

## 血中アミロイドβ 42/40 の低濃度が認知機能低下と関連 教育レベルと識字能力も関係

〔シカゴ〕カリフォルニア大学サンフランシスコ校（UCSF）とサンフランシスコ退役軍人局医療センター（SFVAMC、ともにサンフランシスコ）精神医学の Kristine Yaffe 教授らは「血中のアミロイドβ蛋白質（Aβ）42/40 レベルが低下している非認知症の高齢者では、9年間の研究期間中に認知機能低下を呈する確率が高いことが分かった」と JAMA（2011；305：261-266）に発表した。この関連性は、教育レベルと識字能力が低い高齢者ほど強かった。

### 認知症リスクが高い人の同定にバイオマーカーが有用

世界中で認知症の患者は推定 3,600 万人存在、しており、患者の数は 20 年ごとに倍増すると予想されている。

Yaffe 教授は「認知症に対する早期予防や治療法を決定するためには、認知症リスクの高い人を同定するバイオマーカーが有用である」と指摘しており、「これまで実施された複数の研究において血中 Aβ 42 および 42/40 の低濃度と認知症の発症が関連付けられているが、それらの研究の結果は必ずしも一致していない。また、非認知症の高齢者の認知機能低下を調べた研究はほとんど存在しない」と説明している。

そこで同教授らは、地域社会に暮らす非認知症の高齢者の大規模集団において、血中 Aβ 42 および 42/40 と認知機能低下との関連性を調べるとともに、この関連性が教育レベルと識字能力が示す認知予備能によって緩和されるか否か検討した。

今回の研究では、1997～98年に開始され、2006～07年まで9年間フォローアップした前向き観察研究（Health ABC Study）に登録されたアフリカ系米国人と白人の高齢地域住民 997 例を分析対象とした。参加者の平均年齢は 74 歳で、55.2%（550 例）が女性、54%（538 例）がアフリカ系米国人であった。参加者の血中 Aβ 42 および 42/40 と改良型 Mini-Mental State Examination（MMSE）による認知機能が測定された。

### 認知予備能が関連性を緩和

検討の結果、9年間の研究期間中に、血中 Aβ 42/40 の低濃度は認知機能低下と強く関連していることが明らかになった。複数の要因について調整後も、この結果の統計学的有意性は変わらなかった。また、血中 Aβ 42 の低濃度と認知機能低下との間に有意な関連性が認められた。一方、血中の Aβ 40 レベルとベースラインの認知機能またはその低下との間には関連性は見られなかつ

た。

さらに、認知予備能の測定値は、この A $\beta$  42/40 レベルと認知能低下との関連性を修飾することが分かった。認知予備能が低い高齢者（識字能力が高卒未満または小学6年生レベル以下）では、血中の A $\beta$  42/40 レベルと認知低下との関連性が強かったが、認知予備能の高い高齢者ではこの関連性が減弱した。

Yaffe 教授は「現在、認知障害の有病率は急増しており、予防が極めて重要だ。そのため、今回の研究結果には大きな意義がある。認知症リスクの高い人を同定するには、血中 A $\beta$  レベルのように比較的容易で、低侵襲性のバイオマーカーが有用だ」と指摘している。今回の研究から、血中 A $\beta$  レベルと認知機能低下との関係に対する認知予備能の相互作用が明らかになったが、その点について「A $\beta$  が認知機能に与える影響を緩和する経路（例えば認知活動、生涯教育）を示唆している可能性があるため、公衆衛生の観点からも重要である」と述べている。

さらに、同教授は「今後の研究では、バイオマーカーとしての血中 A $\beta$  利用の可能性を追究するとともに、認知予備能がこの関係を修飾する機序を評価し、介入による認知的予備能の増加がアルツハイマー病リスクを軽減するか否かを明らかにすべきである」と強調している。

## 興味深いが一面的な見方

エラスムス大学医療センター（オランダ・ロッテルダム）とドイツ神経変性疾患センター（独ボン）の Monique M.B. Breteler 教授は、認知機能の低下を示す潜在的なバイオマーカーの同定とその利用に関する同号の複数の研究について、同誌の付随論評（2011；305：304-305）で「認知予備能により A $\beta$  42/40 と認知機能低下との関連性が緩和されるという今回の結果は非常に興味深いですが、A $\beta$  が認知機能に与える影響を緩和すると考えられる経路の存在は一面的な見方にすぎない。これらの研究から得られる最も重要な知見は、認知症が臨床的に発現する何年も前から、末梢体液の蛋白質とペプチドに差が観察されることだ」とコメントしている。

【Medical Tribune 2011.3.10 日号・トップ記事 Vol.44 No.10 P1 2011】

## 私の感想

A $\beta$  は、主に脳の神経細胞で産生され、約12時間後に髄液に移行し、24時間後には血液-脳関門を介して血液へと排泄されます（A $\beta$  クリアランス）。

A $\beta$  は、脳・髄液・血漿中に A $\beta$  40 と A $\beta$  42 として存在しています。ADでは、髄液中の A $\beta$  42 が顕著に低下します。これは、ADでは、A $\beta$  42 が不溶性のアミロイドとなって脳に沈着し、脳から髄液への生理的な A $\beta$  クリアランスが低下す

るためと考えられています。A $\beta$  40は変化しませんので、ADでは髄液A $\beta$  42/A $\beta$  40比は低下します。

一方では、血漿A $\beta$  42の高値はAD発症のリスクを3倍上昇させますが、発症後ADが進行するとともに血漿中のA $\beta$  42値は低下する（東海林幹夫：認知症のバイオマーカー. 医学のあゆみ Vol. 235 P639-646 2010)ことも知られており、AD発症前か発症後かで数値の解釈には注意が必要です。