2. 脳アミロイドアンギオパチーの発症要因に関する研究

山田 正仁

〈要 約〉 脳アミロイドアンギオパチー (CAA) の発症要因を解明することを目的に、アルツハイマー病 (AD) やアミロイド β 蛋白沈着との関連が報告されているアポリポ蛋白 E (APOE), プレセニリン-1 (PS-1), α 1-アンチキモトリプシン (ACT), プチリルコリンエステラーゼ (BChE), α 2-マクログロブリン遺伝子 (A2M) 多型と CAA との関連を分子遺伝学的に検討した。AD の危険因子である APOE ϵ 4 アリルが CAA のリスクでもあることが米国で報告されているが、日本人高齢者においては ϵ 4 と CAA との直接的な関連は明らかではなかった。一方、PS-1 遺伝子多型と CAA の間には有意な関連があり、PS-1 2/2 多型が CAA が低リスクであることと関連していた。また、ACT 遺伝子多型が、AD における CAA の程度と有意に関連していた。BChE および A2M 遺伝子多型は CAA と関連しなかった。本研究により、CAA が PS-1 および ACT 遺伝子多型と関連することが示唆された。

Key words: 脳アミロイドアンギオパチー, アルツハイマー病, アポリポ蛋白 E, プレセニリン-1, α 1-アンチキモトリプシン

(日老医誌 2001; 38: 487—488)

はじめに

脳アミロイドアンギオパチー (CAA) は主に高齢者やアルツハイマー病 (AD) (広義) でみられる脳血管へのアミロイド沈着症であり、脳出血ほかの脳血管障害の原因として重要である^{1)~3)}。

高齢者や AD でみられる CAA は孤発性でアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) の沈着からなる (孤発性 $A\beta$ 型 CAA)。近年、AD の危険因子であるアポリポ蛋白 E 遺伝子 (APOE) の遺伝子型が CAA やそれによる脳出血のリスクと関連していることが欧米で報告されており^{4)~7)}、我々も日本人高齢者において APOE やその他の遺伝的危険因子について検討を重ねてきた^{8)~13)}。

本研究では CAA の発症要因を解明することを目的に、AD や $A\beta$ 沈着との関連が報告されている APOE, プレセニリン-1 遺伝子 (PS-1), α 1-アンチキモトリプシン遺伝子 (ACT), プチリルコリンエステラーゼ遺伝子 (BChE), α 2-マクログロブリン遺伝子 (A2M) 遺伝子多型と CAA との関連を分子遺伝学的に検討した結果を報告する^{8)~13)}。

方 法

浴風会病院における178例の日本人高齢者剖検例 (年齢62~104歳; 平均85.8 $\pm$ 7.9歳) を対象とした。この中には神経病理学的に確定診断された68例の AD 患者を含む。AD 群と非 AD 群の間には年齢の有意な差はなかった。

CAA に関する神経病理学的検索と CAA の程度の評価についての詳細は既に記載した通りである^{10)~11)}。CAA は $A\beta$ 陽性であり、高度な CAA を有する4例は脳葉型出血を呈していた。CAA は後頭葉で最も高度であり、

後頭葉における CAA のある血管のパーセンテージ (CAA カウント) を定量した。

APOE の多型^{8)~9)}, PS-1 イントロン8の多型¹⁰⁾, ACT シグナルペプチドの多型¹¹⁾, BChE の K variant 多型¹²⁾, A2M のエクソン18 splice acceptor の欠失多型¹³⁾について、既に記載した通り、多型部位を含む PCR 産物の制限酵素による RFLP あるいは amplification-created restriction site method により解析した。

CAA カウントと各遺伝子の多型との関連を統計学に解析した。AD および非 AD 群を含む全例における解析および AD 群と非 AD 群とにわけた解析とを行った。CAA カウントは正規分布しないため、Mann-Whitney U 検定あるいは Kruskal-Wallis 検定を用いて比較した。また、必要に応じ gene dose effect をみるため Spearman 順位相関検定を行った。脳出血を合併するのは CAA が中等度以上 ($\geq 40\%$) の例であるので、CAA の程度が中等度以上あるいは軽度以下の2群にわけた解析 (χ^2 検定) も行った。

結果および考察

1. APOE 遺伝子型との関連^{8)~9)~13)}

AD 群における APOE ϵ 4 の頻度 (21.3%) は非 AD 群 (8.2%) よりも有意に高率であり ($p=0.0004$)、他の報告と同様に APOE ϵ 4 は AD の危険因子であった。

APOE 遺伝子型と CAA との関連では、全例の検討では ϵ 4 を有する群 (23.5 $\pm$ 4.7) は、 ϵ 4 を有さない群 (16.9 $\pm$ 2.5) に比べ CAA カウントが有意に高かったが ($p=0.0154$)、AD 群、非 AD 群それぞれの検討では、 ϵ 4 の有無で CAA の程度に有意な差を認めなかった。全例群における CAA と ϵ 4 との関連は、 ϵ 4 と AD との間に関連があること (上記)、CAA の程度が AD 群 (CAA29.4 $\pm$ 3.9) では非 AD 群 (CAA11.8 $\pm$ 2.5) と比べて有意に高度であること ($p<0.0001$) によって説明される可能性があり、 ϵ 4 が AD とは独立した CAA の危険因子であるとす

る結論は得られなかった。また、今回の検討では症例数が少なかったため、CAAに伴う脳出血のリスクについては検討できなかった。

白人集団においては、APOE ε4アリルがADとは独立したCAAの危険因子であること、ε2がCAAに伴う脳出血のリスクであること、ε2ないしε4を有していることが脳葉型出血の再発のリスクであることが報告されている^{4)~7)}。こうした関連には民族差がある可能性があり、さらに症例数を増やして検討する必要がある。

2. PS-1遺伝子型との関連¹⁰⁾

AD群と非AD群とでPS-1遺伝子型やアリル頻度に有意差はなく、PS-1遺伝子型がADと関連するとする報告とは結果が異なっていた。APOE ε4の有無で対象を分割しても同様の結果であった。

PS-1 1/1あるいは1/2遺伝子型と比較し、2/2遺伝子型を有する患者はCAAカウントが低い傾向があった(p=0.074)。中等度以上のCAAを有する群では、CAAが軽度以下の群と比較して、2/2遺伝子型の頻度が有意に低かった(p=0.013)。

PS-1蛋白の脳血管における発現が報告されており、PS-1変異に伴う家族性ADではCAAが高度にみられることが報告されている。PS-1 2/2多型がCAAが低リスクであることと関連している可能性があり、そのメカニズムについて更に検討を要する。

3. ACT遺伝子型との関連¹¹⁾

AD群と非AD群でACT遺伝子型やアリル頻度に有意差はなく、ACT遺伝子型がADのリスクであるとする報告とは異なっていた。APOE ε4の有無で対象を分割しても同様の結果であった。

ACT遺伝子型とCAAとの関連では、AD群でACT Aアリル頻度とCAAの程度に有意な相関があり、Aアリル数が多いほどCAAの程度が高度であった(p=0.044)。

ADではCAAを高率に合併することが知られているが、ACT多型がCAAの合併やその程度に関連している可能性がある。

4. BChE-K遺伝子型との関連¹²⁾

AD群と非AD群でBChE-K遺伝子型やアリル頻度に有意差はなく、BChE-KがADと関連するとの報告とは結果が異なっていた。APOE ε4の有無で対象を分割しても同様の結果であった。

AD群、非AD群、あるいは全例の検討で、BChE-KとCAAの程度に有意な関連を認めなかった。

5. A2M遺伝子型との関連¹³⁾

AD群と非AD群でA2M多型頻度に有意差はなく、A2M多型がADの危険因子であるとする報告とは異なった結果であった。APOE ε4の有無で対象を分割しても同様の結果であった。

AD群、非AD群、あるいは全例の検討で、A2M多型とCAAの程度に有意な関連を認めなかった。

日本人高齢者におけるA2M-2アリル頻度(0.07)はヨーロッパ(0.18)と較べて低く、A2M多型とADあるいはCAAとの関連には民族差がある可能性も考えられた。

謝辞：本研究成果は東京医科歯科大学・水澤英洋教授および袖山信幸博士、東京都精神医学総合研究所・松下正明所長、

浴風会病院・大友英一院長、末松直美部長、伊藤嘉憲部長との共同研究による。御支援をいただいたノバルティス老化および老年医学研究基金に深謝する。

文 献

- 1) Vinters HV: Cerebral amyloid angiopathy: a critical review. *Stroke* 1987; 18: 311—324.
- 2) Yamada M, Tsukagoshi H, Otomo E, Hayakawa M: Cerebral amyloid angiopathy in the aged. *J Neurol* 1987; 234: 371—376.
- 3) Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, Otomo E, Miyatake T: Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. *J Neurol Sci* 1993; 116: 135—141.
- 4) Greenberg SG, Rebeck GW, Vonsattel JPG, Gomez-Isla T, Hyman BT: Apolipoprotein E ε4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1995; 38: 254—259.
- 5) Premkumar DRD, Cohen DL, Hedera P, Friedland RP, Kalaria RN: Apolipoprotein E ε4 alleles in cerebral amyloid angiopathy and cerebrovascular pathology associated with Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1996; 148: 2083—2095.
- 6) Nicoll JAR, Burnett C, Love S, Graham DI, Dewar D, Ironside JW, et al.: High frequency of apolipoprotein E ε2 in hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1997; 41: 716—721.
- 7) O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al.: Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 240—245.
- 8) Itoh Y, Yamada M, Suematsu N, Matsushita M, Otomo E: Influence of apolipoprotein E genotype on cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Stroke* 1996; 27: 216—218.
- 9) Yamada M, Itoh Y, Suematsu N, Matsushita M, Otomo E: Lack of an association between apolipoprotein E ε4 and cerebral amyloid angiopathy in elderly Japanese. *Ann Neurol* 1996; 39: 683.
- 10) Yamada M, Sodeyama N, Itoh Y, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, et al.: Association of presenilin-1 polymorphism with cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Stroke* 1997; 28: 2219—2221.
- 11) Yamada M, Sodeyama N, Itoh Y, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, et al.: Association of α1-antichymotrypsin polymorphism with cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 1998; 44: 129—131.
- 12) Yamada M, Sodeyama N, Itoh Y, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, et al.: Butyrylcholinesterase K variant and cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1999; 30: 2277—2279.
- 13) Yamada M, Sodeyama N, Itoh Y, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, et al.: A deletion polymorphism of α₂-macroglobulin gene and cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1999; 30: 2277—2279.