

ドサイトーシスのリガンドとして機能している。脳においては HDL の構成成分は主に apoE である。アストロサイトとミクログリアで産生された apoE は、アイソフォームに依存してすなわち E2>E3>E4 のように A β と結合し、受容体を介してエンドサイトーシスされる。さらに脳血流関門 (BBB) を介した血流への移行に関与する。われわれの検討でも血液中の apoE は $\epsilon 4$ アレルに依存して低下することがわかっている。CSF や血液における apoE のレベルは、AD と健常人との間で有意な違いはない。

ApoA1 は、血液中では HDL の構成成分として細胞から肝臓へのコレステロールの輸送に働いている。ApoA1 は HDL とは独立して心血管疾患のリスクを下げるといわれている。また抗炎症作用と酸化作用によって血管障害を防ぐといわれている (Barter et al., 2004)。AD では apoA1 は脳組織と CSF で A β ならびに APP と結合しており、A β の凝集と A β による毒性を抑制することが示されている (Koldamova et al., 2001; Paula-Lima et al., 2009)。ラットの海馬の培養系を用いて apoA1 が A β の凝集を抑制し、A β による酸化ストレスと神経変性を防ぐことが示されている。さらに APP/presenilin 1 (PS1) トランスジェニックマウス (Tg) と APP/PS1/APOA1 Tg マウスの比較によって、apoA1 が A β によって誘導される炎症を抑制し、APP/PS1 マウスにおける学習記憶機能レベルの低下を防ぐことが報告されている (Lewis et al., 2010)。臨床サンプルを用いた研究で AD では apoA1 の血漿レベルが低下していること、疫学研究により apoA1 は AD 発症のリスクを下げるということが明らかになっている (Saczynski et al., 2007)。APOA1 のポリモルフィズムと AD の発症リスクの関連についての報告もある (Vollbach et al., 2005)。

ApoJ タンパク質は clusterin とも呼ばれ、最近 genome-wide association study (GWAS) によってその遺伝子 *CLU* は *APOE* について AD の発症リスクと関連していることが明らかになった (Lambert et al., 2009)。ApoJ は 75-80 Kda の糖タンパク質で α 鎖と β 鎖のヘテロダイマーとして存在する。427 アミノ酸残基の前駆体タンパク質がプロテアーゼで切

断され、それぞれ 40 kDa の α 鎖と β 鎖が 5 つのジスルファイド結合でヘテロダイマーを形成する (Yu & Tan, 2012)。ApoJ は脳組織で産生され、AD をはじめとする神経疾患で発現が上昇する。ApoJ は、A β の凝集を阻害し、BBB を介した A β の脳からの排出に働いている。APP tg の AD マウスモデルで *APOE* と *APOJ* をダブルノックアウトすると、A β とアミロイドプラークが増加し AD の発症が早まったことから、apoJ は apoE と強調して A β の脳からの排出や毒性の軽減にはたらいっている可能性が考えられる (DeMattos et al., 2004)。

AD など神経変性疾患は脳における炎症がその発症に関与しているといわれている。補体は 20 以上のタンパク質からなり、主に肝臓で産生され、自然免疫においてマクロファージによる異物の排除に必要なタンパク質である。補体タンパク質は通常は非活性化された血漿タンパク質である。補体の活性化に 3 つの経路があるが、いずれの経路でも最も量の多い補体タンパク質である C3 の分解が起こり、C3a と C3b に分解される。C3b は貪食細胞のレセプター CR1 と結合することによりオプソニンとして作用する。CR1 は AD の発症に関わる遺伝子ポリモルフィズムとして GWAS で同定されている (Lambert et al., 2009; Crehan et al., 2012)。血漿 C3 については AD でのあまりはっきりした量の変化は認められないが、CSF 中の C3 と補体因子 H が AD で上昇するという報告がある (Daborg et al., 2012)。しかしアッセイに使用している ELISA などで、全長の C3 を特異的に検出しているものは少なく、多くは C3b など活性化断片もあわせて全体を検出しているため、また使用している抗体のエピトープのわからないものが多いためこれらの結果の解釈が難しい。

中枢神経系でも補体が産生され、補体系の活性化に必要なコンポーネントも備わっている (Morgan et al., 1997)。補体は脳組織においもミクログリアやアストロサイトによるエンドサイトーシスに重要であり、A β オリゴマーは補体の働きによって貪食作用によって排除される。この過程には補体 C3、C4 の活性化が必要といわれている。AD マウスモ

デルである APP トランスジェニックマウスにおいて C3 をさらにノックアウトすると、Aβ やアミロイドプラークが増強するという報告がある (Wyss-Coray et al., 2002). 最近、シナプスの再構築におけるミクログリアを介した synaptic pruning (シナプスの枝打ち) に C3 と補体レセプター CR3 が関与しており、正常の中枢神経系において不必要なシナプスを選択的にプルニングし、シナプスの可塑性に寄与していることが報告された (Schafer et al., 2012). 認知機能の低下との関連が興味深い。

トランスサイレチン (transthyretin; TTR) はプレアルブミンとも呼ばれ、ホモ 4 量体の 64 kDa のタンパク質で主に肝臓と脈絡叢で産生されている (Sousa et al., 2007). 血液中の TTR は低栄養や肝硬変など低下することから、臨床検査では栄養状態の評価に使われている。TTR は以前から AD のバイオマーカーとしても注目されてきた。1994 年に TTR は Aβ オリゴマーと結合してその凝集を阻害することが報告され (Schwarzman et al., 1994), さらに AD のマウスモデルで TTR が Aβ のシナプス毒性を抑制することが示されている (Buxbaum et al., 2008). 免疫組織染色で TTR は海馬のアミロイドプラークと共存していること、AD の脳組織に多いことが報告されている (Li et al., 2011; Stein et al.,

2004). TTR は AD 患者の CSF で低下することが報告されている (Sullivan et al., 1999; Schultz et al., 2010). また AD では血清 TTR レベルが低下するといわれている (Han et al., 2011).

このように、アポリポタンパク質や TTR は Aβ と結合してその毒性を抑制したり脳内から排出するいわゆる “sequester タンパク質” であり、その量や機能が低下することが AD の発症の背景にあると考えられる (Li & Buxbaum, 2011) (図 4).

5. プロテオミクスによるバイオマーカー探索

血清・血漿を用いたタンパク質の網羅的解析 (プロテオミクス) は、多量の含まれるアルブミンなど血漿タンパク質が網羅的解析を妨げるため、SDS-PAGE や LC-MS を用いたプロテオミクス解析によって ng/ml 以下で存在するバイオマーカーの探索はきわめて難しい。われわれは、タンパク質バイオマーカーを ‘Focused proteomics’ によって、低分子量タンパク質を ‘Peptidomics’ (後述) によって探索してきた。‘Focused proteomics’ では、横断研究と縦断研究の血清サンプルを用いて前述の “sequester タンパク質” に注目してその量の変化について調べた。正常の中枢神経系においては、“sequester タン

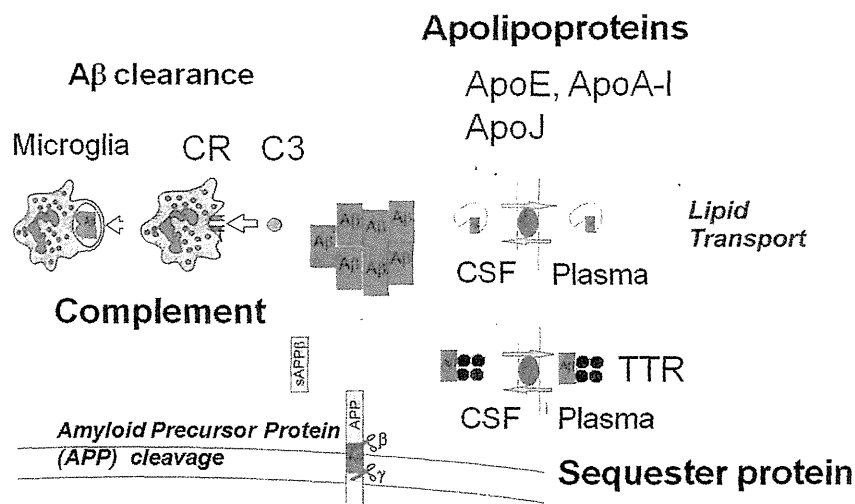
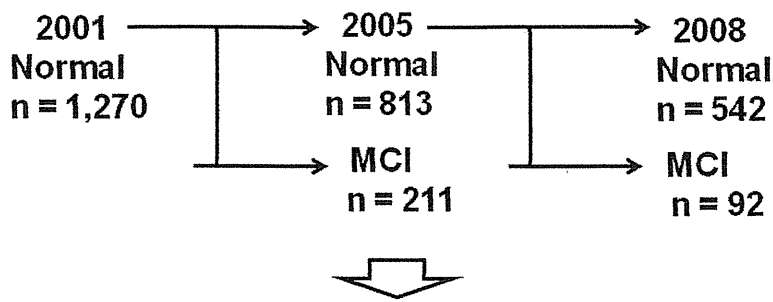


図 4

Numbers of participants in Tone cohort



Paired serum samples from Tone cohort

Group	2005	2008	Sample sets
NDC during follow up	NDC ⇒	NDC	20
NDC to MCI	NDC ⇒	MCI	15
MCI to stable MCI	MCI ⇒	MCI	9

図 5

パク質”による神経保護 (neuroprotective) 作用がもともと備わっており, Aβの神経 (シナプス) 毒性によるADの発症を抑制していること, 加齢によるこれらの神経保護タンパク質の量や機能の低下が, ADの発症のリスクを高めると考えている. 縦断研究の血清サンプルは貴重なため, これらのタンパク質の解析には, 少量のサンプルで多くのアナライต์が解析できる同時多項目イムノアッセイ Luminex 法を用いた. 縦断研究に用いた症例を図5に示す. 2001年からの調査のうち, 2005年と2008年の血清サンプルを用いた. 2001年のNDCを追跡調査し, 2005年と2008年の診断をもとに症例を選択した. Stable MCIとは, 2005年にMCIと診断され, 2008年もMCIであった症例を指している.

その結果, アポリポタンパク質をはじめとして, これらの“sequester タンパク質”はMCIの進行とともに減少することがわかった (表1). 横断研究においてもMCIで有意に減少するもの, MCIからADで有意に減少するものが認められた. TTR, apoA1, C3の臨床有効性については, NDC vs. ADにおいて receiver operating characteristic (ROC) 曲線における area under curve (AUC) 値がそれぞれ

表 1. 縦断研究と横断研究においてADおよびMCIで変動する血液中のタンパク質

Protein	Changes in MCI and/or AD
ApoE	decrease in MCI and AD
ApoA1	decrease in MCI and AD
ApoJ	increase in MCI and AD
C3	decrease in MCI and AD
C4	no change
Complement factor H	no change
A2-macroglobulin	no change
TTR	decrease in stable MCI and AD

0.73, 0.67, 0.83, NDC vs. MCIにおいて, 0.68, 0.65, 0.66であった. そのほかのタンパク質についても有意差は認められなかったが減少ないしは増加の傾向が認められた. さらにこれらTTR, apoA1, C3を用いて多重ロジスティック回帰を用いたマルチマーカーによる判別解析を行ったところ, NDC vs. ADにおいて感度92%, 特異度68%, NDC vs. MCIにおいて感度90%, 特異度50%の結果が得られた. さらにこれらのマーカーにMMSEの結果を加えると, NDC vs. ADにおいて感度100%, 特異度96%, NDC vs. MCIにおいて感度87%, 特異度82%となっ

た。以上の結果から、MCI および AD のスクリーニング検査として、 $A\beta$ と結合してその毒性の抑制や排出にかかわる “sequester タンパク質” を測定することは有用と思われる。これらのタンパク質の減少が結果的に認知機能の低下につながったと考えられるが、血液における変化が、CSF や中枢神経系にどのように影響しているのかは今後明らかにしていく必要がある。

6. ペプチドミクスによるバイオマーカー探索

われわれは、血液中の分子量 1 万以下の低分子タンパク質（ペプチド）は、認知症などの精神神経疾患において病変組織におけるタンパク質の生合成・分解の異常や生体反応を反映すると考え、NDC, AD, MCI, その他の認知症と他の精神神経疾患（うつ病など）の血清を用いて、疾患特異的に血中で検出されるペプチドを非標識 2D- μ LC-MALDI-TOF MS 法によるディファレンシャル解析で探索・同定し、これら AD・MCI バイオマーカーペプチドについて、複数のコホートからなる横断研究と 2001 年から継続する利根町コホートでの MCI 発症時系列血清を用いた縦断研究により臨床有効性のバリデー

ションを行った。探索方法は非標識 2D- μ LC-MALDI-TOF MS 法で、患者群ならびに NDC 群のそれぞれの識別タグ付きマススペクトルピークを、HPLC 画分番号と質量数で規定される空間でクラスタリングした。その後、各クラスター（ペプチド）で患者対健常人のディファレンシャル解析を行うもので、結果を ROC による医療統計解析を行い、ペプチドを AUC 値の大きい順にランク付けして自動的にリストアップする独自の解析ソフトウェアにより疾患バイオマーカーの同定ができるようになった（図 6）。バリデーには iTRAQ 法（nanoLC-ESI-Qq-TOF）、タンデム四重極 UFLC-MS/MS (SRM/MRM) 法を用いた。ペプチドが由来するタンパク質の海馬組織、血清中の発現についても検討した。AD および MCI バイオマーカーペプチドは神経細胞由来、炎症関連タンパク質由来、アポタンパク質由来であり、一つのタンパク質から複数の断片が MCI で同じように上昇するものがあつた。また横断研究と縦断研究の結果が一致したものがあり、NDC から MCI 発症で有意に血中量が増加した。これらのペプチドの中には、タンパク質レベルでも同様の変動を示したものもある。神経細胞由来の受容体タンパク質や細胞間マトリクスに由来するペプチ

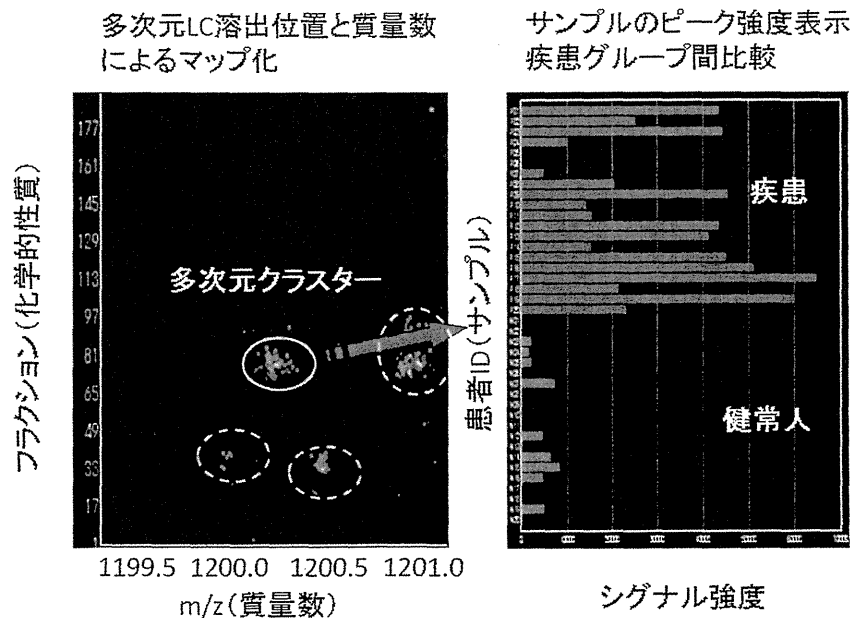


図 6

ドも検出され、これらが、 $A\beta$ オリゴマーによるシナプス障害の程度を反映するかについて今後検討が必要である。

7. まとめ

認知症の予防にはその前駆段階からの早期の介入が効果的である。専門医による診断を受けるためにはまず自ら病院に行く必要がある。そのためには、健康診断のようなスクリーニング検査の導入が必要である。本稿で述べた $A\beta$ によるシナプス障害を未然に防ぐ“sequesterタンパク質”の量を調べることは、その量や機能低下が間接的に認知機能低下のリスクや状態を反映するという意味で有用と考えられる。さらにオミックス情報を最大限に活用してAD, MCIの発症、もしくは認知機能の低下におけるシナプス障害の程度を客観的に評価できるようなバイオマーカーを見出し、これを利用することで介入の効果などを評価することも可能になると考えられる。

文献

- 朝田 隆 (2013) 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応。厚生労働科学研究費補助金 (認知症対策総合研究事業) 総合研究報告書
- Balducci C, Beeg M, Stravalaci M, Bastone A, Scip A, Biasini E, Tapella L, Colombo L, Manzoni C, Borsello T, Chiesa R, Gobbi M, Salmona M, Forloni G (2010) Synthetic amyloid-beta oligomers impair long-term memory independently of cellular prion protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107 : 2295-2300
- Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM (2004) Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 95 : 764-772
- Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE (2007) Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 39 : 17-23
- Blennow K, Hampel H (2003) CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2 : 605-613
- Buxbaum JN, Ye Z, Reixach N, Friske L, Levy C, Das P, Golde T, Masliah E, Roberts AR, Bartfai T (2008) Transthyretin protects Alzheimer's mice from the behavioral and biochemical effects of Abeta toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105 : 2681-2686
- Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, Jiang L, Lam HY, Chen R, Miriami E, Karczewski KJ, Hariharan M, Dewey FE, Cheng Y, Clark MJ, Im H, Habegger L, Balasubramanian S, O'Huallachain M, Dudley JT, Hillenmeyer S, Haraksingh R, Sharon D, Euskirchen G, Lacroute P, Bettinger K, Boyle AP, Kasowski M, Grubert F, Seki S, Garcia M, Whirl-Carrillo M, Gallardo M, Blasco MA, Greenberg PL, Snyder P, Klein TE, Altman RB, Butte AJ, Ashley EA, Gerstein M, Nadeau KC, Tang H, Snyder M (2012) Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 148 : 1293-1307
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261 : 921-923
- Crehan H, Holton P, Wray S, Pocock J, Guerreiro R, Hardy J (2012) Complement receptor 1 (CR1) and Alzheimer's disease. *Immunobiology* 217 : 244-250
- Daborg J, Andreasson U, Pekna M, Lautner R, Hanse E, Mint-hon L, Blennow K, Hansson O, Zetterberg H (2012) Cerebrospinal fluid levels of complement proteins C3, C4 and CR1 in Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 119 : 789-797
- DeMattos RB, Cirrito JR, Parsadanian M, May PC, O'Dell MA, Taylor JW, Harmony JA, Aronow BJ, Bales KR, Paul SM, Holtzman DM (2004) ApoE and clusterin cooperatively suppress Abeta levels and deposition: evidence that ApoE regulates extracellular Abeta metabolism in vivo. *Neuron* 41 : 193-202
- Ghiso J, Matsubara E, Koudinov A, Choi-Miura NH, Tomita M, Wisniewski T, Frangione B (1993) The cerebrospinal-fluid soluble form of Alzheimer's amyloid beta is complexed to SP-40,40 (apolipoprotein J), an inhibitor of the complement membrane-attack complex. *Biochem J* 293(Pt 1) : 27-30
- Han SH, Jung ES, Sohn JH, Hong HJ, Hong HS, Kim JW, Na DL, Kim M, Kim H, Ha HJ, Kim YH, Huh N, Jung MW, Mook-Jung I (2011) Human serum transthyretin levels correlate inversely with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 25 : 77-84
- Hardy J, Selkoe DJ (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297 : 353-356

- Jack CR, Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (2011) Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 : 257-262
- Kim J, Basak JM, Holtzman DM (2009) The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron* 63 : 287-303
- Kojima T, Shimazui T, Horie R, Hinotsu S, Oikawa T, Kawai K, Suzuki H, Meno K, Akaza H, Uchida K (2010) FOXO1 and TCF7L2 genes involved in metastasis and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 49 : 379-389
- Koldamova RP, Lefterov IM, Lefterova MI, Lazo JS (2001) Apolipoprotein A-I directly interacts with amyloid precursor protein and inhibits A beta aggregation and toxicity. *Biochemistry* 40 : 3553-3560
- 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, Yamawaki S, Suzuki S, Hata R, Ueno S, Seki T, Kobayashi K, Toda T, Murakami K, Irie K, Klein WL, Mori H, Asada T, Takahashi R, Iwata N, Yamanaka S, Inoue H (2013) Modeling Alzheimer's disease with iPSCs reveals stress phenotypes associated with intracellular Abeta and differential drug responsiveness. *Cell Stem Cell* 12 : 487-496
- Lambert JC, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltnen M, Combarros O, Zelenika D, Bullido MJ, Tavernier B, Letenneur L, Bettens K, Berr C, Pasquier F, Fievet N, Barberger-Gateau P, Engelborghs S, De Deyn P, Mateo I, Franck A, Helisalmi S, Porcellini E, Hanon O, de Pancorbo MM, Lendon C, Dufouil C, Jaillard C, Leveillard T, Alvarez V, Bosco P, Mancuso M, Panza F, Nacmias B, Bossu P, Piccardi P, Annoni G, Seripa D, Galimberti D, Hannequin D, Licastro F, Soininen H, Ritchie K, Blanche H, Dartigues JF, Tzourio C, Gut I, Van Broeckhoven C, Alperovitch A, Lathrop M, Amouyel P (2009) Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 41 : 1094-1099
- Lewis TL, Cao D, Lu H, Mans RA, Su YR, Jungbauer L, Linton MF, Fazio S, LaDu MJ, Li L (2010) Overexpression of human apolipoprotein A-I preserves cognitive function and attenuates neuroinflammation and cerebral amyloid angiopathy in a mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem* 285 : 36958-36968
- Li X, Buxbaum JN (2011) Transthyretin and the brain revisited : is neuronal synthesis of transthyretin protective in Alzheimer's disease? *Mol Neurodegener* 6 : 79
- Li X, Masliah E, Reixach N, Buxbaum JN (2011) Neuronal production of transthyretin in human and murine Alzheimer's disease : is it protective? *J Neurosci* 31 : 12483-12490
- Miyamoto M, Kodama C, Kinoshita T, Yamashita F, Hidaka S, Mizukami K, Kakuma T, Asada T (2009) Dementia and mild cognitive impairment among non-responders to a community survey. *J Clin Neurosci* 16 : 270-276
- Morgan BP, Gasque P, Singhrao SK, Piddlesden SJ (1997) Role of complement in inflammation and injury in the nervous system. *Exp Clin Immunogenet* 14 : 19-23
- Palop JJ, Mucke L (2010) Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease : from synapses toward neural networks. *Nat Neurosci* 13 : 812-818
- Paula-Lima AC, Tricerri MA, Brito-Moreira J, Bomfim TR, Oliveira FF, Magdesian MH, Grinberg LT, Panizzutti R, Ferreira ST (2009) Human apolipoprotein A-I binds amyloid-beta and prevents Abeta-induced neurotoxicity. *Int J Biochem Cell Biol* 41 : 1361-1370
- Risacher SL, Kim S, Shen L, Nho K, Foroud T, Green RC, Petersen RC, Jack CR, Jr, Aisen PS, Koeppe RA, Jagust WJ, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW, Saykin AJ (2013) The role of apolipoprotein E (APOE) genotype in early mild cognitive impairment (E-MCI). *Front Aging Neurosci* 5 : 11
- Roses AD (1996) Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annu Rev Med* 47 : 387-400
- Saczynski JS, White L, Peila RL, Rodriguez BL, Launer LJ (2007) The relation between apolipoprotein A-I and dementia : the Honolulu-Asia aging study. *Am J Epidemiol* 165 : 985-992
- Sasaki M, Kodama C, Hidaka S, Yamashita F, Kinoshita T, Nemoto K, Ikejima C, Asada T (2009) Prevalence of four subtypes of mild cognitive impairment and APOE in a Japanese community. *Int J Geriatr Psychiatry* 24 : 1119-1126
- Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, Yamasaki R, Ransohoff RM, Greenberg ME, Barres BA, Stevens B (2012) Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron* 74 : 691-705
- Schultz K, Nilsson K, Nielsen JE, Lindquist SG, Hjermland LE, Andersen BB, Wallin A, Nilsson C, Petersen A (2010)

- Transthyretin as a potential CSF biomarker for Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies : effects of treatment with cholinesterase inhibitors. *Eur J Neurol* 17 : 456-460
- Schwarzman AL, Gregori L, Vitek MP, Lyubski S, Strittmatter WJ, Enghilde JJ, Bhasin R, Silverman J, Weisgraber KH, Coyle PK, et al. (1994) Transthyretin sequesters amyloid beta protein and prevents amyloid formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91 : 8368-8372
- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lonning PE, Brown PO, Borresen-Dale AL, Botstein D (2003) Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 : 8418-8423
- Sousa JC, Cardoso I, Marques F, Saraiva MJ, Palha JA (2007) Transthyretin and Alzheimer's disease : where in the brain ? *Neurobiol Aging* 28 : 713-718
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 : 280-292
- Stein TD, Anders NJ, DeCarli C, Chan SL, Mattson MP, Johnson JA (2004) Neutralization of transthyretin reverses the neuroprotective effects of secreted amyloid precursor protein (APP) in APPSW mice resulting in tau phosphorylation and loss of hippocampal neurons : support for the amyloid hypothesis. *J Neurosci* 24 : 7707-7717
- Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD (1993) 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
- Sullivan GM, Hatterer JA, Herbert J, Chen X, Roose SP, Attia E, Mann JJ, Marangell LB, Goetz RR, Gorman JM (1999) Low levels of transthyretin in the CSF of depressed patients. *Am J Psychiatry* 156 : 710-715
- Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Shaw LM, Trojanowski JQ, Aisen PS, Weiner M, Petersen RC, Jack CR, Jr (2010) Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 67 : 308-316
- Vollbach H, Heun R, Morris CM, Edwardson JA, McKeith IG, Jessen F, Schulz A, Maier W, Kolsch H (2005) APOA1 polymorphism influences risk for early-onset nonfamilial AD. *Ann Neurol* 58 : 436-441
- Wyss-Coray T, Yan F, Lin AH, Lambris JD, Alexander JJ, Quigg RJ, Masliah E (2002) Prominent neurodegeneration and increased plaque formation in complement-inhibited Alzheimer's mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 : 10837-10842
- Yahata N, Asai M, Kitaoka S, Takahashi K, Asaka I, Hioki H, Kaneko T, Maruyama K, Saido TC, Nakahata T, Asada T, Yamanaka S, Iwata N, Inoue H (2011) Anti-Abeta drug screening platform using human iPS cell-derived neurons for the treatment of Alzheimer's disease. *PLoS One* 6 : e25788
- Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Hidaka S, Mizukami K, Asada T (2012) Effect of plasma lipids, hypertension and APOE genotype on cognitive decline. *Neurobiol Aging* 33 : 2633-2640
- Yu JT, Tan L (2012) The role of clusterin in Alzheimer's disease : pathways, pathogenesis, and therapy. *Mol Neurobiol* 45 : 314-326

Peripheral biomarker for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease

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

¹⁾Department of Molecular Oncology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

²⁾Research Division, MCBI, Inc.

³⁾Choku Medical Institute, Fukushima Hospital

⁴⁾Sports and Health Promotion, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

⁵⁾Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

Alzheimer's disease (AD) is most common form of dementia. Mild cognitive impairment (MCI) due to AD is symptomatic pre-dementia phase. We have investigated proteins which are involved in sequestration from amyloid (A β) peptide, and also low molecular weight protein (peptide) biomarkers for MCI and AD. In peptidomics analysis, we developed technology and know-how to unmask molecular biomarker from high abundant plasma proteins and to quantify the amount of biomarker peptide with high reproducibility. In this review, we survey potential peripheral biomarkers for AD, and introduce our recent activity in omics-based biomarker discovery using highly evaluated clinical samples and data in both segmental and longitudinal study.

Address correspondence to Dr. Kazuhiko Uchida, Department of Molecular Oncology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba (1-1-1 Ten-noudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan)

