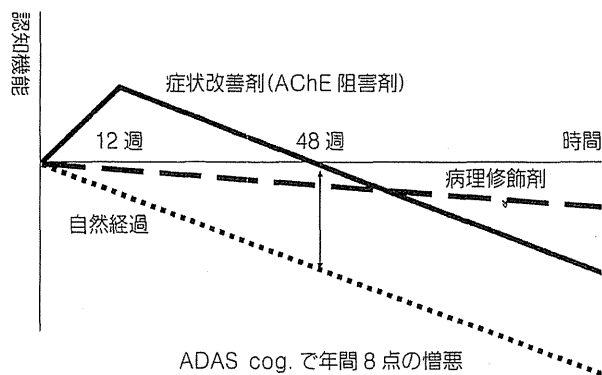


Fig. 8 症状改善剤と病理修飾剤の比較

- 2) Breteler MM, Claus JJ, van Duijn CM, Launer LJ, Hofman A: Epidemiology of Alzheimer's disease. *Epidemiol Rev* 14: 59-82, 1992
- 3) Graff-Radford NR, Woodruff BK: Frontotemporal dementia. *Semin Neurol* 27: 48-57, 2007
- 4) Nishimura T, Hariguchi S, Tada K, Takeda M: Changes in water-soluble brain protein in normal and abnormal ageing. in (Asao Hirano and Koho Miyoshi eds.) "NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS IN THE ELDERLY", Igakushoin, Tokyo, pp.79-84, 1983
- 5) Nukina N, Ihara Y: One of the antigenic determinants of paired helical filaments is related to tau protein. *J Biochem* 99: 1541-1514, 1986
- 6) Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tung YC, Zaidi MS, et al: Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem* 261: 6084-6089, 1986
- 7) Ihara Y, Nukina N, Miura R, Ogawara M: Phosphorylated tau protein is integrated into paired helical filaments in Alzheimer's disease. *J Biochem* 99: 1807-1810, 1986
- 8) Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, et al: The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325: 733-736, 1987
- 9) Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, Warren A, Hughes D, et al: Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature* 353: 844-846, 1991
- 10) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, et al: Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 1977-1981, 1993
- 11) Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, et al: Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease.

- Nature 375: 754-760, 1995
- 12) Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al: Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. Nature 376: 775-778, 1995
 - 13) Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL, Diehl TS, Kimberly WT, et al: Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. Nature 398: 513-517, 1999
 - 14) Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, et al: Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. Nature 393: 702-705, 1998
 - 15) Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, et al: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. Nature 400: 173-177, 1999
 - 16) Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, et al: Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. Nature 442: 916-919, 2006
 - 17) Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, et al: Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. Nature 349: 704-706, 1991
 - 18) Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, et al: Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature 375: 754-760, 1995
 - 19) Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, et al: Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. Science 269: 973-977, 1995
 - 20) De Strooper B, Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex. Neuron 38: 9-12, 2003
 - 21) Hardy J: Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. Trends Neurosci 20: 154-159, 1997
 - 22) Bird TD: Genetic aspects of Alzheimer disease. Genet Med 10: 231-239, 2008
 - 23) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, et al: Apolipoprotein E: high-avidity binding to b-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A 90: 1977-1981, 1993
 - 24) Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, et al: Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA 278: 1349-1356, 1997
 - 25) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, et al: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science 261: 921-923, 1993
 - 26) Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y: Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 103: 5644-5651, 2006
 - 27) Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G, Muhlhan M, Pemeczeky R, et al: Effect of APOE genotype on amyloid plaque load and gray matter volume in Alzheimer disease. Neurology 72: 1487-1494, 2009
 - 28) Reiman EM, Chen K, Liu X, Bandy D, Yu M, et al: Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 106: 6820-6825, 2009
 - 29) Rademakers R, Hutton M: The genetics of frontotemporal lobar degeneration. Curr Neurol Neurosci Rep 7: 434-442, 2007
 - 30) Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, et al: Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. Nature 393: 702-705, 1998
 - 31) Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, Mehta SG, Mumm S, et al: Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. Nat Genet 36: 377-381, 2004
 - 32) Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, Chakrabarti L, Lloyd SL, et al: Mutations in the endosomal ESCRTIII complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. Nat Genet 37: 806-808, 2005
 - 33) Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J, Eugeborgts S, Wils H, et al: Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. Nature 442: 920-924, 2006
 - 34) Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, et al: Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. Nature 442: 916-919, 2006
 - 35) He Z, Bateman A: Progranulin (granulin-epithelin precursor, PC-cell-derived growth factor, acrogranin) mediates tissue repair and tumorigenesis. J Mol Med 81: 600-612, 2003
 - 36) He Z, Ong CH, Halper J, Bateman A: Progranulin is a mediator of the wound response. Nat Med 9: 225-229, 2003
 - 37) Van Damme P, van Hoecke A, Lambrechts D, Vanacker P, Bogaert E, et al: Progranulin functions as a neurotrophic factor to regulate neurite outgrowth and enhance neuronal survival. J Cell Biol 181: 37-41,