



生化学講座

糖鎖バイオマーカーによる特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の鑑別



主任教授 橋本 康弘

■はじめに

生化学講座で私たちが取り組んでいる研究の一端を紹介します。

ほとんどの細胞はタンパク質を分泌しますが、その多くは糖鎖修飾を受けています。また、糖鎖修飾は細胞特異的であることが示されています(細胞特異的な糖鎖アイソフォームの存在)(図1)。すなわち、特定の細胞の病的状態をモニターするためには、その細胞が分泌する糖鎖アイソフォームを測定することが重要です。糖鎖アイソフォームは電気泳動上で分離されることがあるので、この場合はウェスタンブロットングによってバンドパターンの差として検出できます。

■特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の鑑別診断マーカー

特発性正常圧水頭症(iNPH)は、認知症、歩行障害、尿失禁を示し、脳画像としては水頭症に基づく脳室拡大が特徴的です。認知症と脳室拡大は、アルツハイマー病でも観察される所見であり、両疾患の鑑別診断が重要です。特発性正常圧水頭症(iNPH)は、脳室内に髄液が過剰に溜まることから、脳実質が圧迫され、認知症、歩行障害を示します。本疾患では過剰髄液(30mL)を腰椎穿刺にて除去すると、圧迫が解除され、一時的に症状が良くなります(タップテスト)。タップテストで症状が良くなる症例では、脳室と腹腔をチューブでバイパスし、過剰髄液を恒常的に排出して治療します(シャント手術)。このように、iNPHはシャント手術により治療できる“治る”認知症と考えられます。一方、タップテストは擬陰性が多く、治療可能な症例の半数近くが見逃されていると考えられています。我々は、iNPHの髄液バイオマーカーの探索を行ってきました。iNPHは髄液代謝異常に基づくことから、髄液に特徴的な分子のスクリーニングを行いました。その結果、ユニークな糖鎖修飾を受けたトランスフェリン(Tf)を見出しました。

Tfは鉄の輸送タンパク質であり、肝臓で生合成され血液中に分泌されます。血清中Tfは、ウェスタンブロット上では単一のバンドとして検出されます(図2A)。一方、髄液中には2種類のTfが検出されます。上のバンドは血清Tfと同じ移動度を示します(血清

型Tf-2)が、下のバンドは髄液に特徴的なTfです(脳型Tf-1)。iNPHで両バンドのシグナルを比較したところ、脳型Tf-1が減少していることが示されました(図2B)。因に、血清型Tf-2は症例間で差はありませんでした。プロット間の誤差を補正するために、血清型Tf-2/脳型Tf-1の比率をTfインデックスとし、iNPHとアルツハイマー病で比較したところ、有意差($p = 0.001$)が認められ、両疾患の鑑別に有用であることが解りました(図2C)。今後、脳型Tf-1を他の中枢神経系疾患でも測定し、マーカーの疾患特異性を確認する予定です。

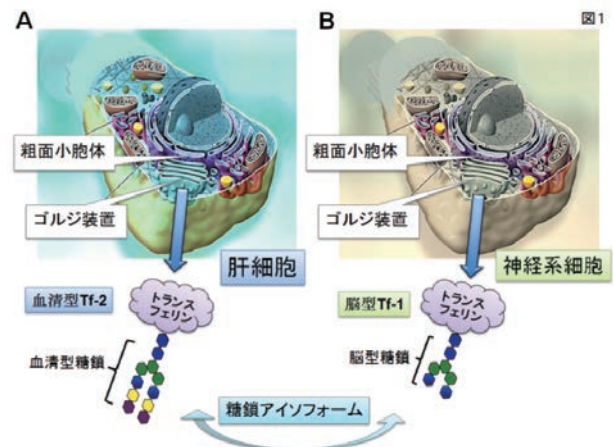


図1. 細胞から分泌されるタンパク質のほとんどは糖鎖修飾を受けますが、その糖鎖構造は細胞種に特異的です。

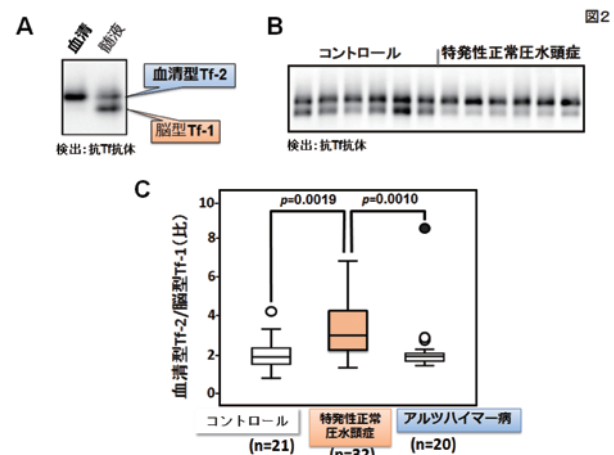


図2. 髄液中には血清中とは異なるユニークなTf(脳型Tf-1)が存在します(図2A)。脳型Tf-1は特発性正常圧水頭症で減少します(図2B)。血清型Tf-2/脳型Tf-1をTfインデックスとして特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病を比較すると有意差があり(図2C)、鑑別診断マーカーとなります(脳型Tf-1に関しては逆数表示となることに注意)。