

認知症診療 この10年とこれから

## 認知症の早期診断技術

### この10年とこれから

浦上 克哉

#### 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<sup>1,2</sup>。また、65歳以上の高齢者は認知症に最もなりたくないと思っている。このような重要な疾患であるが、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<sup>3</sup>。認知症をきたす疾患は多くある。

主要な疾患としては約4種類あり、その中で認知症の大半を占めるのがアルツハイマー型認知症（AD）である。ADはドネペジル塩酸塩（商品名：アリセプト<sup>®</sup>）という薬剤による治療が可

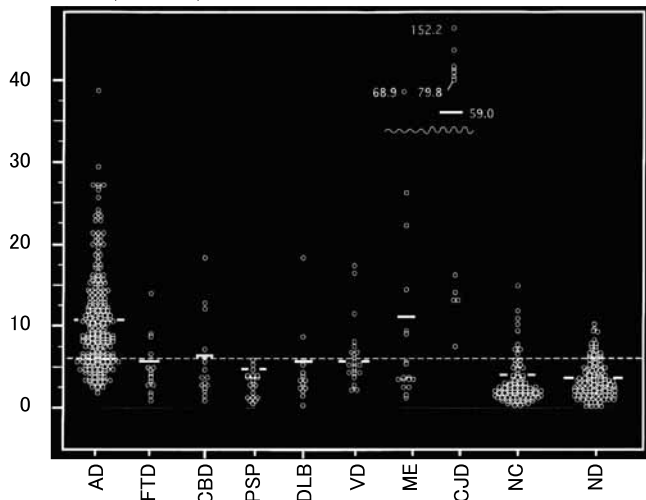
能である。さらに、現在ADの根本治療薬の開発が急速な勢いで進展中である。そのような状況の中で、認知症の早期診断技術としてバイオマーカーが期待されている。バイオマーカーは数値でデータが得られ、認知症診療の主役であるかかりつけ医には使いやすいツールと考えられる。本稿では、「バイオマーカー研究のこの10年とこれから」を中心に概説する。

#### この10年のバイオマーカー研究

バイオマーカーの役割は3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

## ① 各種認知症疾患における髄液中総タウ蛋白の値

CSF/total-tau (fmol / mL)



AD : アルツハイマー型認知症、FTD : 前頭側頭型認知症  
CBD : 大脳皮質基底核変性症、PSP : 進行性核上性麻痺  
DLB : レビー小体型認知症、VD : 脳血管性認知症  
ME : 髄膜脳炎、CJD : クロイツフェルトヤコブ病  
NC : 健康成人対照群、ND : 疾患対照群

グに役立つもの、薬剤の効果判定に役立つもの、の3つである。もちろん、すべての役割を果たせるバイオマーカーがあればそれに越したことはないが、少なくともこれまではそのようなものは確立されていない。3種類のバイオマーカーについての現状を述べる。

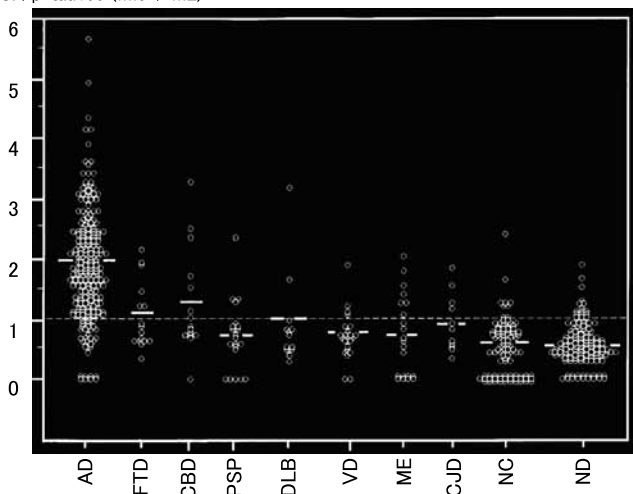
### 1) より確定診断に役立つ

#### バイオマーカー

AD撲滅のために設立したレガ  
ン研究所は、ADのバイオマーカー  
の条件として、病態をよく反映し、  
患者への侵襲性が少なく、他の認知  
症性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  
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

## ② 各種認知症疾患における髄液中リン酸化タウ蛋白の値

CSF/p-tau199 (fmol / mL)



とを要求している。髄液中総タウ蛋白は前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 蛋白と組み合わせることにより、AD index, AD unit という表現を用いているが、感度と特異度が共に80%以上という結果が得られている。<sup>4,5</sup> 総タウ蛋白でとくに問題なのは、髄膜炎やクロイツフェルトヤコブ病などで極端に高値を示すことである(図①)。

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患者脳に見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、総タウ蛋白よりよ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。<sup>6</sup> その結果、総タウ蛋白よりよい結果が得られ、

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(図②)。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得られた。<sup>6)</sup>

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のリン酸化部位を見る方法以外に、スレオニン181、スレオニン231のリン酸化部位を見る方法が報告される。現時点では髄液中リン酸化タウ蛋白測定が最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上げていくことが必要と考えられる。<sup>7), 8)</sup> クロイツフェルドヤコブ病では、髄液中14・3・3蛋白の測定が診断に有用であることが報告され、診断ガイドラインでも推奨されている。<sup>9)</sup>

## 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最も信頼が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用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(図③、④)。<sup>10)</sup> これは、手軽にどこでも簡便に行えるもので、非侵襲的で、かつADと健康成人対照群をROC解析で感度96%、特異度97%で鑑別でき、極めて有用な結果が得られている。

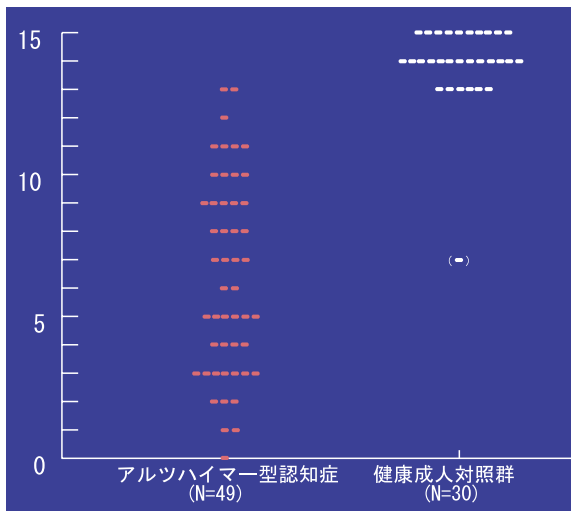
現在タッチパネル式コンピュータを用いた認知症の簡易スクリーニング検査法は、もの忘れ相談プログラム(日本光電社製)として市販

③ タッチパネル式コンピューターを用いた認知症スクリーニング機器



されている。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  
 設共同研究でもよいスクリーニング法といえる  
 データが得られている。<sup>11)</sup>

④ タッチパネル式コンピューターを用いた認知症スクリーニング機器による結果



3) 薬剤の有効性の予知のための  
 バイオマーカー  
 ドネペジル塩酸塩（商品名アリセプト<sup>®</sup>）が発  
 売され、ADも治療可能な時代に入ってきてい  
 る。しかし、反応の良好な群（responder）と

⑤ ドネペジル塩酸塩の有効性と AChR $\alpha$  7 多型

	例数	遺伝子型			$\chi^2$ 乗検定
		W/W	W/M	M/M	
良好群 (改善)	21	10	11	0	p<0.05
不良群 (改善以外)	22	17	5	0	

あまり良好でない群 (non-responder) が存在する。この両群を区別できるものの検討もなされてきている。われわれは、アセチルコリンレセプター 7 の遺伝子多型に着目して検討したところ、ドネペジル塩酸塩の responder には、アセチルコリンレセプター 7 の 2 base deletion のヘテロ群が多いことが分かった (図⑤<sup>12</sup>)。今後の診断マーカーとして、単に AD の早期診断のためのマーカーのみならず、薬剤の有

効性の予知のためのバイオマーカーという観点からも検討が必要と考える。

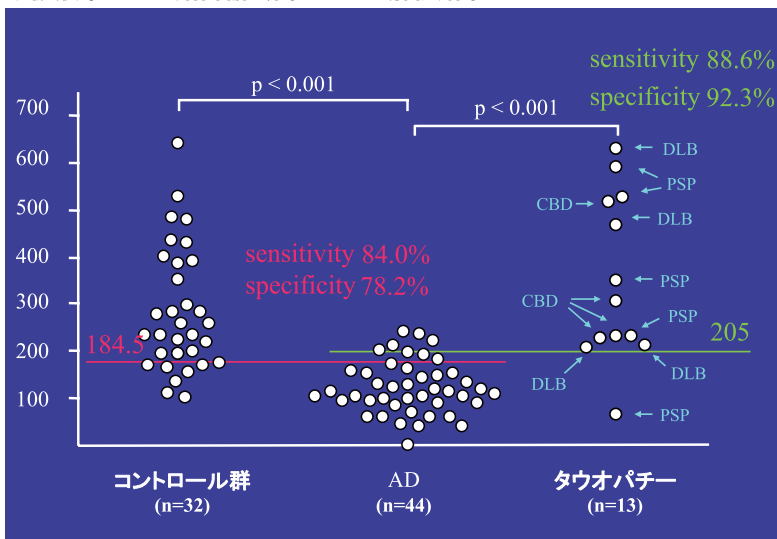
### これからのバイオマーカー

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得られるサンプルを用いたバイオマーカーの確立がこれからの課題と考えられる。

### 1) アミロイド 蛋白の測定

血液中のアミロイド 蛋白は AD で上昇傾向にあるが、健康成人対照群と比較すると有意差はないとされている。しかし、脳内のアミロイド蓄積と血液中のアミロイド 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シングと血中アミロイド 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 蛋白の測定も試みられている。

## ⑥ 髄液中 WGA 結合糖蛋白の ROC 解析結果



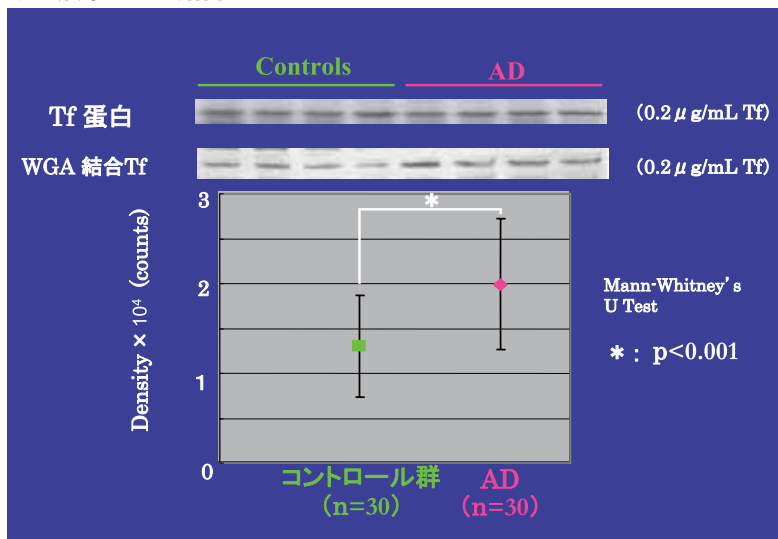
### 2) プロテオミクスからのアプローチ

血液中の蛋白を網羅的に解析して、候補蛋白を見つけよつという試みがなされ、ADに特徴的なパターン<sup>14</sup>、レビー小体型認知症に特徴的なパターン<sup>13</sup>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。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( $p < 0.001$ )を認め、さらにAD群(40例)とタウオパチー群(7例)

## ⑦血液中 WGA 結合トランスフェリンレベル



を有意に鑑別できる可能性を示唆した(図⑥)<sup>(15)</sup>。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分かった<sup>16)</sup>。このWGA結合トランスフェリンを血液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見られた(図⑦)。今後、血液中のバイオマーカーの一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ところである。血液や尿といった簡単に採取可能なサンプルを用いて数値で判断できるバイオマーカーを開発することがこれからの課題である。

(鳥取大学大学院医学系研究科 教授

保健学専攻・病態解析学分野)

### 文献

1) Urakami, K, et al.: Epidemiologic and genetic studies



- of dementia of the Alzheimer type in Japan. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 9, 294~298(1998)
- ② Wakutani, Y., et al.: Longitudinal changes in the prevalence of dementia in a Japanese rural area. *Psychogeriatrics*, 7(4), 150~154(2007)
- ③ 浦上克哉：「じわじわかゝる認知症診療」 南江流(東京) 2006年
- ④ Kanai, M., et al.: Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, Aβ1-40 and Aβ1-42(43) in Alzheimer's disease: A study in Japan. *Ann. Neurol.*, 44, 17~26(1998)
- ⑤ Takekeda, M., 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 disorders: multicenter study in Japan. *Psychogeriatrics*, 1, 56~63(2001)
- ⑥ Itoh, N., 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.*, 150(2), 150~156(2001)
- ⑦ Urakami, K., et al.: A comparison of tau protein in cerebrospinal fluid between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurosci. Lett.*, 259,

1~3(1998)

- ⑧ Urakami, K., et al.: Diagnostic significance of tau proteins in cerebrospinal fluids from patients with corticobasal degeneration or progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Sci.*, 183, 95~98(2001)
- 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 16, 49~54 (2005)
- 10 浦上克哉ら：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。老年精神医学 13, 5~10 (2002)
- 11 浦上克哉ら：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
- 12 浦上克哉ら：アルツハイマー病における塩酸ドネペシルの有効性。アセチルコリンエステラーゼ遺伝子多型との関連の検討。内科専門医会誌 14, 424~428 (2002)
- 13 German, DC., et al.: Serum biomarkers for Alzheimer's disease: proteomic discovery. *Biomol. Pharmacother.*, 61, 383~389(2007)
- 14 Wada-Isoe, K., et al.: Serum proteomic profiling of

- dementia with Lewy bodies : diagnostic potential of SELDI-TOF MS analysis. *J. Neural Transm.*, 114(12), 1579~1583(2007)
- 15) 浦上克哉ら：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) Tamiguchi, M., et al. : Sugar chains cerebrospinal fluid transferin as a new biological marker of Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 26, 117~122 (2008)