
アルツハイマー型認知症の バイオマーカーの現状と課題

Biochemical biomarkers for Alzheimer's disease: present status and awaiting solution

京都市立医科大学分子脳病態解析学／教授

徳田隆彦*

1. はじめに

介護保険の要介護認定データから推計した我が国の認知症高齢者数は、以前の推計を大幅に超えて460万人以上に達している。65歳以上では10人に1人、85歳以上では3人に1人が認知症に罹患しているとされており、さらに、その患者数は今後も急速に増加することが予想される。このような認知症の原疾患として、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) はその5~7割を占めるとされ、その診断法および根本的な治療法の開発は医学会に課せられた急務である。また、全世界的には2500万人のAD患者が存在し、毎年460万人の新しい患者が発症して、その前段階である軽度認知機能障害(MCI)を含めると患者数は6000万人にのぼるとされており、ADはまさに21世紀の人類が早急に克服すべき最重要課題であるといっても過言ではない。

まさにそのような状況で、米国ではオバマ政権は、2012年5月に“National Plan to Address Alzheimer's Disease”を発表し、2025年までにADの根本治療薬を開発するという目標を宣言して多額の予算をAD研究に配分している。我が国においても、2015年1月に厚生労働省は、「認知症の容態に応じた適時・適切な医療・介護等の提供」、「認知症の人を含む高齢者にやさしい地域づくりの推進」、「認知症の予防法、診断法、治療法、リハビリテーションモデル、介護モデル等の研究開発及びその成果の普及の推進」などを柱とした「新オレンジプラン」を発表している。

またこの計画の基になっている2008年に発表された「認知症の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト」では、「資源を集中し、今後10年以内に(米国より早い2018年までに!)アルツハイマー病の根本的治療薬の実用化を目標とした研究を推進」するとしている。

従来は、ADの臨床診断および薬剤臨床試験での効果判定には、認知機能検査尺度やADL尺度が用いられてきたが、これらは必ずしもADの病態そのものの変化を反映するものではなかった。このような近い将来開発される疾患修飾薬(disease-modifying agent=根本治療薬)の効果を実証するための適切な対象患者を選別することおよび正確に薬剤効果の判定ができることが必須の要件である。そのためには、従来の認知機能検査やADL尺度よりも、ADの病態およびその変化(進行あるいは薬剤による改善)をより客観的に検出・定量できるバイオマーカーの開発が不可欠であった。このような社会的ニーズの高まりに対して、米国を中心に2004年からADNI(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)が開始された(北米ADNI: NA-ADNI)。ADNIはADの早期診断およびその病態進展の診断に有用な臨床的(認知機能検査)・画像診断的(MRIおよびPositron Emission Tomography: PET)・遺伝的および生化学的バイオマーカー(髄液・血液バイオマーカー)を確立することを目的に、健常人・軽度認知障害患者・

* Takahiko Tokuda, M.D., Ph.D.

Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine, Professor

早期 AD 患者を対象として、これらの登録患者を 2～3 年間縦断的に観察する多施設共同臨床観察研究である。本邦でも 2007 年から東京大学の岩坪威教授をプロジェクト・リーダーとして、全国 38 施設による Japanese-ADNI (J-ADNI) 研究が始まり、2015 年からはその後継的な事業である「プレクリニカル期におけるアルツハイマー病に対する客観的画像診断・評価法の確立を目指す臨床研究 (AMED プレクリニカル期 AD 研究)」がスタートした。NA-ADNI の成果として発表された論文はこれまでに 400 報に達している。以上のように、近年、AD の研究・臨床に関する膨大な知見が集積されているが、本稿では、AD のバイオマーカーについて、最近の知見を交えて概説したい。

2. NA-ADNI 研究の主な成果

まずは近年のバイオマーカー研究の強力な推進力となっている NA-ADNI 研究の成果について概説する。2004 年に開始された NA-ADNI は ADNI, ADNI-GO が終了し、現在では ADNI-2 が完了しつつあり、次の phase の研究で Tau imaging を組み込む予定の ADNI-3 が企画されている。最初の ADNI 研究では、229 名の健常者、398 名の MCI 患者、および 192 名の AD 患者が登録されて、2 年間 (MCI は 3 年間)

の定期的な臨床データの収集が行われ、2009 年頃からその成果が順次報告されている。非常に多くの論文が発表されているが、その主な成果としては以下の項目が挙げられる¹⁾: 1) 多施設共同で臨床検査、MRI、PET および髄液バイオマーカー検査を行うための標準化された方法を開発した、2) 健常対照者、MCI 患者および AD 患者における画像・髄液バイオマーカーの経時変化のパターンと速さを明らかにした、3) 診断・鑑別診断のための選択肢となる個々の検査の評価を行い、現時点では 1) で挙げた多項目の検査を組み合わせた鑑別診断がもっとも有効であることを示した、4) AD の早期診断法、すなわち髄液中の Aβ42・タウおよびアミロイド PET が AD 病理の最も早い段階を検出し、これらが発症前 (preclinical stage) の AD を検出するバイオマーカー候補となることを明らかにした、5) 認知機能低下の発症が切迫している患者の同定およびより感度の高い効果判定法の使用により臨床試験の効率を改善することを可能にした、6) AD の遺伝的な危険因子 (*CLU*, *CRI*, *PICALM*) を確認し新しい危険因子候補を同定した、7) ADNI と同様の臨床研究が多極的に開始され世界的なインパクトを与えた、8) 世界中の研究者に ADNI で得られたデータを制限なく共有できるインフラストラクチャーを確立した。

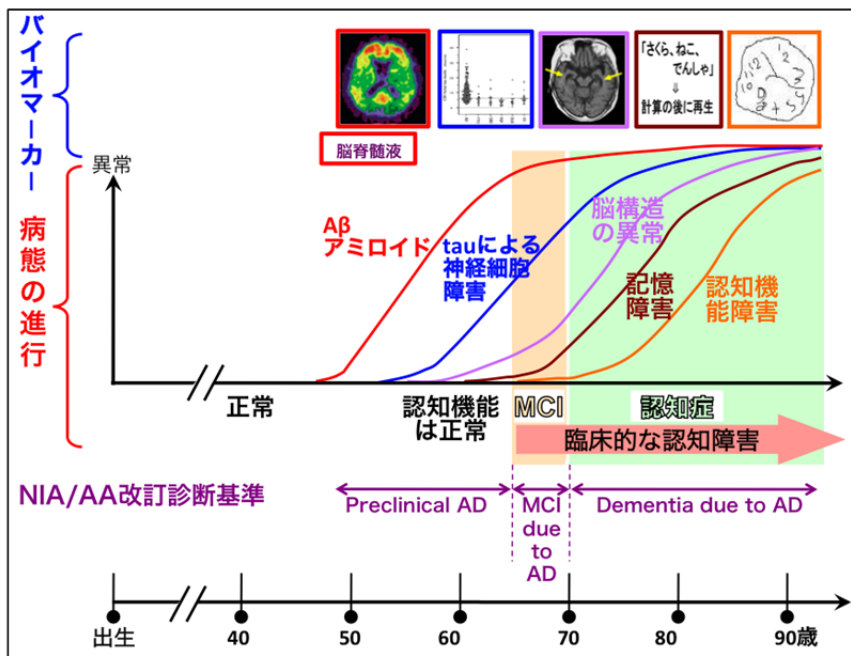


図 1 AD の病態およびそのバイオマーカーの変化の時系列

70 歳で認知症を発症する場合には、脳内の病変はその約 25 年前から始まっている。最初に出現する変化は、Aβ アミロイドの沈着であり、これは PIB-PET あるいは脳脊髄液 Aβ42 の低下によって検出できる。Aβ アミロイド沈着に続いて、タウによる細胞障害、脳構造の異常 (内側頭葉の萎縮など)、記憶障害、認知機能障害が順次出現する。NIA/AA による改訂診断基準では、MCI より以前のまだ認知機能障害は出現しないが、脳内に AD の病理変化が出現している時期を preclinical AD と定義し、この stage はバイオマーカーで診断するとしている。

3. NIA/AA による新臨床診断基準

過去 20 年のアルツハイマー病研究および ADNI 研究の成果を受けて、2011 年 4 月に米国 NIA/AA (the National Institute on Aging/ the Alzheimer's Association) の AD 診断基準が 27 年ぶりに改訂された。改訂 AD 診断基準では、これまでの AD の定義をより拡大して、その段階を preclinical stages of AD (臨床症状出現前の AD)²⁾、mild cognitive impairment (MCI) due to AD (AD による MCI)³⁾、および dementia due to AD (AD による認知症)⁴⁾ の 3 つのステージに分けて、それぞれの診断基準と診断における推奨事項を提案している。これは、“preclinical AD” という認知症発症前のステージを規定したこと、そして、この段階にある患者の診断はバイオマーカーによって行うという点が最大の特徴である (Alzheimers Dement. 2011; 7(3):280-92)。また、以上のような 3 つのステージを設定する考え方は、AD 病理の進展様式の現時点での理解、すなわち因果関係は別にして、最初に Aβ を主成分とする老人斑が脳に沈着し、それに続いてタウ蛋白を主成分とする神経原線維変化やシナプス障害が出現して、さらにその後臨床的な認知機能障害が出現する、という病態進展仮説を基盤としている (図 1)。

また、probable AD dementia の診断基準においても、従来の probable AD の診断基準 (1984 年の NINCDS-ADRDA 診断基準⁵⁾) とは大きく異なり、40~90 歳の発病という年齢の項目がなくなって、非 AD 型認知症との明確な鑑別も求められているが、最も注目すべき点はバイオマーカーを重視していることである。例えば、dementia unlikely due to AD には、臨床診断をみたとはいってもアミロイドおよび神経障害のバイオマーカーがともに陰性の場合が含まれている。具体的なバイオマーカーとしては、脳のアミロイド蓄積のバイオマーカーとして髄液 Aβ42 の低下、アミロイド PET 陽性を、神経細胞変性・障害のバイオマーカーとして髄液総タウ (t-タウ) /リン酸化タウ (p-タウ) の増加、FDG (フルオロデオキシグルコース) -PET での側頭・頭頂皮質での糖代謝低下、および脳 MRI 統計画像での側頭・頭頂葉の萎縮を挙げている。しかし、この診断基準では、これらのバイオマーカーは現時点では研究目的であり臨床診断目的でのルーチン使用は勧められないとしているが、臨床研究・臨床治験や測定可能な施設で臨床医によって必要とされた場合はバイオマーカーによる診断も可能と、臨床におけるバイオマーカーの使用に関しては曖昧な記述になっている。

4. AD の診断バイオマーカー

この項では、AD の生化学的バイオマーカーについて概説する。

1) 生化学的バイオマーカー：AD signature

髄液・血液の生化学的バイオマーカーに関しては、本邦の認知症疾患治療ガイドラインでは、表 1 に示したように、「髄液 Aβ42 の低下、t-タウ値あるいは p-タウ値の上昇は AD の診断マーカーとして推奨される (グレード B)」としている。

AD の診断バイオマーカー候補としてこれまでに多くの分子が報告されている。しかし、「AD の神経病理の本質的な特徴を検出できること」というバイオマーカーの基本的な要件を考えると、AD の特徴的な病理変化である老人斑と神経原線維変化をそれぞれ構成する Aβ 蛋白 (とくに Aβ42) と t-タウ/p-タウが最も重要である。p-タウとは、AD 脳に特異的に出現する過剰なリン酸化を受けたタウ蛋白のことで、この高度にリン酸化されたタウのみを特異的に検出する定量法 (ELISA など) が開発されている。p-タウの中では、181 番目のスレオニンがリン酸化された p-タウ 181 の定量が多く用いられている。2003 年のシステムレビューでは、同じ方法 (Innogenetics 社の ELISA) を用いた 36 研究 (AD 2500 名、コントロール 1400 名) から得られる t-タウの診断感度・特異度は 81%・90%、Innogenetics 社の ELISA を用いた 13 研究 (AD 600 名、コントロール 450 名) での Aβ42 の診断感度・特異度は 86%・90%、異なるリン酸化部位特異的 ELISA を用いた 11 研究 (AD 800 名、コントロール 370 名) による p-タウの診断感度・特異度は 80%・92%であった⁶⁾。インスブルック医科大学の Humpel は 2011 年の総説で “internationally established biomarkers in CSF used to diagnose AD” (「国際的に確立された AD バイオマーカー」) として上記の Aβ42、t-タウ、p-タウを挙げて、Innogenetics 社の ELISA キットで測定した場合の正常値 (表 2A) およ

表 1 アルツハイマー病の生化学的バイオマーカー (髄液・血液)

(認知症疾患治療ガイドライン2010 コンパクト版2012より)

- | | |
|---|---|
| ① | 髄液Aβ42の低下、t-タウ値あるいはp-タウ値の上昇はADの診断マーカーとして推奨される(グレードB)。 |
| ② | 認知症が疑われる場合、血液検査は認知症および認知症様症状をきたす内科疾患との鑑別に重要である。一般血液・生化学検査、血糖、アンモニア、甲状腺ホルモン、ビタミンB1・B12、梅毒血清反応等の検査項目が推奨される(グレードC1)。 |

表 2A 髄液中 Aβ42, t-tau, p-tau

| Biomarker | 対照群(pg/mL) | AD群(pg/mL) |
|-----------|--------------------|-------------------|
| Aβ42 | 792 ± 20 | <500 [#] |
| t-tau | 136 ± 89 (21-50歳) | / |
| | 243 ± 127 (51-70歳) | >450 |
| | 341 ± 171 (>71歳) | >600 [#] |
| p-tau181 | 23 ± 2 | >60 [#] |

[#]p<0.001

表 2B 疾患毎の髄液中 Aβ42, t-tau, p-tau の変化

| 疾患 | Aβ42 | t-tau | p-tau181 |
|---------------|------|-------|----------|
| アルツハイマー病 | ↓ | ↑ | ↑ |
| 急性期脳梗塞 | - | ↑-↑↑ | - |
| アルコール性認知症 | - | - | - |
| クロイツフェルト・ヤコブ病 | ↓ | ↑↑↑ | - |
| うつ病 | - | - | - |
| 前頭側頭型認知症 | ↓ | ↑ | - |
| レビー小体型認知症 | ↓ | ↑ | ↑ |
| 中枢神経系の炎症 | ↓ | - | - |
| 正常加齢 | - | - | - |
| パーキンソン病 | - | - | - |
| 脳血管性認知症 | ↓-↓↓ | ↑ | - |

-: 変化なし, ↑: 増加, ↓: 減少 (Humpel 2011を著者改変)

び種々の認知症原因疾患におけるそれらの変化 (表 2B) についてまとめている⁷⁾。

NA-ADNI ではこれまでは別々の研究で検討されていた Aβ42、t-tau、p-tau を Innogenetics 社の INNO-BIA AlzBio3 kit を用いた Luminex assay によって同一検体で測定する方法を採用している。ADNI ではこのように多項目の髄液バイオマーカーを同時に測定しただけでなく、神経心理学的検査および画像診断的バイオマーカーを含めた多項目を同時にかつ経時的に検討し、それらの相互的な関係および経時変化を明らかにしたことに大きな意義がある。NA-ADNI コホートを対象にした研究によって 2009 年に報告された“historical paper”では、剖検によって確定された 56 例の AD と年齢補正した 52 例の正常対照者(Non-ADNI cohort)を検討して、髄液中 Aβ1-42 (カットオフ値=192 pg/ml) が AD 群と対照群を鑑別する最も良い指標であり、感度・特異度が 96.4%・76.9% (鑑別力の強さを示す ROC 曲線での AUC 値が 0.913) であり、さらに t-tau/Aβ42 比 (カットオフ値=0.39) によれば、Aβ42 よりもさらに両群の鑑別力が良くなり (AUC=0.917)、感度・特異度も 85.7%・84.6% とともに 80% 以上であった⁸⁾。また、この剖検確認患者群から導き出された「髄液 Aβ1-42 の低下、t-tau および p-tau の増加」という“AD signature”と呼称される特徴によって AD が診断できることを、

表 3 AD バイオマーカーの年率変化

(NA-ADNI : Beckett 2010 を著者改変)

| バイオマーカー | 年率変化の平均値 (SD) | | |
|----------------------------|---------------|----------------|----------------|
| | 正常群 | MCI群 | AD群 |
| CSF Aβ42 | -0.94 (18) | -1.4 (17) | -0.1 (14) |
| CSF t-tau | 3.45 (13) | 2.34 (21) | 1.24 (24) |
| PIB ^{#1} | 0.098 (0.18) | -0.008 (0.18) | -0.004 (0.25) |
| FDG-PET ^{#2} | -0.006 (0.06) | -0.015 (0.064) | -0.055 (0.067) |
| MRI: 海馬容積 | -40 (84) | -80 (91) | -116 (93) |
| MRI: 脳室容積 | 848 (973) | 1551 (1520) | 2540 (1861) |
| ADAS-cog 合計点 ^{#3} | -0.54 (3.05) | 1.05 (4.40) | 4.37 (6.60) |
| MMSE | 0.0095 (1.14) | -0.64 (2.5) | -2.4 (4.1) |
| CDR 合計点 ^{#4} | 0.07 (0.33) | 0.63 (1.16) | 1.62 (2.20) |
| RAVLT 5回の合計点 ^{#5} | 0.29 (7.8) | -1.37 (6.6) | -3.62 (5.6) |

#1: PIB: 前部帯状回・頭頂葉・楔前部・前頭葉を通る断面での Standard uptake value ratio (SUVr)

#2: FDG (¹⁸F-fluorodeoxyglucose)-PET: 両側角回・頭頂葉・後部帯状回の平均糖代謝

#3: ADAS-cog = Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale

#4: CDR = Clinical dementia rating

#5: RAVLT = Rey auditory-verbal learning test

ADNI cohort を用いて確認するとともに、“AD signature”によって MCI から AD への conversion が予測できることも ADNI cohort を用いて報告している。同じグループはその後、NA-ADNI サンプルを用いてさらに検討を行い、t-tau/Aβ42 よりも p-tau 181/Aβ42 の方がより優れたバイオマーカーであり、感度 94% (68 例中 64 例) で AD を診断できたとしている⁹⁾。また、これらの髄液バイオマーカーと PIB-PET の対応については、NA-ADNI のデータで、PIB-PET でのアミロイド沈着陽性所見は、髄液中の Aβ42・Aβ40・t-tau・p-tau 181 の中で、髄液 Aβ42 レベルの低下と最も良く一致 (91%の一致率) していた¹⁰⁾。しかし、Aβ42 レベルと PIB-PET 所見は、MMSE で検討した認知機能の低下とは関連がなかった。

また、MCI から AD への進行 (conversion) をバイオマーカーによって予測できないかという検討が行われている。NA-ADNI で、研究開始時の多項目のバイオマーカーの中でどの組合せが、2 年間の観察期間中の認知機能低下を予想できる最適な組合せであるかを検討した Walhovd らの報告では、髄液 t-tau/Aβ42 は、海馬容積や大脳皮質厚および嗅内皮質の糖代謝よりも弱い予測因子であった¹¹⁾。MCI から AD への conversion を予測する能力を髄液 Aβ42 あるいは PIB-PET で測定した脳のアミロイド負荷量と MRI で測定した海馬容積とで比較検討した報告では、両者はともに将来の認知機能低下を予測できるマーカーであった。興味深いことに認知症進行の相対危険度の対数との相関関係を検討すると、海馬容積は直線的な相関を有するのに対してアミロイド負荷量は途

中でそれ以上危険度が上がらずにプラトーに達していた¹²⁾。NA-ADNIからは、健常群・MCI群・AD群における各種のバイオマーカーの1年間の変化(年率変化)が報告されている(表3)¹³⁾。この報告でも、ADの早期病変のバイオマーカーであるCSF Aβ42はAD群よりもMCI群で変化が大きく、より後期の変化を反映するバイオマーカーであるFDG-PETの測定値はAD群での年率変化が著明であった。以上のことは、AD病理の進行過程において脳アミロイドの蓄積は初期のイベントであり(図1参照)、従ってAβ42はpreclinicalから早期MCIまでの時期の早期AD病理のマーカーであって、実際にAD dementiaを発症して以後の重症度バイオマーカーとしては使えないこと、AD発症以後の重症度の判定にはMRIによる海馬容積の方が髄液バイオマーカー(Aβ42、タウ)よりも有用であることを示唆している。以上の結果はまた、根本治療薬の効果判定に用いるバイオマーカーは、ADの病期別(認知症発症以前あるいは以後)に選択しなければならない、という重要な示唆を与えている。本邦でも2012年4月からはADにおける髄液p-タウの定量が保険適応となっている(ADではt-タウは保険適応ではないことに注意)。ただ、髄液バイオマーカーについては、Aβ42の測定値がELISA法とLuminex assayでは大きく異なっており、これらのバイオマーカーの測定値は測定方法、測定施設によっても大きく変動することに注意しなければならない。Gothenburg大学のBlennowらは、The Alzheimer Association QC Programを立ち上げて、バイオマーカー測定標準化を進めている^{14, 15)}。このように、バイオマーカーを実際の臨床に応用するためには、多施設共同研究

によるバイオマーカーのvalidation、および施設間での測定結果の変動を最小化するために具体的かつ厳密な共通プロトコール(生体試料の具体的な採取法・輸送法・保存法・検査手技などを厳密に統一してマニュアル化する)を作成するなどの作業がそれぞれのバイオマーカーについて必要である。

2012年に報告され大きな反響を呼んだBatemanらのNew England journalの報告では、常染色体優性遺伝性ADの未発症キャリア128名で、各種バイオマーカーの変化が認知症の発症にどのくらい先行するかというバイオマーカーの時系列を検討している¹⁶⁾。それによると、CSF Aβ42の低下・PIB-PETで検出されるAβ沈着・CSF t-タウの上昇・MRIでの脳萎縮・FDG-PETでの脳代謝低下・エピソード記憶の低下・MMSE/CDRで測定される認知機能障害は、それぞれ、推定発症年齢の25年・15年・15年・15年・10年・10年・5年前から始まるとしている。この報告によれば、CSF Aβ42の変化はPIB-PETのアミロイド沈着よりも早期にAD病理を捉えていることになるが、この報告は遺伝性ADでの検討であるが、最近報告された多数の認知機能正常例を対象にした検討でも、同様なバイオマーカーの時系列が認められることが報告された¹⁷⁾。家族性AD患者はAD予防薬の臨床試験の対象としても重要である。

2) 新しいAD biomarker 候補：髄液中 Aβオリゴマーについて

Aβ42、タウ以外の髄液バイオマーカーとしてHampel, Blennowらは2010年の総説で、Core CSF candidate biomarkers for ADとして、表4のような項目を挙げている¹⁸⁾。この中で彼らは髄液中Aβオリ

表4 今後期待されるADの髄液バイオマーカー (Hampel 2010を著者改変)

| バイオマーカー (測定法) | ADでの変化 | 評価 | コメント |
|--|-------------------------------|--------------------|--|
| Aβ42/Aβ40比 (ELISA) | ADでのAβ42/Aβ40比の減少はAβ42単独よりも高度 | 限られた数の研究によるdata | Aβ42単独よりも、アミロイド原性Aβ代謝のより正確な尺度である可能性 |
| APP isoform: sAPPα, sAPPβ (ELISA) | ADでは変化がみられない | 限られた数の研究によるdata | AD診断には有用ではないが、BACE1阻害薬などの臨床試験には有用かもしれない |
| BACE1 (enzyme activity assay) | BACE1蛋白レベルと酵素活性はADおよびMCIで増加 | 異なる方法を用いた報告によるdata | 有用性は更に検討が必要、BACE1阻害薬などの臨床試験には有用かもしれない |
| Aβ oligomers (Bio-Barcode assay, ELISA) (#1) | ADでの増加が異なる検出法による2つの研究で報告 | 測定法の開発段階 | 非常に有望なバイオマーカーであるが、髄液中に極少量しか存在しないために定量法開発が困難 |
| 脳Aβ代謝 (#2) | 報告なし | 健常なvolunteerでの検討 | 臨床試験で脳のAβ産生とクリアランスを計量するには有用かもしれない |
| p-tau231 (ELISA) | ADおよびAD/MCIでの著明な増加が報告されている | 数多くの報告で一貫した結果 | 髄液のp-tauは臨床試験でtauのリン酸化状態をモニターするための最も重要なバイオマーカー |

#1: 原文では1つの研究(Bio-Barcode assay)のみで報告、としていたが2010年に筆者らがELISA法を開発して報告している(Fukumoto, Tokuda 2010)

#2: isotopeラベルしたロイシンを点滴して、髄液を繰り返し採取し、免疫沈降後にトリプシン消化して質量分析で定量

ゴマーを「非常に有望」としながらも、未だその定量法は開発段階であるとしている。

ADの神経病理学的特徴としては、海馬・大脳皮質の神経細胞脱落、細胞外に沈着する老人斑と脳血管アミロイド、および神経細胞内に蓄積する神経原線維変化が挙げられる。老人斑および脳血管アミロイドの主要構成成分はアミロイドβ蛋白(Aβ)であり、神経原線維変化の主要構成成分は微小管結合蛋白の1つであるタウ蛋白である。Aβ沈着はタウ沈着に先行するADの最初期病変であること、APPの点突然変異により家族性ADが発症することなどから、ADの発症機序においてはAβの沈着はタウの蓄積よりも重要であると考えられている。とくにAβ42の増加をAD発症機序の最上流かつ最重要病変として位置づける「アミロイド仮説」は、「AD病態はAβの脳への沈着から始まって、沈着したAβアミロイドがタウの異常リン酸化による神経原線維変化を惹起して最終的な神経細胞死が出現する」という病態仮説であり、長らくAD研究はこれを中心的な仮説として進められてきた。従って、これまでの治療薬開発研究の多くはAβとその関連分子を標的としているが、未だ臨床試験によってその効果が証明された根本治療薬は存在しない。また、アミロイド仮説の弱点として、Aβアミロイド沈着は正常加齢によっても認められること、認知機能障害は脳のアミロイド沈着量ではなく神経原線維変化と相関することなどが指摘されていたが、最近の国内外の研究からは、ADにおける神経細胞障害は、沈着したアミロイド線維ではなく、可溶性のAβオリゴマーによって惹起されるという考えを支持する知見が集積されている。そして従来からのアミロイド仮説の修正版とも言える「Aβオリゴマー仮説」が広く認められつつある。このように、AβオリゴマーこそがADの神経細胞障害/認知機能障害の責任分子であるならば、髄液中Aβオリゴマーは、Aβ42よりも、ADの発症により直接的に関係するバイオマーカーになる可能性が考えられる。著者らも、Aβオリゴマーを広く応用が可能な方法で定量できる系を構築する必要性を考え、合成Aβモノマーを認識せずに10-20量体を主体とする高分子量の合成Aβオリゴマーを特異的に検出する特殊なELISA系(single-antibody sandwich ELISA)を開発して、ADでは対照群と比較して髄液中のAβオリゴマーが有意に増加することを報告している¹⁹⁾。このような髄液AβオリゴマーがADバイオマーカーとして有用であるか否かの更なる検証は今後の課題である。また、AD脳に生じる病理変

化の時系列において、どの段階で神経細胞毒性Aβオリゴマーが出現するのか、さらにAD発症に重要な神経細胞毒性を有するAβオリゴマーとは具体的にどのくらいの分子量のAβ蛋白重合体であって、それがどの様に生成されるのか、などの重要な問題も現時点では未解決である。

6. おわりに

著者が医師になった1984年はくしくもAβ蛋白の部分配列が明らかになりADの生化学的・分子生物学的研究の端緒が開かれた年であった。それ以後のこの分野の発展はめざましく、病態に関わる分子の同定が相次ぎ、バイオマーカーおよび根本治療薬の国際共同研究が行われる時代が到来している。また、15年前は物忘れで神経内科外来を受診する患者はほとんどいなかったが、高齢化の進展と抗コリンエステラーゼ薬の登場以後の社会的認知度の高まりにより患者数は予想をこえる速度で増加しており、まさにADの克服は21世紀の全人類の課題である。いくつかの躓きはあったが、著者はAD研究とその根本治療薬開発の将来に明るい希望を抱いている。自分自身あるいは愛する家族の「自己」が失われていくことに悩み苦しむ患者とその家族に福音がもたらされる日を信じ願いつつこの稿を終える。

文献

- 1) Weiner MW, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement* 2012; 8 Suppl 1: S1-68.
- 2) Sperling RA, et al. 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* 2011; 7: 280-92.
- 3) Albert MS, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270-9.
- 4) McKhann GM, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association

- workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-9.
- 5) McKhann G, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
 - 6) Blennow K, et al. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 605-13.
 - 7) Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends Biotechnol* 2011; 29: 26-32.
 - 8) Shaw LM, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 2009; 65: 403-13.
 - 9) De Meyer G, et al. Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol* 2010; 67: 949-56.
 - 10) Jagust WJ, et al. Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology* 2009; 73: 1193-9.
 - 11) Weigand SD, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Transforming cerebrospinal fluid A β 42 measures into calculated Pittsburgh Compound B units of brain A β amyloid. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 133-41.
 - 12) Jack CR Jr, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brain β -amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2010; 133: 3336-48.
 - 13) Beckett LA, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Annual change in biomarkers and clinical outcomes. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 257-64.
 - 14) Mattsson N, et al. The Alzheimer's Association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimers Dement*. 2011; 7: 386-395.
 - 15) Mattsson N, et al. Alzheimer's Association QC Program Work Group. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimers Dement*. 2013; 9: 251-261.
 - 16) Bateman RJ, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012; 367: 795-804.
 - 17) Sutphen CL, et al. Longitudinal Cerebrospinal Fluid Biomarker Changes in Preclinical Alzheimer Disease During Middle Age. *JAMA Neurol*. 2015; 72: 1029-42.
 - 18) Hampel H, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 560-74.
 - 19) Fukumoto H, et al. High-molecular-weight β -amyloid oligomers are elevated in cerebrospinal fluid of Alzheimer patients. *FASEB J* 2010; 24: 2716-26.
- この論文は、平成 27 年 10 月 24 日（土）第 21 回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。