

これらの要因は同時に様々な老年症候群の要因にもなる。さらに高齢者の虚弱が老年症候群の原因ともなる。そして要介護や寝たきり、施設入所、最終的には死に至る。このように多くの要因が重積し虚弱を引き起こす。運動介入や栄養の単独の介入では虚弱の予防は難しい。高齢者に対しての生活全般のサポートによる対応が望まれる¹¹⁾。

文 献

- 1) 厚生統計協会(編)：国民衛生の動向 2013/2014。厚生の指標，60：76-79，2013。
(Summary) 様々な厚生科学統計の最新版が掲載されており，日本における人口統計，医療や介護などの資料をまとめて見ることができる。
- 2) Muramatsu N, et al：Japan：super-aging society preparing for the future. *Gerontologist*, 51：425-432, 2011。
(Summary) 超高齢社会となった日本の，社会的問題，医療介護，年金などについてまとめ，特に地域における支援体制の重要性について言及している。
- 3) 下方浩史：長期縦断研究の目指すもの。 *Geriatric Medicine*, 36：21-26, 1998。
- 4) Shimokata H, et al：A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol*, 10：S1-S9, 2000。
- 5) 下方浩史ほか：長期縦断疫学で分かったこと。日老医誌，45：563-572，2008。
(Summary) 老化に関する長期縦断研究(NILS-LSA)の調査内容と経緯，調査結果からの数多くの成果についてまとめている。
- 6) Radloff LS：The CES-D Scale：A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychol Measure*, 1：385-401, 1977。
- 7) Folstein MF, et al：“Mini-Mental State”：A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res*, 12：189-198, 1975。
- 8) Jenkinson C, et al：Short form 36 (SF36) health survey questionnaire：normative data for adults of working age. *BMJ*, 306：1437-1440, 1993。
- 9) Fukutomi E, et al：Importance of cognitive assessment as part of the “Kihon Checklist” developed by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare for prediction of frailty at a 2-year follow up. *Geriatr Gerontol Int*, 13：654-662, 2013。
- 10) Inouye SK, et al：Geriatric syndromes：clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*, 55(5)：780-791, 2007。
- 11) 下方浩史ほか：虚弱の危険因子，高齢者の虚弱—評価と対策—。 *Geriatric Medicine*, 49：303-306, 2011。

特集 生活習慣病・老年疾患と認知症

臨床に役立つ Q&A

2. 喫煙が知能・認知機能に及ぼす影響と抗酸化食品の可能性

安藤富士子 西田裕紀子 下方 浩史

KEY WORD

■喫煙 ■知能 ■認知機能 ■認知症 ■カロテノイド

SUMMARY

- わが国の成人の喫煙率は依然高く、特にこれから認知症年齢にさしかかる40~50歳代男性では約40%が喫煙している。喫煙と認知症(アルツハイマー病, 脳血管性認知症), 認知機能低下, 知能との関係は主に欧米で研究されており, 「関係あり」とするものが多く, 喫煙は知能・認知機能の多側面に悪影響を与えると考えられる。
- わが国での研究成果は乏しいが, 40~79歳の地域住民の縦断研究では喫煙は知能の加齢変化に影響を与え, その効果は中高年に至るまでにある程度固定化され, それ以降継続すると推定された。野菜・果物に主に含まれる抗酸化物質であるカロテノイドには, 喫煙の知能に対する負の効果を一部緩衝する作用が認められた。

はじめに

2013年の「全国たばこ喫煙者率調査」¹⁾によれば, 喫煙率は20.9%(男性32.2%, 女性10.5%)で, 全国で約2,195万人が喫煙している。特に, これから認知症発症年齢を迎える40~50歳代の男性では, 喫煙率はそれぞれ41.0%, 36.4%と高く, 喫煙本数も1日平均20本以上と推定されている。

喫煙と認知症(アルツハイマー病, 脳血管性認知症), 認知機能低下, 知能との関係に関する報告は欧米を中心に多数認められるが²⁻¹¹⁾, わが国の大きなコホートでの報告は乏しい¹²⁾。本稿では喫煙と認知症・認知機能, 知能との関係についての欧米の知見をまとめるとともに, わが国でのコホート研究の結果とその交絡要因としての抗酸化物質の作用についても言及する。

喫煙と認知症・認知機能との関連

2000年代前半までは横断的研究が多く, 喫煙による他疾患発症・死亡による選択バイアスのため「喫煙はアルツハイマー病の予防に効果的」とする論文が認められた²⁾が, その後の縦断的コホート研究のシステマティックレビューやメタアナリシスなどでは「喫煙は認知症全般, アルツハイマー病, 脳血管性認知症, 認知機能低下, 知能の加齢変化に対して危険因子となる」という結論を得ているものが多い。

Reitzら³⁾は, 認知機能障害のない高齢者791人を5年以上追跡した結果, 75歳以上の喫煙者は未喫煙者(喫煙経験のない者)・禁煙者より記憶力低下が大きかったと報告している。Ansteyら⁴⁾らの2005年までの前向き研究19件についてのメタアナリシスでは, 喫煙群は未喫煙群と比べてアルツハイマー病発症の相対リスクが

■あんどう ふじこ(愛知淑徳大学健康医療科学部, 国立長寿医療研究センターNILS-LSA活用研究室) / にした ゆきこ(国立長寿医療研究センターNILS-LSA活用研究室) / しもかた ひろし(名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科, 国立長寿医療研究センターNILS-LSA活用研究室)

1.79(95%信頼区間 1.43~2.23)、脳血管性認知症では1.78(1.28~2.47)、認知症全体でも1.27(1.02~1.60)と有意に高く、MMSE得点の低下率も高かった。禁煙群は喫煙群と比較すると、MMSE得点の低下率やアルツハイマー病の発症率は低かったが、そのほかの認知症では有意差は認められなかったという。その後の2つのメタアナリシスでも、認知症、特にアルツハイマー病と喫煙との関係は有意であった^{5,6)}。

Barnesら⁷⁾はアルツハイマー病の危険因子に関わる多くの研究結果から、可変的な危険因子のアルツハイマー病への相対リスクと患者数への貢献度を推定している。世界的にみた場合、喫煙は浸透率が27.4%、アルツハイマー病への相対危険率は1.59で、これは低教育(1.59)、中年期の肥満(1.60)・高血圧症(1.61)とはほぼ同等で糖尿病(1.39)よりも高かった。喫煙が発症に寄与していると推定されるアルツハイマー病患者は470万人で、低教育(650万人)に次いで第2位であり、低身体活動度(430万人)や抑うつ(360万人)を凌駕していた。

一方、対象者の年齢や特徴によっては、喫煙と認知機能との関係が有意ではないとする報告も認められる。直近のDi Marcoら⁸⁾のシステマティックレビュー(2014年)によると、2013年までの生活習慣など可変要因と認知症に関する縦断観察研究75論文の中で、喫煙について解析されていた論文は15編であったが、結論は一定ではなく、おそらく喫煙や認知症(認知機能)の診断基準の問題とともに、対象者の年代も関連しており、認知機能障害と喫煙との関係を検討するためには、若い世代からの追跡が必要であるとコメントしている。実際に18歳男子20,221人を対象とした横断研究で、関係要因を調整した後も喫煙者は非喫煙者(喫煙していない群)より知能指数が低く、兄弟間でも喫煙者は非喫煙者より知能指数が低いという報告⁹⁾があり、喫煙の知能や認知機能への影響は、より若い世代で始まっていると考えられる。

—— 喫煙の認知機能・知能への作用 ——

ニコチンには脳内のアセチルコリンの放出やニコチン受容体を増やし、短期的には集中力や情報処理能力を高める作用がある²⁾。その一方で、喫煙は心血管疾患の発症リスクを高めることや喫煙と脳内コリン作動性ニコチン受容体との関係から、認知症やアルツハイマー病との関連が議論されており、このいずれのメカニズムにも喫煙による酸化ストレスが関与すると考えられている²⁾。実際にSonnenら¹⁹⁾は、初回調査時に認知症のなかった高齢者228症例を剖検したところ、喫煙者の大脳にはアルツハイマー病患者や頭部外傷者と同様のフリーラジカルによる障害が認められたと報告している。

それでは、喫煙は知能や認知機能のどのような側面に影響を与えるだろうか。スコットランドでのOkusagaら¹⁰⁾の研究によれば、喫煙は言語流暢性を除く多くの知能の側面(語彙や言語学習、符号検査、注意・推論機能、知識量など)の低下に関連していた。Arntzenら¹¹⁾も、脳血管障害のない地域在住中高年者5,033人の7年間の追跡調査により、喫煙は言語記憶、符号検査、タッピングテストの低下に対しての独立した危険因子であったと報告しており、喫煙は知能や認知機能の多くの面に悪影響を与えると考えられる。

—— わが国での喫煙と認知機能に関する報告 ——

「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA: National Institute for Longevity Sciences—Longitudinal Study of Aging)」¹⁴⁾では、愛知県大府市・知多郡東浦町在住の40~79歳の地域住民から無作為抽出された2,267人を対象として、約2年ごとに老化や老年病に関する幅広い追跡調査を行っている。この中には、ウェクスラー成人知能検査改訂簡易版(WAIS-R-SF: 下位尺度「知識(一般的な事実についての知識量)」, 「類似(論理的抽象的思考・語彙の知識)」, 「絵画完成(視

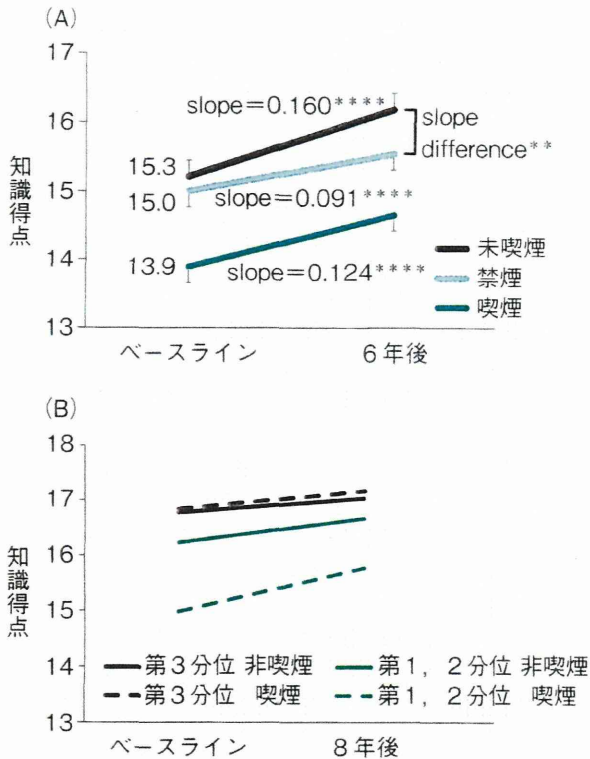


図1 知能の加齢変化に対する喫煙の影響(A)とカロテノイドの緩衝作用(B)

(A) ベースラインでの喫煙状況と「知識得点」の6年間の変化

喫煙はベースラインでの知識得点に有意な影響を与え、それは6年後も継続していた。

6年間で集団全体での知識得点は上昇したが、未喫煙群に比べて禁煙群ではその上昇の度合いは有意に低かった(年齢と性、個人差を調整した線形混合モデルによる、傾きの検定および傾きの差の検定、** : $p < 0.01$, **** : $p < 0.0001$)。

(B) 男性の α カロテン摂取量と喫煙状況が知識の加齢変化に及ぼす交互作用

ベースラインの α カロテンの摂取量(第1・2分位 vs 第3分位)と喫煙状況(非喫煙 vs 喫煙)で対象を4群に分け、ベースライン時の知識得点および8年間の知識得点の経過を示す。ベースライン時、8年後ともに、非喫煙の2群と喫煙・ α カロテン第3分位群では得点に有意な差は認められなかった。しかし、喫煙・ α カロテン第1・2分位群は、ベースライン・8年後ともにほかの3群よりも有意に知識得点が低かった(年齢と個人差を調整した線形混合モデルによる)。

同様の結果が女性では、知識得点と α カロテン摂取量、符号得点と β カロテン摂取量の関係において認められた。

覚的長期記憶の想起と照合)」、「符号(情報処理、課題遂行速度)」・数唱やMini-Mental State Examination(MMSE)などの知能・認知機能検査や喫煙歴が含まれている。第3次調査(2002

~2004年)から第6次調査(2008~2010年)までの6年間で、知能や認知機能の加齢変化に喫煙が及ぼす影響を検討したところ、知能(知識、類似、絵画完成、符号)得点に対し喫煙状況の効果は有意で、未喫煙群や禁煙群に対して喫煙群はベースラインでの得点が低く、その状況は6年後も継続していた(図1-A)。また、知識得点は経過中、全体では有意に上昇したが、未喫煙群に比べて禁煙群ではその上昇の度合いは有意に低かった(図1-A)。

興味深いことに、喫煙による知能低下作用は、野菜や果物に多く含まれる抗酸化物質であるカロテノイドによって緩和され、喫煙群でもカロテノイドを十分量摂取していた群では知能の加齢変化は非喫煙群と同等であったが、カロテノイド摂取量が少ない喫煙群では非喫煙群と比べて有意な知能低下が認められた(図1-B)。

まとめ

喫煙は高齢者の知能の幅広い側面に悪影響を与えると考えられるが、その影響は少なくとも中年期には既に始まっている。喫煙の知能に対する効果は、体内の過酸化やそれによる動脈硬化の二次的影響と考えられ、抗酸化物質の適正な摂取は喫煙の知能に対する悪影響を緩和する可能性がある。

文 献

- 1) 2013年「全国たばこ喫煙者率調査」, JT News Release, 2013年7月30日。
http://www.jti.co.jp/investors/press_releases/2013/pdf/20130730_03.pdf
- 2) Almeida OP et al : Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease : contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002 ; **97** : 15-28.
- 3) Reitz C et al : Effect of smoking and time on cognitive function in the elderly without dementia. *Neurology* 2005 ; **65** : 870-875.
- 4) Anstey KJ et al : Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline : a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007 ; **166** : 367-378.
- 5) Peters R et al : Smoking, dementia and cogni-

- tive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr* 2008 ; 8 : 36.
- 6) Cataldo JK et al : Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's disease : an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J Alzheimers Dis* 2010 ; 19 : 465-480.
 - 7) Barnes DE and Yaffe K : The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 819-828.
 - 8) Di Marco LY et al : Modifiable Lifestyle Factors in Dementia : A Systematic Review of Longitudinal Observational Cohort Studies. *J Alzheimers Dis* 2014. [Epub ahead of print]
 - 9) Weiser M et al : Cognitive test scores in male adolescent cigarette smokers compared to non-smokers : a population-based study. *Addiction* 2010 ; 105 : 358-363.
 - 10) Okusaga O et al : Smoking, hypercholesterolaemia and hypertension as risk factors for cognitive impairment in older adults. *Age Ageing* 2013 ; 42 : 306-311.
 - 11) Arntzen KA et al : Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function : the Tromsø study. *Eur J Neurol* 2011 ; 18 : 737-743.
 - 12) 安藤富士子ほか : 認知機能の加齢変化とアンチエイジング. *Medical Rehabilitation* 2010 ; 124(11S) : 105-113.
 - 13) Sonnen JA et al : Free radical damage to cerebral cortex in Alzheimer's disease, microvascular brain injury, and smoking. *Ann Neurol* 2009 ; 65 : 226-229.
 - 14) Shimokata H et al : A new comprehensive study on aging — the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000 ; 10(Suppl 1) : S1-S9.
 - 15) 安藤富士子ほか : 喫煙・禁煙が知能の加齢変化に及ぼす影響—地域在住中高年者を対象とした6年間の縦断研究—. *健康支援* 2012 ; 14 : 11.
 - 16) 安藤富士子 : 平成 23-25 年度基盤研究「知能の加齢変化における喫煙とカロテノイドの相互作用—地域住民を対象とした縦断研究」(課題番号 23500974)研究成果報告書。(科研費 HP 掲載待)

(執筆者連絡先) 安藤富士子 〒480-1197 愛知県長久手市片平 2-9 愛知淑徳大学健康医療科学部

認知症者の

転倒予防と リスクマネジメント

第2版

病院・施設・在宅でのケア

監修

日本転倒予防学会

編著

武藤芳照 日体大総合研究所所長

鈴木みずえ 浜松医科大学教授

日本医事新報社

CONTENTS

総論

認知症の定義と分類, そして考え方	2
-------------------	---

Q&A

第1章 認知症とは?—転倒予防に必要な認知症高齢者の基礎知識

Q1 認知症高齢者の転倒予防のめざすものは	20
Q2 認知症高齢者はなぜよく転倒するのか	25
Q3 認知症の判断と家族への説明は	29
column あなたは大丈夫だけど, 私は認知症?	30
column おおぼけ・こぼけ・とぼけ	31
Q4 認知症とせん妄の違いは	33
Q5 高齢者の転倒を引き起こす可能性を高める薬剤とその注意点は	39
column 薬剤と転倒の関連性	42
Q6 高齢者(認知症高齢者も含む)の睡眠障害の特徴は	43
Q7 認知症高齢者の睡眠薬の使い方と注意は	48
column 睡眠薬に関して寄せられている代表的な質問	51
Q8 転倒リスクとしての認知症の中核症状の特徴は	52
Q9 転倒リスクとしての認知症の行動と心理症状(BPSD)の特徴は	57
Q10 認知症高齢者と骨粗鬆症との関連は	62
Q11 認知症高齢者と転倒・骨折の実態と特徴は	66
column 認知症とリハビリテーション	70
column 大腿骨近位部骨折の分類と治療方法	71
Q12 基礎疾患ごとにみた認知症高齢者の転倒の特徴	72
column 認知症高齢者における転倒の記憶	75
Q13 急性期病院における認知症高齢者の転倒の特徴	76
column 予測できない行動と転倒	80

Q14 転倒予防チームと多職種連携は	81
Q15 認知症高齢者の転倒予防の倫理的課題は	86
第2章 認知症高齢者の転倒の実態と特徴 — 実例に基づいて	
Q16 車椅子からの立ち上がり時に転倒しやすい認知症高齢者は	92
Q17 家に帰りたがり、徘徊して転倒する認知症高齢者への対応は	96
Q18 認知症高齢者の睡眠障害と生活リズムのケアは	100
column レビー小体型認知症の睡眠障害と転倒	103
Q19 夜間せん妄で転倒を繰り返す認知症高齢者への対応は	105
column 転倒予防対策と外傷予防対策	108
Q20 夜間トイレに行こうとして転倒を繰り返す認知症高齢者への対応は	109
column センサーマットは抑制か?	113
Q21 身体的不調から転倒を繰り返す認知症高齢者への対応は	114
column 認知症高齢者のベースラインを知る	117
Q22 軽度の肺炎時に転倒を起こした認知症高齢者への対応は	118
Q23 転倒予防対策としての生活全体からの援助は	122
Q24 グループホームでの転倒の実態は	126
Q25 在宅での要介護の認知症高齢者の転倒予防の実態は	131
Q26 フットケアの必要性は	137
Q27 身体合併症を治療する認知症高齢者の回復過程に応じた転倒の特徴は	141
Q28 急性期病院治療を受ける認知症高齢者の身体拘束を解除するためのケアの工夫は	145
第3章 転倒予防とリスクマネジメントの方法	
Q29 認知症高齢者の転倒リスクマネジメントの基本は	149
Q30 パーソン・センタード・ケアの立場からの転倒予防の援助は	152
Q31 認知症高齢者の転倒・転落リスクの特徴とアセスメントツールの有用性は	156
Q32 認知症高齢者の転倒予防のためのリハビリテーションの方法と注意は	161
Q33 認知症の重症度に応じた転倒予防のためのケアは	166
Q34 認知症高齢者への車椅子・歩行補助具の使用の工夫は	171

Q35	ヒヤリハット・インシデントレポートの活用と分析の方法は	176
	column ヒヤリハット・インシデントレポートの活用と分析の実際	181
Q36	認知症高齢者の暮らす住環境の整備のポイントは	182
	column レビー小体型認知症の患者さんからもらった課題	186
Q37	認知症高齢者に対するヒッププロテクターの使用は	188
Q38	病棟や施設における部屋、人員配置の工夫は	191
Q39	病院での転倒事故発生時の救急対応と再発予防対策は	196
	column 患者さんを驚かせないように、「慌てず、急いで、正確に」	198
Q40	病棟や施設での転倒事故の指標の取り方は	202
	column 病棟や施設でのケースカンファレンスの目的と効果は	205
Q41	家族に対する転倒の危険性共有の働きかけの仕方は	206
Q42	病院・施設・在宅をつなぐ転倒予防リスクマネジメントとは	210
Q43	介護保険施設で起きてしまった転倒の対処方法は	214
第4章 認知症高齢者の転倒予防に関する最新情報		
Q44	レビー小体型認知症の症状と転倒の関連は	221
	column レビー小体型認知症患者の家族に対する支援活動	224
Q45	認知症薬ドネペジル塩酸塩(アリセプト [®])の効果と副作用は	225
Q46	認知症薬ドネペジル塩酸塩(アリセプト [®])の処方の方と注意は	230
Q47	認知症薬リバスチグミン(リバスタッチ [®] パッチ, イクセロン [®] パッチ)	234
Q48	認知症薬ガランタミン臭化水素酸塩(レミニール [®])	238
Q49	認知症薬メマンチン塩酸塩(メマリー [®])	242
Q50	認知症高齢者への漢方適応は	246
	column 漢方医学で古くから知られていた認知症	247
	column アルツハイマー病・レビー小体型認知症のワクチン治療	251
Q51	認知症高齢者の二重課題(多重課題)の遂行と転倒予防との関連は	252
Q52	転倒を予測し、予防するための危険予知トレーニングとは	256
Q53	認知症ケアを支援する資格は	261

Q54 転倒予防とリスクマネジメントのための福祉用具の使用は (介護の視点から)	264
column 福祉用具はどのように選定すればよいの?	265
Q55 転倒予防のための教育プログラムとは	268
Q56 老人看護専門看護師の転倒予防のコンサルテーションの実際	273
Q57 転倒予防からみた身体拘束の功罪と認知症高齢者の尊厳とは	277
Q58 特発性正常圧水頭症と認知症および転倒との関連は	281
column 特発性正常圧水頭症 (iNPH) の疫学	285
Q59 WHOのアクティブ・エイジング・フレームワークと転倒予防の関連は	287
column サイクリングで動的バランス機能の強化	290
Q60 WHOレポート「認知症:公衆衛生上のプライオリティ」	293
Q61 テーラーメイド型運動介入とは	297
column 転倒予防のための栄養補助食品とは	300
Q62 病院施設内での認知症高齢者の転倒事故における法的責任は	302
column 避けられる転倒事故と避けられない転倒事故	306
Q63 無過失補償制度の概念と転倒事故に対する今後の適用は	308
Q64 介護保険制度と認知症高齢者への対応は	312
column 地域において介護保険につながった認知症高齢者の困難事例	318
Q65 認知症施策推進5か年計画 (オレンジプラン) における転倒予防対策は	320
column 『今後の認知症施策の方向性について』 (『6.18報告書』) に医学的な言及が少ない理由	322
column 地域の主治医 (かかりつけ医) による認知症診療を診療報酬でも後押し	325
資料 (1) — 各種情報	326
資料 (2) — ヒッププロテクター	331
失敗事例から学ぶ転倒予防のヒント	332
索引	340

認知症の治療やケアについては、様々な進展があり、細部の概念についての理解は若干異なる場合もある。たとえば、認知症の行動と心理症状 (BPSD) については、周辺症状とほぼ同じとする考え方と、異なる部分もあるとする考え方もある。本書では特に統一せず、各執筆者の解釈に任せた。

認知症高齢者と骨粗鬆症との関連は

原田 敦, 松井康素, 下方浩史

認知症は転倒の内的要因の1つです¹⁾。そして、転倒はもちろん骨折を直接引き起こす強力な要因です。したがって、認知症が転倒を介して骨折の要因となるわけです。他方、骨粗鬆症は骨折の主要要因です。それでは、認知症は骨粗鬆症に関連するのでしょうか？

● 高齢骨折患者に認知症が合併する理由

骨粗鬆症性骨折の代表であるとともに、転倒による骨折の代表でもある大腿骨近位部骨折の患者では、明らかに認知症の合併が多く、筆者らの施設での調査でも、軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment : MCI) を含めると74%と非常に高率でした²⁾。このように、高齢の骨折患者に認知症やMCIの状態が合併していることは、多くの医療介護関係者には既知の事実として受けとめられています。最近のメタアナリシスによると、アルツハイマー病患者は健常者と比較して、本骨折リスクが2.6倍高いことが報告されています³⁾。

しかし、高齢骨折患者に認知症が合併する理由の解釈としては、多くの場合、認知症が重度外傷を生じるような危険な条件の転倒リスクを深刻に増大させるために、大腿骨近位部骨折などが生じていると考えられています。この考え方には、医療介護の現場の者の納得は得られやすく、研究者もあまり異論や疑問を呈さないようです。しかし、もう1つの解釈として、認知症そのものも骨粗鬆症リスクと関連しており、認知症が何らかの経路で骨強度を低下させ、その結果、転倒などによる軽微な外力でも骨折するという説明も、その可能性はまったく否定的にとらえられているわけではありません。

● 認知症と骨粗鬆症との因果関係

それでは、認知症と骨粗鬆症の間には直接的な因果関係があるのでしょうか

か。いうまでもなく、骨粗鬆症とは骨強度が低下して骨折しやすくなる病態で、骨強度は骨量と骨質で決定されると規定されています⁴⁾。骨強度決定因子のうち、骨量は二重エネルギーエックス線吸収法 (Dual-energy X-ray Absorption: DXA) や超音波法などによって測定されています。

1) DXAによる骨密度と認知症との関連

最も信頼度が高いDXAによる骨密度と認知症との関連性については、本項著者の松井による国立長寿医療研究センター長期縦断疫学調査に示されています。参加した地域高齢住民1,066人(60～79歳、女性532人、男性534人)のDXAによる腰椎や大腿骨近位部の骨密度と認知機能をMini-Mental State Examination (MMSE)で評価し、その関連性を検討したところ、**図1**のように、認知機能障害と低骨密度との関連が示唆されました。それは海綿骨領域で60歳代女性、70歳代男性において顕著でした。このような結果は、米国における大規模疫学調査でも確認されており、言語記憶障害の出現頻度は骨密度の高い群ほど下がり、高齢者の骨密度は言語記憶障害と関連するという結果が報告されています。その理由としてエストロゲン露出累積の関連性が示唆されていますが、確かなメカニズムは不明とされました⁵⁾。さらに前述のメタアナリシスにおいて、アルツハイマー病患者は健常者と比較して、大腿骨近位部の骨密度が有意に低いことも報告されています³⁾。

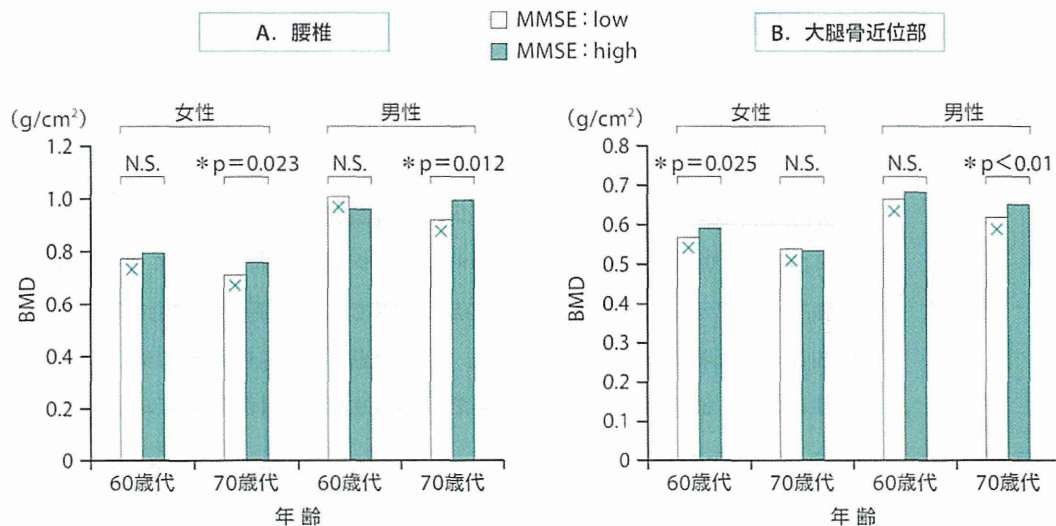


図1 ● 骨密度(BMD)とMMSE

腰椎と大腿骨近位部のBMDがMMSEと関連性を有することが一般住民の調査で明らかになっている。さらに、アルツハイマー病患者は、健常者よりBMDが低値であることも報告されている

2) 超音波骨評価値と認知症との関連

次に、検診などで多用されている超音波骨評価値と認知症との関連性について述べます。筆者らが介護施設入所の女性高齢者を対象に実施したヒッププロテクター試験の489名の開始時横断データから、MMSEを従属変数とし、踵骨超音波骨評価値である音速(SOS)、年齢、身長、体重を独立変数として線形回帰で解析したところ、SOSはMMSEと弱い有意な負の相関を有し($r = 0.221$, $p < 0.000$)、骨量と認知症が独立した関係にある可能性は否定されませんでした。以上のように、骨密度や超音波骨評価値などで骨量が低いと認知機能も下がるという関係が示唆されています。

● ホモシステインと認知症の関連

一方、骨質に関しては、微細構造、骨代謝回転、マイクロクラックなど多くの内容が含まれますが、その中で最近注目を浴びている骨基質のコラーゲン架橋変性を反映するとされるホモシステインと認知症の関係は、血清ホモシステイン濃度と認知機能が関連するという報告が観察研究を中心としてなされ、その濃度が高いと認知機能が低下する傾向にあるとされており⁶⁾、ホモシステインから認知症と骨質の両方が悪影響を受けている可能性はあります。しかしながら、葉酸やビタミンB₁₂、ビタミンB₆の補給で血清ホモシステイン濃度を下げても認知機能は有意に改善しなかったという結果^{7, 8)}もあり、両者の関係には未確定の部分が多いのです。

● 認知症と骨粗鬆症の両方のリスクを低下させる可能性のある薬剤

骨粗鬆症治療薬であるラロキシフェンが、認知症と骨粗鬆症の両方のリスクを低下させるといわれています。ラロキシフェンは脊椎骨折のリスクを低下させる強力なエビデンスを有する骨粗鬆症治療薬ですが、閉経後女性を対象とした認知症への効果についての解析では、認知症患者269名中、特にMCIにおいて本剤によって認知症リスクが減少した($RR = 0.67$)と報告されています⁹⁾。

以上、骨粗鬆症が骨量と骨質の両面から認知機能と関係しているかもしれないというデータを示しました。大腿骨近位部骨折は骨粗鬆症と転倒によって生じますが、認知症はこの両者のリスクを高めている可能性があり(図2)、診断と治療の両面で両者の関連性をもっと注目され、研究のさらなる進展が期待されます。

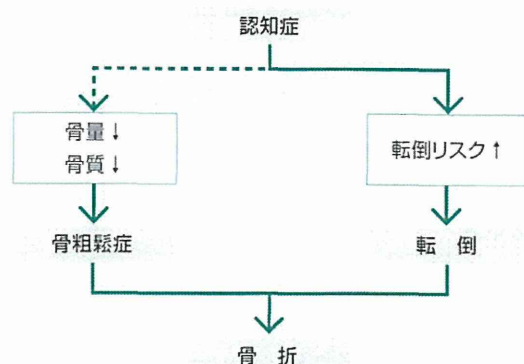


図2 ● 認知症と骨粗鬆症には何らかの関連性がありそうだ

太矢印は、高いエビデンスのそろった強力な関連性を示すが、点線矢印は低いレベルのエビデンスしかなく、認知症と骨粗鬆症との間にはそのサロゲートマーカーであるMMSEや骨密度、ホモシステインなどの関連性しか検討されていない

文献

- 1) 鈴木隆雄：転倒外来の実際. 臨床医 28 (8) : 1830-1833, 2002.
- 2) 鷺見幸彦：脳から見た高齢者の転倒の病態. 転倒予防医学百科. 武藤芳照 編, 日本医事新報社, 2008, p84-88.
- 3) Zhao Y, Shen L, Ji HF : Alzheimer's disease and risk of hip fracture : a meta-analysis study. ScientificWorldJournal 2012 : 872173.
- 4) Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 17 (1) : 1-45, 2000.
- 5) Zhang Y, Seshadri S, Ellison RC, et al : Bone mineral density and verbal memory impairment : Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol 154 (9) : 795-802, 2001.
- 6) Shah S, Bell RJ, Davis SR : Homocysteine, estrogen and cognitive decline. Climacteric 9 (2) : 77-87, 2006.
- 7) Kuo HK, Sorond FA, Chen JH, et al : The role of homocysteine in multisystem age-related problems : a systematic review. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 60 (9) : 1190-1201, 2005.
- 8) McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, et al : A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. N Engl J Med 354 (26) : 2764-2772, 2006.
- 9) Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et al : Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women : the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. Am J Psychiatry 162 (4) : 683-690, 2005.

ISBN978-4-7849-6178-8
C3047 ¥4600E



9784784961788

定価（本体4,600円+税）



1923047046000

近年、「認知症の人」という呼び方を多くみかけます。認知機能の低下の部分ではなく、障害を抱えた「人」そのものをみていきたいという思いが込められています。本書では「認知症者」「認知症高齢者」「認知症患者」など各種表現を用いていますが、認知症のその人そのものを最も大切にしたいという願いは同じです。

認知症者の 転倒予防と リスクマネジメント

Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition

By Naoki KANEKO,^{*1} Akinori NAKAMURA,^{*2} Yukihiro WASHIMI,^{*3} Takashi KATO,^{*2,*3} Takashi SAKURAI,^{*3} Yutaka ARAHATA,^{*3} Masahiko BUNDO,^{*3} Akinori TAKEDA,^{*3} Shumpei NIIDA,^{*4} Kengo ITO,^{*2,*3} Kenji TOBA,^{*3} Koichi TANAKA^{*1} and Katsuhiko YANAGISAWA^{*2,†}

(Contributed by Koichi TANAKA, M.J.A.)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is the most common and devastating dementia. Simple and practical biomarkers for AD are urgently required for accurate diagnosis and to facilitate the development of disease-modifying interventions. The subjects for the study were selected on the basis of PiB amyloid imaging by PET. Forty PiB-positive (PiB+) individuals, including cognitively healthy controls (HC), and mild cognitive impairment and AD individuals, and 22 PiB-negative (PiB-) HC participated. Employing our novel highly sensitive immunoprecipitation-mass spectrometry, we measured plasma amyloid β -proteins ($A\beta$ s; $A\beta$ 1-40 and $A\beta$ 1-42) and $A\beta$ -approximate peptides ($A\beta$ APs), which were cleaved from amyloid precursor protein (APP). Among the $A\beta$ APs, APP669-711 appeared to be a good reference for deciphering pathological change of $A\beta$ 1-42. We evaluated the performance of the ratio of APP669-711 to $A\beta$ 1-42 (APP669-711/ $A\beta$ 1-42) as a biomarker. APP669-711/ $A\beta$ 1-42 significantly increased in the PiB+ groups. The sensitivity and specificity to discriminate PiB+ individuals from PiB- individuals were 0.925 and 0.955, respectively. Our plasma biomarker precisely surrogates cerebral amyloid deposition.

Keywords: Alzheimer's disease, amyloid β -protein, biomarker, mass spectrometry, immunoprecipitation, PiB amyloid imaging

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is the most common and devastating form of dementia that ultimately causes death. The searching for biomarkers to identify people at risk of AD development has been intensified because disease-modifying interventions are likely effective in the presymptomatic stage.^{1),2)} The decreased levels of amyloid β -protein ($A\beta$)1-42 in cerebrospinal fluid (CSF) and the increased retention of positron emission tomography (PET) tracers are

reliable signatures of cerebral amyloid deposition, which occurs early in the pathophysiological development of AD³⁾⁻⁸⁾ or may accelerate the antecedent tauopathy⁹⁾ before the clinical onset of dementia by 10 years or more in case of AD development. However, given that CSF examination is invasive and PET imaging is costly and hardly available, these biomarkers are not appropriate for screening people at risk of AD development. Thus, plasma $A\beta$ s have been extensively studied for their usefulness as alternative biomarkers.^{1),2)} Although measuring plasma $A\beta$ s may be valuable in longitudinal and pharmacodynamic studies,¹⁰⁾⁻¹³⁾ so far it has not satisfactorily been informative on the state of cerebral amyloid deposition in cross-sectional studies.^{10),14),15)}

In the investigation of plasma $A\beta$ s in healthy individuals by our novel highly sensitive immunoprecipitation-mass spectrometry (IP-MS),¹⁶⁾ we have recently detected various $A\beta$ -approximate peptides ($A\beta$ APs), which were cleaved from the amyloid precursor protein (APP) close to the amino- and/or carboxyl-terminus of $A\beta$ s.¹⁷⁾ In this study, we aim to examine whether plasma $A\beta$ s and/or $A\beta$ APs can be used as biomarkers surrogating cerebral amyloid

^{*1} Koichi Tanaka Laboratory of Advanced Science and Technology, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan.

^{*2} Center for Development of Advanced Medicine for Dementia, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan.

^{*3} Hospital, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan.

^{*4} BioBank, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan.

[†] Correspondence should be addressed: K. Yanagisawa, Department of Alzheimer's Disease Research, Center for Development of Advanced Medicine for Dementia, National Center for Geriatrics and Gerontology, 35 Gengo, Morioka, Obu, Aichi 474-8522, Japan (e-mail: katuhiko@ncgg.go.jp).

deposition. Classifying study participants solely on the basis of clinical diagnosis can bias the performance of biomarkers¹⁸⁾ because a large proportion of cognitively normal aged individuals exhibit AD pathologic features, including cerebral amyloid deposition.^{19)–21)} Thus, we carried out amyloid imaging by PET using Pittsburgh Compound B (PiB) on all the participants, and then carefully analyzed the performances of levels of A β s and/or A β APs as biomarkers. Here, we report that the ratio of A β AP (APP669-711) to A β 1-42 is a reliable plasma biomarker precisely surrogating cerebral amyloid deposition.

Materials and methods

Subject selection and clinical classification.

The subjects of the present study, between the ages of 65 and 85 years, were recruited from the community-dwelling aged individuals and outpatients of the National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG) Hospital. On the basis of results of PiB amyloid imaging by PET and a set of neuropsychological examinations, 40 PiB-positive (PiB+) and 22 PiB-negative (PiB-) individuals were selected. The PiB+ group consisted of 11 cognitively healthy controls (HC+), 12 individuals with mild cognitive impairment (MCI), and 17 patients with AD. The PiB- group included only cognitively healthy controls (HC-). Comprehensive neuropsychological batteries, including Mini-Mental State Examination (MMSE), Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Component Japanese version (ADAS-Jcog), Logical Memory II from the Wechsler Memory Scale-Revised (LM2), and Geriatric Depression Scale (GDS) were administered to all the subjects. The clinical diagnoses of AD and MCI were made in accordance with the criteria developed by NIA-AA.^{22),23)} PiB positivity on amyloid imaging by PET was visually determined as described below (*PiB PET visual rating*). All the sets of examinations were carried out within about one year. Individuals with any significant medical, neurologic or psychiatric diseases other than AD and MCI were excluded from the selection based on medical history, neurologic examination, appropriate laboratory tests, neuropsychological examinations, and MRI. This study was approved by the Ethics Committee of NCGG and Shimadzu Corporation. All the subjects, proxies of AD and MCI individuals as well, provided written informed consent prior to examination to participate in the clinical studies of cognitive impairment and AD at NCGG.

Brain imaging. *MR image acquisition.* Brain MR images were obtained using a Trio 3T scanner (Siemens, Germany), an Avanto 1.5T scanner (Siemens), or an Ingenia 1.5T scanner (Philips, Netherland). The protocol consisted of 3D T1-weighted, T2-weighted, and FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) imaging.

PiB PET image acquisition. 3D static PET imaging for 50–70 min after intravenous injection of 555+/-185 MBq PiB was carried out using a PET-CT camera, Biograph True V (Siemens). X-ray CT for attenuation correction was performed before PET imaging.

PiB PET visual rating. The visual rating of PiB PET images reported by Rabinovici *et al.*²⁴⁾ was slightly modified for the present study. PiB PET images were visually read by two experienced nuclear medicine physicians (K.I. and T.K.) who were blind to the clinical data. The obtained static images were displayed with a rainbow scale and an inverse gray scale. PiB images were rated as "PiB-positive (PiB+)" when the tracer binding in the cortical gray matter was deemed equal to or greater than that in the white matter, and as "PiB-negative (PiB-)" when only nonspecific tracer binding in the white matter was observed. The judgments for the PiB positivity should agree 100% between the two experts. The results of the visual rating were used for the grouping of the subjects (PiB- and PiB+), and also used as the gold standard for the receiver operating characteristics (ROC) analyses (see Statistical analyses).

PiB PET data analysis. The reconstructed static PET images (168 × 168 × 111 matrices, 2.036 × 2.036 × 2.036 mm voxel size) were spatially normalized in NMI stereotactic space with parameters obtained from individual 3D-T1 MR images coregistered to PiB PET images by Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL). The normalized PiB PET images were masked with the grey-matter-segmented MR images to exclude the white matter and regions outside the brain. The region of interest (ROI) values were obtained from the PiB images of the grey matter using the Automated Anatomical Labeling Atlas.²⁵⁾ All the ROI values were transformed into standardized uptake value ratio (SUVR) by dividing them by the average ROI value in the cerebellar hemispheres. Mean cortical SUVR (PiB-mcSUVR)²⁶⁾ was obtained by averaging the SUVRs of the frontal, parietal, and temporal ROIs. PiB SUVR images were generated by dividing the masked PiB images by the

average value in each of the cerebellar hemispheres on a pixel-by-pixel basis. The PiB SUVR images were spatially smoothed using a Gaussian kernel filter of 8 mm at full width at half maximum. Using these smoothed SUVR images, voxelwise regression analyses for plasma biomarkers as covariates were performed using Statistical Parametric Mapping (SPM8, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College, London, UK).

Immunoprecipitation-mass spectrometry.

The levels of plasma A β s and A β APs were measured by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) followed by immunoprecipitation (IP).¹⁶ We used F(ab') fragments of two monoclonal antibodies (6E10 and 4G8) that are specific to different A β epitopes, coupling to polyethylene glycol (PEG) on magnetic beads [hetero-F(ab')-(PEG)₂₄ beads] for IP.¹⁶ The procedure was slightly modified from that described previously.¹⁷ In brief, 250 μ L of plasma was mixed with an equivalent amount of binding buffer [100 mM Tris-HCl, 800 mM *N*-acetyl-D-glucosamine, 0.2% w/v n-dodecyl- β -D-maltoside (DDM), 0.2% w/v n-nonyl- β -D-thiomaltoside (NTM), 300 mM NaCl; pH adjusted to 7.4] with 10 pM stable-isotope-labeled (SIL) A β 1-38. After filtration by centrifugation, the plasma sample was pretreated with 500 μ L of Protein G Plus Agarose (50% slurry; Pierce, Rockford, IL) at 4°C for 1 h. Then, the hetero-F(ab')-(PEG)₂₄ beads were washed twice with 50 mM glycine-HCl buffer (pH 2.8) containing 1% OTG and then three times with washing buffer (50 mM Tris-HCl, 0.1% w/v DDM, 0.1% w/v NTM, and 150 mM NaCl; pH adjusted to 7.4). The beads were incubated with the plasma sample at 4°C for 1 h, and then washed five times with washing buffer, twice with 50 mM ammonium acetate (pH 7.4), and once with H₂O. The bound A β s and A β APs were eluted with 2.5 μ L of acetonitrile/H₂O (7 : 3 v/v) containing 5 mM HCl. Each eluate (0.5 μ L) was immediately applied onto four wells of a 900 μ m μ Focus MALDI plateTM (Hudson Surface Technology, Inc., Fort Lee, NJ) with an equal volume of the α -cyano-4-hydroxycinnamic acid (CHCA) solution containing methanedi-phosphonic acid (MDPNA). Mass spectra were acquired using a MALDI-linear TOF mass spectrometer (AXIMA Performance, Shimadzu/KRATOS, Manchester, UK) equipped with a 337 nm nitrogen laser in the positive ion mode. The limit of detection was established at an S/N of 3 : 1. The peptide mass tolerance for quantification was set within 2.5 Da of the theoretical mass. One immunoprecipitation

preparation produced four mass spectra and consequently yielded four peak intensities per analyte peptide. The levels of plasma A β and A β AP were obtained by averaging the four intensity ratios of each of the A β and A β AP peaks to an internal standard (SIL-A β 1-38) peak. Through our exploratory assessments, we found that one of the A β APs, APP669-711, could be a good reference for deciphering the individual change of A β 1-42 level. Thus, we analyzed performances of the ratio of plasma A β 1-42 to APP669-711 as a biomarker, comparing with those of A β 1-42, and the ratio of A β 1-42 to A β 1-40. We verified the preciseness of the assay using human EDTA plasma from healthy individuals, purchased from Tennessee Blood Services (Memphis, TN). The intra- and inter-day assay coefficients of variants obtained were 9.93% (n = 4) and 19.41% (n = 4) for A β 1-40, 1.67% and 9.77% for A β 1-42, 8.48% and 12.13% for APP669-711, respectively.

Statistical analyses. We pre-assigned the sample size to be approximately 60 subjects. We considered that the sample size would be adequate because of the following reasons. The CSF A β 1-42, which is one of the most promising biomarkers reflecting the cerebral A β deposition, significantly correlates with the quantitative measure of PiB-PET, and the reported correlation coefficients (r) were about -0.57 to -0.73 .^{27,28} Because we aimed to establish a novel plasma biomarker with comparable clinical usefulness to the CSF biomarkers, we expected that the coefficient of determination (r^2) of our biomarker should be more than 0.25. With this value, we would have 95% power to detect a useful biomarker at a significance level of 5% with a total sample size of 47. Statistical analyses were performed using SPSS ver. 21 (IBM, New York, USA) and JMP software ver. 8 (SAS Institute, Cary, USA). For the subjects' demographics, categorical data such as gender and *APOE* ϵ 4 carrier distributions were analyzed using the Chi-square test, and the Bonferroni correction was applied for multiple comparisons. Normally distributed continuous data were analyzed using the Student *t*-test or one-way ANOVA with Tukey-Kramer post-hoc comparisons. Not normally distributed data were analyzed using the Kruskal Wallis test followed by the Steel-Dwass post-hoc test. For the analyses of the biomarker and PiB-mcSUVR data, when the values were not normally distributed, the reciprocal transformation was applied and normality was ensured. Analysis of covariance (ANCOVA) was used to assess the group differences, and the Bonferroni correction was

Table 1. Demographics of subjects classified into groups

PiB classification	PiB- (n = 22)	PiB+ (n = 40)	Statistics (<i>P</i> -value)		
sex (M : F)	8 : 14	19 : 21	0.397		
age (y)	72.1 ± 2.9	75.2 ± 4.7	0.006		
<i>APOE</i> ε4 (%)	3/22 (13.6)	26/40 (65.0)	<0.001		
Clinical classification	HC- (n = 22)	HC+ (n = 11)	MCI (n = 12)	AD (n = 17)	Statistics (<i>P</i> -value)
sex (M : F)	8 : 14	7 : 4	8 : 4	4 : 13	0.054
age (y)	72.1 ± 2.9	73.5 ± 4.7	75.7 ± 4.0	76.0 ± 5.0	0.018 ^a
education (y)	11.6 ± 2.2	12.0 ± 2.8	12.2 ± 3.2	11.4 ± 2.4	0.935
MMSE	28.5 ± 1.5	28.5 ± 1.3	26.9 ± 1.4	21.6 ± 3.9	<0.001 ^b
ADAS-Jcog	6.1 ± 2.4	6.0 ± 2.3	9.8 ± 3.3	15.3 ± 5.8	<0.001 ^c
LM2	9.1 ± 4.4	8.7 ± 4.0	2.5 ± 3.6	0.2 ± 0.6	<0.001 ^d
GDS	1.7 ± 1.5	1.5 ± 1.3	3.0 ± 1.5	3.7 ± 2.4	0.004 ^e
<i>APOE</i> ε4 (%)	3/22 (13.6)	5/11 (45.5)	8/12 (66.7)	13/17 (76.5)	<0.001 ^f

For PiB classification, the PiB- group is the same as HC- group, and the PiB+ group includes all of the HC+, MCI and AD individuals. Values are presented as mean ± SD. Statistical analyses were performed using the chi square test (sex, *APOE* ε4), Student *t*-test or one-way ANOVA (age, ADAS), and the Kruskal Wallis test (education, MMSE, LM2, GDS). Post-hoc results were as follows: ^aHC- vs AD (*P* < 0.05); ^bHC-, HC+ and MCI vs AD (*P* < 0.001), HC- vs MCI (*P* < 0.05); ^cHC- and HC+ vs AD (*P* < 0.001), MCI vs AD (*P* < 0.01), and HC- vs MCI (*P* < 0.05); ^dHC- and HC+ vs AD (*P* < 0.001), HC- and HC+ vs MCI (*P* < 0.01); ^eHC- and HC+ vs AD (*P* < 0.05); ^fHC- vs AD (*P* < 0.001) and HC- vs MCI (*P* < 0.01). MMSE = Mini-Mental State Examination; ADAS-Jcog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Component-Japanese version; LM2 = Logical Memory II from the Wechsler Memory Scale-Revised (paragraph A only); GDS = Geriatric Depression Scale; *APOE* ε4 = positive for apolipoprotein E ε4.

applied for the post-hoc tests. Receiver operating characteristic (ROC) analyses were performed to estimate the capability of the plasma biomarkers to discriminate individuals with cortical Aβ deposition (PiB+) from those without deposition (PiB-). The area under the curve (AUC), sensitivity and specificity were calculated to assess the discriminative capability of a biomarker. The Pearson product-moment correlation coefficient analysis was conducted to evaluate the strength of the link between each biomarker and cortical Aβ deposition assessed using PiB-mcSUVR values. Multiple regression analysis and partial correlation analysis were also performed to assess the influence of possible confounders that may affect the correlation between each biomarker and PiB-mcSUVR. All the tests were two-tailed, and the significance level of difference was set at *P* < 0.05.

Results

Demographics. The demographics and clinical characteristics of the subjects are summarized in Table 1. In the PiB classification based on the visually rated PiB positivity, there were significant differences in age and allele frequency of *APOE* ε4. Therefore, we adjusted for age in the statistical

analyses of the biomarkers. In the detailed classification based on the clinical category, age, the scores of MMSE, ADAS-Jcog, LM2 and GDS, and the allele frequency of *APOE* ε4 were significantly different among groups. No significant differences were observed in sex ratio and educational attainment among the groups.

Measurement of Aβs and AβAPs. Plasma samples obtained from the participants were spiked with SIL-Aβ1-38 at 10 pM and subsequently subjected to IP-MS as described previously.¹⁷⁾ The representative mass spectra of plasma Aβs and AβAPs from PiB- (HC-) and PiB+ (AD) subjects are shown in Fig. 1. Given that the signal intensity of hydrophobic peptides such as Aβ1-42 decreases in MALDI-TOF MS, the Aβ1-42/Aβ1-40 ratio in IP-MS was smaller than that in previous studies.¹³⁾ In addition to Aβ1-40 and Aβ1-42, the peaks of various AβAPs (Aβ1-38, Aβ3-40, Aβ1-39, OxAβ1-40, and APP669-711 indicated in Fig. 2) were generally detected in all subjects. There did not appear to be a distinct difference in the relative signal intensities of most of these peptides. However, note that the ratio of the signal intensity of Aβ1-42 to that of APP669-711 in AD subjects was remarkably different from that in HC- subjects (Fig. 1, arrows).

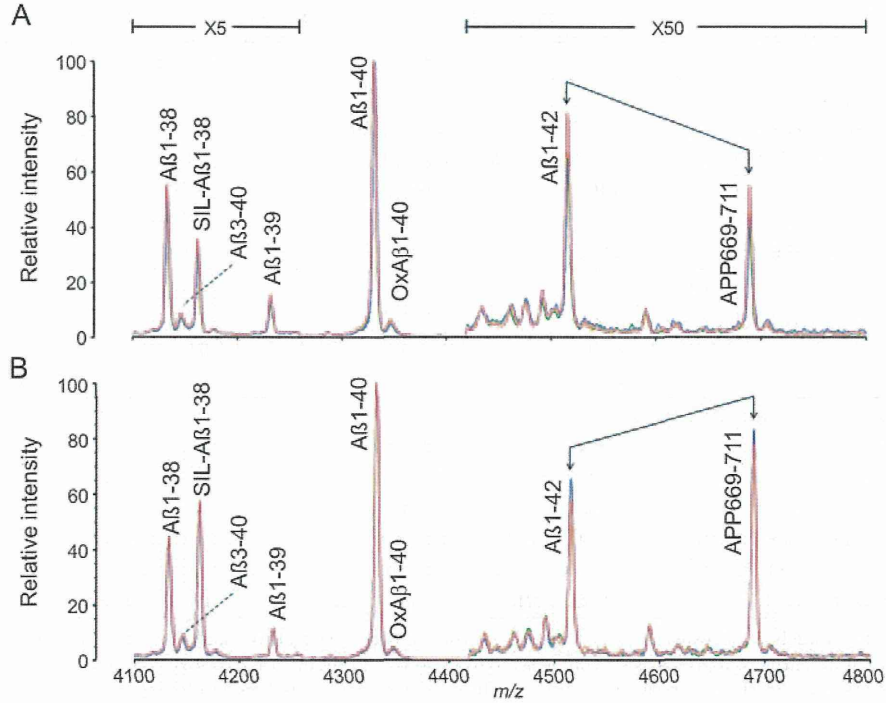


Fig. 1. MALDI-TOF mass spectra of plasma Aβs and AβAPs. Representative mass spectra obtained by IP-MS of plasma samples from the HC– (A) and AD (B) subjects are shown. In addition to Aβ1-40 and Aβ1-42, AβAPs including Aβ1-38, Aβ3-40, Aβ1-39 and APP669-711 were simultaneously measured by MALDI-TOF MS. Four mass spectra (represented in red, blue, green and orange) were obtained from one immunoprecipitation. The levels of Aβs and AβAPs were calculated by averaging the four intensity ratios of Aβs and AβAPs peak to SIL-Aβ1-38 peak. The arrows represent the difference in signal intensity between Aβ1-42 and APP669-711.

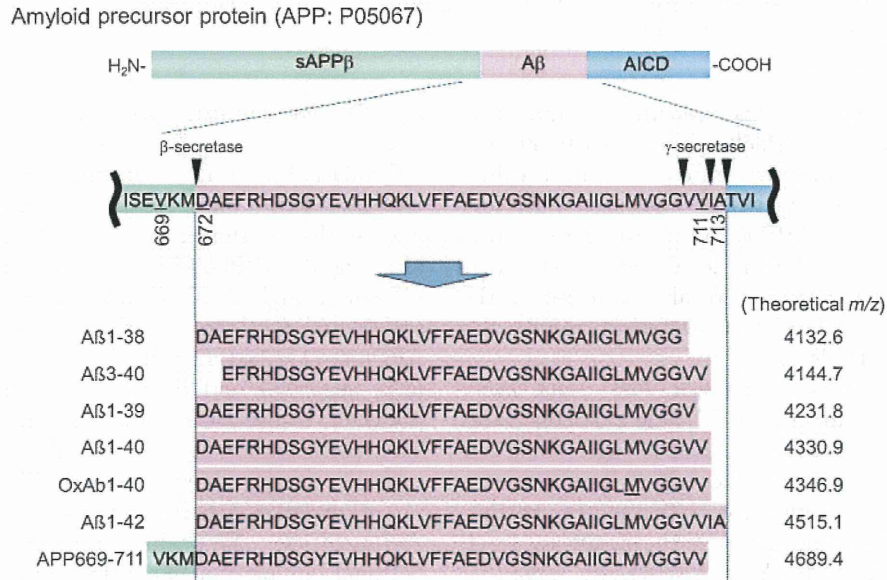


Fig. 2. Overview of Aβs and AβAPs detected by IP-MS. Seven Aβs and AβAPs were detected in plasma samples. The arrows above the sequence indicate the proteolytic processing sites of β- and γ-secretases. OxAb1-40 represents Aβ1-40 with the oxidized methionine. sAPPβ = soluble APP; AICD = APP intracellular domain.