

氏 名（本籍）	まつ 松	い 井	とし 敏	ふみ 史
学位の種類	博 士（医 学）			
学位記番号	医 博 第 1 6 4 4 号			
学位授与年月日	平 成 1 2 年 3 月 2 3 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）内科学系専攻			
学位論文題目	A practical method to predict rate of cognitive decline in mild to moderate Alzheimer's disease. （軽症アルツハイマー病における認知機能低下予測因子の同定）			
	（主 査）			
論文審査委員	教授	佐々木 英 忠	教授	糸 山 泰 人
	教授	佐 藤 光 源		

# 論文内容要旨

## はじめに

アルツハイマー病は脳血管性痴呆と並ぶ代表的な痴呆性疾患であり、その数は100万人前後と推定される。日本も未だかつて無い高齢化社会を迎えつつあり、これら痴呆疾患は今後も増加することが予想される。従って予防医学的にも診断治療医学的にも医療経済学的にも益々重要な疾患になると思われる。しかしながら、アルツハイマー病に関する研究は1990年代に入り特に家族性のもので遺伝子異常が相次いで明らかにされ大きくその病因の面で発展をみ、診断学的にも生物学的診断マーカーが相次いで報告されたが、その治療はまだようやく発展の途についたところである。

日本においては1999年初めてアルツハイマー病の薬剤が承認されようやく不治の病アルツハイマー病にも明るい兆しが見えつつある。アルツハイマー病の本態が脳神経細胞の変性であることから、最大の治療効果を得るためには早期発見・早期治療が必須である。早期の確定診断は臨床診断・画像診断・脳脊髄液による診断が確立しつつあるが、治療効果を判定する意味での進行を予測する因子は依然決定されていない。また進行の予測は治療効果判定のみならず、患者・家族にとっても重要なインフォメーションとなり得る。私は今回、特にアルツハイマー病の遺伝的リスクファクター及び生物学的診断マーカーに焦点をあて、それらが病期進行の生物学的予測因子になりうるか検討した。

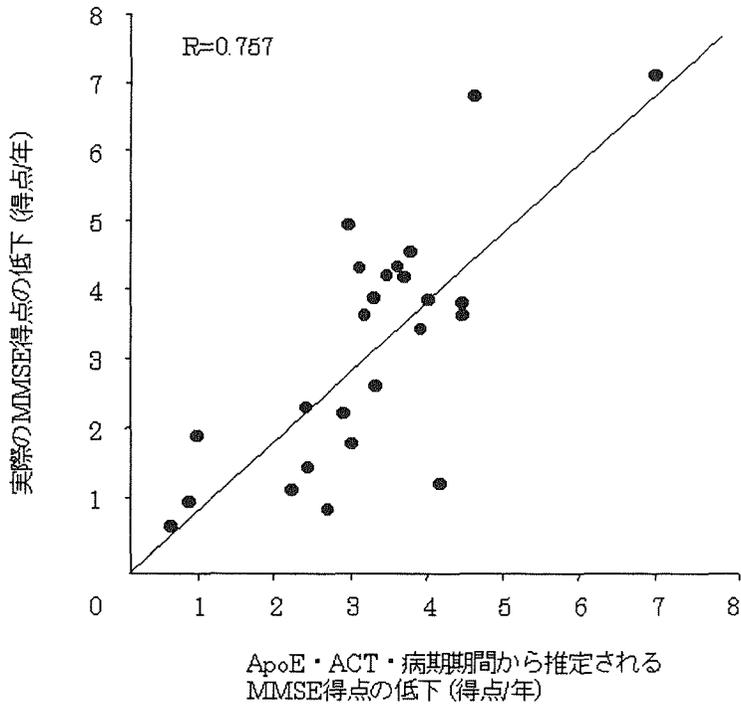
## 方 法

軽症の外来通院のアルツハイマー患者36人において、前向きに約2.2年のフォローアップをし認知機能低下の予測因子を検討した。認知機能の指標にはMini-Mental state examination (MMSE: 30点満点)を使用し、年間当たりの認知機能低下を検索した。認知機能の低下にアルツハイマー病の遺伝的リスクファクターであるApolipoprotein E4 (ApoE) および $\alpha_1$ -antichymotrypsin A allele (ACT\*A) が関与するか、年齢、発症年齢、開始時の認知機能、病期期間、観察期間、髄液タウ蛋白、髄液アミロイドベーター1-42蛋白の各因子を併せて重回帰分析を行った。

## 結 果

ApoE3, ACT\*A, 病期期間が認知機能低下促進因子として関与するとの結果が得られた。この3つの変数を用いることで予想認知機能低下 (MMSE 得点低下/1年当り) =  $0.83 \times \text{ACT}^* \text{A}$  の

数 $-1.17 \times \text{ApoE4}$ の数 $+0.18 \times \text{disease duration} + 2.97$ という式で表現され、その実際の認知機能低下との当てはまり具合は $R=0.76$ と良好な結果を示した。



### 考 察 ・ 結 論

従来の認知機能低下予測因子は錐体外路症状や辺縁症状の有無といった定性的な指標が主であったが、大脳の萎縮の程度など画像による認知機能低下の予測と並んで遺伝的リスクファクターという絶対的指標によって認知機能低下予測できる可能性が縦断的研究により明らかにされた。ApoEは特に、そのE4の保有がリスクになることがいわれているがそれに加えて進行に関わることが示唆された。これらの指標は治療の効果判定をする上でも有用であると考えられる。しかしながら、今回の研究は観察期間が2.2年と短く観察症例も36人であり、更に長期で大規模なフォローアップが必要であると思われる。

## 審査結果の要旨

アルツハイマー病は慢性進行性の神経変性疾患で、記名力障害を中心とする臨床症状と病理学的には老人斑と神経原線維変化の出現を特徴とする。1995年までに、家族性のアルツハイマー病においてはアミロイド前駆体遺伝子、プレセニリン-1、2遺伝子の点突然変異が原因遺伝子として相次いで同定され、病態解明への糸口が開かれたが、一方アルツハイマー病の多くを占める孤発性のアルツハイマー病については現在のところアポリポ蛋白 E 遺伝子多型のみがリスク遺伝子としてコンセンサスを得ている状況であり、依然として多因子が関与すると思われる孤発性アルツハイマーの他の遺伝的危険因子については一致した見解は得られていない。著者らはこれら孤発性のアルツハイマー病患者 36 人において、前向きに約 2 年のフォローアップをした。認知機能の指標には Mini-Mental state examination (MMSE : 30 点満点) を使用し、認知機能の低下にアルツハイマー病の遺伝的リスクファクターである Apolipoprotein E4 (ApoE) および  $\alpha_1$ -antichymotrypsin A allele (ACT\*A) が関与するか、年齢、発症年齢、性別、病期期間、観察期間、髄液タウ蛋白、髄液アミロイドベータ-1-42 蛋白の各因子を併せて多変量解析を行った。その結果、Apolipoprotein E3, ACT\*A, 病期期間が認知機能低下促進因子として関与するとの結果を得た。さらにこの 3 つの変数を用いることで予想認知機能低下 (MMSE 得点低下 / 1 年当り) =  $0.83 \times \text{ACT}^*A$  の数 -  $1.17 \times \text{Apo E4}$  の数 +  $0.18 \times \text{disease duration}$  + 2.97 という式で表され、その実際の認知機能低下との当てはまり具合は  $R=0.76$  と良好であったと報告している。著者らの結果は遺伝的リスクファクターが病気の進行にも関与するという点で、しかも認知機能の低下をある程度予測できる可能性があるという点で興味深いと考えられる。従来は錐体外路症状や、せん妄の出現などが認知機能の低下因子として知られていたが、病気が進行してからでない点、また理学所見の範疇にあるという点に問題があり、それに対し筆者らが遺伝多型という絶対的指標が有用であると証明したことは注目に値する。一方でフォローアップが 2 年程度と比較的短いことと、認知機能の指標に MMS のみを使用したということは今後の更なる検討が必要であると考えられる。しかしながら、これらの指標は治療薬の効果や経過を見てゆく上でも有用であると思われ学位論文にも十分耐えうる研究であると判断する。