

<シンポジウム 4—2>アルツハイマー病の診断と治療開発

アルツハイマー病の早期診断マーカーの現状と展望

浦上 克哉 谷口美也子

要旨：アルツハイマー型認知症 (AD) は“ありふれた疾患”と位置づけられている。現在 AD の根本治療薬の開発が急速な勢いで進展中であり、AD の早期診断マーカーの開発が期待されている。本稿では、AD の早期診断マーカー研究の現状と展望を述べる。AD の早期診断マーカーの役割として 2 つあると考えられる。より確定診断に役立つもの、スクリーニングに役立つもの 2 つである。より確定診断に役立つバイオマーカーとして単独では、髄液中リン酸化タウ蛋白の測定がもっとも信頼性が高いと考えられる。スクリーニング検査としてはタッチパネル式コンピュータをもちいた認知症の簡易スクリーニング検査法 (物忘れ相談プログラム, 日本光電社製) が有用と考えられる。AD の早期診断マーカーの今後の展望として血液で測定可能なものが期待される。われわれのグループは WGA 結合トランスフェリンを血液中で測定し、AD とコントロール間で有意差をみとめ、さらにアミロイド β 蛋白より先行する変化であることをみとめた。今後、血液中のバイオマーカーとして期待される。

(臨床神経, 49 : 841—844, 2009)

Key words : 認知症, バイオマーカー, リン酸化タウ蛋白, 物忘れ相談プログラム, WGA 結合トランスフェリン

はじめに

現在 65 歳以上の 10 人に 1 人が認知症であり、“ありふれた疾患”と位置づけられている¹⁾²⁾。もの忘れなどの初期症状は「年だから仕方がない」と見過ごされがちで、早期発見ができていない³⁾。認知症をきたす疾患の中で大半を占めるのがアルツハイマー病 (AD) である。AD は塩酸ドネペジル (商品名: アリセプト) という薬剤による治療が可能である。さらに、現在 AD の根本治療薬の開発が急速な勢いで進展中である。そのような状況の中で、AD の早期診断マーカーの開発が期待されている。バイオマーカーは数値でデータがえられ、認知症診療の主役であるかかりつけ医には使いやすいツールと考えられる。本稿では、AD の早期診断マーカー研究の現状と展望を述べる。

AD の早期診断マーカーの現状

バイオマーカーの役割として 2 つあると考えられる。より確定診断に役立つもの、スクリーニングに役立つもの 2 つである。

1) より確定診断に役立つバイオマーカー

AD 撲滅のために設立したレーガン研究所は、AD のバイオマーカーの条件として、病態を良く反映し、患者への侵襲性が少なく、他の認知症疾患を区別して診断する精度が高いこと、つまり AD 患者を検出する率 (感度) と非患者を検出しない率 (特異度) が共に 80% を超えることを要求している。髄液中総タウ蛋白は上記基準をかなり満たすが、感度と特異度が共に 80% 以上は難しく、アミロイド β 蛋白と組み合わせ

ることにより、AD index, AD unit という表現をもちいているが、感度と特異度が共に 80% 以上という結果がえられている⁴⁾⁵⁾。総タウ蛋白でとくに問題なのは、髄膜脳炎やクロイツフェルドヤコブ病などで極端に高値を示すことである。そこで、単独でこの基準をクリアする方法はないかと考え、髄液中リン酸化タウ蛋白を検討した。AD 患者脳にみられる神経原線維変化のタウ蛋白は高度にリン酸化されている。このため、リン酸化タウ蛋白を選択的に測定できれば、総タウ蛋白より良い結果が期待できる。そこで、われわれのグループはセリン 199 のリン酸化部位に着目してリン酸化タウ蛋白 N 末端断片を定量するサンドイッチ ELISA を開発した。その結果、総タウ蛋白より良い結果がえられ、とくに総タウ蛋白で高値を示していた髄膜脳炎やクロイツフェルドヤコブ病が低値であった。このため ROC (Receiver operating characteristic curve) 解析でも明らかに改善し、単独で感度、特異度ともに 85% 以上を示すという結果がえられた⁶⁾。現在リン酸化タウ蛋白はわれわれのグループが報告しているセリン 199 のリン酸化部位をみる方法以外に、スレオニン 181, スレオニン 231 のリン酸化部位をみる方法が報告され、現時点では髄液中リン酸化タウ蛋白測定がもっとも信頼性におけるバイオマーカーと考えられる。さらに、診断精度を上げるためには、大脳皮質基底核変性症や進行性核上性麻痺などに代表されるタウオパチーとの鑑別力をあげていくことが必要と考えられる⁷⁻⁹⁾。

2) スクリーニング検査

髄液中リン酸化タウ蛋白が前記のごとく現時点ではもっとも信頼おけるバイオマーカーといえるが、髄液検査は手軽にできないため、これにつなげるための簡易なスクリーニング検査が必要である。尿や血液サンプルで測定する方法が検討されているが、残念ながらまだ有力なマーカーが確立されて



図1 物忘れ相談プログラム

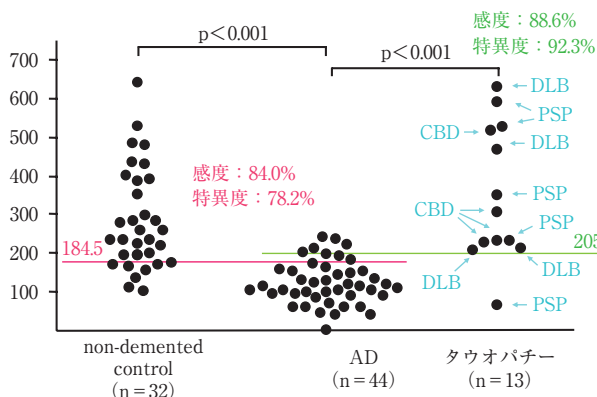


図2 髄液 WGA 結合トランスフェリン量

いない。そこで、われわれのグループは、タッチパネル式コンピュータをもちいた認知症の簡易スクリーニング検査法を開発し、その有用性を報告した¹⁰⁾¹¹⁾。これは、手軽にどこでも簡便におこなえるもので、非侵襲的で、かつ AD と健常対照群を ROC 解析で感度 96%、特異度 97% で鑑別でき、きわめて有用な結果がえられている。現在タッチパネル式コンピュータをもちいた認知症の簡易スクリーニング検査法は、物忘れ相談プログラム (日本光電社製) として市販されている (図 1)。また、この機器は地域での認知症検診のツールとして威力を発揮しており、多施設共同研究でも良いスクリーニング法といえるデータがえられている¹²⁾。

AD の早期診断マーカーの今後の展望

これまでのバイオマーカー研究で達成できていなかった血液サンプルなどの末梢からえられるサンプルをもちいたバイオマーカーの確立がこれからのバイオマーカーと考えられる。

1) アミロイド β 蛋白の測定

血液中のアミロイド β 蛋白は AD で上昇傾向にあるが、健常対照群と比較すると有意差はないとされている。しかし、脳

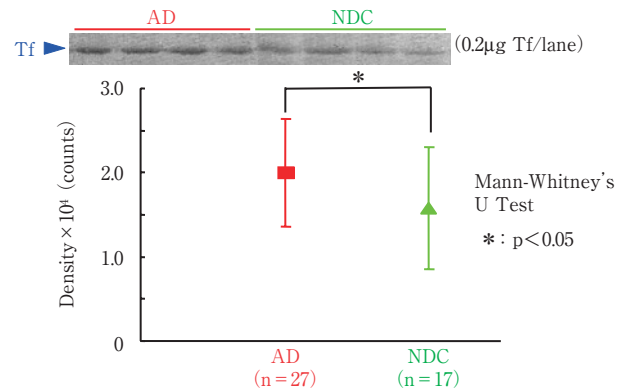


図3 血清 WGA 結合トランスフェリン量

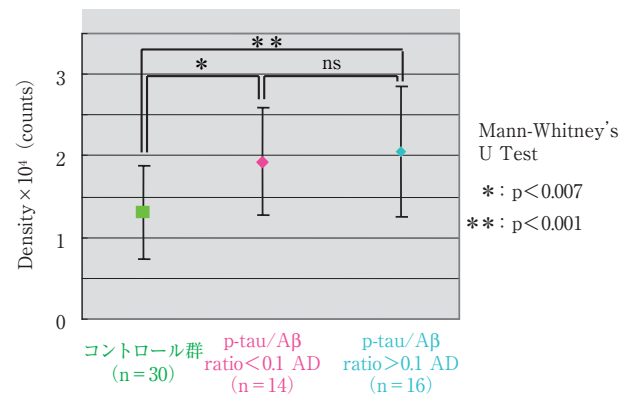


図4 血清 WGA 結合トランスフェリン量

内のアミロイド蓄積と血液中のアミロイド β 蛋白のレベルに相関がある可能性が想定され、現在アミロイドイメージングと血中アミロイド β 蛋白レベルの相関を検討する試みがなされている。尿中アミロイド β 蛋白の測定も試みられている。

2) プロテオミクスからのアプローチ

血液中の蛋白を網羅的に解析して、候補蛋白を見つけようという試みがなされ、AD に特徴的なパターン、レビー小体型認知症に特徴的なパターンを示し、鑑別診断に有用であるとする報告がなされている¹³⁾¹⁴⁾。しかし、蛋白のパターンは原因ではなく結果を見ている可能性も高く、より詳細な検討が今後必要と考える。

3) WGA 結合トランスフェリン

WGA 結合糖蛋白はシアル酸に特異的に結合し、とくに O 型や N 型グルコース、そのなかでも高マンノース型や混合型、複合型を検出することが知られている。また、大脳皮質に高濃度に存在し、AD では側頭・頭頂葉皮質での減少が報告されている。筆者らのグループは、WGA 結合糖蛋白を検討し、AD 群 (40 例) と非 AD 群 (36 例) で有意差 ($p < 0.001$) をみとめ、さらに AD 群 (40 例) とタウオパチー群 (7 例) を有意に鑑別できる可能性を示唆した (図 2)。次にこの糖蛋白を同定したところトランスフェリンであることがわかった¹⁵⁾¹⁶⁾。この WGA 結合トランスフェリンを血液の中で測定し

たところ、血液中でも AD とコントロール間で有意差がみられた(図 3, 4)。今後、血液中のバイオマーカーのひとつとして期待される。

おわりに

認知症診療は現在かかりつけ医に期待されており、そのためにも簡単に診断できるバイオマーカーの存在が切望される場所である。血液や尿といった簡単に採取可能なサンプルをもちいて数値で判断できるバイオマーカーが開発することがこれからの課題である。

文 献

- 1) Urakami K, Adachi Y, Wakutani Y, et al: Epidemiologic and genetic studies of dementia of the Alzheimer type in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 294—298
- 2) Wakutani Y, Kusumi M, Wada K, et al: Longitudinal changes in the prevalence of dementia in a Japanese rural area. *Psychogeriatrics* 2007; 7: 150—154
- 3) 浦上克哉：これでわかる認知症診療, 南江堂, 東京, 2009
- 4) Kanai M, Matsubara E, Isoe K, et al: Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A β 1-40 and A β 1-42 (43) in Alzheimer's disease: A study in Japan. *Ann Neurol* 1998; 44: 17—26
- 5) Takeda M, Tanaka T, Arai H, et al: Basic and clinical studies on the measurement of beta-amyloid (1-42) in cerebrospinal fluid as a diagnostic marker for Alzheimer's disease and related disorder: multicenter study in Japan. *Psychogeriatrics* 2001; 1: 56—63
- 6) Itoh N, Arai H, Urakami K, et al: Large-Scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001; 150: 150—156
- 7) Urakami K, Mori M, Wada K, et al: A comparison of tau protein in cerebrospinal fluid between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* 1998; 259: 1—3
- 8) Urakami K, Wada K, Arai H, et al: Diagnostic significance of tau proteins in cerebrospinal fluids from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2001; 183: 95—98
- 9) 浦上克哉, 谷口美也子: バイオマーカーはアルツハイマー型痴呆の鑑別診断にどの程度有用か. *老年精神医学* 2005; 16: 49—54
- 10) 浦上克哉, 谷口美也子, 佐久間研司ら: アルツハイマー型痴呆の遺伝子多型と簡易スクリーニング法. *老年精医誌* 2002; 13: 5—10
- 11) Inoue M, Jinbo D, Nakamura Y, Taniguchi M, Urakami K: Development and evaluation of a computerized test battery for alzheimer's disease screening in community-based settings. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009; 24: 129—135
- 12) 浦上克哉, 千葉 潜, 山崎 学ら: 軽度認知機能障害の簡易スクリーニング手法に関する研究. 厚生労働科学研究補助金 長寿科学総合研究事業 平成 19 年度総括研究報告書, 平成 20 年 3 月, 2008
- 13) German DC, Gurnani P, Nandi A, et al: Serum biomarkers for Alzheimer's disease: proteomic discovery. *Biomed Pharmacother* 2007; 61: 383—389
- 14) Wada-Isoe K, Kitayama M, Imamura K, et al: Serum proteomic profiling of dementia with Lewy bodies: diagnostic potential of SELDI-TOF MS analysis. *J Neural Transm* 2007; 114: 1579—1583
- 15) 浦上克哉, 谷口美也子, 和田健二ら: アルツハイマー病診断マーカーとしての WGA 結合糖タンパク: リン酸化タウタンパクとの検討. 厚生労働科学研究補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業 アルツハイマー病生物学的臨床マーカーの確立に関する臨床研究 平成 15 年度総括研究報告書, 平成 16 年, 18-23, 2004
- 16) Taniguchi M, Okayama Y, Urakami K, et al: Sugar chains cerebrospinal fluid transferrin as a new biological marker of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26: 117—122

Abstract**Early diagnostic biomarker for Alzheimer's disease in now and future**

Katsuya Urakami, M.D. and Miyoko Taniguchi, Ph.D.

Department of Biological Regulation, Faculty of Medicine, Tottori University

Alzheimer's disease is thought to be "common disease". It is expected that new biological diagnostic marker will be discovered for Alzheimer's disease. There are two roles in diagnostic biomarker for AD.; one is a screening and the other one is to help definite diagnosis for AD. Simple screening method using touch panel type computer (Forgetfulness consultation program) is most useful of screening tools and phosphorylated tau protein in cerebrospinal fluid is highly appreciated as a diagnostic biomarker to help definite diagnosis. Serum WGA binding transferrin in AD is significantly higher than that in controls and high levels of it proceed increased levels of amyloid beta protein. Serum WGA binding transferrin may be useful for early diagnostic biomarker in serum.

(Clin Neurol, 49: 841—844, 2009)

Key words: Dementia, biomarker, phosphorylated tau protein, Forgetfulness consultation program, WGA binding transferrin
