<原 著>

群馬県山間地域住民のアポリポ蛋白 E 遺伝子頻度および アポリポ蛋白 E 受容体結合蛋白の検討

村松 慎一 大塚美恵子* 植木 彰*

<要 約> 群馬県山間部地域の高齢健常者141名を対象にアルツハイマー病 (AD) の危険因子であるアポリポ蛋白 E (アポ E) の $\epsilon 4$ 遺伝子頻度とその年代別推移, 血清コレステロール値とアポ E 表現型との相関, およびアポ E 受容体である LDL 関連蛋白 (LRP) に結合する α_2 -macroglobulin (α_2 M) と plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) の血中濃度とアポ E 表現型との相関を検討した。アポ E 遺伝子頻度は $\epsilon 2$; 0.04, $\epsilon 3$; 0.85, $\epsilon 4$; 0.11 で, これまでの日本人の報告とほぼ一致していた。 $\epsilon 4$ 遺伝子頻度は60歳代で0.06と最も低く, 80歳以上の高齢者では0.17とむしろ高かった。血清総コレステロール値, LDL コレステロール値, HDL コレステロール値はアポ E 表現型と相関しなかった。血中 α_2 M 濃度は加齢とともに増加し女性の方が男性より高かった。血中 PAI-1濃度は男性の方が女性より高かったが, 加齢による変化はなかった。血中 α_2 M と PAI-1濃度はいずれもアポ E 表現型とは相関しなかった。欧米白人では60歳以降 $\epsilon 4$ 遺伝子頻度が減少すると言われるが, 今回の調査では80歳以上の高齢健常者でも $\epsilon 4$ 保有者が相当数存在することが示された。今回調査した地域に特異な点か否かさらに検討を要する。また血中 α_2 M と PAI-1濃度の測定は健常人ではアポ E 受容体側の状態を推測する示標にはならないと考えられる。今後は AD での検討が必要である。

Key words : アルツハイマー病, アポリポ蛋白 E, α_2 -macroglobulin, plasminogen activator inhibitor 1
(日老医誌1997; 34: 196—201)

緒 言

アポリポ蛋白 (アポ E) の $\epsilon 4$ allele は遅発型アルツハイマー病 (AD) の危険因子である。AD では $\epsilon 4$ の遺伝子頻度が高く¹⁾²⁾, また $\epsilon 4$ の遺伝子量に比例して発症年齢が若年化することが確認されている³⁾。しかし $\epsilon 4$ は AD 発症の決定因子ではないため $\epsilon 4$ を保有しながら痴呆を発症しない高齢者が多く存在すると推定されるが, 実態は明らかではない。

一方, アポ E の AD 発症への関連をめぐり, 最近 VLDL 受容体⁴⁾や LDL 受容体関連蛋白 (LRP)⁵⁾⁶⁾ などアポ E 受容体の動態も着目されてきている。LRP はアポ E のみならず α_2 -macroglobulin (α_2 M)⁷⁾や plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) の受容体でもある⁸⁾⁹⁾。血中の α_2 M や PAI-1濃度を測定することは間接的な方法ではあるがアポ E 受容体の動態の示標になる可能性がある。

今回我々は高齢化が進んでいる群馬県山間部 K 地区の住民検診を行う機会を得たため, 高齢健常者のアポ E 遺伝子頻度の実態を明らかにするとともに, 血清脂質, 血清 α_2 M 値, および血漿 PAI-1値を測定し, アポ E 表現型との相関を検討したので報告する。

方 法

今回対象とした群馬県北西部 K 地区の総人口は190名で, 60歳未満が83名, 60歳以上が107名であった。一般健康診断に参加した地域住民は30歳から89歳までの141名 (男性54名, 女性87名) で受診率は74.2%であった。このうち60歳以上の高齢者は97名 (受診率90.7%) で, 男性35名 (71 $\pm$ 7歳), 女性59名 (70 $\pm$ 6歳) であった。全例痴呆はなく, あらかじめ検査への協力の同意を得た。

採血は午前中の空腹時に行い, 血清コレステロール (総コレステロール, HDL コレステロール, LDL コレステロール), 血清 α_2 M およびクエン酸採血の血漿 PAI-1を測定した。 α_2 M 値の測定は酵素比濁法によって, PAI-1値の測定はモノクローナル抗体を用いた ELISA 法によった。アポ E 表現型は市販のキット (常

S. Muramatsu : 自治医大神経内科

* M. Otsuka, A. Ueki : 自治医大大宮医療センター脳神経科

受付日 : 1996. 6. 26, 採用日 : 1996. 12. 4

光社, 東京) を用い等電点電気泳動により同定した。アポ E 表現型は E2/2, E3/2, E3/3, E4/2, E4/3, E4/4 で表し, アポ E 遺伝子型 ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) の各頻度を計算した。なおアポ E 表現型と $\alpha_2 M$ 値は141名全員で測定したが, コレステロール値は85名, PAI-1値は71名のみ測定した。

統計的検定: 血清コレステロール値, $\alpha_2 M$ 値, PAI-1値と $\epsilon 4$ 保有の有無による群間の差は両側 Student's-t 検定によった。

結 果

1) アポ E 表現型とアポ E 遺伝子頻度

アポ E 表現型分布は E3/2型9.2%, E3/3型68.8%, E4/2型0.7%, E4/3型20.6%, E4/4型0.7% であった (表 1)。アポ E 遺伝子頻度は $\epsilon 2$; 0.05, $\epsilon 3$; 0.84, $\epsilon 4$; 0.11 で, $\epsilon 4$ 保有者 (E4/2型, E4/3型, E4/4型の合計) は31名 (22.0%) であった。男女差はなかった。

高血圧を有する者は32名で, E3/2型 2 名 (6.1%), E3/3型21名 (63.6%), E4/2型 1 名 (3.0%), E4/3型 7 名 (21.2%), E4/4型 1 名 (3.0%) で $\epsilon 4$ の遺伝子頻度は0.156とやや高かった。狭心症と糖尿病を有する者が各 1 名認められたがいずれも E3/3型であった。

図 1 は対象を10歳ごとの年齢層にわけ, 各年齢層でのアポ E 遺伝子頻度を性別にわけて示したものである。 $\epsilon 4$ 遺伝子頻度は60歳代で男女ともおのおの0.063, 0.069と最も低かった。 $\epsilon 4$ 遺伝子頻度は70歳以上ではむしろ高く, 特に80歳以上の男女合計 9 名のうち 3 名 (33%) が E4/3型で $\epsilon 4$ 遺伝子頻度は0.17であった。

2) $\epsilon 4$ 保有の有無と血清コレステロール値

$\epsilon 4$ 保有群と $\epsilon 4$ 非保有群とでは血清総コレステロー

図 1a 男性

図 1b 女性

図 1 $\epsilon 4$ 遺伝子頻度の年代別推移

10年間隔で表してある。グラフ下の数字は調査人数を表している。男女とも60歳代が最も低く, 40歳から50歳および70歳から80歳で高い二峰性の分布を示した。

表 2 $\epsilon 4$ の有無と血中コレステロール値の相関

	T-C mean $\pm$ SD	HDL-C mean $\pm$ SD	LDL-C mean $\pm$ SD	(n)
$\epsilon 4$ 保有者	202.2 $\pm$ 24.0	55.4 $\pm$ 12.7	103.6 $\pm$ 21.4	(30)
$\epsilon 4$ 非保有者	196.2 $\pm$ 38.1	56.0 $\pm$ 12.4	107.5 $\pm$ 35.6	(55)

単位: mg/dl

T-C: Total cholesterol, HDL-C: HDL cholesterol, LDL-C: cholesterol

ル, HDL コレステロール, LDL コレステロールのいずれも群間に差を認めなかった (表 2)。

3) アポ E $\epsilon 4$ 保有の有無と血中 $\alpha_2 M$ 値

従来の報告どおり $\alpha_2 M$ 値は男女とも加齢とともに増加した (表 3)。有意ではないが男性より女性で高い傾向にあった。しかし60歳未満および60歳以上のいずれの群にても $\epsilon 4$ 保有群と $\epsilon 4$ 非保有群とでは血清 $\alpha_2 M$ 値に差はなかった。 $\alpha_2 M$ 値が高値 (333mg/dl) を示した 1 例は慢性肝炎であった。

4) アポ E $\epsilon 4$ 保有の有無と血中 PAI-1値

血漿 PAI-1値の全体での平均値は20.9 $\pm$ 9.3ng/ml (7.8~48.0ng/ml) であった。男性では24.4 $\pm$ 7.9ng/ml, 女性では19.0 $\pm$ 9.5ng/ml で, $\alpha_2 M$ とは逆に男性

表 1 アポ E 表現型と遺伝子頻度

	K 地区			対照 ¹⁰⁾ n=319 %
	全体 n=141 n (%)	男 n=54 n (%)	女 n=87 n (%)	
E4/4	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.2)	1.3
E4/3	29 (20.6)	11 (20.4)	18 (20.7)	11.3
E4/2	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0.9
E3/3	97 (68.8)	36 (66.7)	61 (70.1)	72.1
E3/2	13 (9.2)	7 (12.9)	6 (6.9)	13.8
E2/2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.6
$\epsilon 4$	0.113	0.102	0.121	0.067
$\epsilon 3$	0.837	0.833	0.839	0.849
$\epsilon 2$	0.050	0.065	0.040	0.081

Utermann G¹⁰⁾より

表3 ε4の有無と血中 α2M 濃度の相関

		60歳未満 mean±SD	(n)	60歳以上 mean±SD	(n)
ε4保有者	男	147.0±12.6	(4)	167.3±49.3	(7)
	女	163.9±37.4	(9)	191.7±56.9	(11)
ε4非保有者	男	147.4±39.1	(14)	167.9±36.8	(29)
	女	146.3±28.5	(19)	177.5±43.4	(48)

単位: mg/dl

表4 ε4の有無と血中 PAI-1濃度との相関

		60歳未満 mean±SD	(n)	60歳以上 mean±SD	(n)
ε4保有者	男	28.5± 7.3	(4)	22.6± 4.1	(7)
	女	18.6± 8.7	(9)	18.1± 7.4	(11)
ε4非保有者	男	23.4± 8.5	(4)	24.5± 9.1	(10)
	女	21.9±10.6	(7)	18.7±10.2	(19)

単位: ng/ml

の方が女性より有意に高かった (t 検定; $p=0.020$). しかし PAI-1値は年齢, アポ E 表現型とは相関しなかった (表4). PAI-1値が平均+2SD 以上を示した2名 (43.2ng/ml と48ng/ml) は慢性関節リウマチ (58歳) と高血圧 (61歳) の女性であった.

考 察

日本人の ε4遺伝子頻度は報告により幅があり0.06~0.11程度である^{10)~12)}. 今回得られた住民全体の ε4遺伝子頻度 (0.11) はこの範囲に入る.

今回の調査で最も興味深い結果は ε4遺伝子頻度が男女とも60歳代で約0.06と最も低く, 80歳以上の高齢健常者では0.167と高かった点である. ε4は虚血性心疾患やADの危険因子であり欧米白人では一般住民中の ε4遺伝子頻度は70歳以降次第に減少してゆくことが報告されている¹³⁾¹⁴⁾. Sobel ら¹⁴⁾のフィンランド人の調査では ε4遺伝子頻度は20~55歳の0.227に対して100歳高齢者179人では0.084に減少していた. 日本ではAsada ら¹⁵⁾による山梨全県の100歳高齢者の調査があり, ε4遺伝子頻度は0.046と低い値が報告されている.

しかし80歳から100歳までの間では ε4遺伝子頻度がどのように推移するのかは厳密にはわかっていない. Poirier ら¹⁶⁾によるカナダ人の調査では今回の結果に類似した60歳代で最も低い二峰性の分布が示されている. また Endoh ら¹⁷⁾による350人の痴呆のない高齢癩患者の調査では, ε4遺伝子頻度は60歳代で0.141, 70歳

代で0.244, 80歳代で0.283と高齢になるに従って ε4遺伝子頻度が有意に増加していた. 我々の結果で60歳代で ε4遺伝子頻度が最も低くなった理由は様々考えられる. まず第一にはサンプル数が少なく見かけ上, 二峰性に見える可能性があげられる. 第二には60歳代で ε4保有者は心疾患やADに罹患し健常者から除外されるが, 危険年齢を過ぎてしまうと ε4遺伝子頻度は保たれる可能性である. ε4遺伝子頻度は加齢とともに単純に低下してゆくのか, あるいはある環境下では二峰性の分布をとるのかさらに調査が必要と考える.

ε4は血清総コレステロールとLDL コレステロールを上昇させる¹⁰⁾¹¹⁾とされているが, 今回の結果では ε4保有の有無と血清コレステロールとは相関がなかった. Kawano ら¹⁸⁾は比較的都市部である埼玉県大宮市の一般住民の血清コレステロール値とアポ E 表現型との関係を見ているが, やはり両者は相関せず, 日本人では血清コレステロール値が全般に低いため欧米白人に比してアポ E 表現型との相関が明確に出ないとしている. また今回調査した群馬県山間部住民の血清コレステロール値はKawano ら¹⁸⁾の値と有意差はなく地域差は認められなかった. ε4保有の高齢健常者の比率が高い地域での環境要因はADの発症予防につながる可能性があり, 今後さらに詳細な疫学調査が必要と考える.

今回我々は α₂M 値と PAI-1値とを測定しアポ Eε4保有の有無との相関を検討した. そのおもな目的は間接的な方法ではあるがアポ E 受容体側の情報をとらえる示標になりうるか否かを検討することにあった. 最近ADとアポ E の関連をめぐりVLDL 受容体やLRP などアポ E 受容体の動態も着目されてきている^{4)~6)}. Ikeda ら⁴⁾はAD脳ではVLDL 受容体の免疫染色性が高まっていることを見だし, ADではVLDL 受容体がアップレギュレートされている可能性を示唆した. またADではLRPの免疫染色性も高まっている⁵⁾⁶⁾. Rebeck ら⁶⁾はLRPをスカベンジャーとしてとらえ, アポリポ蛋白E・Aβペプチド複合体がLRPを介してアストロサイトや神経細胞に取り込まれ, ライソゾームで処理される過程を重視している.

われわれはLRPに結合する蛋白としてα₂MとPAI-1に着目した. LRPはマルチリガンド受容体でα₂M⁷⁾やセリン蛋白分解酵素・阻害因子複合体の受容体でもある. PAI-1はtissue-type plasminogen activator (t-PA) やurokinase-type plasminogen activator (u-PA)と複合体を形成してLRPを通じて細胞内に取

り込まれる後者の例である⁸⁾⁹⁾。

今回の結果では血清 α_2 M 値は男性より女性で有意に高く、また60歳以降加齢とともに増加していたが、これは従来報告されている通りであった¹⁹⁾。一方 PAI-1 値に関してはわれわれの結果では女性に比して男性の方が有意に高かった。これまで PAI-1 値の性差について調べられた報告はなく興味深い結果と考える。

しかし今回の結果ではアポ E 表現型と血中 α_2 M、PAI-1 濃度とは相関はみられなかった。LRP は巨大分子でありアポ E、 α_2 M、PAI-1 は LRP の異なる領域に結合することが示されており²⁰⁾²¹⁾、血中 α_2 M、PAI-1 濃度は LRP 上でのアポ E の動態を直接反映する示標にはならないと考える。

α_2 M は多くの protease の inhibitor であり、炎症に際して白血球から放出された protease を不活化し、 α_2 M-protease 複合体を作り循環系から迅速に除去する機能を持つ。一方 PAI-1 は u-PA と t-PA の強力な内因性阻害因子であり、PAI-1 の上昇は血栓形成と動脈硬化の進展に関与する²²⁾。また、PAI-1 はプラスミンを介する組織改築や炎症を抑制する過程にも関係している²³⁾。AD では炎症反応、凝固・線溶系の関与も指摘されている²⁴⁾²⁵⁾。今後は AD での血中 α_2 M、PAI-1 濃度の測定および脳での検討が必要と考える。

謝辞：PAI-1 の測定にあたりモノクローナル抗体の供与および技術的ご指導を頂いた自治医大止血血栓坂田洋一、三室 淳、川田洋一、松田道生先生、統計処理に御助言を頂いた富山医科薬科大学統計情報科学折笠秀樹先生に深謝致します。本研究は長寿社会づくりソフト事業費の助成に基づき行われた。

文 献

- Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS: Apolipoprotein E: High-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1777—1781.
- Ueki A, Kawano M, Namba Y, Kawakami N, Ikeda K: A high frequency of apolipoprotein E4 isoprotein in Japanese patients with late-onset nonfamilial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1993; 163: 166—168.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease patients in late onset families. *Science* 1993; 261: 921—923.
- Ikeda K, Aizawa T, Haga S, Otsuka N, Mizuguchi M, Namba Y, Machinami R, Kim SU, Yamamoto T: Very low density lipoprotein receptor and Alzheimer's disease. In: Roses AD, Weisgraber KH, Christen Y (eds), *Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1996, p74—96.
- Rebeck GW, Reiter JS, Strickland DK, Hyman BT: Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: Allelic variation and receptor interactions. *Neuron* 1993; 11: 575—580.
- Tooyama I, Kawamata T, Akiyama H, Moestrup SK, Gliemann J, McGeer PL: Immunohistochemical study of α_2 -macroglobulin receptor in Alzheimer and control post-mortem human brain. *Mol Chem Neuropathol* 1993; 18: 153—160.
- Strickland DK, Achcom JS, Williams S, Burgess WH, Migliorini M, Argraves WS: Sequence identity between the α_2 macroglobulin receptor and low density lipoprotein receptor-related protein suggests that molecule is a multifunction receptor. *J Biol Chem* 1990; 265: 17401—17404.
- Nykjaer A, Petersen CM, Moller B, Jensen PH, Moestrup SK, Holtet TL: Purified alpha 2-macroglobulin receptor/LDL receptor-related protein binds urokinase. Plasminogen activator inhibitor type-1 complex. Evidence that the alpha 2-macroglobulin receptor mediates cellular degradation of urokinase receptor-bound complexes. *J Biol Chem* 1992; 267: 14543—14546.
- Orth K, Madison EL, Gething MJ, Sambrook JF, Hert J: Complexes of tissue-type plasminogen activator and its serpin inhibitor plasminogen-activator inhibitor type 1 are internalized by means of the low density lipoprotein receptor-related protein/ α_2 macroglobulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 7422—7426.
- Utermann G: Apolipoprotein E polymorphism in health and disease. *Am Heart J* 1987; 113:

- 433—440.
- 11) Davignon J, Gregg RE, Sing CF: Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1988; 8: 1—21.
 - 12) 植木 彰: アポリポ蛋白 E とアルツハイマー病—臨床と疫学—. *Demetia* 1996; 10: 146—158.
 - 13) Rebeck GW, Perls TT, West HL, Sodhi P, Lipsitz LA, Hyman BT: Reduced apolipoprotein ϵ 4 allele frequency in the oldest old Alzheimer's patients and cognitively normal individuals. *Neurology* 1994; 44: 1513—1516.
 - 14) Sobel E, Louhija J, Sulkava R, Davanipour Z, Kontula K, Miettinen H: Lack of association of apolipoprotein E allele ϵ 4 with late-onset Alzheimer's disease among Finnish centenarians. *Neurology* 1995; 45: 903—907.
 - 15) Asada T, Yamagata Z, Kinoshita T, Kinoshita A, Kariya T, Asaka A: Prevalence of dementia and distribution of apo E allele in Japanese centenarians: An almost-complete survey in Yamanashi prefecture, Japan. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 151—155.
 - 16) Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogans S, Bertrand P, Gauthier S: Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; 342: 697—699.
 - 17) Endoh M, Ueki A, Tajahashi K, Yamanaka H, Izumi S, Tabira T: Significantly increased frequency of the apolipoprotein E ϵ 4 allele in elderly non-demented leprosy patients. *Neurosci Lett* 1996; 207: 208.
 - 18) Kawano M, Kawakami M, Otsuka M, Yashima H, Yaginuma Y, Ueki A: Marked decrease of plasma apolipoprotein AI and AII in Japanese patients with late-onset non-familial Alzheimer's disease. *Clinica Chimica Acta* 1995; 239: 209—211.
 - 19) 野口英郷, 河合 忠: α_2 -マクログロブリン (α_2 M). *日本臨床* 1989; 47(増刊号): 161—167.
 - 20) Willnow TE, Orth K, Kerz J: Molecular dissection of ligand binding sites on the low density lipoprotein receptor-related protein. *J Biol Chem* 1994; 269: 15827—15832.
 - 21) Jäckle S, Huber C, Moestrup S, Gliemann J, Beisiegel U: In vivo removal of β -VLDL, chylomicron remnants, and α_2 -macroglobulin in the rat. *J Lipid Res* 1993; 34: 309—315.
 - 22) Juhan-Vague I, Alessi MC: Plasminogen activator inhibitor 1 and atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1993; 70: 138—143.
 - 23) Loskutoff DJ, Sawdey M, Mimuro J: Type 1 plasminogen activator inhibitor. In: Collier BS (ed), *Progress in Hemostasis and Thrombosis*, WB Saunders, Philadelphia, 1989, p87—115.
 - 24) Rpgers J, Lubner-Narod J, Styren SD, Civin WH: Expression of immune system associated antigen by cells of the human central nervous system. Relation to the pathology of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1988; 9: 330—349.
 - 25) 秋山治彦: アルツハイマー病患者脳における血液凝固と線溶系システム. *Dementia* 1995; 9: 121—131.

Abstract

Apolipoprotein E ϵ 4 Allel Frequencies, Plasma α_2 -Macroglobulin and Plasminogen Activator Inhibitor 1 Levels in Residents of a Rural Area in Gunma Prefecture

Shin-ichi Muramatsu, Mieko Otsuka* and Akira Ueki*

The apolipoprotein E4 (apoE4) ϵ 4 allele is a major risk factor for Alzheimer's disease. However, ϵ 4 is neither a necessary nor a sufficient condition for the development of this disease, and many cognitively healthy elderly people carry the ϵ 4 allele. To look for age-dependent changes in ϵ 4 allele frequencies in the general population, we measured the frequencies in 141 normal healthy residents of a mountainous rural area in north-west Gunma prefecture. Levels of cholesterol in plasma were measured and their relation to apoE genotypes was studied. We also measured the levels of α_2 -macroglobulin (α_2 M) and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in blood, and studied their relation to apoE genotypes. Because low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP) binds apoE, α_2 M, and PAI-1, it is of interest to see whether the α_2 M and PAI-1 concentrations in blood differ between ϵ 4 carriers and non-carriers. ApoE allele

frequencies were 0.05, 0.84, and 0.11 for ϵ 2, ϵ 3, and ϵ 4, respectively. In both men and women, the frequency of ϵ 4 was lowest among those in the seventh decade of life. The frequency of ϵ 4 among octogenarians was high (0.17). Serum levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol did not differ significantly between ϵ 4 carriers and non-carriers. The α_2 M level in serum was higher in women than in men and was higher in older subjects than in younger subjects. Plasma PAI-1 levels were significantly higher in men than in women (Student's *t*-test; $p=0.0197$). Neither α_2 M levels nor PAI-1 levels differed between ϵ 4 carriers and non-carriers, which suggests that the levels of these two proteins in blood do not reflect the status of LRP in individuals with various apoE genotypes. Studies that include data on life style and diet are necessary before we can conclude that rural life contributes to longevity in ϵ 4 carriers.

Key words: *Alzheimer's disease, apolipoprotein E, α_2 -macroglobulin (α_2 M), Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)*

(Jpn J Geriatr 1997; 34: 196–201)

Department of Neurology, Jichi Medical School

* Department of Neurology, Jichi Medical School, Omiya Medical Center