

それぞれのサンプルについては、n=2で行った。

B. 研究方法

測定にはLuminex®200xPONETR®3.1システム（日本ミリポア株式会社）を使用した。Luminex 200測定用キット（計測対象タンパク質・ペプチド）を以下に示す。

(selected from HNDG1-36K; 3 plex)

1 : 40,000 dilution (use 5 µl serum at first dilution step)を以下のように行った。

Step1:血清5 µlをAssay Buffer 995 µlの入った1.5 mlポリプロピレンチューブに加える。Step2:上記希釈試料5 µlをAssay Buffer 995 µlの入った1.5 mlポリプロピレンチューブに加える。

1 : 2,000 dilution (use 5 µl serum at first dilution step) を以下のように行った。

Step1:血清5 µlをAssay Buffer 495 µlの入った1.5 mlポリプロピレンチューブに加える。Step2:上記希釈試料10 µlをAssay Buffer 190 µlの入った1.5 mlポリプロピレンチューブに加える。

同時多項目免疫アッセイで解析した利根町縦断研究の血清サンプルについて臨床情報を表5に示す。

表5 同時多項目免疫アッセイで解析した症例

	NDC → NDC (n = 20)	NDC → MCI (n = 15)	MCI → MCI (n = 9)
Age (2005)	75.7 ± 1.9	75.5 ± 2.0	74.0 ± 2.7
Age (2008)	79.4 ± 1.9	79.3 ± 1.9	77.5 ± 1.3
Gender (Male/Female)	7/13	2/13	3/6
Years of education	10.3 ± 0.5	9.9 ± 0.5	11.6 ± 0.4
BMI	22.6 ± 2.4	24.2 ± 4.5	22.4 ± 4.4
GDS	2.1 ± 0.4	3.1 ± 0.8	2.7 ± 0.9
Cigarette smoking (%)	4 (20%)	1 (7%)	3 (33%)
Alcohol (%)	7 (35%)	2 (13%)	3 (33%)
History of disease (%)			
Cardiovascular disease	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Diabetes mellitus	2 (10%)	0 (0%)	1 (5%)
Hyperlipidemia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hypertension	3 (15%)	4 (27%)	3 (33%)

C. 研究結果

利根町縦断研究の血清サンプルを同時多項目免疫アッセイで解析した。4種類のタンパク質について以下結果を示す。タンパク質Aの血清中の量の変化について、2005年から2008年にかけていずれも正常と診断された群、2005年で正常で2008年でMCIと診断された群、2005年でMCIと診断され2008年もMCIと診断された群、いずれも時間軸にそって、有意に減少した。特に、このタンパク質Aについては、興味深いことに2005年でMCIと診断され2008年もMCIと診断された群で、顕著に低下しており、病態の進行とともに変化することが明らかになった。

次にタンパク質Bの血清中の量の変化を調べた。2005年から2008年にかけていずれも正常と診断された群、2005年で正常で2008年でMCIと診断された群、2005年でMCIと診断され2008年もMCIと診断された群について調べた。

図10はタンパク質Cの血清中の量の変化を示している。図10上段左は2005年から2008年にかけていずれも正常と診断された群のタンパク質Cの量の変化を、図10上段右は2005年で正常で2008年でMCIと診断された群のタンパク質Cの量の変化を、図10下段は2005年でMCIと診断され2008年もMCIと診断された群のタンパク質Cの変化を示す。図10上段左右いずれにおいても、2005年から2008年へと経年した時のタンパク質Cの量は減少しており(平均100 $\mu\text{g/ml}$ から60~70 $\mu\text{g/ml}$ へと減少)、図10下段のMCIが進行するとさらにタンパク質Cの量は減少していた(50 $\mu\text{g/ml}$ 前後)。

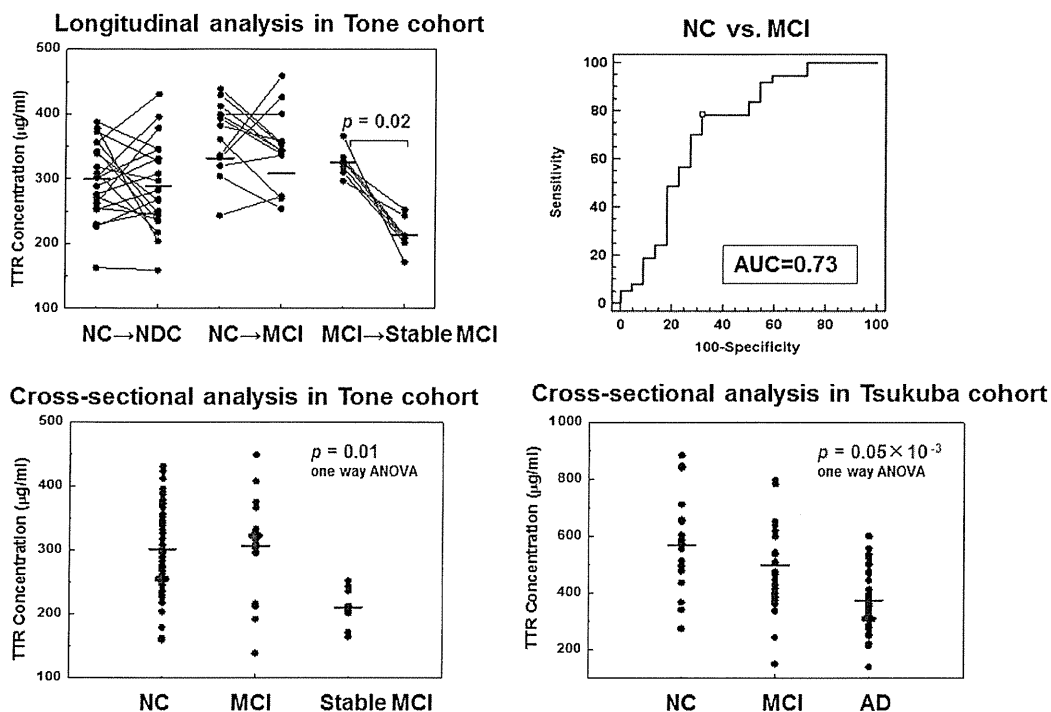


図8 縦断研究におけるシークエスタータンパク質の変化

図11はタンパク質Dの血清中の量の変化を示している。図11上段左は2005年から2008年にかけていずれも正常と診断された群のタンパク質Dの量の変化を、図11上段右は2005年で正常で2008年でMCIと診断された群のタンパク質Dの量の変化を、図11下段は2005年でMCIと診断され2008年もMCIと診断された群のタンパク質Dの変化を示す。図11上段右において、MCIでタンパク質Dの量が減少傾向を示し、図11下段において、MCIが進行すると有意にその量が減少していた。

【AD vs. NC】

Coefficients and Standard Errors

Variable	SE	P
TTR	0.002451	0.02139
Complement	0.01615	0.003979

Percent of cases correctly classified

Actual group	Predicted group		Percent correct
	0 (予想)	1 (予想)	
Y = 0 (NC)	15	7	68%
Y = 1 (AD)	3	34	92%
Percent of cases correctly classified			83%

NCの被験者を正しくNCと判定した確率は68.2%と若干低いが、ADを92%の感度で検出することができる。

【MCI vs. NC】

Coefficients and Standard Errors

Variable	SE	P
ApoA1	0.0007481	0.02713
Complement	0.01077	0.01713

Percent of cases correctly classified

Actual group	Predicted group		Percent correct
	0 (予想)	1 (予想)	
Y = 0 (NC)	11	11	50%
Y = 1 (MCI)	4	35	90%
Percent of cases correctly classified			75%

NCの被験者を正しくNCと判定した確率は50%と低いが、MCIを90%の感度で検出することができる。

8

図9 マルチマーカー解析による判別分析

D. 考察

Focused proteomics解析により、認知症発症リスク要因とリスク抵抗要因に関わる生体分子として、シーケスタータンパク質を同定した。これらのタンパク質は健常老化においてもその量が低下するものもあるが、知的健常者からMCI、ADへと至った者で顕著に低下した。多重ロジスティクス解析によるこれらのタンパク質マルチマーカー判別分析で、AD vs. NCにおいて感度92%、特異度70%を、MCI vs. NCにおいて感度90%、特異度50%を得た。これにMMSEを加えるとそれぞれ特異度が96%、85%となった。

本研究によってペプチドバイオマーカーの親タンパク質であるそれぞれについてイ

ムノアッセイを行い、その一部について、時系列の変動が明らかになった。それぞれのタンパク質の機能については、文献調査によってA β ペプチドの排出や毒性軽減なしは、A β ペプチドによる神経障害の過程に関わるタンパク質であることがわかっており、今後の研究によって、疾患発症との因果関係についても検討していきたい。

4. LC-MS/MS SRM (MRM)法における定量性の検討

A. 研究目的

これまで2D-LC-MALDI TOF MS/MSと半定量比較解析を用いた認知症バイオマーカー探索研究(スクリーニング研究)において、健常人と認知症 (MCI, AD) を識別するバイオマーカー候補ペプチドを見だし、バイオマーカー候補ペプチドのアミノ酸配列の決定および、バイオマーカー候補ペプチドの帰属タンパク質を同定した。この認知症バイオマーカー候補の臨床有効性の検証・評価を行うためには、スクリーニングで用いた方法とは異なる計測手法で行うことが重要である。また本研究では、横断研究と縦断研究においてバイオマーカーペプチドの解析 (計測) に高速LC-MS/MS SRM (MRM)法を用いる。これによってハイスループットの同時多項目のバイオマーカーペプチドの同時計測が可能になる。これまで使用した臨床サンプルと独立した50例を用いてバイオマーカー評価を行った。

B. 研究方法

LC-MS/MS SRM (MRM)法は、イオントラップ型三連四重極を用いたMRM法による定量分析であり、超高速液体クロマトグラフィーUFLCと組み合わせたMRMアッセイは生体サンプル中の複数のマーカーを高い分離性と選択性で定量分析が可

能である。また、MRMアッセイは2D-LC-MALDI TOF MS/MSと比べて定量的スループットが格段に高く、大規模サンプルの定量分析に高い能力を持つ。

LC-MS/MS SRM (MRM)法について以下の研究開発項目について研究を実施する。

MRMアッセイの開発①～③を行い、④の臨床有効性研究によって、認知症バイオマーカーのMCI、早期ADの診断における臨床有効性を明らかにする。

① MRMトランジション作成。

②認知症バイオマーカー候補ペプチドの（高感度）検出のための、血清サンプルの前処理方法の検討。

③検出限界と定量下限と再現性の検討。

④ 認知症バイオマーカー候補の臨床有効性の評価。

図12にLC-MS/MS SRM (MRM)法の原理を示す。ペプチド（タンパク質）の定量は、プリースイオンではなく、フラグメントイオンで行う。

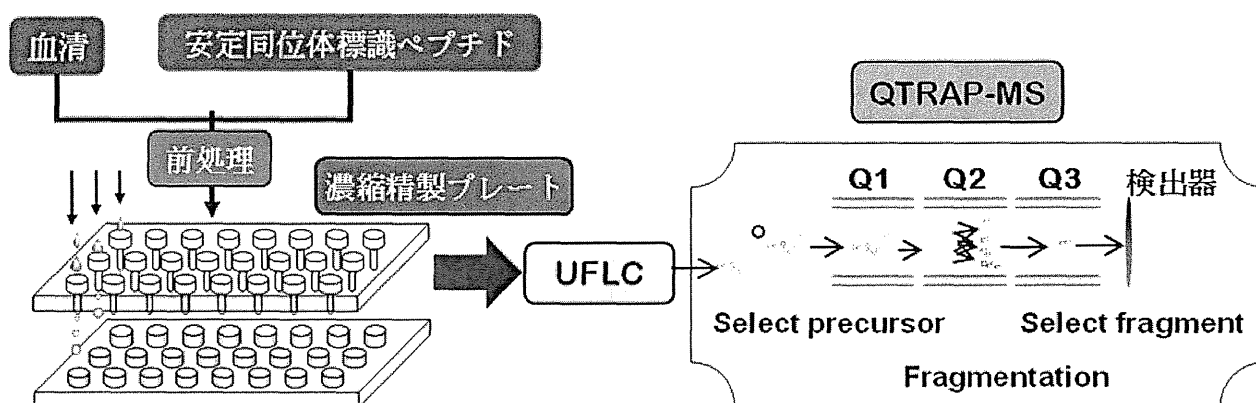


図10 LC-MS/MS SRM (MRM)法の原理

C. 研究結果

昨年度は、本法を用いた定量にける再現性、感度など、計測系としての信頼度があるかについての検討を行った。今年度は、その結果を踏まえて認知症バイオマーカー候補の臨床有効性の評価—利根町縦断研究サンプルを用いて知的健常 (NDC: Before onset) からMCI (After onset)、アルツハイマー病へと至った縦断研究症例におけるマーカーの推移を示す。補体タンパク質由来のペプチド (図19上段) ならびに血液凝固系タンパク質由来ペプチドの変化 (図19下段)。横軸はサンプルの種類 (MCI発症前後)、縦軸は血清中の濃度を示す。発症前が2005年、発症後が2008年である。

補体タンパク質由来ペプチドAD1008はMCIの発症とともに有意に上昇していた。血液凝固系タンパク質由来ペプチドADPEP1039はMCIの発症とともに減少の傾向を示していた。同じく血液凝固系タンパク質由来ペプチドであるADPEP1250はMCIの発症とともに有意に上昇していた。

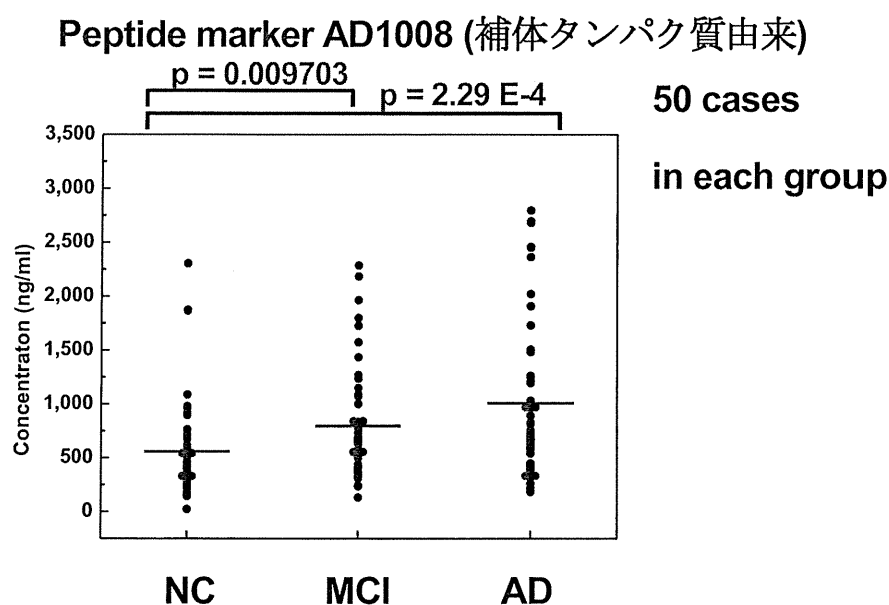


図11 利根町縦断研究サンプルを用いた定量

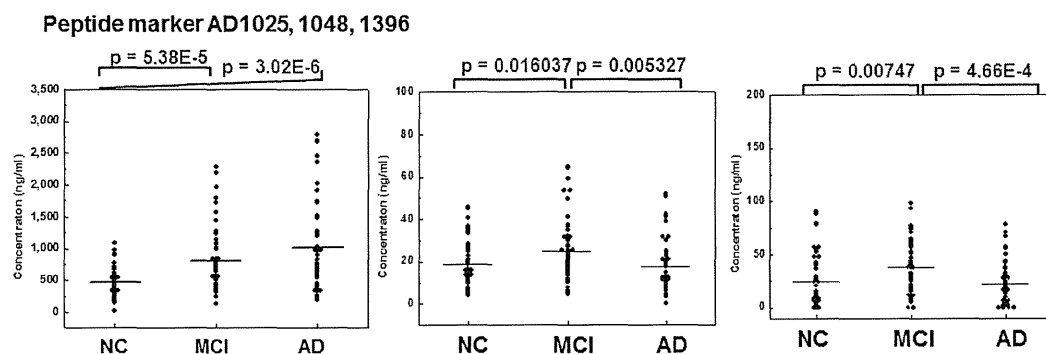
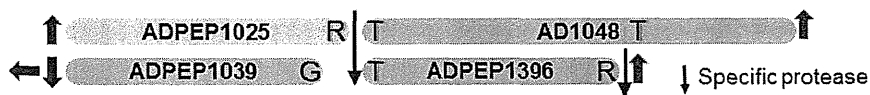


図 1 2 利根町縦断研究サンプルを用いたペプチドバイオマーカーの定量

D. 考察

MRM トランジション作成について、13種の認知症マーカーペプチドおよび、その安定同位体ペプチドのMRM トランジションの構築を行った。

前処理については、Oasis HLB μ Elution plateを用いることにより、13種すべてのペプチドの検出ができが、AD1025、ADPEP109315、ADPEP1315は前処理後のMRMアッセイで他のペプチドと比較して強度が低かった。これはペプチドのアミノ酸残基の組成の違いにより、Oasis HLB μ Elution plateへの相互作用が弱い／強

いため、ペプチドが素通り／吸着したと考えられた。これらのペプチドについては、Oasis HLB μ Elution plateの前処理に用いる洗浄溶媒、溶出溶媒について個別に検討し、最適条件を得た。

利根町縦断研究サンプルを用いた補体タンパク質由来ペプチドの定量においては、バイオマーカーペプチドで有意差があった。さらには血液凝固系タンパク質由来ペプチドについても、有意な変化が見られた。

E. 結論

1. ペプチドミクス解析で見いだされた MCI や AD に移行するタイミングで変動するバイオマーカーペプチドについて、非標識 LC-MS (MALDI) 法ならびに iTRAQ 標識 LC-MS (MALDI, ESI) 法の異なる定量方法でその再現性を確認した。
2. そのうち、prothrombin, neurexin, protocadherin などシナプス障害に関わる因子と complement など炎症 (Ab オリゴマー排除) に関わる因子について、多施設血清サンプルを用いた横断研究の結果と時経列縦断研究の結果が一致した。
3. Focused proteomics 解析により、認知症発症リスク要因とリスク抵抗要因に関わる生体分子として、アポリオタンパク質 A1, トランスサイレチン, 補体タンパク質 C3 を同定した。これらのタンパク質は健常老化においてもその量が低下するものもあるが、知的健常から MCI, AD へと至った者で顕著に低下した。
4. これらの3つのタンパク質の組み合わせで多重ロジスティクス解析による判別分析で、AD vs. 知的健常において感度 92%, 特異度 70%を、MCI vs. 知的健常において感度 90%, 特異度 50%を得た。これに MMSE を加えるとそれぞれ特

異度が 96%, 85%となった。

5. 無作為に選んだ対象者で本検査を実施、その後確定診断を行った前向き研究で判定した結果、感度と特異度とも約 70%であった。MMSE を加えるとほぼ 95%以上の精度で判定でき、MMSE24-30 点の対象者から MCI を見いだすことができ、MCI のスクリーニング検査としての有効性が示された。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
内田和彦 目野浩二 鈴木秀昭 赤津博康 水上勝義 朝田隆	認知機能障害とアルツハイ マー病の血液バイオマー カー.	Dementia Japan	27	277-288	2013
Sugimoto K, Shiraki K, Takei Y, Ito M, Nobori T, Suzuki H, Dissanayaka SK, Meno K, Asashima M, Uchida K.	Serum protein isoform profiles indicate the progression of hepatitis C virus-induced liver diseases.	Int. J. Mo.l Med.	31	943-950	2013

Shimazui T, Yoshikawa K, Miyazaki J, Kojima T, Inai H, Ando S, Uemura H, Uchida K, Nishiyama H.	Systemic transduction of p16INK4A antitumor peptide inhibits the growth of MBT-2 mouse bladder tumor cell line grafts.	Int. J. Oncol.	42	543-548	2013
Endo G, Tachikawa H, Fukuoka Y, Aiba M, Nemoto K, Shiratori Y, Matsui Y, Doi M, <u>Asada T.</u>	How perceived social support relates to suicidal ideation: A Japanese social resident survey..	Int. J. Soc. Psychiatr y		Epub ahead of print	2013

Kondo T, Asai M, Tsukita K, Kutoku Y, Ohsawa Y, Sunada Y, Imamura K, Egawa N, Yahata N, Okita K, Takahashi K, Asaka I, Aoi T, Watanabe A, Watanabe K, Kadoya C, Nakano R, Watanabe D, Maruyama K, Hori O, Hibino S, Choshi T, Nakahata T, Hioki H, Kaneko T, Naitoh M, Yoshikawa K,	Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular A β and differential drug responsiveness.	Cell Stem Cell	12	487-496	2013
---	---	----------------	----	---------	------

Nose M, Kodama C, Ikejima C, Mizukami K, Matsuzaki A, Tanaka S, Yoshimura A, Yasuno F, <u>Asada T.</u>	ApoE4 is not associated with depression when mild cognitive impairment is considered.	Int J Geriatr Psychiatr y.	28	155-163	2013
--	--	-------------------------------------	----	---------	------

軽度認知障害とアルツハイマー病の 血液バイオ-マーカー

内田 和彦¹⁾, 目野 浩二²⁾, 鈴木 秀昭²⁾
赤津 弘康³⁾, 水上 勝義⁴⁾, 朝田 隆⁵⁾

1. はじめに

アルツハイマー病 (AD) などの認知症は、近年急激に増加しており、認知症の早期診断と早期介入が高齢化社会における重要な課題となっている。軽度認知障害 (MCI) は、認知症の前駆状態で放置し

ておくと5~7年後にその50-70%がADなどの認知症を発症する。最近の厚労省の調査により、我が国の認知症有病率は15%と推定され、認知症有病者数は462万人、MCIの全国有病率推定値は13%、MCI有病者数は400万人とこれまでの推定患者数を上回ることが明らかになった (朝田隆, 2013)。MCIの段階で治療・介入すれば、認知機能の改善と認知症の予防ができることが期待されるが、その診断には詳細な問診・心理テスト、さらには脳画像検査を要する。ADの早期診断も同様である。ADでは脳脊髄液 (CSF) 中のリン酸化タウタンパク質、アミロイドβペプチド (Aβ) が診断マーカーとして有用である (Blennow & Hampel, 2003)。しかしCSFは採取が侵襲的であり、また簡単な問診・テストといえどもそのために人手と時間を要し、すぐに日常の臨床現場や検診でその利用を広めることは難しい。脳画像解析からMCIを見いだすためには、Magnetic Resonance Imaging (MRI) や Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) が少なくとも必要であり、さらに Positron Emission Tomography (PET) を実施するためにはそのための施設が必要である。早期のADやMCIをスクリーニングするためには、すでに検診・臨床検査で利用されている血液検査の導入が望ましい。しかし、認知機能の低下を検知できる血液検査は難しいとされてき

Peripheral biomarker for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease

Kazuhiko Uchida¹⁾, Kohji Meno²⁾, Hideaki Suzuki²⁾, Hiroyasu Akazu³⁾, Katsuyoshi Mizukami⁴⁾, Takashi Asada⁵⁾

¹⁾ 筑波大学医学医療系 分子生物腫瘍 [〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1]

Department of Molecular Oncology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba (1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan)

²⁾ 株式会社MCBI 研究開発部 [〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1 筑波大学産学リエゾン共同研究センター]

Research Division, MCBI, Inc. (Tsukuba Industrial Liaison and Cooperative Research Center, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan)

³⁾ 医療法人さわらび会福祉村病院 長寿医学研究所 [〒441-8124 愛知県豊橋市野依町山中 19-14]

Choju Medical Institute, Fukushima Hospital (Noi, Toyohashi, Aichi 441-8124, Japan)

⁴⁾ 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 スポーツ健康システム・マネジメント科学専攻 [〒112-0012 東京都文京区大塚 3-29-1]

Sports and Health Promotion, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba (3-29-1 Otsuka, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0012, Japan)

⁵⁾ 筑波大学医学医療系 精神医学 [〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1]

Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Tsukuba (1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan)

た。本稿ではADおよびMCIのバイオマーカーについての現状とタンパク質マーカーの解析ならびにpeptidomics（ペプチドミクス）解析によるバイオマーカー探索について述べる。

2. Omics（オミックス）解析

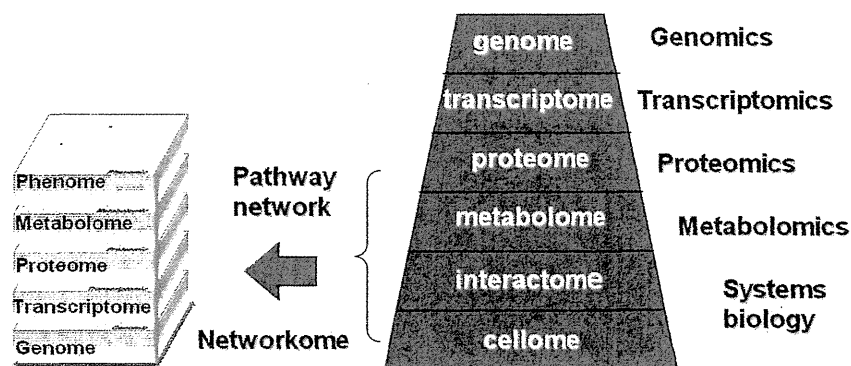
最近、Omics（オミックス）解析が生命科学の分野で注目されている。オミックス情報とは、生命から得られる網羅的分子情報であり、図1に示すような複数のレベルにおけるオミックス情報を統合したものである。従来、病気の診断名は、臨床情報（症状）を統合して分析、分類・命名されたものであり、病態の分子基盤についての情報から分類されたものではない。がんでは病理によって明らかになった組織形態から病型を分類している。オミックス解析によって、115例の乳がん組織の534の遺伝子発現パターンをもとに分類しなおし、これらの分子情報が個々のがんの臨床における表現型に近いことを示した報告がある（Sorlie et al., 2003）。われわれは、DNAコピー数解析（Genomics）と遺伝子発現解析（Transcriptomics）によりがんの新規分子標的の同定を行ってきた（Kojima et al., 2010）。最近では、統合オミックス解析によって、1個人を時系列で解析し、健康状態や病態をモニター・評価する試みが報告されており、integrative personal omics profile (iPOP) と呼ばれている（Chen et al., 2012）。このように生命から得られる網羅的分子情報を基盤として疾患概念そのものを再構築することにより、予防・

治療への道が開くことが期待されている。

統合失調症をはじめとして精神神経疾患については、臨床症状をもとに分類されたものであり、病態についての分子基盤がわかっているものはほとんどない。ADはAβが、脳組織に蓄積する病態であり、糖尿病が血液中の高血糖をもって診断されるように、脳内での高Aβ状態をひとつの病態とすることも考えられるが、Aβの蓄積があっても認知機能が正常であるものもあり、またAβの蓄積だけで認知機能の低下を説明できないことから、認知症においてもオミックス解析による詳細な分子病態の解明が待たれる。

バイオマーカーは病態に連動して変化する生体情報および発症のリスクなどと関連する生体情報であり、必ずしも発症機構などの分子病態に関与する分子である必要はなく、サロゲートマーカーのように、臨床上の決定を行う上で有用な生体情報であればよい。臨床情報、心理テスト、画像情報、血液中のタンパク質や代謝物、遺伝子の変化などすべてバイオマーカーとしての可能性がある。遺伝子のポリモルフィズムもバイオマーカーとして有用である（Alz-gene database (<http://www.alzgene.org/>))（Bertram et al., 2007）。

従来の臨床検査で用いられているタンパク質は、肝機能障害を示すトランスアミナーゼのように有用ではあるが、病気に早期に変化するものではない。また臨床では検査対象になっているタンパク質は、その翻訳後修飾の状態やプロテアーゼによる活性化（断片化）などを区別して測定されてはならず、研



オミックス医療研究会資料より転載。

図1

究レベルでの解析と比べておおざっぱな調べ方である。これは実用性という観点から、生物学的意義の高さと臨床有用性以外のファクターとして検査のコストと分析スループットが重視されるためである。オミックス解析による網羅的かつ詳細な分析によって、タンパク質の多様性を利用した新しい有用な診断バイオマーカーが同定され、それらのアッセイ開発により、従来は難しいと思われていた疾患の早期診断に役立つ検査の実現が期待される。

3. 横断研究と縦断研究による バイオマーカー探索とバリデーション

バイオマーカーの臨床有効性を検証するための臨床研究は、多施設が参加する横断研究と、地域の住民の協力をもって発症前から発症にいたるまでに時間軸で個々の症例を解析する縦断研究がある。われわれは、筑波大学を中心に多施設が参加する横断研究と利根プロジェクトと称している茨城県利根町における縦断研究によって、MCIならびにADのバイオマーカー探索とバリデーションを行っている。朝田らは、縦断研究として2001年度から65歳以上を対象に、認知症の有病率の調査（ADなどの認知症とMCIの診断）、その後の3年ごとの追跡調査、さらに「栄養・運動・睡眠」による予防介入を行ってきた。2003年、2005年、2008年、2011年、2012年に追跡調査を行い、認知機能健常者（NDC）が時間とともに認知機能健常を維持する状態、健常からMCIや認知症に至る過程の血清を採取している。追跡調査では、「記憶、注意、言語、視空間認知、類推」の五つの分野（5-Cog examination）を調べる。2次調査としてMMSE、問診を行う。これにより認知機能が低下してくるMCI、ADの診断が正しくできる。時系列サンプルは縦断研究として、同じ年に採取したサンプルは横断研究（NDC vs. MCI, NDC vs. AD）として解析することができる。またこれらのデータを他のコホートの解析結果と比較することで、多施設臨床研究として診断バイオマーカーの臨床有効性を示す上での有用なデータとなる。

これまでの利根プロジェクトの成果として、認知

症、MCIの正確な有病率を明らかにし、APOEε4が危険因子であること、血漿の脂質である高密度リポタンパク質（HDL）が発症の予防因子であることなどが示されている。また、運動講座の実施によって、有酸素運動が認知症の予防に有効であることが明らかになってきている（Miyamoto et al., 2009; Sasaki et al., 2009; Yasuno et al., 2012）。これらの予防の有効性についての検証は、国内外の研究グループでも証明されている。またサプリメントの一部も効果があるという動物実験やiPS細胞を用いた基礎研究の結果がでてきている（Kondo et al., 2013; Yahata et al., 2011）。これまでの成果をもとに認知症の予防を実現するための早期診断のための検査と介入の仕組みの実現が期待できる。

4. ADの病態とバイオマーカー

ADの発症機序にはAβが深く関与している（アミロイドカスケード仮説）（Hardy & Selkoe, 2002）。ADの発症する20年近く前から原因物質であるAβが凝集体を形成し、脳の中に少しずつ蓄積する。可溶性のAβオリゴマーはシナプス毒性があり、神経細胞にダメージを与え、記憶や認知機能を担うシナプスを障害する（Balducci et al., 2010; Palop & Mucke, 2010）。Aβによって障害をうけたシナプスの状態が病態の進行に関係すると考えられる。最近では、認知機能健常からADに至るまで、プレクリニカルAD、MCI due to AD、ADという臨床病理上のプロセスを経ると考えられている（図3）。プレクリニカル期やMCI期に介入することの重要性が示唆されている（Jack et al., 2011; Sperling et al., 2011）。

MCIやADに至る認知機能の低下は、Aβの産生と排出（クリアランス）のバランスの異常が一つの要因にあると考えられる。アミロイドプレカーサープロテイン（APP）から産生されたAβは、脳内から脊髄液（CSF）に排出される。私たちの体にはAβが脳内に蓄積しないよう排除する仕組みやその毒性を弱める仕組みが備わっている。脂質代謝に関連するアポリポタンパク質や免疫における補体タンパク質、Aβと結合してその作用を抑制するトラン

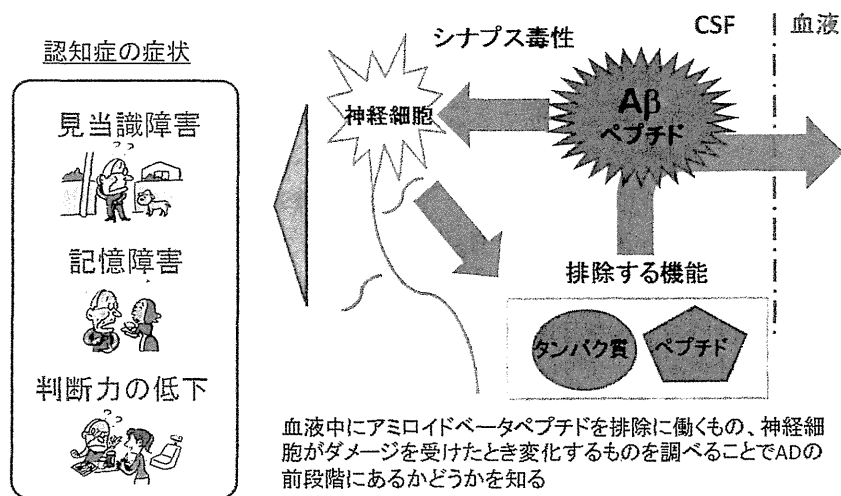
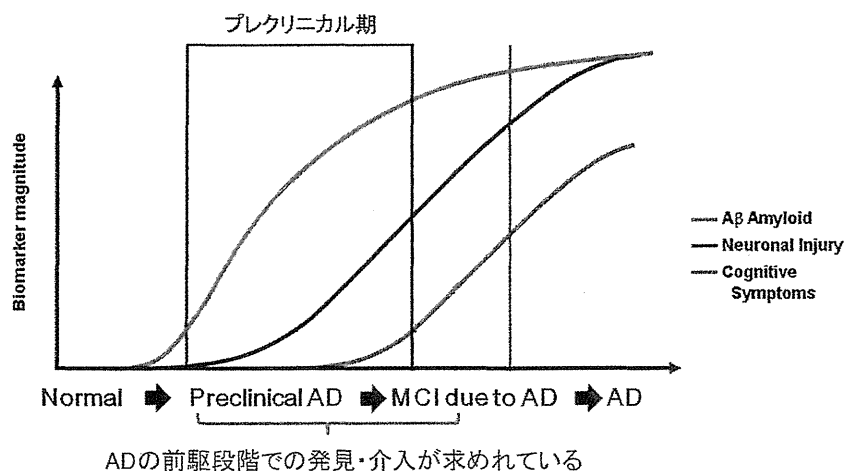


図 2



Ann Neurol. (2012) 71: 765–775

図 3

スサイレチン (TTR) などがこれに関係している (図 2, 4).

アポリポタンパク質の apoE, apoA1 および apoJ は、アミロドペプチドと結合してその凝集や毒性を防ぐといわれている (Ghisso et al., 1993; Koldamova et al., 2001; Paula-Lima et al., 2009). ApoE タンパク質は 299 アミノ酸残基の糖タンパク質で、その遺伝子型がアルツハイマー病の発症と関係している (Corder et al., 1993; Strittmatter et al., 1993). ε2, ε3, ε4 の 3 つのアイソフォームがあり (APOE2, APOE3, APOE4), ε4 アレルを持たないものと比較

して ε4 アレルを 1 つもつものは、AD の発症のリスクが 2~3 倍、ε4 アレルを 2 つもつものは発症のリスクが 12 倍といわれている (Bertram et al., 2007; Roses, 1996). APOEε4 アレルに依存して CSF 中の Aβ の低下と脳内への蓄積が報告されている (Risacher et al., 2013; Vemuri et al., 2010). AD のリスクに対する apoE アイソフォームの主な効果は、Aβ 凝集および排除における違いと考えられている (Kim et al., 2009). ApoE は肝臓と脳で発現が高く、脳ではアストロサイトとミクログリアに発現が認められる。血漿 apoE はリポタンパク質のエン