

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 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
指導教授氏名	東海林 幹夫
論文審査担当者	主 査 井原一成 副 査 上野伸哉 副 査 今泉忠淳
(論文題目) Aging and APOE - ϵ 4 are determinative factors of plasma A β 42 levels	
<p>(論文審査の要旨) 認知症高齢者、特にアルツハイマー病 (AD) の有病率は年々増加している。AD の病因は不明だが、臨床的に脳内にアミロイド β 蛋白質 (Aβ) が凝集した老人斑を多数形成するため、アミロイド仮説が有力である。髄液中の Aβ 42 値は、縦断的研究で AD 発症の 30 年前から低下が始まることが示され、アミロイド PET 画像や tau PET とともにバイオマーカーとして注目されている。しかしこれらの検査は、侵襲性や費用の問題、検査手続きの煩雑さのためスクリーニング検査には不向きである。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、低侵襲で簡便に測定出来る血漿中の Aβ 測定が注目を集めている。血漿中の Aβ 値は AD の発症リスク要因である APOE-ϵ 4 遺伝子型の影響を受ける可能性が先行研究から示唆されているが、比較的限られた数の AD 患者を対象とする研究であり、交絡要因の影響が考慮されていない。本研究では、血漿 Aβ 値の測定の基礎を確立するために、地域住民 1019 人において測定した血漿 Aβ 値と認知機能及び年齢との関係を潜在的な交絡要因を調整した上で検討し、次の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 血漿 Aβ 42 値、β 40 値、そして Aβ 40/42 比は加齢とともに有意に増加した。 2 加齢による血漿 Aβ 42 値と Aβ 40/42 比の上昇は、APOE-ϵ 4 によって、前者は有意に抑制され、後者は有意に増強された。 3 血漿 Aβ 値は腎機能と強い相関を示した。腎機能を反映する血液マーカー及び他の潜在的交絡要因の影響を考慮しても、上記 2 の関係は有意であった。 4 60 歳以上の者の分析において、MMSE (認知機能) が高い群では有意に血漿 Aβ 42 値は高値であり、Aβ 40/42 比は低値であった。 <p>本研究により血漿中の Aβ 測定値が加齢と APOE-ϵ 4 の影響を受けることが 1000 人を越える一般住民サンプルで証明された。本研究は、今後血漿 Aβ 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という重要な知見を提供するものであり、AD のスクリーニング研究において極めて価値が高く学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Annals of Clinical and Translational Neurology