

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	脳神経科学領域 脳神経病態内科学教育研究分野 氏名 中村 琢洋
(論文題目) Aging and APOE - ϵ 4 are determinative factors of plasma Aβ 42 levels (加齢と APOE- ϵ 4 は血漿 A β 42 の決定因子である)	
(内容の要旨) 【背景・目的】 認知症患者の有病率は年々増加しており，最も解決すべき国際的な問題の一つとなっている．中でもアルツハイマー病(AD)は認知症疾患の多くを占め，臨床的には脳内にアミロイド β タンパク質(A β)が凝集した老人斑を多数形成するため，アルツハイマー病の原因を A β とするアミロイド仮説が有力となっている．AD のバイオマーカーの分野では脳脊髄液の A β 42 値低下，総タウおよびリン酸化タウの上昇が大規模国際共同コホート研究(Alzheimer Neuroimaging initiative :ADNI)によって検討され，髄液 A β 42 値が高いエビデンスを有するバイオマーカーとなっている．更にアミロイド PET 画像，tau PET も著しい発展をみせており，AD の発症予測が可能な時代となりつつある．しかしいずれも費用や煩雑さなどの問題があり，スクリーニング検査としては向いていない．そのためスクリーニングとして使用可能な，簡便かつ低コストであるバイオマーカーの開発が求められている．現在，脳内のアミロイドーシスを予測するバイオマーカーとして血漿中の A β 測定が注目を浴びているが，ビッグデータが欠如しており一定の見解が得られていない状態である． 本研究の目的は血漿 A β 測定の基礎を確立する事にあり，血漿 A β 値に影響を与える因子，および認知機能との関連を明らかにする事を目的とした． 【方法】 2014 年度のいわき健康増進プロジェクトに参加した 1,019 人において，空腹時採血から血漿 A β 40 および血漿 A β 42 の値を ELISA 法により測定した．そして，測定した血漿 A β 値とその他の項目(認知機能検査，血液検査，APOE- ϵ 4 遺伝子型など)との関係进行分析した． 【結果】 血漿 A β 40 値，血漿 A β 42 値，そして A β 40/42 比はいずれも加齢とともに有意に増加した．この年齢依存性の血漿 A β 42 値の上昇は，アルツハイマー病の強い発症リスクである APOE- ϵ 4 によって有意に抑制された．また，A β 40/42 比は APOE- ϵ 4 によって増強した．60 歳以上の被検者内での分析において，MMSE(認知機能)が高い群では有意に血漿 A β 42 値は高値であり，A β 40/42 比は低値であった．その他の採血項目の中で血漿 A β 値と強い相関を示していたのは腎機能であった． 【考察】 APOE- ϵ 4 は孤発性 AD の強い遺伝学的危険因子であり，脳内のアミロイド沈着の速度を劇的に加速し，認知症発症の年齢を早める事が明らかとなっている．また中枢神経由来の A β は，髄液・末梢血中へ排泄されるクリアランスを受けるとされるが，そのクリアランスは加齢や既に存在する A β アミロイドーシスにより影響を受け，また APOE- ϵ 4 遺伝子型も影響を与える可能性が示唆されている．今までこの関連性を示すビッグデータはほとんど存在しなかったが，今回の研究において加齢と APOE- ϵ 4 が血漿 A β の測定値(特に A β 42 値，A β 比)に影響を与える主要要因である事を証明した．	

現在，多数のアルツハイマー病に対する治療薬が臨床試験段階にあり，実臨床における認知症発症の予測バイオマーカー，そして効果判定を行うための繰り返し施行できる簡便なバイオマーカーの開発が早急に求められている．本研究の結果は，血漿中の A β 測定値に対し，加齢と APOE- ϵ 4 が強い影響を与える事を証明し，血漿 A β 測定をバイオマーカーとして使用する際に年齢と APOE- ϵ 4 遺伝子型による補正が必要であることを示した．