



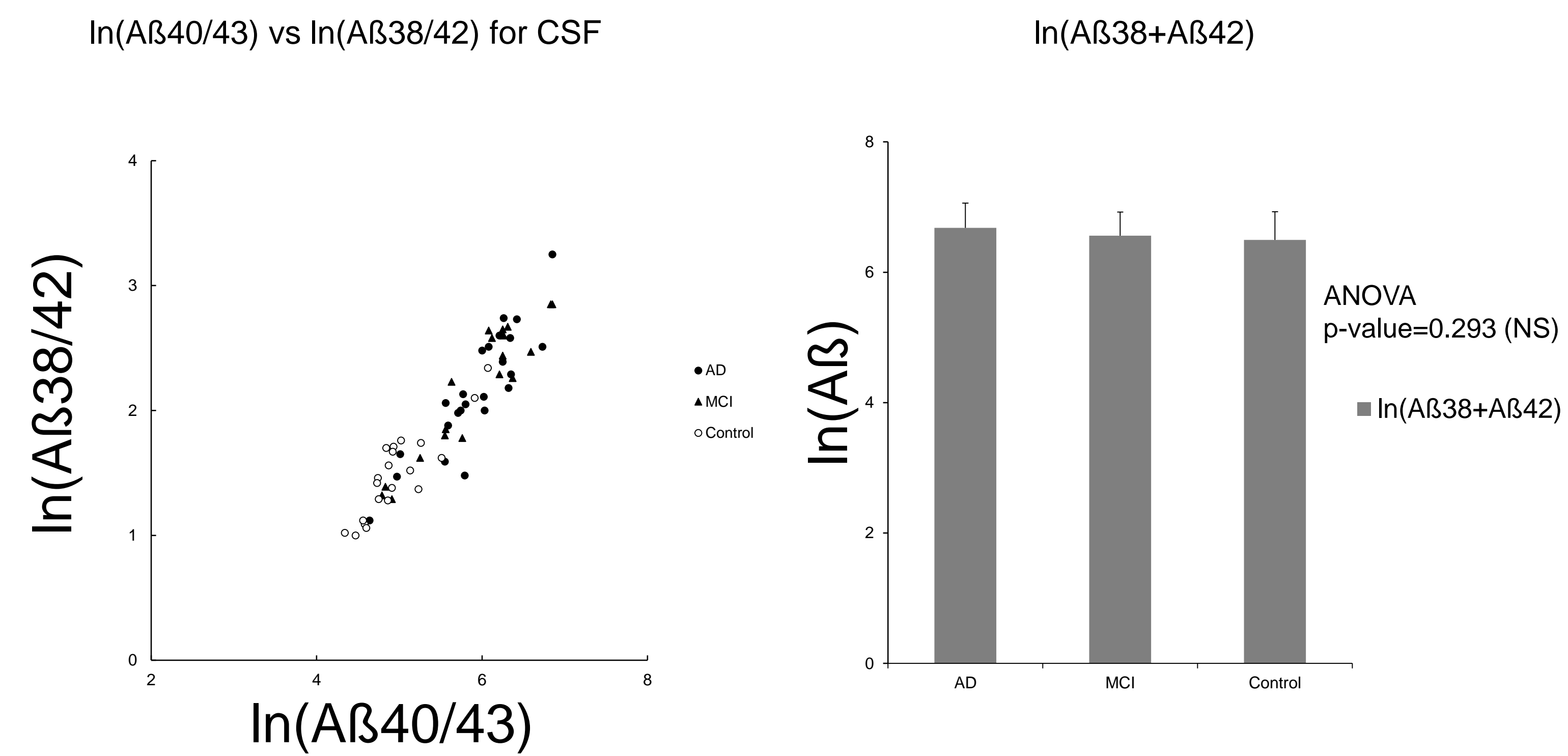
アルツハイマー病の新規診断バイオマーカーと測定系の開発について

同志社大学 生命医科学部 角田伸人

1. Summary

アルツハイマー病 (AD) の特徴のひとつに、脳脊髄液 (CSF) 中のアミロイドβ42 (Aβ42) 低下がある。脳内老人斑への選択的な蓄積がAβ42低下の原因と考えられてきた。今回、Aβ38およびAβ43のELISA測定系を新規に開発し、Aβ40を加えた4種類のAβを評価した。これら4分子による産生物/前駆体の存在比 (Aβ40/43 vs Aβ38/42のプロット) が軽度認知障害 (MCI) とADできわめて特異的に上昇し、これらの存在比が新規バイオマーカーとなることを発見した。

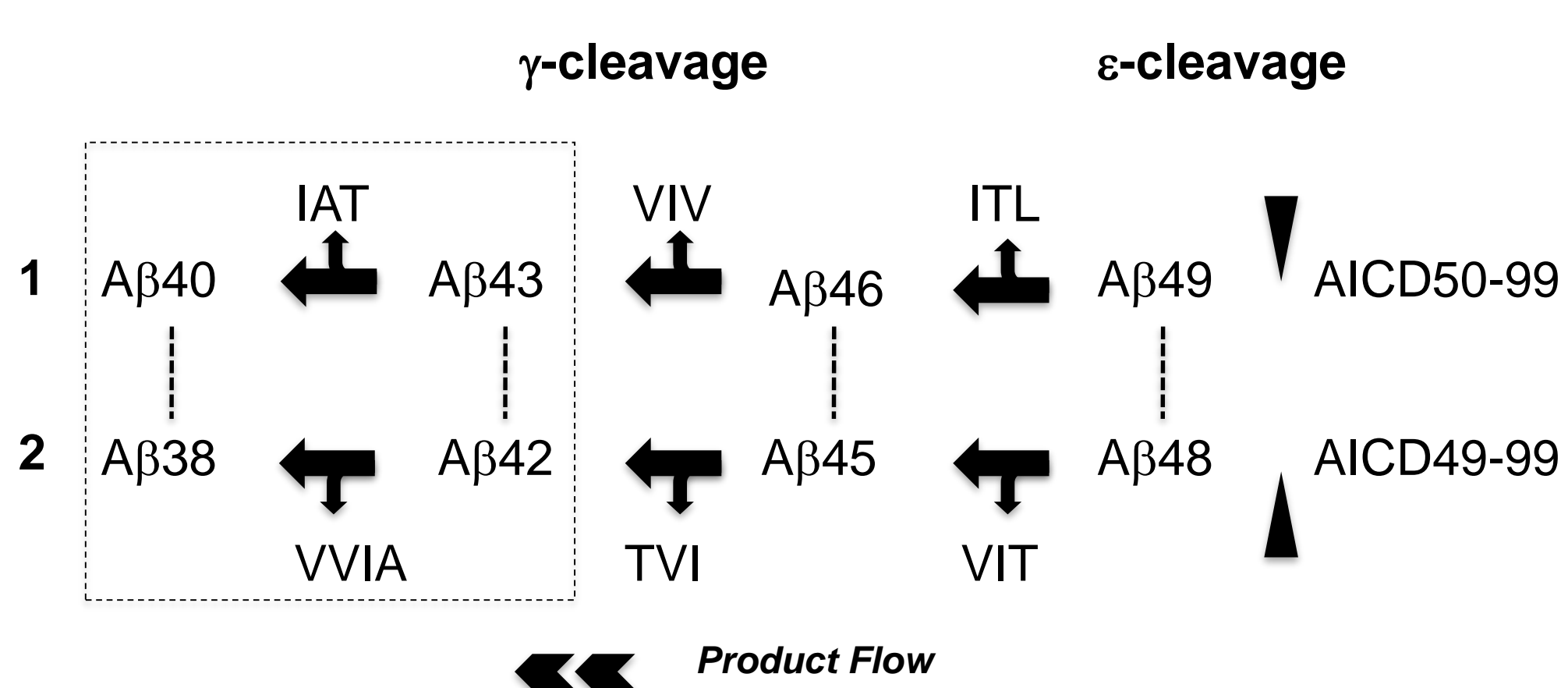
さらにAβ42低下の原因は蓄積ではなく、Aβ産生酵素であるγ-secretaseの切断効率の亢進であることを剖検脳による解析で明らかにした。本研究成果は、極めて高い精度でADかどうかを診断できると期待できる。さらに早期のAD診断にも適応でき、治療・ケアの早期化も可能であると考えている。



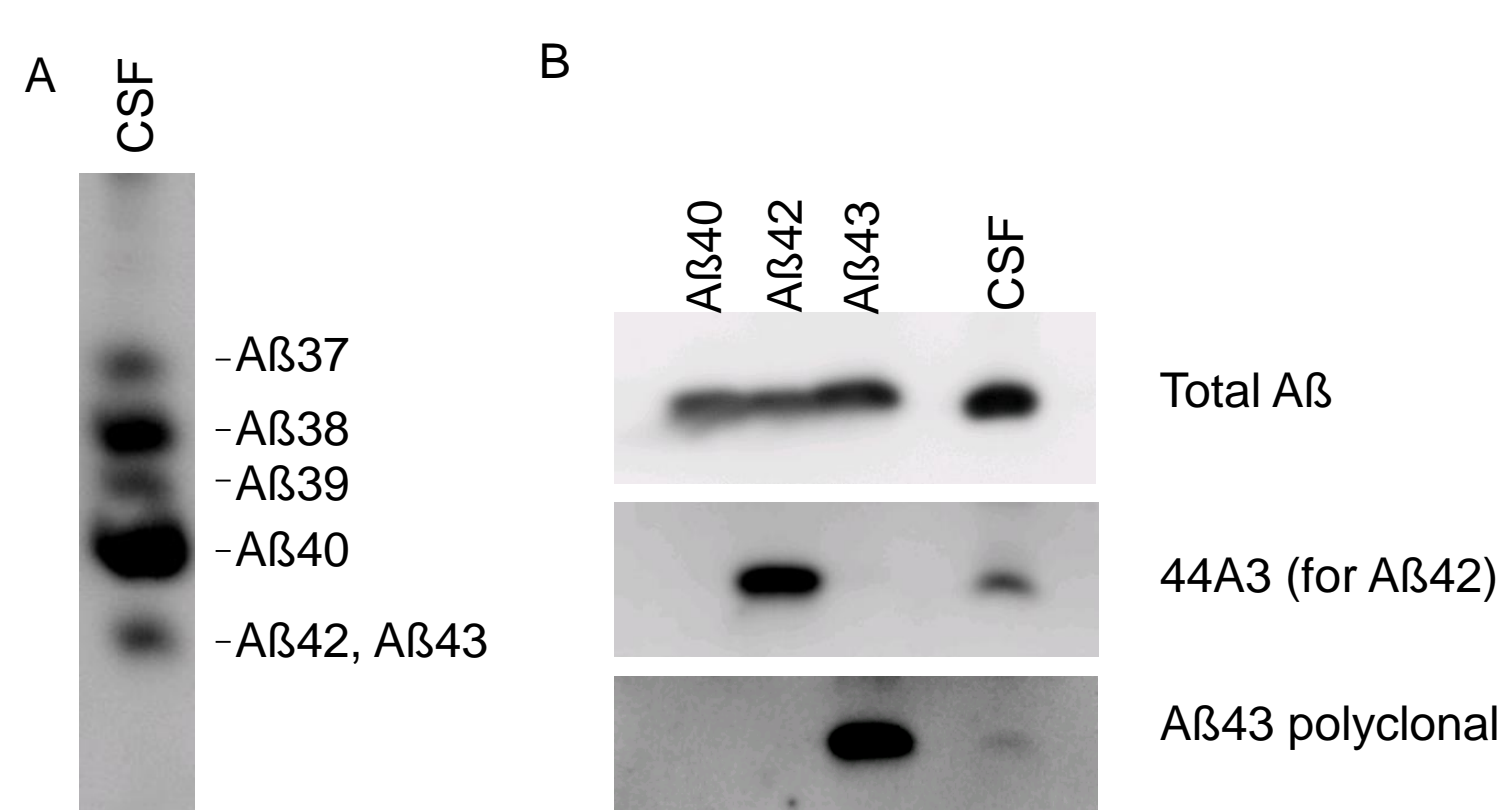
Aβ産生経路間における産生物/前駆体の存在比が、新規ADバイオマーカーとなる。この原因は、酵素の活性変化を示唆する。

2. Results

Generation of Aβs through stepwise processing of βCTF



Long form Aβが連続的に切断を受け、short form Aβが産生される。



ヒトCSF中には、少なくとも6種類のAβが存在する。Aβ産生機構より、4種類を測定。

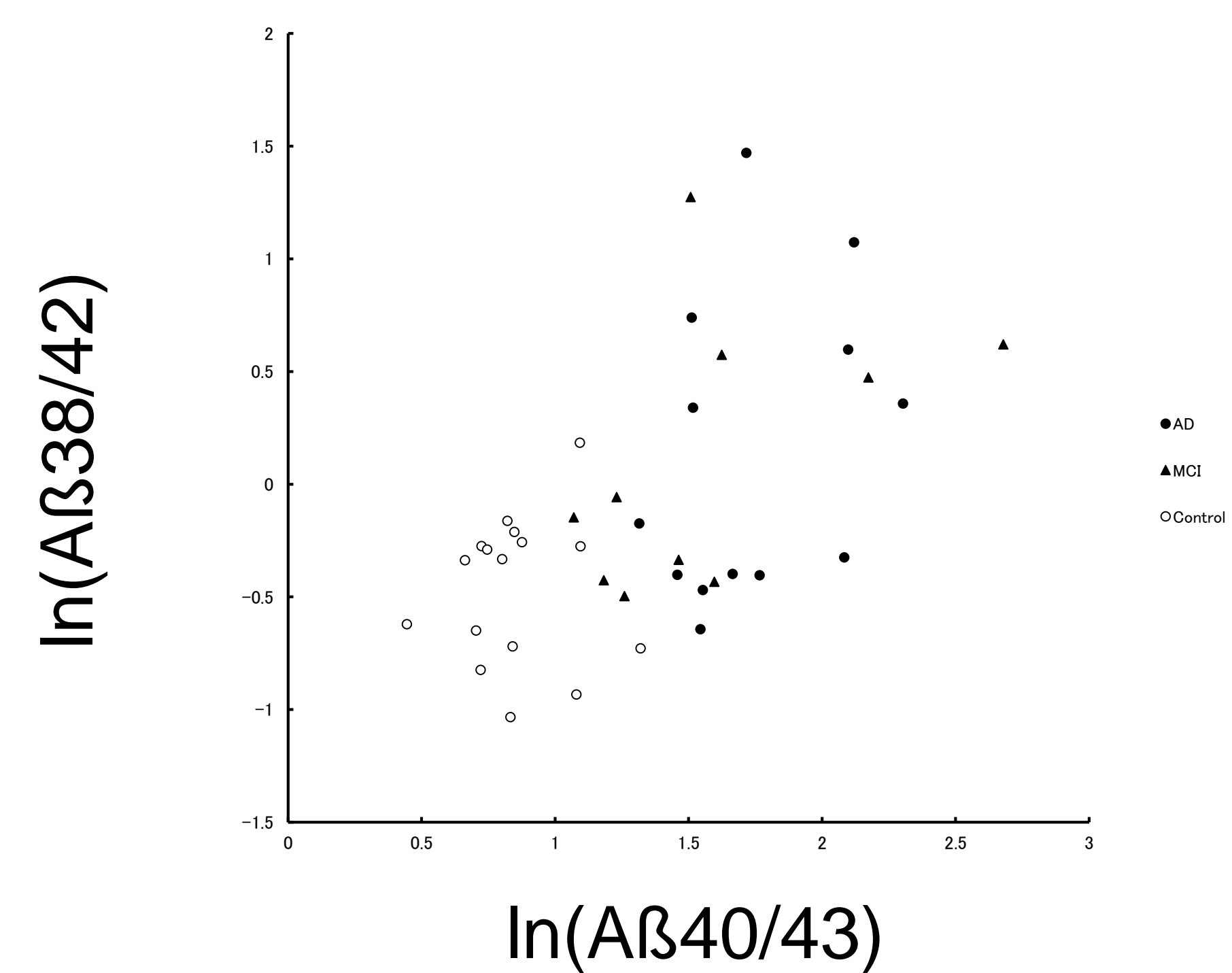
Table I. Subject characteristics and CSF concentrations of Aβs

	Control	MCI	AD	ANOVA***p-value
Age (years)	74.9±7.5	72.5±6.6	72.3±8.2	
N (male/female)	21 (10/11)	19 (7/12)	24 (7/17)	
MMSE score	28.7±1.9	25.7±2.6	19.6±3.3	
ApoE ε4	3 (14.3%)	10 (52.6%)*	14 (58.6%)*	
Aβ38 (pM)	594.5±286.3	669.4±247.6	760.57±269.4	
Ln(Aβ38)	6.28 ±0.46	6.44 ±0.38	6.56 ±0.41	NS
Aβ40 (pM)	1607.9±712.9	1939.5±698.0	2292.6±799.6**	
Ln(Aβ40)	7.28 ±0.47	7.51 ±0.38	7.68 ±0.35	0.007
Aβ42 (pM)	133.1±53.4	83.2±49.4**	90.3±40.1**	
Ln(Aβ42)	4.80 ±0.47	4.25 ±0.60	4.40 ±0.47	0.004
Aβ43 (pM)	11.8±5.7	6.8±5.6**	7.0±4.6**	
Ln(Aβ43)	2.32 ±0.60	1.59 ±0.86	1.76 ±0.62	0.004

*2 MCI subjects were homozygous for ε4, while 4 AD subjects were homozygous for the allele. **P<0.05; Dunnett's t-test after log-transformation for comparing between control and MCI or AD ***p-value of analysis of variance after log-transformation

MCI/ADでは、Aβ38とAβ40は↑であり、Aβ42とAβ43は↓となる。

In(Aβ40/43) vs In(Aβ38/42) for raft assay



剖検脳による解析で、MCI/ADではAβ産生酵素の活性が亢進していることがわかった。

3. Conclusions

- 1・Aβ産生経路間における産生物/前駆体の存在比は、ADの新規バイオマーカーとなる。
- 2・MCI/ADでは、CSFのAβ42のみならずAβ43も低値であった。その代償として、Aβ38とAβ40が高値となった。
- 3・これらの変化は、Aβ産生酵素の活性変化(切断効率の変化)によることが明らかとなった。

4. References

Kakuda N et al, *EMBO Mol. Med.* 4; 344-352 (2012)
Kakuda N et al, *Neurobiol Aging* in press (2012)