

# 成人ダウン症候群における アルツハイマー型痴呆の発症頻度, 脳の画像所見ならびに危険因子に関する研究

関 島 良 樹

信州大学医学部第3内科学教室

(主任: 柳澤 信夫教授)

## Dementia of Alzheimer-type in Adult Patients with Down's Syndrome: Its Frequency, Neuroradiological Findings, and Biochemical Study of Risk Factors

Yoshiki SEKIJIMA

Department of Medicine (Neurology), Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Nobuo YANAGISAWA)

We examined the frequency, neuroradiological features, and risk factors of Alzheimer-type dementia (DAT) in 123 Japanese adult patients with Down's syndrome. Among these patients 16 were diagnosed as having DAT. The prevalence of DAT was 0% in the 18- to 39-year-old group, 16% in those aged 40 to 49 years old, and 38% in those over 50 years old. On CT examination, the earliest finding of DAT was atrophy of the temporal lobe. Patients at an advanced stage revealed extensive atrophy of the cerebral hemispheres, frequently associated with calcification of the basal ganglia.  $^{123}\text{I}$ -IMP-SPECT studies showed abnormally decreased isotope uptake in the posterior parietal regions in Down's syndrome patients with DAT, and a similar finding was also seen in Down's syndrome patients who showed severe mental retardation. The frequency of the apolipoprotein E (ApoE) E4 in Down's syndrome patients with DAT was 18.8%, which was higher than that of non-demented Down's syndrome patients (4.5%) and Japanese non-demented controls (6.7%). In particular, the frequency of the ApoE E4 in patients who developed DAT before 50 years of age was significantly high (28.6%). It is very likely that the ApoE E4 is a risk factor for DAT even in Down's syndrome patients with a genetic predisposition to Alzheimer's disease. *Shinshu Med J* 45: 193-206, 1997

(Received for publication February 3, 1997)

**Key words:** Down's syndrome, Alzheimer's disease, CT scan,  $^{123}\text{I}$ -isopropyl iodoamphetamine-single photon emission CT, apolipoprotein E

ダウン症候群, アルツハイマー病, 頭部CT, 脳SPECT, アポリポ蛋白E

### I はじめに

ダウン症候群は精神, 知能の障害と心, 骨格系の奇

別刷請求先: 関島 良樹

〒390 松本市旭3-1-1 信州大学医学部第3内科

形を主徴とする代表的な染色体異常症で, その原因は21番染色体のトリソミーである。本症候群の患者では40歳を過ぎると脳にアルツハイマー病と同様の病理組織学的変化が高率に出現することが以前から知られている<sup>1)-4)</sup>。この脳病変は, 大脳皮質への老人斑および

脳血管性アミロイドーシスの形でのアミロイド沈着と神経細胞内へのアルツハイマー型神経原線維変化の出現で特徴付けられる。またダウン症候群ではこうした脳病変が正常人に比して約20～30年早く出現するが、その機序は次のように考えられている。すなわちアルツハイマー病の病理発生機序で最も重要な病変は脳へのアミロイド沈着であり<sup>6)</sup>、このアミロイド構成蛋白は $\beta$ 蛋白 (amyloid  $\beta$  protein, 以下 $A\beta$ と略す) である<sup>6)</sup>。 $A\beta$ のアミノ酸残基数は40-43個<sup>7)9)</sup>であるが、その前駆蛋白である $\beta$ -amyloid protein precursor (以下 $\beta$ -APPと略す) はアミノ酸残基数が695-770個<sup>10)</sup>におよび、この $\beta$ -APPの発現を規定する遺伝子は21番染色体の長腕 (21q21)<sup>11)</sup>に位置している。従って21番染色体がトリソミーであるダウン症候群患者では $\beta$ -APPが体内で正常人の約1.5倍産生され、この結果、比較的若年から脳へ $A\beta$ から成るアミロイド沈着が起り、アルツハイマー病様変化を生じると考えられている<sup>12)</sup>。

近年、医療技術の進歩に伴いダウン症候群患者の平均寿命が飛躍的に延長し、本症候群におけるアルツハイマー型痴呆 (dementia of Alzheimer-type, 以下DATと略す) の出現の重要性が以前にも増して認識されている。しかし、その臨床像および発症頻度については、従来LaiとWilliams<sup>13)</sup>の報告を除けば多数例での検討はほとんどなされていない。また、ダウン症候群患者の大部分は、21番染色体のトリソミーという共通の染色体異常を有しているにもかかわらず、臨床的にDATの発症年齢や程度にはかなり個人差があり<sup>13)14)</sup>、その臨床像の差異が生じる機序の詳細は不明である。本研究ではこれらの課題を明らかにする目的で、遺伝的に比較的均一と考えられる日本人のダウン症候群多数例の臨床像を観察し、各年代別に見たDATの発症頻度ならびに、DATの程度と脳の画像所見との関連を検討した。さらに近年アルツハイマー病の発症促進因子として注目されているアポリポ蛋白E (apolipoprotein E, 以下ApoEと略す) の表現型とダウン症候群患者におけるDAT発症との関連を検討した。

## II 対象および方法

### A 対象患者

長野県内の養護施設入所中の18歳～61歳 (平均年齢 $40.1 \pm 10.0$ 歳) のダウン症候群患者123名を対象とした。本研究の実施にあたり、その主旨を各施設長宛に

文書で連絡し同意を得た。また、連絡可能な全ての保護者にも事前に連絡し同意を得た。対象患者自身が診察および採血に対して拒否の意志を言語あるいは動作で示した場合検索対象から除外した。

### B ダウン症候群の診断

全例すでに他の医療機関でダウン症候群の診断を受けている患者を対象とした。これらの患者の診断は精神発達遅滞、低身長、短頸、扁平後頭、白内障、内眼角贅皺、眼瞼斜上、広い内眼間隔距離、扁平な鼻根と鼻背、耳介の変形、短頸、手掌の横断皺壁 (simian line)、心奇形などダウン症候群に特徴的な臨床的所見の存在によりなされていた。一方、これらの特徴的所見に乏しくダウン症候群の診断に疑問が残る数名の患者を含む54名に対してはG-band法による染色体診断<sup>15)</sup>を行い、21番染色体のトリソミーの存在を確認した。

### C DATの診断およびDATの病期の判定

DATの診断は養護施設の介護スタッフによる長期間の日常生活の観察の中で、一旦獲得した知的能力、言語能力、運動能力および社会的適応能力の低下を認めるものをDATの疑いありとし、これらの患者に対して神経学的診察および頭部computed tomography (CT)などの神経放射線学的検討を行い、総合的に診断した。DATの臨床病期はLaiとWilliams<sup>13)</sup>の基準を用いて分類した。すなわち、i) 言葉数の減少、適応力の低下、周囲への無関心、注意力・記憶力の低下が見られるものを初期。ii) 着衣、トイレ、食事などの日常生活動作の障害、歩行障害、系統的作業の困難、頻回の痙攣発作などが認められるものを進行期。iii) ベット上臥床状態、尿便失禁、病的反射の出現などがあるものを終末期とした。

### D 放射線学的検討

123名中痴呆発症者を含む28名に対し、orbito-meatal lineに平行に10mm幅の厚さで頭部CTを撮影し、脳萎縮を定量的に評価した。脳の各部位における萎縮の指標は、Pearlsonら<sup>16)</sup>の方法に従い図1のごとく計測した。すなわち、海馬を含めた側頭葉内側部の萎縮の指標として鞍上槽の面積をMonro孔レベルでの脳の面積で割った値であるsuprasellar cistern ratio (SSCR)、側頭葉皮質の萎縮の指標として両側のシルビウス裂の幅の和を同じレベルの脳の幅で割った値であるsylvian fissure ratio (SFR)、前頭葉皮質の萎縮の指標として側脳室前角の外側縁間の幅を同じレベルの脳の幅で割った値であるbifrontal ratio (BFR)、

頭頂葉皮質の萎縮の指標として側脳室体部の最小幅を同じレベルの脳の幅で割った値である lateral ventricle-to-brain ratio (VBR) を用いた。また、9 名に  $^{123}\text{I}$ -isopropyl iodoamphetamine (IMP) を用いた single photon emission CT (SPECT) を施行し、痴呆の重症度と脳血流の分布様式との関連を検討した。

#### E ApoE 表現型の判定

123 名中 118 名のダウン症候群患者で ApoE の表現型を検討した。血清の採取が可能であった 117 名では等電点電気泳動法を用いて ApoE 表現型を決定した。1 名は剖検脳から抽出した genomic DNA を用いて polymerase chain reaction (PCR) 法で ApoE 遺伝子の標的部分を増幅し、制限酵素処理を行い restriction fragment length polymorphism (RFLP) 法により ApoE の遺伝子型を決定した。

##### 1 等電点電気泳動法<sup>17)</sup>

患者血清 5  $\mu\text{l}$  に neuraminidase 0.1 単位を加え 37°C で 30 分間反応させシアル酸結合を切断した。続いて 75 mM の dithiothreitol を加え、室温で 15 分間反応させシステインに S=S 結合した ApoE-A2 複合体を分解した。以上の様に前処理した血清 3  $\mu\text{l}$  を polyacrylamide gel 上に塗布し、500 V で 40 分間等電点電気泳動を行った。等電点泳動ゲルは urea (8M) 15.8 ml, 30% acrylamide (0.9% Bis) 5.3 ml, ampholine pH 5.0-8.0 1.3 ml, pH 3.5-10 0.33 ml に精製水を加え全量 33 ml にした溶液を 10 分以上脱気した後、過硫酸アンモニウム (100 mg/ml) 132  $\mu\text{l}$  を加え 0.75 mm の厚さに密着させた 2 枚のガラス板の間に注入し、4 時間以上放置し作成した。泳動後のゲルは methanol を含む Tris glycine 溶液に数秒間浸した後、同じ溶液で緩衝化したニトロセルロース膜を重ねし、濾紙を 5 枚

重ねた上から 1 kg の重石をのせて室温で約 10 分間転写した。転写したニトロセルロース膜を 2% スキムミルク溶液で室温で 30 分間ブロッキングした。一次抗体はヤギ由来の抗 ApoE 血清 (第一薬品) を 500 倍希釈し、二次抗体は horseradish peroxidase (HRP) 結合の抗ヤギ IgG 抗体を 500 倍希釈して、各々 15 分間反応後リン酸緩衝液 (PBS) で洗浄した。発色液は 4-chloro-1-naphthol 50 mg, methanol 10 ml, PBS 50 ml,  $\text{H}_2\text{O}_2$  30  $\mu\text{l}$  を混和して、ニトロセルロース膜を発色させた。患者血清中の ApoE の各表現型は一アミノ酸の置換に伴う側鎖の電荷の違いにより等電点電気泳動を行うことで E2, E3, E4 の主要な型に分離され、各表現型の判定を行った。

##### 2 PCR 法および制限酵素処理による解析<sup>18)</sup>

凍結保存してあった患者剖検脳から抽出した genomic DNA を PCR 法で増幅した。使用した primer は F4 (5'-TAAGCTTGGCACGGCTGTCCAAGGA-3') と F6 (5'-ACAGAATTCCGCCCCGGCTGGTACAC-3') である。PCR の条件は変性 94°C 1 分、アニーリング反応 65°C 2 分、伸長反応 72°C 1 分の周期で 30 回増幅した。PCR 産物は精製後制限酵素 *Hha* I で処理し、3% NuSieve 3:1 agarose gel (FMC 社) で電気泳動した。これを ethidium bromide 溶液で染色し紫外線下で写真撮影した。ApoE の対立遺伝子は各 PCR 産物が  $\epsilon 2$  は 91, 83 bp の 2 成分に、 $\epsilon 3$  は 91, 48, 35 bp の 3 成分に、 $\epsilon 4$  は 72, 48, 35, 19 bp の 4 成分に分離されることにより判定した。

##### 3 統計学的処理

各群間の DAT の発症年齢、および頭部 CT における各指標の統計学的有意差の検定には Mann-Whitney の U 検定を用いた。また、ダウン症候群患者全体、

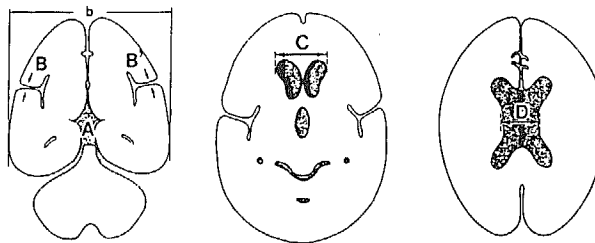


図 1 頭部 CT における脳萎縮の指標

SSCR (suprasellar cistern ratio); 鞍上嚢の面積(A)/Monro 孔レベルでの脳の面積

SFR (sylvian fissure ratio); B+B'/同じレベルでの脳の幅(b)

BFR (bifrontal ratio); C/同じレベルでの脳の幅

VBR (lateral ventricle-to-brain ratio); D/同じレベルでの脳の幅

DAT を有するダウン症候群患者群, DAT を有さないダウン症候群患者群および正常対照者群における各 ApoE アリソフォームの出現頻度の検定には  $\chi^2$  検定を用いた。なお, 日本人正常対照者群における各 ApoE アリソフォームの頻度は Utermann の報告した値<sup>19)</sup>を使用した。

### III 結 果

#### A ダウン症候群における DAT 有病率とその臨床像

123名中16名(男性7名, 女性9名)にDATを認めた。DATを有するダウン症候群患者の平均年齢は49.1 $\pm$ 5.4歳でありDATの発症年齢は39歳~52歳(平均年齢46.9 $\pm$ 4.5歳)であった。各年代別のDATの有病率は40歳未満では0%, 40歳代で16%, 50歳以上では38%であった(表1)。DATの臨床病期は初期が8名, 進行期が5名, 終末期が3名であった。DATの初期と診断した患者の症状としては, 自分の部屋の中で物を置いた場所を忘れてしまう, 施設から外出した際に帰りの方向が判らず道に迷うなどの記憶力低下, 口数の減少, 性格が頑固になり易興奮性が加わったなどであった。また日に何回もトイレに閉じこもる, 夜間徘徊などの症状も見られた。進行期の患者では日常生活動作の障害が高度であった。具体的には入浴後自分の衣服を着る順序が判らない, 食事時間が1時間以上かかる, 食事の内容がよく判らず御飯だけ食べて他の物に手を出さないなどであった。こうした患者はほとんどの日常生活に際して施設の職員の介助を必要としていた。また多くの患者で四肢のミオクローヌ様の不規則かつ小刻みな異常運動が見られた。さらに2名の患者では歩行時に体が一侧に傾き易転倒性を認め

た。神経学的診察では四肢の筋固縮, 動作緩徐ならびに姿勢保持障害が見られ, パーキンソン徴候の存在と考えられた。このため, L-dopa 製剤を中心とする抗パーキンソン病薬の投与を開始し, 2年以上経過を追ったが, 両者ともこれらの症状は進行性で, 薬物療法は無効であった。終末期の3名はいずれも臥床状態で経管栄養を施行しており, 1名では気管切開がなされていた。観察期間中に終末期の2名が痴呆の進行に伴う肺炎で死亡したが, DAT発症から死亡までの期間は6年および12年であった。一方, 50歳代で痴呆を認めない者が13名, 60歳代で痴呆を認めない者が2名存在した。これらのダウン症候群患者は種々の程度の精神発達遅滞は認めるものの, 一旦獲得した能力の喪失はなく, 全員が食事, 排泄, 入浴などの日常生活は自立しており, 掃除や洗濯などの単純な作業も可能であった。

#### B 神経放射線学的所見

頭部CTでは検索した28名の全てに多発性脳梗塞, 脳腫瘍, 正常圧水頭症などのDAT以外の痴呆の原因となる所見は認められなかった。各指標による脳萎縮の定量的評価の結果を図2に示す。痴呆を認めないダウン症候群患者15名の約半数は各指標とも正常対照者群と同様で脳萎縮を認めなかったが, 残りの半数では海馬を含む側頭葉内側部の萎縮の指標であるSSCRおよび側頭葉皮質の萎縮の指標であるSFRの上昇を認めた。DAT初期群ではSSCRおよびSFRはほぼ全例で正常対照者群よりも高値であった。一方, 前頭葉皮質の萎縮の指標であるBFRおよび頭頂葉皮質の萎縮の指標であるVBRはDAT終末期の患者で有意に上昇していたが, 非痴呆群, DAT初期群および進行

表1 ダウン症候群患者におけるDATの有病率

年 齢		<30	30-39	40-49	50-59	60 $\leq$
患 者 数						
DATを有するダウン症候群患者		0/15	0/39	7/43	9/22	0/2
ダウン症候群患者全体		(0%)	(0%)	(16%)	(41%)	(0%)
ApoE E4(+)	DATを有する ダウン症候群患者	0/1	0/10	3/4	2/2	
	ダウン症候群患者					
ApoE E4(-)	DATを有する ダウン症候群患者	0/14	0/29	4/39	7/20	0/2
	ダウン症候群患者					

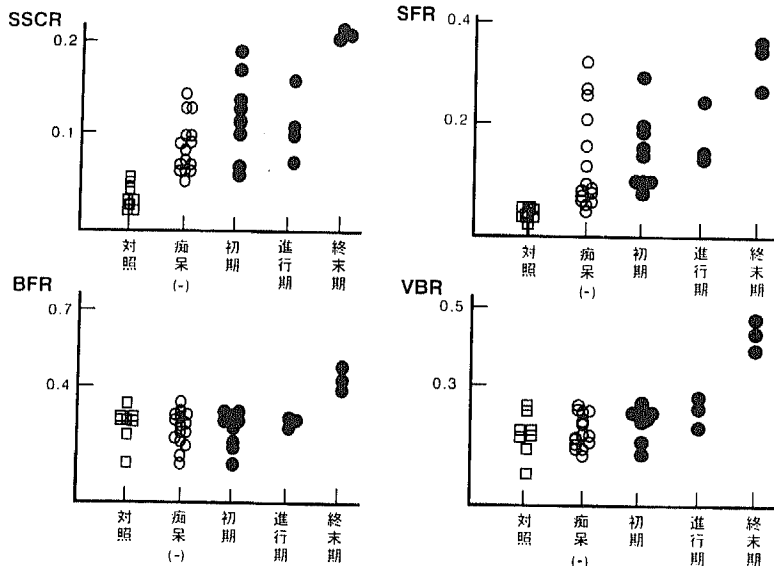


図2 ダウン症候群患者の頭部CTにおける脳萎縮の定量的評価の結果

SSCR; 正常対照者群 $0.031 \pm 0.004$ , 痴呆なし群 $0.089 \pm 0.024^*$ , DAT初期群 $0.114 \pm 0.053^*$ , DAT進行期群 $0.113 \pm 0.045^*$ , DAT終末期群 $0.223 \pm 0.032^*$

SFR; 正常対照者群 $0.036 \pm 0.016$ , 痴呆なし群 $0.140 \pm 0.086^*$ , DAT初期群 $0.153 \pm 0.072^*$ , DAT進行期群 $0.203 \pm 0.057^*$ , DAT終末期群 $0.323 \pm 0.057^*$

BFR; 正常対照者群 $0.263 \pm 0.063$ , 痴呆なし群 $0.236 \pm 0.053$ , DAT初期群 $0.224 \pm 0.050$ , DAT進行期群 $0.267 \pm 0.021$ , DAT終末期群 $0.432 \pm 0.050^*$

VBR; 正常対照者群 $0.169 \pm 0.055$ , 痴呆なし群 $0.187 \pm 0.041$ , DAT初期群 $0.204 \pm 0.044$ , DAT進行期群 $0.243 \pm 0.031$ , DAT終末期群 $0.430 \pm 0.030^*$

\* 正常対照者群との間に有意差あり( $p < 0.05$ )。

なお正常対照者群のデータは文献23から引用した。

表2 ダウン症候群の臨床像およびCT所見と脳SPECT所見との対比

患者	精神発達遅滞	DAT病期	CT所見	SPECT所見
1. T.K. 47/F	中等度	痴呆なし	脳萎縮なし	左半卵円中心の限局性の血流低下
2. U.H. 41/F	重度	痴呆なし	脳萎縮なし	大脳の広範な血流低下
3. T.A. 47/M	重度	痴呆なし	脳萎縮なし	両側頭頂葉後頭葉境界領域の血流低下
4. A.T. 52/M	軽度	初期	軽度の側頭葉内側の萎縮	血流低下なし
5. A.Y. 41/M	中等度	初期	軽度の側頭葉内側の萎縮	左側頭葉, 両側頭頂葉後頭葉境界領域の血流低下
6. T.E. 53/F	軽度	初期	軽度の側頭葉内側の萎縮	左側頭葉, 両側頭頂葉後頭葉境界領域の血流低下
7. I.T. 47/M	中等度	進行期	軽度のびまん性脳萎縮	大脳の広範な血流低下
8. Y.S. 52/M	軽度	進行期	中等度のびまん性脳萎縮	大脳の広範な血流低下
9. T.T. 53/M	軽度	進行期	中等度のびまん性脳萎縮	大脳の広範な血流低下

精神発達遅滞の程度は言語能力および日常生活動作(ADL)レベルから判定した。

軽度; 日常会話および掃除や洗濯などの軽作業が可能。

中等度; 発語は単語レベルで食事, 排泄, 入浴などのADLは自立している。

重度; 発語は発声レベルでADLに多くの介助が必要。

DATを有する患者の精神発達遅滞の程度はDAT発症前の状態を評価した。

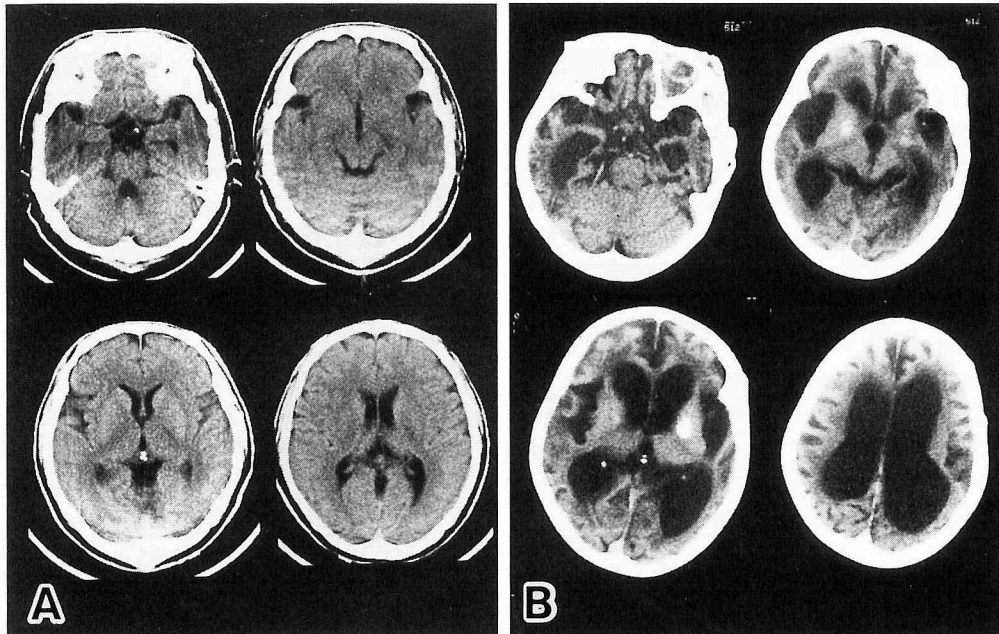


図3 ダウン症候群の頭部CT所見

- A 47歳 男性 DAT初期。軽度の側頭葉内側部および側頭葉皮質の萎縮を認め、鞍上槽およびシルビウス裂は拡大している。
- B 52歳 女性 臥床状態12年のDAT終末期。脳幹を含めた脳全体の萎縮を認め、白質もびまん性に萎縮し低吸収域を呈している。両側淡蒼球に石灰化を認める。

期群では正常対照者群との間に有意な差を認めなかった。図3にDAT初期のダウン症候群患者（図3A）およびDAT終末期で臥床状態のダウン症候群患者（図3B）の典型的な頭部CT像を示す。その他の特徴的な所見としては、淡蒼球の石灰化を28名中12名（43%）の患者に認めた。石灰化を認めた患者12名および認めなかった患者16名の平均年齢は各々48.9±6.5歳および45.4±4.9歳であった。またDATの有無で検討すると、DATを有する患者では13名中8名（61%）、DATを認めない患者では15名中4名（27%）で淡蒼球の石灰化を認めた。特にDAT終末期の

患者では3名全例に高度な淡蒼球の石灰化を認めた。

ダウン症候群の臨床像と頭部CTおよび脳SPECT所見との対比を表2に示す。痴呆を認めない患者1ではCT所見は正常で、SPECTでも左半卵円中心に小斑状の血流の低下域を認めた以外に異常所見はなかった。またDAT初期の患者4ではCT上側頭葉内側部の軽度の萎縮が見られたが、SPECT上は有意な血流の低下を認めなかった。他の患者7名ではSPECT上明らかな異常所見が見られた。すなわち、CTで軽度の側頭葉内側部の萎縮を認めたDAT初期の2名（患者5,6）では頭頂葉後頭葉境界領域を中心に限局性の

図4 ダウン症候群の頭部CTおよび脳SPECT所見

- A 51歳、男性、DAT進行期。
- 上段 頭部CT 大脳皮質全体の中程度の萎縮を認める。
- 下段 脳SPECT 頭頂葉後頭葉境界領域を中心とした大脳皮質および大脳白質に高度の血流低下を認める。
- B 47歳、男性、痴呆症状なし。
- 上段 頭部CT 脳萎縮は認めない。
- 下段 脳SPECT 頭頂葉後頭葉境界領域に限局性の血流低下を認める。

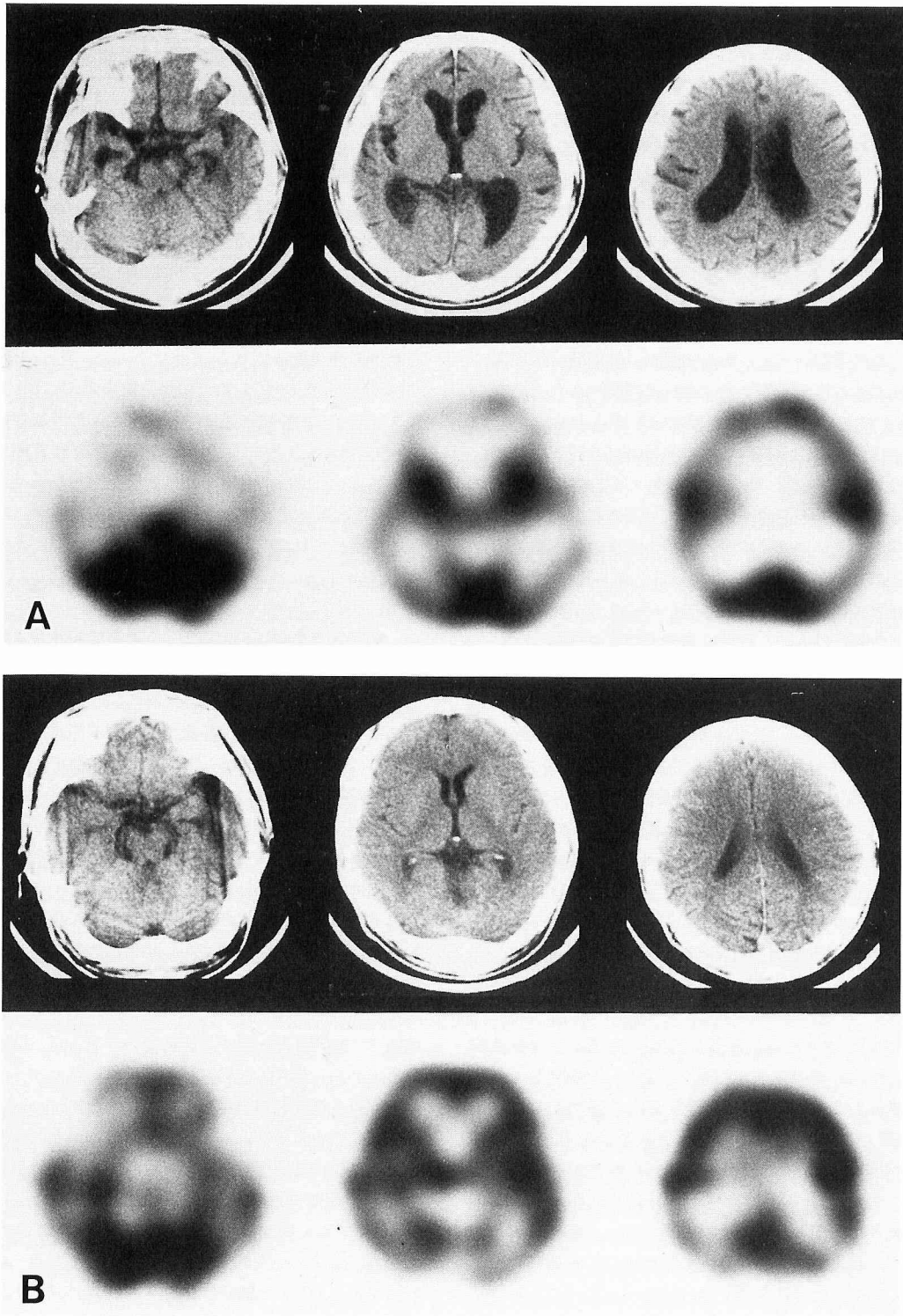


図 4

表3 本邦ダウン症候群患者における各ApoEアイソフォームの出現頻度

	症例数	E2(%)	E3(%)	E4(%)
DATを有するダウン症候群患者	(16)	6.3	74.9	18.8*
50歳未満発症	(7)	0	71.4	28.6**
50歳以降発症	(9)	11.0	77.8	11.0
痴呆を認めないダウン症候群患者	(102)	2.5	91.2	6.4
ダウン症候群患者全体	(118)	3.0	89.0	8.1
日本人正常対照者群†	(319)	8.1	84.9	6.7

\* $\chi^2=6.484$ ,  $df=1$ ,  $p=0.019$  \*\* $\chi^2=6.770$ ,  $df=1$ ,  $p=0.0093$ 

†日本人正常対照者群のデータは文献19から引用した。

血流の低下を認めた。また側頭葉、前頭葉、頭頂葉にびまん性の萎縮を認めたDAT進行期の3名(患者7-9)では頭頂葉後頭葉境界領域を中心とした大脳皮質全体ならびに大脳白質に高度の血流の低下を認めた(図4A)。一方、痴呆症状を欠きCT所見も正常であるにもかかわらずSPECTではDATを有する患者と同様に頭頂葉後頭葉境界領域の血流の低下を認めた患者が2名(患者2,3)存在した(図4B)。これら2名の患者は言語理解は比較的良好であるが発語は意味不明の発声のみで、精神発達遅滞は重度であった。

#### C ApoE表現型とDAT発症頻度との関連

ダウン症候群患者118名のApoE表現型の解析の結果はE2/E2が1名、E2/E3が5名、E3/E3が95名、E3/E4が15名、E4/E4が2名であった。この中でDATを有する16名のダウン症候群患者群におけるE4の出現頻度は18.8%で、102名のDATを有さないダウン症候群患者群(E4出現頻度:6.4%)および日本人正常対照者群(E4出現頻度:6.7%)に比べ有意に上昇していた。特に50歳未満でDATを発症した7名のダウン症候群患者群ではE4の出現頻度は28.6%で、同年齢のDATを有さない75名のダウン症候群患者群におけるE4の出現頻度8.0%に比べ著明に上昇していた(表3)。さらに40歳以上でE4を有するダウン症候群患者では6名中5名(83%)がDATを発症していた(表1)。E4を有する患者群とE4を有さない患者群でDATの発症年齢を比較すると、それぞれ $45.2 \pm 5.3$ 歳および $47.8 \pm 4.1$ 歳で両群間に有意差を認めなかった。またE4のホモ接合体であった2名のダウン症候群患者の臨床像は以下の様であった。1名は46歳の男性で、44歳でDATを発症し徐々に症状が進行していた。診察時には進行期で歩行障害が主体のパーキンソン徴候が見られ、日常生活では易怒性を認め、食事および入浴の全面的な介助が必要であった。もう1名は

33歳の男性で痴呆症状を認めなかった。E2の出現頻度は、DATを有するダウン症候群患者群、DATを有さないダウン症候群患者群、日本人正常対照者群でそれぞれ6.3%、2.5%、8.1%で各群間で有意差を認めなかった。また、61歳で痴呆症状を認めないダウン症候群患者が2名存在したが、いずれも女性で日常生活は自立しており、ApoEの表現型はE3/E3であった。

#### IV 考 察

##### A ダウン症候群におけるDATの発症頻度およびその臨床像

ダウン症候群では病理組織学的に加齢と共に脳にアルツハイマー病様変化が出現することが報告されている<sup>1)-5)</sup>。この中でIkedaら<sup>2)5)</sup>は若年から高齢に至るダウン症候群患者の脳のアルツハイマー病様変化を年代別に検索して次のような経時的病理組織学的変化を報告している。すなわち、最も早い患者では13歳から、一般には20歳代の終わりから30歳代のはじめにかけて大脳皮質にA $\beta$ の沈着である早期老人斑が出現する。この年代に続く30歳代後半から40歳代前半の患者ではこうした早期老人斑が大脳皮質に無数に観察され、一部は変性神経突起を伴っている。さらに、50歳以降の患者では明瞭なアミロイド沈着を伴う老人斑、脳血管アミロイドーシス、神経原線維変化の出現に加えて神経細胞の広範な脱落が見られ、典型的なアルツハイマー病様変化を呈するとしている。またこうしたダウン症候群の脳病理変化から、アルツハイマー病の発生過程で最も重要でありかつ早期に起こる変化は脳へのA $\beta$ アミロイドの沈着であることを明らかにしている。

一方、こうした病理所見の記載に比してダウン症候群におけるDATの臨床像に関する知見は乏しく、多数例でDATの発症頻度が検討されているのはLaiとWilliams<sup>13)</sup>の米国のダウン症候群患者を対象とした報



告のみである。彼らは35-49歳で8%, 50-59歳で55%, 60歳以上で75%のダウン症候群患者がDATを有していたと報告している。本研究における多数例のダウン症候群患者の臨床的検討では、39歳でDATを発症した1名を除いて、ほとんどの患者は40歳以降にDATの発症を認め、最も症状が出現し易い年齢は50歳前後であった。Laiらと同様の年齢区分で有病率を解析すると、35-49歳で11%, 50-59歳で41%, 60歳以上で0%であった。これらはLaiらの報告とほぼ一致しており、本邦と米国のダウン症候群患者間におけるDATの有病率には大きな差がないと考えられた。従来の剖検脳の検索から後方視的に検討した結果<sup>3)20)21)</sup>では、ダウン症候群のDATの頻度は30歳代では38-67%, 40歳代では17-50%, 50歳代では19-100%, 60歳以上では38-60%と30歳代から高率にDATが出現すると報告されている。しかし、Laiらの報告と本研究結果から、臨床的なDATの頻度はこれらの後方視的な報告ほど高率ではないことが明らかとなった。また脳の病理組織学的知見と本研究でのDATの発症年齢を比較すると、脳におけるA $\beta$ の沈着の開始と臨床的なDATの発症には約20年以上の時間的な開きがあることが明らかになった。この事実から脳へのA $\beta$ の沈着が直接的に知的能力の低下を来すのではなく、この病的変化が契機となって最終的に生じた神経細胞の広範な脱落が臨床的なDATの発現に反映されるものと推測された。さらに少数ながら60歳代に至っても痴呆を認めない患者も存在したことより、ダウン症候群のDATの発症年齢は個人差が大きいと考えられた。

#### B ダウン症候群における DAT の画像所見

ダウン症候群における頭部CT所見としては、これまでに側頭葉内側部の萎縮を示す鞍上槽の拡大と患者の知的機能の低下度との相関が報告されている<sup>16)</sup>。また、ダウン症候群患者のDATの程度とCT変化との関連については、先に丸山ら<sup>22)</sup>が今回対象とした患者の一部の結果を報告している。本研究ではさらに多数例で同様の検討を行い、海馬を含む側頭葉内側部および側頭葉皮質の萎縮を表わすSSCRとSFRは非痴呆群の約半数およびDAT初期群に属する全ての患者で上昇傾向を示した。DATの初期像を示すダウン症候群患者のこうしたCT所見は病初期で死亡したアルツハイマー病患者の脳の肉眼的変化と類似していた<sup>23)</sup>。従ってダウン症候群のDATの診断、特に初期例の診断に際してはCT上大脳皮質全般の萎縮よりも鞍上槽およびシルビウス裂の拡大に注目することが重要と考

えられた。

一方、発症から12年経過した終末期の患者では、CT上脳幹部を含めた脳全体の萎縮が非常に強く、大脳白質も高度に萎縮しびまん性の低吸収域を呈していた。こうしたCT所見は通常のアルツハイマー病では一般に認められない所見で、むしろクロイツフェルト・ヤコブ病や亜急性硬化性全脳炎の終末期のCT像に類似していた。この理由としては、ダウン症候群患者では一般人に比べて若年でDATを発症するため発症後比較的長期間に渡って生存が可能であり、この結果、大脳皮質の神経細胞の脱落が非常に高度となり、二次的に白質における軸索の消失を来しているためと考えられた。淡蒼球の石灰化も一般のアルツハイマー病患者では認められない所見であるが、最近神経線維変化と大脳基底核領域の高度な石灰化を伴う痴呆症がKosaka<sup>24)</sup>により一疾患単位として提唱されている。ダウン症候群における淡蒼球の石灰化の機序および意義は現在のところ不明であるが、今回の研究で加齢ならびにDATの病期の進行に伴って同部位の石灰化の頻度が上昇していることから、淡蒼球の石灰化は何らかの脳の老化現象に関連した所見と考えられた。

アルツハイマー病における脳SPECTの知見としては、Johnsonら<sup>25)26)</sup>が病初期から頭頂葉と後頭葉の境界領域で最も強く血流の低下を認め、アルツハイマー病の診断において有用であることを報告している。Rae-Grantら<sup>27)</sup>および丸山ら<sup>22)</sup>はDATを有するダウン症候群患者でSPECTを施行し、アルツハイマー病と同様に側頭葉および頭頂葉後部に優位な血流の低下を認めている。これに加えて中安ら<sup>28)</sup>は痴呆症状を認めない38歳のダウン症候群患者のSPECTで両側頭頂葉の血流の低下を認め、臨床的にDATが発症する以前に脳におけるアルツハイマー病様変化をとらえている可能性があることを報告している。一方、Kaoら<sup>29)</sup>は脳にアルツハイマー病様変化が出現していないと考えられる8歳から30歳の14名のダウン症候群患者で同様のSPECT所見を観察している。本研究でもDATを有するダウン症候群患者においてはRae-Grantら<sup>27)</sup>および丸山ら<sup>22)</sup>と同様のSPECT所見を認めた。さらに臨床的に痴呆を認めないが精神発達遅滞が重度な2名の本症候群患者においてもDATを有するダウン症候群患者と同様の脳血流の低下を認めた。この意味付けは現在のところ不明であるが、臨床症状として現れない脳のアルツハイマー病様変化の反映である可能性に加え、生来の脳の未発達に由来する重度な精神発達遅

器が原因で相対的な脳血流の低下が存在する可能性も考えられた。以上のCT所見とSPECT所見の対比から、ダウン症候群のDATの診断においては頭部CTでの側頭葉内側部ならびに側頭葉皮質の萎縮が特異的かつ鋭敏に脳のアルツハイマー病様変化を反映しており、DATの早期診断および重症度の判定に有用であった。一方、 $^{123}\text{I}$ -IMP-SPECTは脳の機能評価の面では有用であるが、DAT以外の知的機能の低下も反映している可能性があり、DATの診断上特異性においてCTに劣ると考えられた。

### C ダウン症候群におけるApoE表現型とDATの発症との関連

ダウン症候群におけるDATの発症機序は、従来から21番染色体のトリソミーに伴う $A\beta$ の過剰産生であると考えられてきた<sup>30,31)</sup>。実際Tokudaら<sup>32)</sup>はダウン症候群において血漿中の $A\beta$ 濃度を直接測定し、本症候群患者は正常人に比して $A\beta 1-40$ が2.8倍、 $A\beta 1-42$  (43) が1.9倍に増加していることを報告している。しかし、ダウン症候群患者ではこうしたDATを発症し易い共通な遺伝的素因を有しているにもかかわらず、DATの発症年齢には個人差が大きいことが本研究で明らかとなり、DATの発症を規定する他の因子の存在を考慮することが必要となった。そこで、筆者は最近アルツハイマー病の発症に関与していることが明らかとなったApoEの表現型に注目し、ダウン症候群患者においてDATとApoE表現型との関連を検討した。なお今回対象としたダウン症候群患者のDATの頻度とApoE表現型との関連については現在他誌に投稿中である。ApoEはアルツハイマー病患者の脳の老人斑や脳血管アミロイドにおいて $A\beta$ と共存している<sup>33)</sup>。また、アルツハイマー病患者ではApoEのアイソフォームの1つであるApoE E4の出現頻度が一般人の約3倍に増加している<sup>34,35)</sup>。ApoEがアルツハイマー病の発症に関与する詳細な機序は現在のところ不明であるが、*in vitro*ではApoE E4はApoE E3に比べ $A\beta$ との結合能が高いことや<sup>36)</sup>、ApoE E4と $A\beta$ との複合体の方がApoE E3と $A\beta$ との複合体よりもアミロイド線維を形成し易いことなどが報告されている<sup>37)</sup>。ダウン症候群脳においてもアルツハイマー病脳と同様にApoEが $A\beta$ と共存している所見が免疫組織化学的に証明されていることから<sup>21)</sup>、本症候群においてもDATの発症にApoEの表現型が関与している可能性が考えられる。従来報告では、ダウン症候群患者におけるApoE E4の出現率は3%から22%<sup>20(21,38) - 40)</sup>で

報告者により多少の差異はあるが、いずれも正常対照者群との間に有意差を認めていない。しかし、これらの報告は対象としたダウン症候群患者数が十分とは言えず、またDATの有無については考慮されていない。最近、van Goolら<sup>41)</sup>が初めてダウン症候群におけるDATの発症とApoE表現型との関連に関する研究結果を報告したが、彼らの報告ではDATを有する群とDATを有さない群の間でApoE E4の出現率に有意な差は認めなかった。

この結果はDATを有するダウン症候群患者においてApoE E4の出現頻度が有意に上昇していた筆者の研究結果とは相反するものである。この相違点を説明する最も重要な事項はDATを有するダウン症候群患者群の年齢である。先に述べたように全てのダウン症候群患者では $A\beta$ が過剰産生されているため、50歳以上の年齢になるとApoEの表現型に関わらずDATが高率に発症すると考えられる。van GoolらのDATを有するダウン症候群患者群の平均年齢は54.1歳で、我々の検索対象者よりも約5歳高齢であった。このことが彼らの研究でApoE E4の出現頻度に有意差を認めなかった一因であると考えられた。また、本研究において、50歳未満にDATを発症したダウン症候群患者群では50歳以降にDATを発症した群に比べApoE E4の頻度が著明に高く、上記の推論を裏付ける結果と考えられた。さらにApoEの各表現型の出現頻度ならびにアルツハイマー病発症への関与は人種により大きく異なることが報告されている<sup>42)</sup>。従来の同様の研究<sup>20(21,38) - 41)</sup>では対象としたダウン症候群患者の人種的背景が明記されていなかったが、ApoE表現型のアルツハイマー病に対する影響を正確に評価するには、本研究のように遺伝的背景が比較的均一な民族で検索する必要があると考えられる。なお本研究ではApoE E4のホモ接合体患者が2名と少数であったため、ダウン症候群のDATにおけるApoE E4のgene dose effect<sup>43)</sup>の有無を検討することができなかった。また、アルツハイマー病やダウン症候群におけるDATにおいてApoE E2が発病に対して防御的效果があるとの報告もあるが<sup>20(44)</sup>、本研究ではやはりApoE E2を有する患者の数が少なくこの点も明らかにできなかった。

本研究では一般のアルツハイマー病患者と同様にApoE E4の存在がダウン症候群におけるDAT発病の危険因子であることが明らかになった。しかし、同一のApoE表現型、特にE3/E3を有するダウン症候群患者間でもDATの発症年齢ならびにその重症度には

個人差を認め、ApoE 以外にも DAT の発症を規定している遺伝的あるいは環境的因子があると推測される。DAT の high risk 患者であるダウン症候群においてその発症を規定する因子を明らかにすることは、現在社会問題となっている老人のアルツハイマー病の成因解明に大きな進歩をもたらすと考えられ、今後も研究の蓄積が必要である。

## V 結 語

ダウン症候群における DAT の発症頻度、脳の画像所見および危険因子に関する研究を行い、以下の結論を得た。

- 1 本邦のダウン症候群患者における DAT の有病率は40歳未満では0%, 40歳代では16%, 50歳以上では38%であった。この結果は、米国のダウン症候群患者の DAT の有病率とほぼ同じであり、従来脳の病理組織学的所見から推測されていた DAT の頻度よりも低かった。
- 2 従来の病理組織学的知見と本研究の DAT の発症年齢を比較すると、脳における  $A\beta$  の沈着の開始と臨床的な DAT の発症には約20年以上の時間的な開きがあり、脳への  $A\beta$  の沈着が直接的に知的能力の低下を来すのではなく、最終的に生じた神経細胞の脱落が臨床的な DAT の発現に反映されるものと推測された。
- 3 頭部 CT では DAT の病初期から側頭葉内側部な

らびに側頭葉皮質の萎縮を認め、脳でのアルツハイマー病様変化を臨床症状よりも早期に反映していると考えられた。一方、 $^{123}\text{I}$ -IMP-SPECT では、DAT を認める患者および重度の精神発達遅滞を認める患者で頭頂葉後頭葉境界領域優位の血流低下を認め、本検査は脳におけるアルツハイマー病様変化に加え脳の未発達などの生来持つ知的機能の低下も反映している可能性が考えられた。

- 4 ApoE E4の出現頻度は、DAT を有するダウン症候群患者群では DAT を有さないダウン症候群患者群および正常対照者群に比べ有意に上昇していた。この結果は通常のアルツハイマー病患者と同様であり、ApoE E4の存在はダウン症候群における DAT 発症の危険因子であることが明らかとなった。

本研究は長野県精神薄弱者愛護協会施設の協力で行われた。また、本論文の要旨は第36回日本神経学会総会(1995年5月, 名古屋), 第37回日本神経学会総会(1996年5月, 大宮), Fifth International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (July, 1996, Osaka) で発表した。稿を終えるにあたり終始御指導を賜った恩師柳澤信夫教授に深謝致します。また本研究の遂行にあたり種々な御助言ならびに御協力を頂いた本学第3内科池田修一博士、徳田隆彦博士、本学附属病院中央検査部日高宏哉博士、日高恵似子主任技官、石川雅世技術補に感謝致します。

## 文 献

- 1) Mann DMA: The pathological association between Down syndrome and Alzheimer disease. *Mech Ageing Dev* 43: 99-136, 1988
- 2) Ikeda S, Yanagisawa N, Allsop D, Glenner GG: Evidence of amyloid  $\beta$ -protein immunoreactive early plaque lesions in Down's syndrome brains. *Lab Invest* 61: 133-137, 1989
- 3) Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY: Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Ann Neurol* 17: 278-282, 1985
- 4) Wisniewski KE, Dalton AJ, McLachlan DRC, Wen GY, Wisniewski HM: Alzheimer's disease in Down's syndrome: clinicopathologic studies. *Neurology* 35: 957-961, 1985
- 5) Ikeda S, Tokuda T, Yanagisawa N, Kametani F, Ohshima T, Allsop D: Variability of  $\beta$ -amyloid protein deposited lesions in Down's syndrome brains. *Tohoku J Exp Med* 174: 189-198, 1994
- 6) Glenner GG, Wong CW: Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 120: 885-890, 1984
- 7) Roher AE, Lowenson JD, Clarke S, Woods AS, Cotter RJ, Gowing E, Ball MJ:  $\beta$ -amyloid-(1-42) is a major component of cerebrovascular amyloid deposits: implications for the pathology of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 10836-10840, 1993
- 8) Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT Jr: The carboxy terminus of the  $\beta$  amyloid protein is critical for

- the seeding of amyloid formation : implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry* 32 : 4693-4697, 1993
- 9) Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Müller-Hill B : The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 325 : 733-736, 1987
  - 10) Golde TE, Estus S, Usiak M, Younkin LH, Younkin SG : Expression of  $\beta$  amyloid protein precursor mRNAs : recognition of a novel alternatively spliced form and quantitation in Alzheimer's disease using PCR. *Neuron* 4 : 253-267, 1990
  - 11) Robakis NK, Wisniewski HM, Jenkins EC, Devine Gage EA, Houck GE, Yao XL, Ramakrishna N, Wolfe G, Silverman WP, Brown WT : Chromosome 21q21 sublocalization of gene encoding beta-amyloid peptide in cerebral vessels and neuritic (senile) plaques of people with Alzheimer disease and Down syndrome. *Lancet* 1 : 384-385, 1987
  - 12) Rumble B, Retallack R, Hilbich C, Simms G, Multhaup G, Martins R, Hockey A, Montgomery PB, Beyreuther K, Masters CL : Amyloid A4 protein and its precursor in Down's syndrome and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 320 : 1446-1452, 1989
  - 13) Lai F, Williams RS : A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol* 46 : 849-853, 1989
  - 14) Evenhuis HM : The natural history of dementia in Down's syndrome. *Arch Neurol* 47 : 263-267, 1990
  - 15) 福岡義光, 井上信夫 : 染色体検査法. *臨床検査* 28 : 759-770, 1984
  - 16) Pearlson GD, Warren AC, Starkstein SE, Aylward EH, Kumar AJ, Chase GA, Folstein MF : Brain atrophy in 18 patients with Down syndrome : a CT study. *Am J Neuroradiol* 11 : 811-816, 1990
  - 17) Menzel HJ, Utermann G : Apolipoprotein E phenotyping from serum by Western blotting. *Electrophoresis* 7 : 492-495, 1986
  - 18) Hixson JE, Vernier DT : Restriction isotyping of human APOE by gene amplification and cleavage with Hha I. *J Lipid Res* 31 : 545-548, 1990
  - 19) Utermann G : Apolipoprotein E polymorphism in health and disease. *Am Heart J* 113 : 433-440, 1987
  - 20) Royston MC, Mann D, Pickering-Brown S, Owen F, Perry R, Raghavan R, Khin-Nu C, Tyrer S, Day K, Crook R, Hardy J, Roberts GW : Apolipoprotein E  $\epsilon$ 2 allele promotes longevity and protects patients with Down's syndrome from dementia. *Neuroreport* 5 : 2583-2585, 1994
  - 21) Wisniewski T, Morelli L, Wegiel J, Levy E, Wisniewski HM, Frangione B : The influence of apolipoprotein E isotypes on Alzheimer's disease pathology in 40 cases of Down's syndrome. *Ann Neurol* 37 : 136-138, 1995
  - 22) 丸山恵子, 池田修一, 柳澤信夫 : ダウン症候群におけるアルツハイマー型痴呆の臨床病期と頭部CT所見との比較検討. *臨床神経* 35 : 775-780, 1995
  - 23) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82 : 239-259, 1991
  - 24) Kosaka K : Diffuse neurofibrillary tangles with calcification : a new presenile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 57 : 594-596, 1994
  - 25) Johnson KA, Mueller ST, Walshe TM, English RJ, Holman BL : Cerebral perfusion imaging in Alzheimer's disease : use of single photon emission computed tomography and iofetamine hydrochloride I 123. *Arch Neurol* 44 : 165-168, 1987
  - 26) Johnson KA, Holman BL, Mueller SP, Rosen TJ, English R, Nagel JS, Growdon JH : Single photon emission computed tomography in Alzheimer's disease : abnormal iofetamine I 123 uptake reflects dementia severity. *Arch Neurol* 45 : 392-396, 1988

- 27) Rae-Grant AD, Barbour PJ, Sirotta P, Gross P: Alzheimer's disease in Down's syndrome with SPECT. *J Nucl Med* 16: 509-510, 1991
- 28) 中安弘幸, 荒賀 茂, 高橋和郎, 村田雅明, 大月健二:  $^{123}\text{I}$ -IMP-SPECT で頭頂葉に取り込み低下を認めた成人 Down 症候群の2例. *臨床神経* 31: 557-560, 1991
- 29) Kao CH, Wang PY, Wang SJ, Chou KT, Hsu CY, Lin WY, Liao SQ, Yeh SH: Regional cerebral blood flow of Alzheimer's disease-like pattern in young patients with Down's syndrome detected by  $^{99}\text{Tcm}$ -HMPAO brain SPECT. *Nucl Med Commun* 14: 47-51, 1993
- 30) Goldgaber D, Lerman MI, McBride OW, Saffiotti U, Gajdusek DC: Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 235: 877-880, 1987
- 31) Teller JK, Russo C, DeBusk LM, Angelini G, Zaccheo D, Dagna-Bricarelli F, Scartezzini P, Bertolini S, Mann DMA, Tabaton M, Gambetti P: Presence of soluble amyloid  $\beta$ -peptide precedes amyloid plaque formation in Down's syndrome. *Nature Med* 2: 93-95, 1996
- 32) Tokuda T, Fukushima T, Ikeda S, Sekijima Y, Shoji S, Yanagisawa N, Tamaoka A: Plasma levels of amyloid  $\beta$ -proteins A $\beta$  1-40 and A $\beta$  1-42(43) are elevated in Down's syndrome. *Ann Neurol* 41: 271-273, 1997
- 33) Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, Ohtomo E, Ikeda K: Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and Kuru plaque in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res* 541: 163-166, 1991
- 34) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD: 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* 90: 1977-1981, 1993
- 35) Tsai M-S, Tangalos EG, Petersen RC, Smith GE, Schaid DJ, Kokmen E, Lvnik RJ, Thibodeau SN: Apolipoprotein E: risk factor for Alzheimer's disease. *Am J Hum Genet* 54: 643-649, 1994
- 36) Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, Dong LM, Salvesen GS, Pericak-Vance M, Schmechel D, Saunders AM, Goldgaber D, Roses AD: Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 8098-8102, 1993
- 37) Sanan DA, Weisgraber KH, Russell SJ, Mahley RW, Huang D, Saunders A, Schmechel D, Wisniewski T, Frangione B, Roses AD, Strittmatter W: Apolipoprotein E associates with beta amyloid peptide of Alzheimer's disease to form novel monofibrils: isoform apoE 4 associates more efficiently than apoE 3. *J Clin Invest* 94: 860-869, 1994
- 38) Hardy J, Crook R, Perry R, Raghavan R, Roberts G: Apo E genotype and Down's syndrome. *Lancet* 343: 979-980, 1994
- 39) Pickering-Brown SM, Mann DMA, Bourke JP, Roberts DA, Balderson D, Burns A, Byrne J, Owen F: Apolipoprotein E4 and Alzheimer's disease pathology in Lewy body disease and in other  $\beta$ -amyloid-forming diseases. *Lancet* 343: 1155, 1994
- 40) Saunders AM, Schmechel K, Breitner JCS, Benson MD, Brown WT, Goldfarb L, Goldgaber D, Manwarig MG, Szymanski MH, MacCown N, Dole KC, Schmechel DE, Strittmatter WJ, Pericak-Vance MA, Roses AD: Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele distributions in late-onset Alzheimer's disease and in other amyloid-forming diseases. *Lancet* 342: 710-711, 1993
- 41) van Gool WA, Evenhuis HM, van Duijn CM: A case-control study of apolipoprotein E genotypes in Alzheimer's disease associated with Down's syndrome. *Ann Neurol* 38: 225-230, 1995
- 42) Maestre G, Ottman R, Stern Y, Gurland B, Chun M, Tang M, Shelanski M, Tycko B, Mayeux R: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: ethnic variation in genotypic risks. *Ann Neurol* 37: 254-259,

1995

- 43) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA : Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science 261 : 921-923, 1993
- 44) Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC Jr, Rimmeler JB, Locke PA, Conneally PM, Schmechel KE, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA : Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer's disease. Nature Genet 7 : 180-184, 1994

(9. 2. 3 受稿)

---