

<特集「神経変性疾患のトピックス」>

アルツハイマー病の発症機構

笠井高士*

京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科学

Molecular Mechanisms in Alzheimer Disease

Takashi Kasai

Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

アルツハイマー病 (AD) は病理学的には老人斑として知られるアミロイド β ($A\beta$) の沈着と神経原線維変化として知られるリン酸化タウ蛋白 (p-tau) の蓄積に特徴づけられる疾患単位である。家族性アルツハイマー病の遺伝学的検討から提唱されたアミロイド仮説はADの発症原因を『 $A\beta$ の産生過剰』ないし、より凝集性の高い $A\beta$ 分子種である『 $A\beta$ 42の相対的過剰』あるいは『 $A\beta$ の分解および排出低下』による $A\beta$ 沈着に求めており、本仮説の妥当性は複数のADコホートにおける神経画像および液性バイオマーカー研究によって強く支持されている。こうした研究の歴史から、アミロイドの除去は本症の根本治療を考えるための理論的基盤として依然として重要な位置づけにある。一方で近年では神経炎症を中心とした多様なメカニズムがアミロイド沈着に並行して惹起されAD発症に関与することが報告されており、古典的なアミロイド仮説とは一線を画する新しい病態理解が広がりつつある。本稿ではアミロイド仮説に関連するADの発症機構に関する歴史の変遷を、最近の話題を含めて概説する。

キーワード：アルツハイマー病，発症病態，アミロイド仮説，バイオマーカー。

Abstract

Alzheimer disease (AD) is characterized with the presence of extracellular β -amyloid deposition as senile plaques and intracellular accumulation of hyperphosphorylated tau as neurofibrillary tangles. The so-called amyloid hypothesis and amyloid oligomer hypothesis, that the accumulation and deposition of oligomeric or fibrillar amyloid β ($A\beta$) peptide is the primary cause of Alzheimer's disease (AD), has been a mainstream concept underlying the development of disease modifying therapy for the disease and been supported by ample evidences from imaging and fluid biomarker researches. On the other hand, presence of a sustained immune response in the brain's resident microglia has emerged as another core pathogenesis in AD over the last decade. In this review, we provided an overview of molecular mechanisms underlying of AD including recent topics.

令和3年12月20日受付 令和3年12月26日受理

*連絡先 笠井高士 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

kasaita@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.131.02.105

Key Words: Alzheimer disease, Molecular mechanisms, Amyloid hypothesis, Biomarkers.

はじめに

アルツハイマー病 (AD) は今日、最も頻度の高い神経変性疾患であり、認知症の最大の原因疾患と認識されている。ADの発症機構には不明な部分が残されているが、これまでの研究の蓄積によって基本的理解は確立しつつあり、病態理解に基づいた疾患修飾療法の治験も積極的に行われている。本稿ではこうしたAD発症機構について理解の変遷を歴史的に振り返りつつ概説する。

アルツハイマー病の病理学的特徴、 蛋白化学的知見、遺伝学的概略

ADの歴史はドイツの精神医学者である Alois Alzheimer の記載した嫉妬妄想と記憶力低下を主症状とする死亡時51歳の女性患者の病理報告から始まる。既に初報告の時点で本症の代表的所見である、老人斑と神経原線維変化に関する記載がなされていた。本症の神経病理学的特徴は海馬・大脳皮質における神経細胞脱落、細胞外に沈着する老人斑および脳血管アミロイド沈着、および神経細胞内に蓄積する神経原線維変化である。1980年代の蛋白化学的検討によって老人斑および神経原線維変化の主要構成成分は、それぞれ β アミロイド ($A\beta$) とリン酸化タウであることが確認された。この事実を受けて、老人斑および脳血管アミロイド沈着を『アミロイド病理』、神経原線維変化を『タウ病理』と呼称されることが多いため、本稿ではこれらの用語を用いる。

ADの認知機能障害は、ほとんどの症例において65歳以上で発症するが、65歳未満で発症する症例も5%程度存在する。一般に前者を Late-onset AD (LOAD)、後者を Early-onset AD (EOAD) として便宜的に区別することが多い¹⁾。LOADの発症は遺伝的脆弱性と環境要因の複合的関与によって生じる。LOADを促進する最も強力な遺伝学的リスク要因として Apolipoprotein

E (ApoE) の $\epsilon 4$ アレル (ApoE4) が知られる。ApoEはアミロイド病理に共局在していることから比較的早い時期に本症との関係が注目されており、1990年代にはその多型のAD発症に対する遺伝学的寄与が確認されていた。一般的な多型である ApoE3 のホモ接合に比較して ApoE4 アレルの存在はヘテロ接合において約3倍、ホモ接合において15倍程度ADリスクを高め、発症年齢も ApoE4 アレル頻度依存性に若年化することが確認されている²⁾。ApoE以外にLOADに関わる遺伝学的リスクとして注目される遺伝子は *TREM2* である。ミクログリア、破骨細胞、肺胞マクロファージなどに発現し貪食能と炎症応答を調節する本遺伝子は希少疾患である Nasu-Hakola 病の原因遺伝子として同定されていた。本遺伝子における複数の rare variant がLOAD発症に寄与することが知られており、保因者の頻度は低いが、risk variantのAD発症への寄与度は ApoE と比較できる程度に大きい (2~3倍)^{3,4)}。EOADはLOADよりも遺伝学的リスク要因の関与が大きく60%程度に認知症家族歴を有し、13%には明確な常染色体顕性 (優性) の遺伝歴が見られる (autosomal dominant AD: ADAD) ことが知られていた⁵⁾。

ADAD から得られた知見と アミロイド仮説

ADADは一般に40歳前後から発症し、進行が急速で、行動異常症や痙性対麻痺などLOADには生じにくい症状を伴うことも珍しくない。1990年代にADADの原因遺伝子変異の解析が進み、 $A\beta$ の前駆体であるアミロイド前駆体蛋白 (APP) の $A\beta$ 配列および近傍にADAD原因変異が集積していること、APPの二重重複変異においてもADADが発症することが明らかになった。特に後者の知見は21番染色体上にコードされるAPPをトリソミー性に過剰産生しているダウン症候群においても早発AD病理が出現する現象を非常に明快に説明することができた。またAPP以外

のADAD原因遺伝子としてPresenilin1 (*PSEN1*) およびPresenilin2 (*PSEN2*) が知られていたが、いずれもAβのC末端部分をAPPから切り出す酵素: γ-secretaseを構成する蛋白であること、変異によって主要なAβ分子種であるAβ 40よりも凝集性の高い分子種であるAβ 42が相対的に多く産生されるようになることが報告された。以上の事実は『Aβの凝集特性の亢進および量的な産生過剰によってAD発症が誘発される』ことを強く示唆していた⁶⁾。既に1980年代にダウン症候群の連続剖検脳によって『アミロイド病理の出現はタウ病理よりも先行する』ことが示されていたので、こうしたアミロイド病理先行型の病理的伸展様式はおそらくADAD、さらにはLOADにおいても同様であろうという理解が広く受け入れられるようになった。こうしたアミロイド病理の出現をAD病態の中心と考える解釈が古典的アミロイド仮説である⁷⁾。LOADの発症を古典的アミロイド仮説によって説明する場合はAβの産生量やAβ 42の産生比率に大きな変化が生じているとは考えにくい点に若干の問題があったが、LOADにおいてはAβのクリアランス低下が存在しているだろうと推測することで補完されていた(図1左)。

アミロイドオリゴマー仮説

古典的アミロイド仮説は『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タウ病理を惹起して最終的な神経細胞死が出現する』という理解に集約される。本仮説はAD研究の中心的役割を演じていたが、時代が進むにつれていくつかの弱点が指摘されるようになった。その第一はAβアミロイド沈着が正常加齢によっても認められる一方で、認知機能障害は脳のAミロイド病理の程度ではなく、タウ病理の程度と相関することにあった。第二の弱点は、古典的アミロイド仮説はアミロイド病理のように不溶性で周囲の細胞環境に直接悪影響を及ぼすとは考えにくい構造物が神経障害やタウ病理を促進に寄与する分子生物学的根拠が説明されていない点にあった。このような背景から古典的アミロイド仮説の修正版ともいべきアミロイドオリゴマー仮説が広く支持されるようになった⁸⁾(図1右)。アミロイドオリゴマー仮説は『Aβモノマー(単量体)が二分子から数十分子結合した状態である可溶性凝集中間体(Aβオリゴマー)が神経障害を惹起する』と考えている。当初はAβオリゴマー

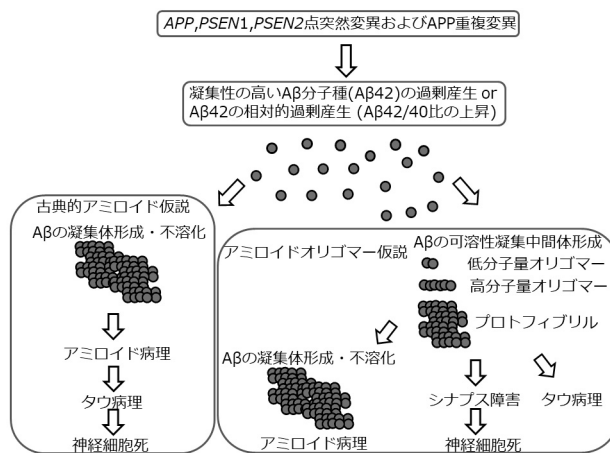


図1 古典的アミロイド仮説(左)とアミロイドオリゴマー仮説(右)⁸⁾

アミロイドオリゴマー仮説では神経毒性を介在する分子として凝集しているが可溶性を保持しているAβ分子種:アミロイドオリゴマーを想定した。アミロイドオリゴマーは少数のモノマー重合体から線維化直前の大分子量の段階まで多様な分子種が存在すると考えられる。

の毒性がタウ病理を引き起こしているという理解が一般的であった。しかしながら①病理学的な時系列検討において内側側頭葉の辺縁系に出現するタウ病理はアミロイド病理が出現するよりも若年から始まっていること⁹⁾、②辺縁系タウ病理の出現そのものは生理的加齢に関連した現象であること、が示されるにつれて若干の修正が求められるようになった。こうした意見を受けて『アミロイド病理およびA β オリゴマーはタウ病理の出現を惹起しているというよりも辺縁系タウ病理を新皮質へ拡散させる要因として寄与している』という修正案が提案され、これが修正Jackモデルとして今日でも広く受け入れられている¹⁰⁾ (図2)。

アミロイド仮説・ アミロイドオリゴマー仮説の バイオマーカー研究を通じた検証

2000年代のAD研究の大きな進歩はアミロイド病理の存在を非侵襲的診断する技術の開発にある。Klunkらはアミロイド線維を染色する蛍光色素であるチオフラビンT骨格を基に放射性誘導体C¹¹- Pittsburgh Compound B (PiB)を開

発しPETによってアミロイド病理を画像的に検出する手法を開発した¹¹⁾。この手法はその後、より半減期が長く配送が容易なフッ素製剤に改良されて広く普及している。アミロイドPETの開発から約10年後にはタウ病理についても好適なリガンドが開発され¹²⁾、アミロイド病理、タウ病理とも非侵襲的検出方法が確立した。画像バイオマーカー開発と並行して髄液からADを診断する試みも積極的に進められアミロイド病理の存在に対応する髄液バイオマーカーはA β 42濃度の低下であること、タウ病理の存在に対応する髄液バイオマーカーはリン酸化タウ濃度の上昇であることが徐々に明確になった。(注：髄液リン酸化タウ濃度の上昇は進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症のようなアミロイド病理を伴わない純粋なタウオパチーには見られない。このため、アルツハイマー病におけるタウ病理に特異性の高い液性バイオマーカーと理解されている。) A β 42濃度の低下やリン酸化タウ濃度の上昇に比べると疾患特異性に乏しいが神経変性速度を予測するマーカーとして髄液中の総タウ濃度および神経線維軽鎖の上昇も複数の検討において検証された信頼性の高いバイオマー

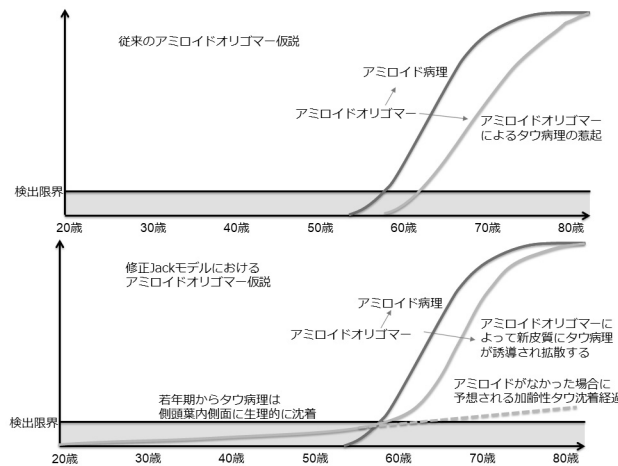


図2 修正Jackモデルにおけるアミロイドオリゴマー仮説(下)と従来の理解(上)の比較¹⁰⁾

従来のアミロイド仮説・アミロイドオリゴマー仮説ではタウ病理はアミロイド病理に誘導されて出現するものと考えられていたが、内側側頭葉の辺縁系タウ病理はアミロイド病理が出現する以前から生理的に存在し、加齢とともに増加する。そこでアミロイド病理の役割は生理的タウ病理を外側側頭葉に誘導し、脳全体の新皮質に拡散する点にあると解釈されるようになった。

カーと認識されており、特に前三者、髄液中のA β 42, リン酸化タウ, 総タウ濃度をADの診断コアバイオマーカーと呼称することが多い¹³⁾¹⁴⁾。こうした画像および髄液バイオマーカー研究の進歩は家族性アルツハイマー病の保因者のコホートの観察研究に積極的に取り入れられてきた。APP点突然変異・重複変異およびPSEN1/PSEN2変異によるADAD保因者は認知症を発症した保因者の親とほぼ同じ年齢で認知症を発症することが知られている¹⁵⁾。したがって認知症未発症のADAD保因者に対して画像・髄液バイオマーカーデータを収集した上で、親の発症年齢と保因者の年齢差を確認すれば、認知症発症前のADバイオマーカーの自然歴をかなり正確に類推することができる。こうした研究の嚆矢であるDIAN研究はPiB-PETで検出されるアミロイド病理が認知症発症に15年程度先行していることを明らかにした¹⁶⁾。同様に、PSEN1 E280A変異だけを対象とした保因者コホート(API/COLBOS)においてもPiB-PETで検出されるアミロイド病理の先行は約16年、タウPETで検出されるタウ病理出現は認知症発症から約6~9年先行することが示された¹⁷⁾。同様に髄液中バイオマーカーについてはA β 42の低下が認知症発症から25年先行し、リン酸化タウに関してはリン酸化修飾部位によって異なるが、特に早期から上昇する217位および181位リン酸化タウ分子種は19年から20年先行することが報告されている¹⁸⁾。髄液バイオマーカーが画像バイオマーカー変化より先行して変化する原因については諸説あり必ずしも単純ではないが、いずれにしてもこれらのADAD保因者コホートを通じたADバイオマーカー研究結果はアミロイド仮説における『アミロイド病理の出現はタウ病理よりも先行する』という予想と合致しており、アミロイド仮説の妥当性を強く支持するものとなった。同時にアミロイドオリゴマー仮説に関してもバイオマーカー研究領域から複数の支持的根拠が示されている。最も重要な証拠は特殊なAPP変異(Osaka変異:E693 Δ)による家族性AD患者の存在である。この変異はin vitroにおいて線維形成を伴わないオリゴマー化を生じ

ることが実験的に確認されているだけでなく、実際の患者においてもPiB-PET上、アミロイド病理がほとんど検出されない。しかしながら認知機能低下と脳萎縮が進行し、髄液A β オリゴマーが増加することが報告されており、A β オリゴマーがアミロイド病理の形成を介さずに神経毒性を発揮し認知症を発症し得ることを直接的に示している¹⁹⁾²⁰⁾。また筆者らを含め多くのグループがAD患者において髄液A β オリゴマーの増加を報告していることも、LOADを含むより一般的なADにおいてアミロイドオリゴマー仮説を支持する根拠であると言えるだろう²¹⁻²³⁾。

アミロイド仮説を補完する仮説1 : ApoE, TREM2, ミクログリアの関与

アミロイド仮説およびアミロイドオリゴマー仮説はモデル動物において非常に多くの支持的証拠を有しているだけでなく、前段で示したようにバイオマーカー研究を通してヒトにおける妥当性についても十分に検証されている。しかし本仮説の臨床上の重要な課題は、アミロイド除去ないしアミロイドオリゴマーの除去による認知症改善効果が期待されたほどには発揮されない点にある。例えば2021年7月にFDAに認可されて大きな話題となった凝集A β に対するヒトモノクローナル抗体製剤: aducanumabはアミロイド病理を明らかに減少させる一方で認知機能(CDR-SB)の低下抑制効果は二つの第三相試験において一貫した結果が得られなかった。こうした治験間の結果の不一致は一般的にはより早期の患者、つまりアミロイド病理がタウ病理を誘発しつつある状態の患者を対象とすることで解消されるという意見が多い。実際、同系統の薬剤であるdonanemabの第二相治験では除外基準にタウPETにおける集積率が一定よりも高い患者も低い患者も治療効果を期待しにくいという理由でSUVRI.1.0~1.46という非常に厳密な選択基準を設けることでコホートの均質性を担保しようとしている²⁴⁾。

一方でこうした課題に対してADの根本的な治療はアミロイド病理およびA β オリゴマーの除去だけでは不十分で、アミロイドカスケード

に付随する病態をより詳細に解明する必要があると考えている研究者も多い。現在、こうした研究者の多くは興味の対象をAPP, PresenilinからLOADのリスクとして同定された遺伝子であるApoEおよびTREM2とミクログリアの役割に移しつつある。Karen-Shaul, AmitらはADモデルマウスにおける活性化ミクログリアのRNA発現を解析する過程においてTREM2およびそのアダプター分子であるDAP12さらにはApoEのup-regulationが生じていることを示すと同時に、ミクログリアの活性化にTREM2が重要な働きを持つことを明らかにした²⁵⁾。こうしたTREM2-ApoE経路によるミクログリアの活性化はADモデルマウスだけでなくALSモデルマウスにおいても生じていることが示されている²⁶⁾。このような神経系における病的状態に反応しTREM2-ApoE経路を介して活性化されたミクログリア (Disease Associated Microglia: DAM または Microglial neuron regenerative phenotype: MGnD と呼ばれる) はアミロイド病理の周囲を取り囲み、アミロイド病理の緻密化を促進し、アミロイド毒性を周囲環境から隔離する役割を有しているという理解が広がっている。実際にADモデルマウスにTREM2およびDAP12のハプロ不全を導入するとアミロイド病理の緻密性の欠如とミクログリアによるバリア形成の低下を生じ、変性神経突起を増加させる²⁷⁾。同様のアミロイド病理の緻密化障害、アミロイド病理周囲のミクログリオシスの減少、変性神経突起の増加はADモデルマウスにおけるApoEノックアウト導入によっても生じる²⁸⁾。以上のような知見は主としてモデル動物における研究結果が主体であり、ヒトにおける証拠が十分とはいえないが、少なくともTREM2 risk variant保有者におけるAD患者剖検脳にはアミロイド病理周囲を取り囲むミクログリアの減少とアミロイド病理緻密化の低下が報告されている²⁷⁾。また髄液中に検出されるTREM2断片である可溶性TREM2の上昇は認知発症から5年程度先行することがADAD保因者コホート研究を通して明らかにされていることも本仮説の支持的根拠と言える²⁹⁾。

アミロイド仮説を補完する仮説2 : anti-microbial protection 仮説

上述のようなApoE-TREM2, ミクログリアに介在される中枢神経系の自然免疫とAD発症との関係が明らかになるにつれて、A β の生理的な役割を再考しようとする研究に注目が集まっている。従来のアミロイド仮説においてA β は分解ないし脳から排出されるべき不要な存在であり、蓄積しているアミロイド病理は単なる『脳のゴミ』としてしか認識されていなかった。しかしTanzi, Moirらは基礎的な実験を通してA β が微生物の増殖を抑える効果、すなわち抗微生物ペプチド的特性を有していることを明らかにし、A β はその強い自己凝集特性によって中枢神経に侵入する微生物をからめとり、隔離する役割があるのではないかとというユニークな仮説: anti-microbial protection 仮説を提案している。つまりADにおいては本来保護的な抗微生物的アミロイド経路が持続的に活性化され、過剰なA β 蓄積と炎症性病理カスケードの引き金となり、最終的に認知症を生じているという理解である³⁰⁾。前段の知見と合わせると病原微生物はまずA β の凝集によって粘着・固定され、さらに周囲にTREM2-ApoE経路によってDAM/MGnD化したミクログリアが誘導されて周辺組織から隔離され、次第にアミロイド病理として固定されていくと解釈される (図3)。この仮説においてApoE4がAD発症リスクを高めるメカニズムはApoE3比べて自然免疫応答の誘導能が高いためであると想定される。彼らの仮説は細部において追試・検証の余地が残されている。しかしながら、こうした理解は1990年代から指摘されていながら古典的アミロイド仮説では十分に解釈できなかった現象である『脳内において単純ヘルペスウイルス (HSV) DNAが検出され、かつApoE4アレルを有する場合においてAD発症が強力に促進される』という病理学的知見について明確な説明を与える点は注目に値する³¹⁾。こうした考察を裏付けるように、近年、複数の疫学的研究からHSV再活性化がAD発症リスクを高めること、特に抗HSV抗体陽性かつApoE4ア

レルを保有するAD患者において認知機能低下が速いことが報告されている³²⁾³³⁾。またバイオマーカー研究領域からは申請者を含めて複数のグループが単純ヘルペス脳炎、帯状疱疹脊髄炎などのHSV/VZV中枢神経感染症の急性期において、本来ADに特異的な変化と理解されてきた、髄液リン酸化タウ濃度上昇を報告していることも、ヘルペスウイルス感染とAD発症との関係を支持するものと言えるだろう³⁴⁾³⁵⁾。

おわりに

ADの発症機構について古典的アミロイド仮説からアミロイドオリゴマー仮説を概説した。これらの仮説に基づいて既に多くの抗アミロイド治療、抗タウ治療が開発されている。特に2021年は抗アミロイド抗体療法：Aducanumabが米国において承認され実臨床において使用された

点でAD研究の歴史において記憶されるべき年になることは間違いないだろう。一方で多くの研究者が指摘するように抗アミロイド治療によって全てのAD患者が完全に救済されるわけではない。本稿ではアミロイド仮説を補完する解釈として、近年注目されているApoE-TREM2-ミクログリアに介在される自然免疫応答の関与、 $A\beta$ の感染防御における役割を指摘するAnti-microbial protection仮説を紹介した。これらの新しい知見は神経炎症の制御、中枢神経感染の予防が治療上有益であることを示唆している。また本文中には取り上げていないが、本領域では他にも多くの仮説に基づく研究が活発に行われている。AD発症機構の詳細な理解が進むことにより、将来的には病態に即した多様な治療が開発され個別の患者の特性に合わせて、複合的に治療薬を選択するprecision medicine的なAD治療ないし

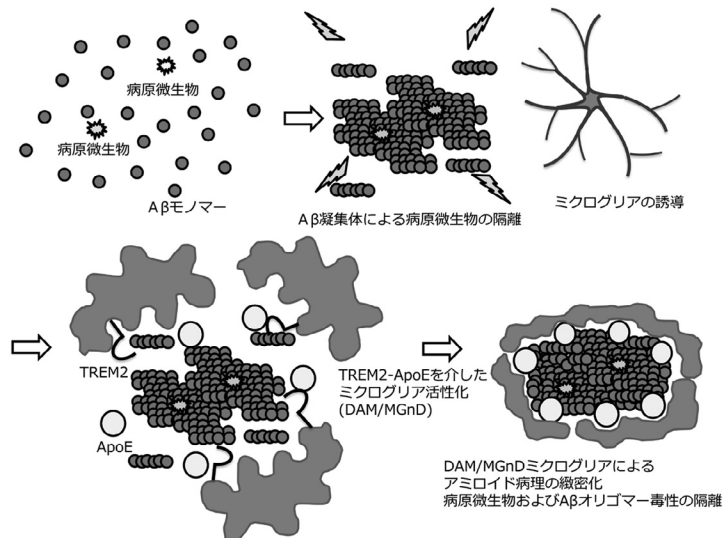


図3 ApoE, TREM2, ミクログリアの関与³⁶⁾とanti-microbial protection仮説³⁰⁾を取り入れたアミロイド病理の形成過程

Anti-microbial protection仮説はアミロイド病理の形成は病原微生物を隔離する自然免疫応答と考えている。侵入した病原微生物は $A\beta$ の強力な凝集活性によって絡めとられ、一時的に隔離される。凝集体周囲には一定量の可溶性 $A\beta$ オリゴマーが存在するので周囲にミクログリアが誘導され部分的に活性化する。活性化ミクログリアはApoEおよびTREM2からのシグナルを介してDAM/MGnD化しながら $A\beta$ 凝集体を取り囲む。ミクログリアは $A\beta$ 凝集体を一部貪食しながら緻密化しアミロイド病理を成熟させると同時に、アミロイド病理と周囲組織との間のバリアとしての役割を果たす。一連のプロセスによって病原微生物および $A\beta$ オリゴマー毒性は周辺神経組織から隔離される。

予防医療が提供される時代が到来すると期待される。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Mendez MF. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin*, 35: 263-281, 2017.
- 2) Van Cauwenbergh C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med*, 18: 421-430, 2016.
- 3) Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J, et al. Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 368: 107-116, 2013.
- 4) Ulrich JD, Ulland TK, Colonna M, Holtzman DM. Elucidating the Role of TREM2 in Alzheimer's Disease. *Neuron*, 94: 237-248, 2017.
- 5) Bird TD. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genet Med*, 10: 231-239, 2008.
- 6) Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM, et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 3: 1, 2011.
- 7) Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science (New York, NY)*, 256: 184-185, 1992.
- 8) Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297: 353-356, 2002.
- 9) Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol*, 70: 960-969, 2011.
- 10) Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*, 12: 207-216, 2013.
- 11) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 55: 306-319, 2004.
- 12) Xia CF, Arteaga J, Chen G, Gangadharmath U, Gomez LF, Kasi D, et al. [(18)F] T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 9: 666-676, 2013.
- 13) Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 15: 673-684, 2016.
- 14) Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends Biotechnol*, 29: 26-32, 2011.
- 15) Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, Bird T, Danek A, Fox NC, et al. Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 83: 253-260, 2014.
- 16) Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 367: 795-804, 2012.
- 17) Sanchez JS, Hanseeuw BJ, Lopera F, Sperling RA, Baena A, Bocanegra Y, et al. Longitudinal amyloid and tau accumulation in autosomal dominant Alzheimer's disease: findings from the Colombia-Boston (COLBOS) biomarker study. *Alzheimers Res Ther*, 13: 27, 2021.
- 18) Barthélemy NR, Li Y, Joseph-Mathurin N, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, et al. A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nature Med*, 26: 398-407, 2020.
- 19) Tomiyama T, Nagata T, Shimada H, Teraoka R, Fukushima A, Kanemitsu H, et al. A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. *Ann Neurol*, 63: 377-387, 2008.
- 20) Kutoku Y, Ohsawa Y, Kuwano R, Ikeuchi T, Inoue H, Ataka S, et al. A second pedigree with amyloid-less familial Alzheimer's disease harboring an identical mutation in the amyloid precursor protein gene (E693delta). *Intern Med*, 54: 205-208, 2015.
- 21) Fukumoto H, Tokuda T, Kasai T, Ishigami N, Hidaka H, Kondo M, et al. High-molecular-weight beta-amyloid oligomers are elevated in cerebrospinal fluid of Alzheimer patients. *FASEB J*, 24: 2716-2726, 2010.

- 22) Savage MJ, Kalinina J, Wolfe A, Tugusheva K, Korn R, Cash-Mason T, et al. A sensitive β oligomer assay discriminates Alzheimer's and aged control cerebrospinal fluid. *J Neurosci*, 34: 2884-2897, 2014.
- 23) Hölttä M, Hansson O, Andreasson U, Hertze J, Minthon L, Nägga K, et al. Evaluating amyloid- β oligomers in cerebrospinal fluid as a biomarker for Alzheimer's disease. *PLoS one*, 8: e66381, 2013.
- 24) Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 384: 1691-1704, 2021.
- 25) Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, et al. A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. *Cell*, 169: 1276-1290.e1217, 2017.
- 26) Krasemann S, Madore C, Cialic R, Baufeld C, Calcagno N, El Fatimy R, et al. The TREM2-APOE Pathway Drives the Transcriptional Phenotype of Dysfunctional Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Immunity*, 47: 566-581.e569, 2017.
- 27) Yuan P, Condello C, Keene CD, Wang Y, Bird TD, Paul SM, et al. TREM2 Haplodeficiency in Mice and Humans Impairs the Microglia Barrier Function Leading to Decreased Amyloid Compaction and Severe Axonal Dystrophy. *Neuron*, 90: 724-739, 2016.
- 28) Ulrich JD, Ulland TK, Mahan TE, Nyström S, Nilsson KP, Song WM, et al. ApoE facilitates the microglial response to amyloid plaque pathology. *J Exp Med*, 215: 1047-1058, 2018.
- 29) Suárez-Calvet M, Araque Caballero M, Kleinberger G, Bateman RJ, Fagan AM, Morris JC, et al. Early changes in CSF sTREM2 in dominantly inherited Alzheimer's disease occur after amyloid deposition and neuronal injury. *Sci Transl Med*, 8: 369ra178, 2016.
- 30) Moir RD, Lathe R, Tanzi RE. The antimicrobial protection hypothesis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 14: 1602-1614, 2018.
- 31) Itzhaki RF, Lin WR, Shang D, Wilcock GK, Faragher B, Jamieson GA. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet*, 349: 241-244, 1997.
- 32) Lövheim H, Gilthorpe J, Adolfsen R, Nilsson LG, Elgh F. Reactivated herpes simplex infection increases the risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 11: 593-599, 2015.
- 33) Lövheim H, Norman T, Weidung B, Olsson J, Josefsson M, Adolfsen R, et al. Herpes Simplex Virus, APOE ϵ 4, and Cognitive Decline in Old Age: Results from the Betula Cohort Study. *J Alzheimers Dis JAD*, 67: 211-220, 2019.
- 34) Shinomoto M, Kasai T, Tatebe H, Kitani-Morii F, Ohmichi T, Fujino Y, et al. Cerebral spinal fluid biomarker profiles in CNS infection associated with HSV and VZV mimic patterns in Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener*, 10: 2, 2021.
- 35) Krut JJ, Zetterberg H, Blennow K, Cinque P, Hagberg L, Price RW, et al. Cerebrospinal fluid Alzheimer's biomarker profiles in CNS infections. *J Neurol*, 260: 620-626, 2013.
- 36) Shi Y, Holtzman DM. Interplay between innate immunity and Alzheimer disease: APOE and TREM2 in the spotlight. *Nat Rev Immunol*, 18: 759-772, 2018.

著者プロフィール



笠井 高士 Takashi Kasai

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科学

略 歴：1998年 京都府立医科大学卒業

2009年 京都府立医科大学神経内科学 助教

2010年 英国ランカスター大学 Biomedical and Life Science 部門 Visiting Research Associate

2012年 京都府立医科大学神経内科学 学内講師

2016年 京都府立医科大学神経内科学 講師

専門分野：神経変性疾患の早期診断・バイオマーカー開発，成人期ダウン症候群における認知症の診断手法の開発

- 主な業績：1. Fujino Y, Kasai T, Kitani-Morii F, Ohmichi T, Shinomoto M, Menjo K, Mizuno T. Impaired age-dependent increases in phosphoglycerate kinase activity in red blood cells of Parkinson's disease patients. *Parkinsonism and related disorders*, **91**: 128, 2021.
2. Shinomoto M, Kasai T, Tatebe H, Kitani-Morii F, Ohmichi T, Fujino Y, Allsop D, Mizuno T, Tokuda T. Cerebral spinal fluid biomarker profiles in CNS infection associated with HSV and VZV mimic patterns in Alzheimer's disease. *Trans Neurodegener*, **10**: 2, 2021.
3. Kitani-Morii F, Kasai T, Horiguchi G, Teramukai S, Ohmichi T, Shinomoto M, Fujino Y, Mizuo T. Risk factors for neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease during COVID-19 pandemic in Japan. *Plos One*, **16**: e0245864, 2021.
4. Shimizu J, Kasai T, Yoshida H, Huynh AM, Nakao-Azuma Y, Shinomoto M, Tokuda T, Mizuno T, Yamaguchi Y. Novel Drosophila model for parkinsonism by targeting phosphoglycerate kinase. *Neurochemistry Int*, **139**: 104816, 2020.
5. Kasai T, Kojima Y, Ohmichi T, Tatebe H, Tsuji Y, Noto Y-I, Kitani-Morii F, Shinomoto M, Allsop D, Mizuno T, Tokuda T. Combined use of CSF NfL and CSF TDP-43 improves diagnostic performance in ALS. *Ann Clin Trans Neurol*, **6**: 2489, 2019.
6. Tatebe H; Kasai T, Omichi T; Kishi, Y; Kakeya T; Waragai M, Kondo M, Allsop D; Tokuda T. Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology: pilot case-control studies including patients with Alzheimer's disease and Down syndrome Mol Neurodegeneration, **12**: 63, 2017.
7. S Sakaue S, Kasai T, Mizuta I, Suematsu M, Osonoe S, Azuma Y, Imamura T, Tokuda T, Kanno H, El-Agnaf OMA, Morimoto M, Nakagawa M, Hosoi H, Mizuno T. Early-onset Parkinsonism in a pedigree with phosphoglycerate kinase deficiency and a heterozygous carrier: Do PGK-1 mutations contribute to vulnerability to parkinsonism? npj Parkinson Disease, **3**, 2017.
8. Kasai T, Kondo M, Ishii R, Tanaka A, Ataka S, Shimada H, Tomiyama T, Mori H, Taylor M, Allsop D, Nakagawa M, Mizuno T, Tokuda T. As levels in the jugular vein and high molecular weight As oligomer levels in CSF can be used as biomarkers to indicate the anti-amyloid effect of IVIg for Alzheimer's disease. *Plos One*, **12**: e0174630, 2017.
9. Kasai T, Tokuda T, Ohmichi T, Ishii R, Tatebe H, Nakagawa M, Mizuno T. Serum Levels of Coenzyme Q10 in Patients with Multiple System Atrophy. *PLoS One*, **11**: e0147574, 2016.
10. Kasai T, Tokuda T, Ishigami N, Sasayama H, Foulds P, Mitchell DJ, Mann DM, Allsop D, Nakagawa M. Increased TDP-43 protein in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*, **117**: 55-62, 2009.