

# アルツハイマー病に関連した マーカーについて

ORT生命科学研究所

# Alzheimer's Disease

6 Minutes Non-Invasive Screening of

Hippocampus of R- & L- Brain & 3

Characteristic Abnormality:

1. Acetylcholine Chloride : ↓ ↓ ↓ ↓

2.  $\beta$ -Amyloid(1-42) : ↑ ↑ ↑ ↑

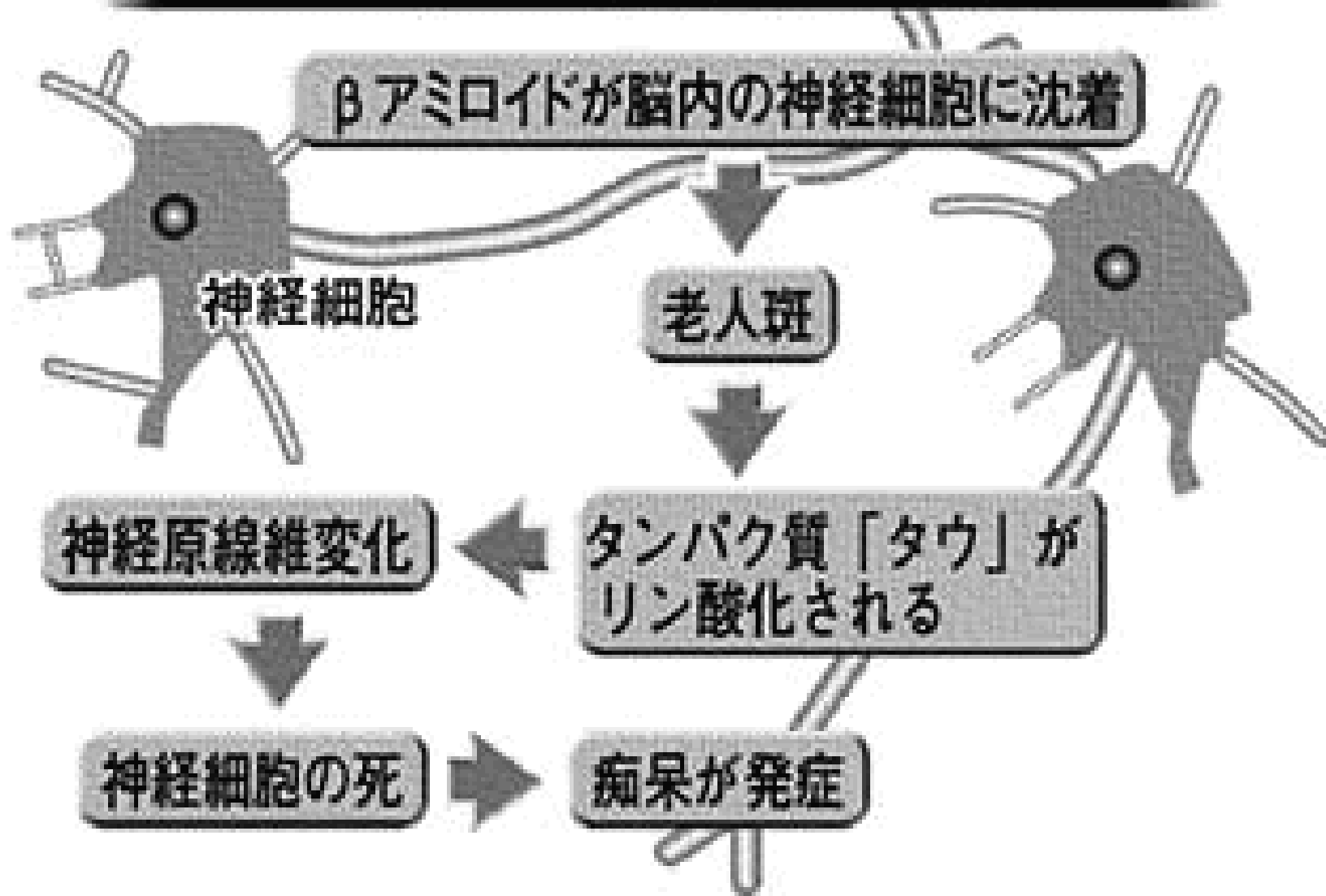
3. Aluminum : ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑

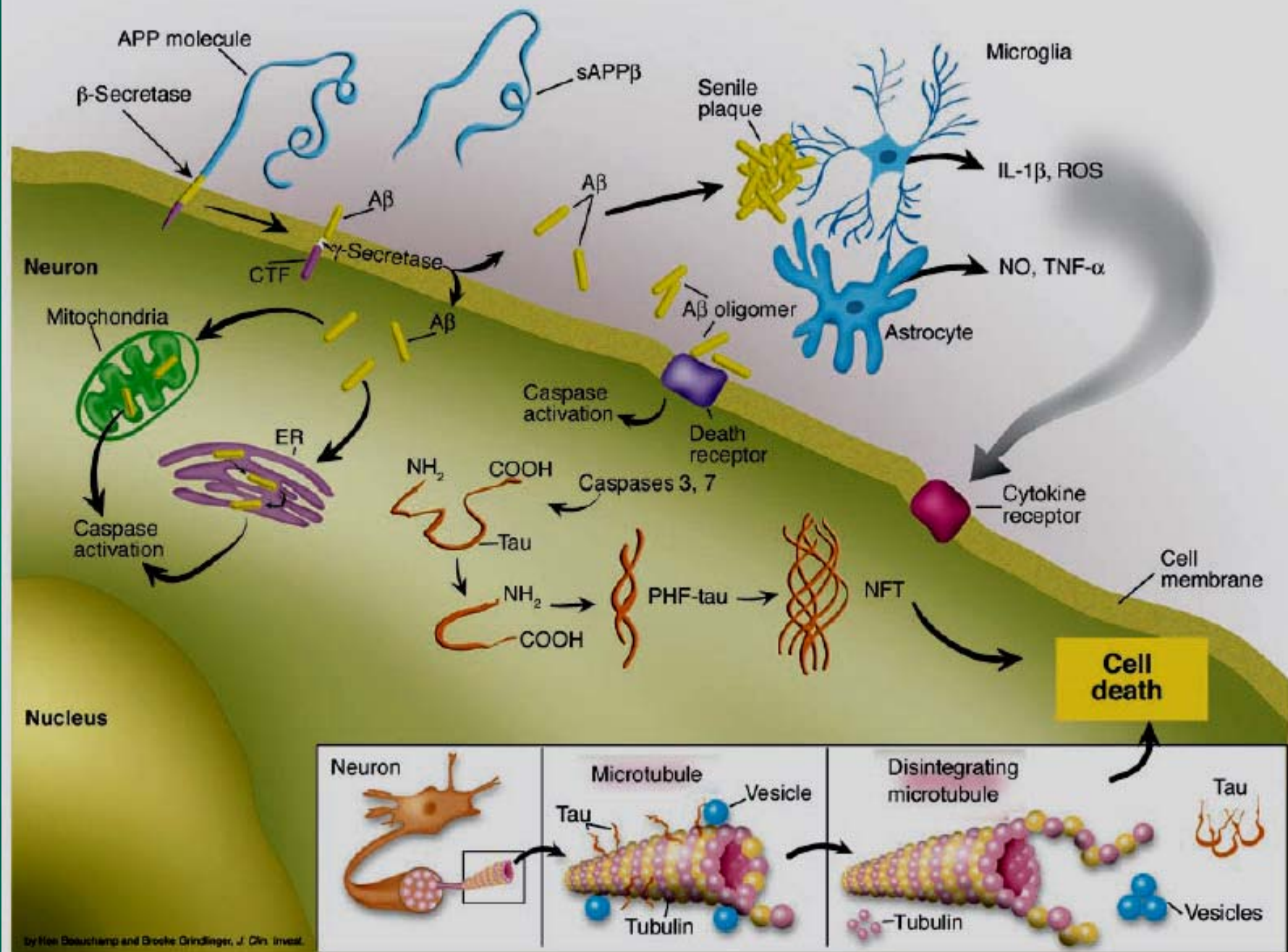
4. Tau Protein: ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑

# アルツハイマー病のパラメーター

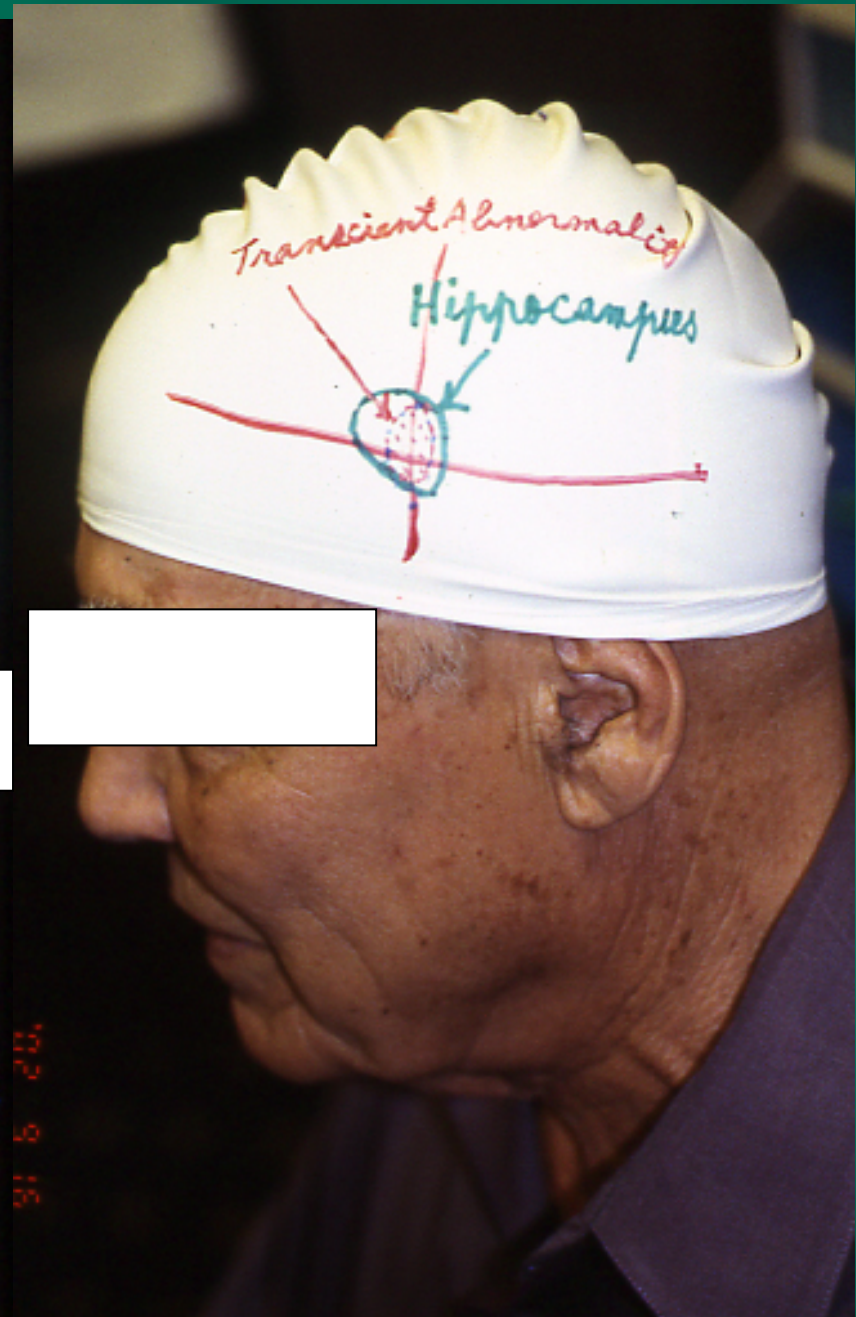
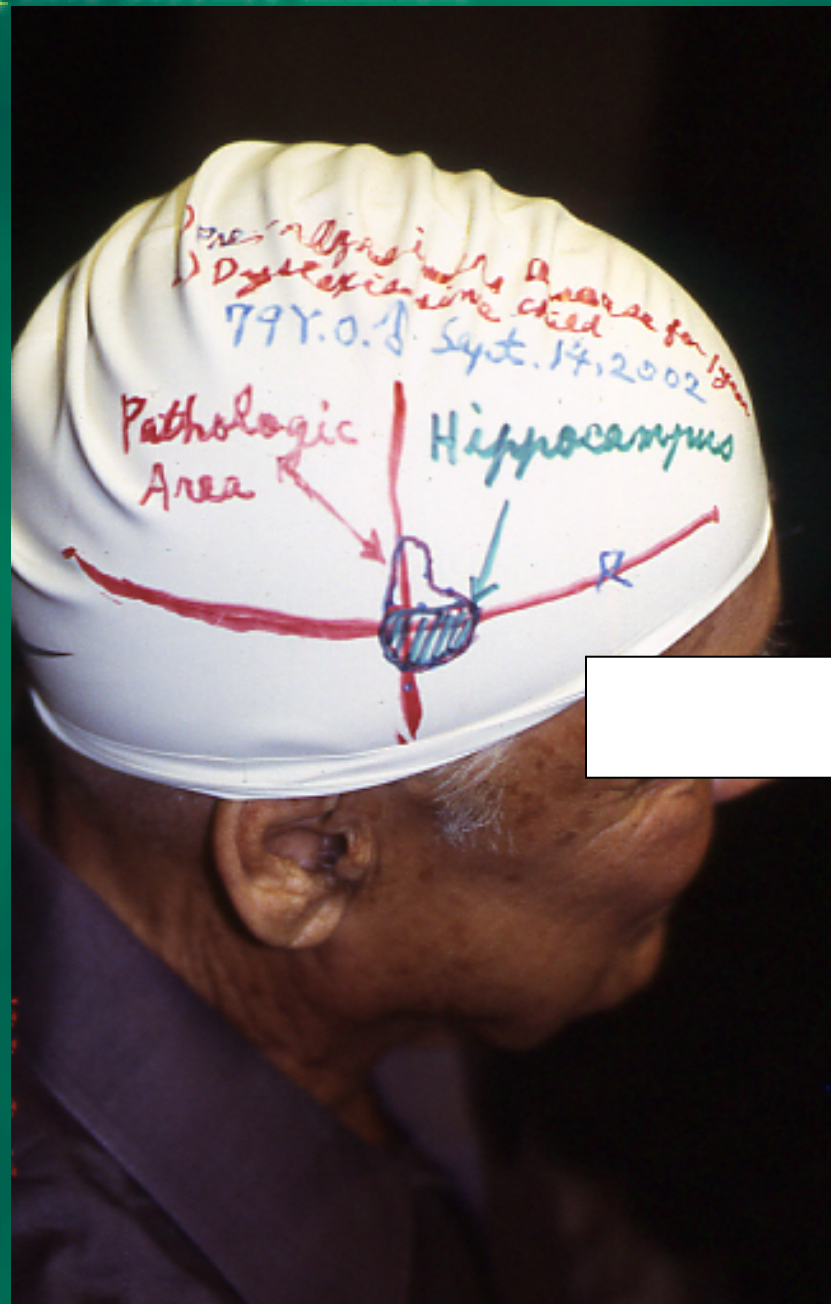
- ① Acetylcholine 500  $\mu$ g以下 (100  $\mu$ g以下)
- ②  $\beta$ -Amyloid(1-42)ホーダーライン3ng (10ng以上)
- ③ アルミニウム (Al) 350mg (400mg以上)
- ④ L-Glutamic acid 10mg以下
- ⑤ 8-OH-dG 10ng以上
- ⑥ Tau Protein 7 ng以上
- ⑦ 8-epi-PGF<sub>2</sub>  $\alpha$  10ng以上
- ⑧ Mycobacterium tuberculosis, Chlamydia trachomatis, CMV, HHV6 etc.
- ⑨ L-homocysteine

## アルツハイマー病発症の仕組み (仮説)









02 9 16

Sept. 13, 2002 79 Y.O. ♂

Jim Sheeran

Sept 15, 2002

2500µg

↑

R: 2200µg

2500µg

L: 2000µg

1. Acetylcholine: R: 95µg → 500µg  
L: 95µg → 500µg

2.  $\beta$ -Amyloid (1-42): R: 8ng → 3ng → 1ng  
L: 10ng → 3ng → 1ng

3. A $\beta$ : R: 400ng → 50ng → 5ng → 0.1ng  
L: 500ng → 40ng → 5ng → 0.1ng

4. Hg: R: 450ng → 20ng → 5ng → 0.1ng  
L: 450ng → 20ng → 5ng → 0.05ng

5. Chlamydia  
Trachomatis: R: 1700ng → 500ng → 30ng  
L: 2000ng → 600ng → 40ng

4 P.M.: Rx 1) EPA+DHA, + Cilantro 100mg X2, + Trimax 500mg  
+ SDVEM

2) EPA+DHA, Trimax 500mg (Tid),  
Doxycycline 100mg (Tid)

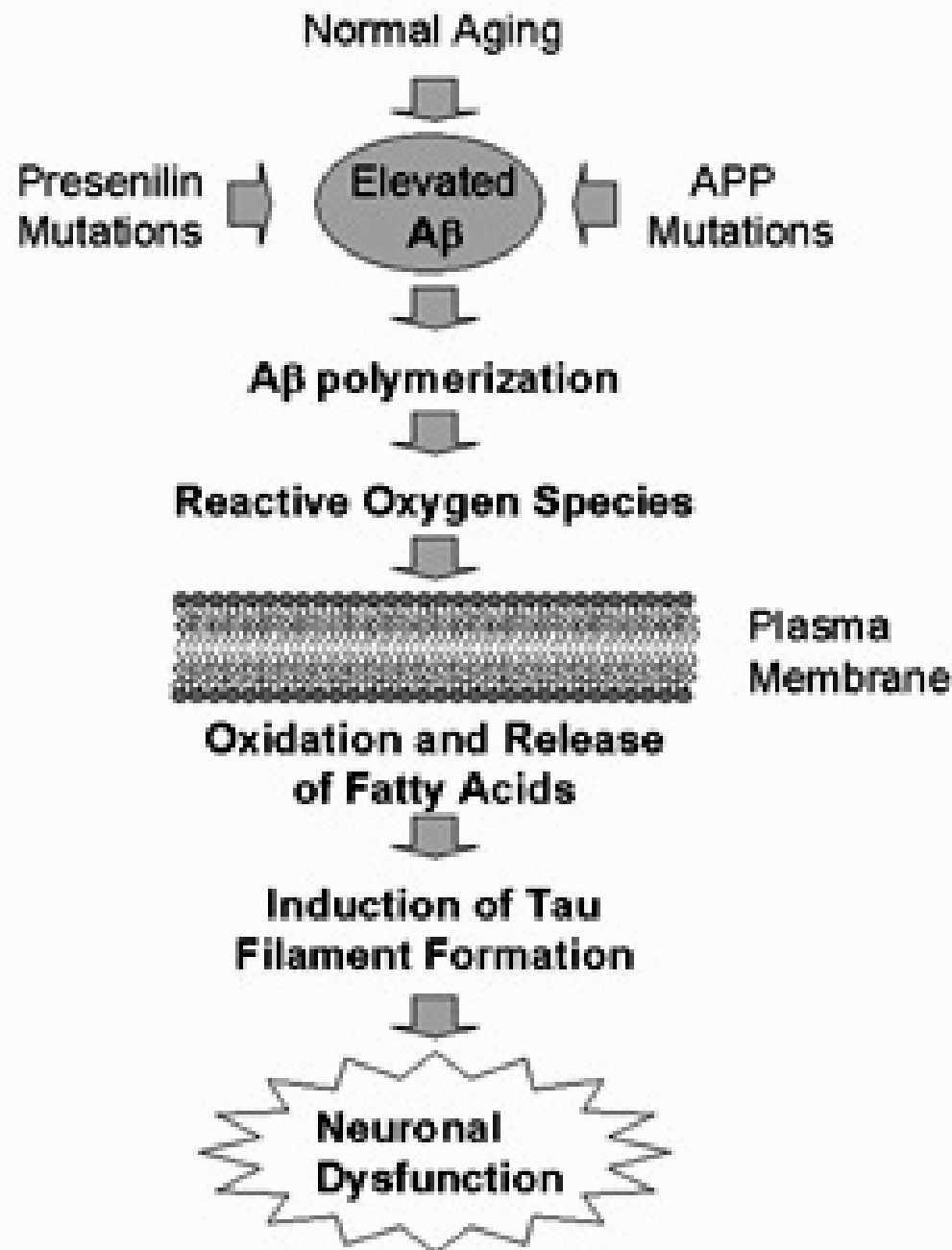


'02 9 16

# Tau protein

- タウは、微小管結合たん白質の一種で、脳のニューロン、グリアに発現しています。アルツハイマー病ではタウの過りん酸化による神経原線維変化の形成によりニューロンの変性が起こるものと考えられています。アルツハイマー病の他、ダウン症、パーキンソン病などの神経変性疾患においても、タウが発症に関与しているとの報告があります。ADの神経細胞死にtau蓄積が関係する可能性。アルツハイマー病にはいたらないのですが、普通の老化でも、このタウ蛋白は蓄積し、アルツハイマー神経原線維変化を形成します。一方、老人斑は、アミロイドベータ蛋白という、年齢とともに脳にたまってくるもうひとつのゴミからできていることが知られています。アルツハイマー病では、このタウ蛋白のゴミとベータ蛋白のゴミがどちらもたまるのが特徴なわけです。

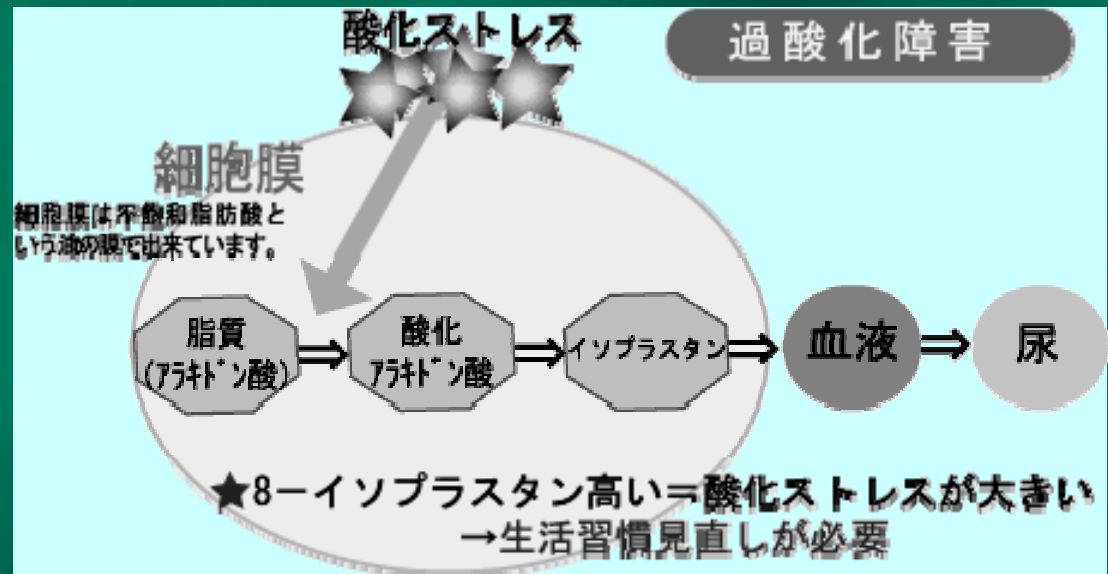




# 8-isoprostane(8-epi-PGF2 $\alpha$ )

(細胞膜の酸化損傷マーカー)

- 神経疾患(神経退行(変性)疾患、特にアルツハイマー(AD)およびパーキンソン病(PD)において酸化ストレス、脂質過酸化が、ある役割を果たしているといわれ、ADの初期に脂質過酸化、酸化ストレスが亢進していることが示唆される。) 酸化ストレスの結果、細胞障害(特に細胞膜の脂質過酸化) DNA塩基の修飾による突然変異、アポトーシス誘導などがおこる。



## アセチル-L-カルニチン [英]Acetyl-L-carnitine [学名]

- アセチル-L-カルニチンは、細胞内のミトコンドリア内膜に存在するアミノ酸の一つで、酵素(アセチルトランスフェラーゼ)によりカルニチンに変換される。カルニチンは脂質代謝に関与することから、俗にアセチル-L-カルニチンの摂取が「ダイエットに効く」といわれているが、ヒトでの有効性については信頼できるデータは見当たらない。ただし、アセチル-L-カルニチンは脳内に移行してアセチルコリンの産生を促すことから、老化やアルツハイマー症による記憶力の低下に対する改善効果を示唆する報告がある。安全性については、適切に経口摂取する場合は安全性が示唆されている。妊娠中・授乳中の安全性については、信頼できるデータが充分でないため使用は避ける。カルニチンやアセチル-L-カルニチンに過敏症の人は禁忌。

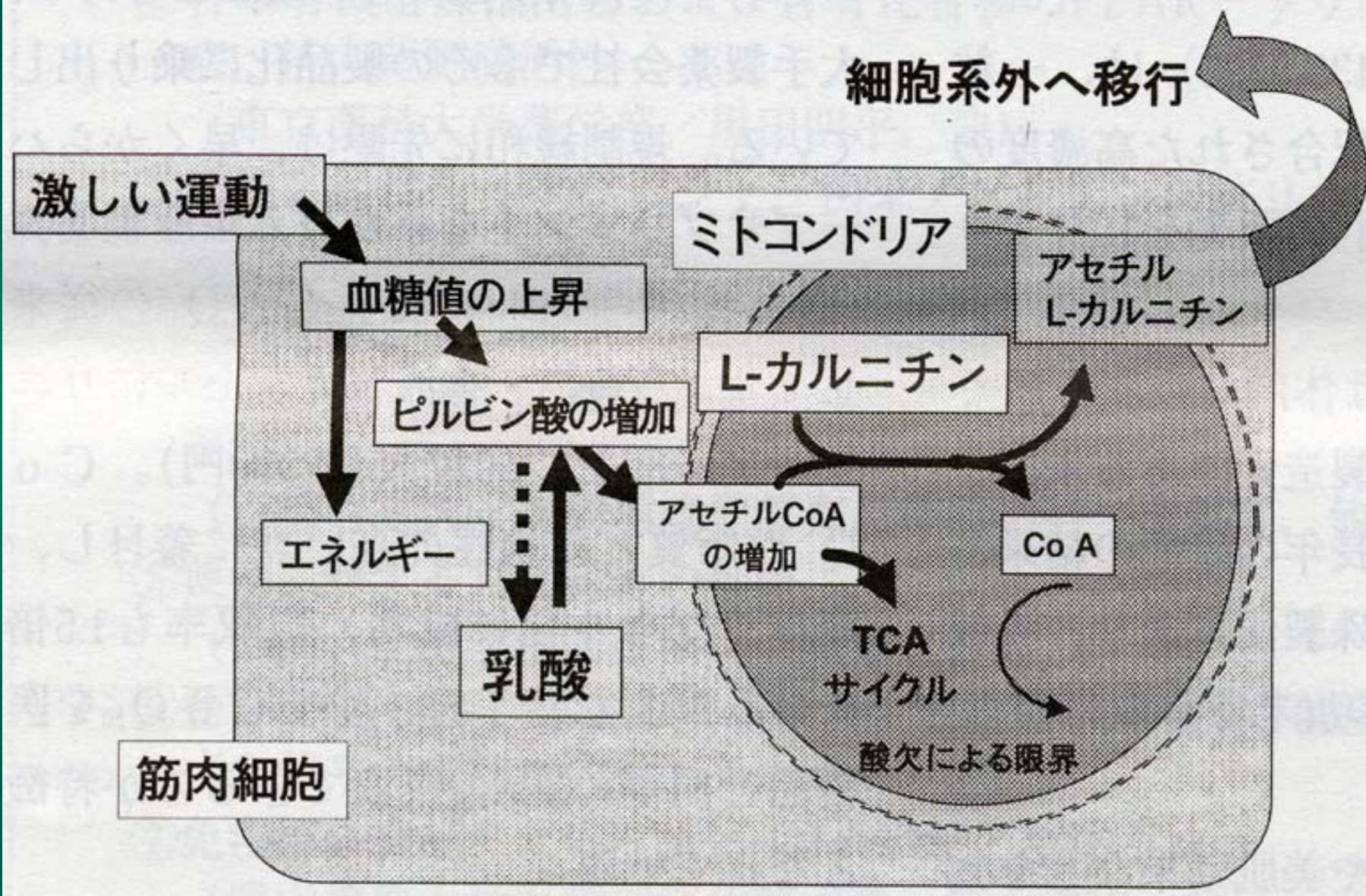
# ACETYL-L-CARNITINE

## Table of Contents

- > Acetyl-L-carnitine in Alzheimer disease: a short-term study on CSF neurotransmitters and neuropeptides
- > Clinical and neurochemical effects of acetyl-L-carnitine in Alzheimer's disease
- > Neuroprotective activity of acetyl-L-carnitine: studies in vitro
- > Clinical pharmacodynamics of acetyl-L-carnitine in patients with Parkinson's disease.
- > The effects of acetyl-L-carnitine and sorbinil on peripheral nerve structure, chemistry, and function in experimental diabetes
- > Acetyl-L-carnitine deficiency as a cause of altered nerve myo-inositol content, Na,K-ATPase activity, and motor conduction velocity in the streptozotocin-diabetic rat
- > Primary preventive and secondary interventional effects of acetyl-L-carnitine on diabetic neuropathy in the bio-breeding Worcester rat
- > Acetyl-L-carnitine corrects the altered peripheral nerve function of experimental diabetes
- > Diabetic neuropathy in the rat: 1. Alcar augments the reduced levels and axoplasmic transport of substance P
- > Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats: Prevention by acetyl-L-carnitine



# 乳酸の除去に基づくL-カルニチンの筋肉疲労軽減効果





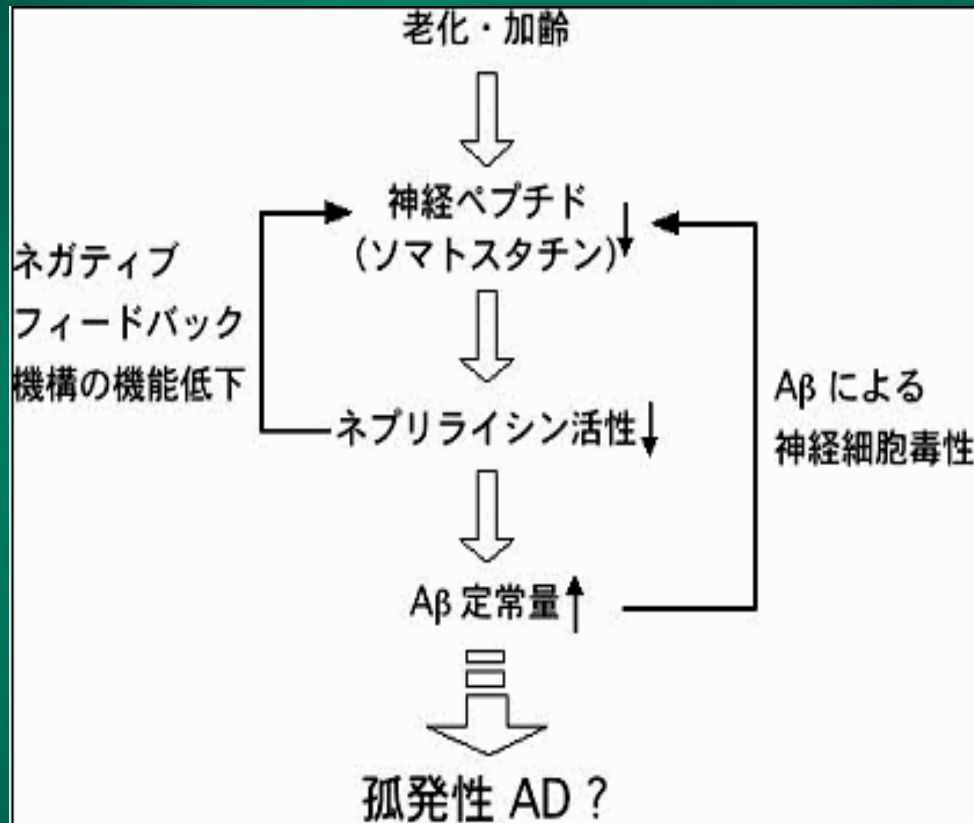
# ホモシステイン酸(HA)は細胞内でA $\beta$ 42 の蓄積を促進して神経細胞を殺す

- 2005-05-17 00:00:00 脳内へのA $\beta$  蓄積はアルツハイマー病の原因と考えられています。脳に蓄積するA $\beta$  のうち、特にA $\beta$  42がアルツハイマー病の病理に関与しており、細胞外ではなく、神経細胞内に蓄積したA $\beta$  42が特に毒性が強いと考えられています。しかし細胞内でA $\beta$  42の蓄積が促進する機構は明らかになっていません。最近の研究で、**アルツハイマー病患者ではホモシステインレベルが上昇していることが分かっています**。2005年5月16日のJournal of Neuroscience Research誌に発表された研究成果から、ホモシステインが酸化されて出来たホモシステイン酸(HA)は細胞内でA $\beta$  42の蓄積を促進すると分かりました。HAの神経毒性は、A $\beta$  42を作り出す酵素・ $\gamma$ セクレターゼの阻害により抑制されました。このことから、HAの神経毒性はA $\beta$  42を介すると考えられました。この結果から、ホモシステインまたはホモシステイン酸を阻害する薬剤はアルツハイマー病治療薬として有望と考えられました。

・・> Reference

Homocysteic acid induces intraneuronal accumulation of neurotoxic A $\beta$  42: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease.

# ソマトスタチンとアルツハイマー病



脳内のソマトスタチンは加齢によって減少し、アルツハイマー病患者脳では顕著に低下していることが知られています。今回の発見とあわせて考えると、加齢によるソマトスタチン減少がネプリライシン活性を低下させ、その結果、A $\beta$ 蓄積をひき起こすという可能性が浮上してきます。この仮説が正しければ、アルツハイマー病患者の大半を占める孤発性アルツハイマー病の原因が初めて解明されることになります。

ソマトスタチンはアルツハイマー病の大脳皮質で減少しており、ソマトスタチン受容体も減少しています。このことから、ソマトスタチンは知能との関連があると考えられています。

# アルツハイマー予防に光 理研、抑制の仕組み解明

- アルツハイマー病の発症や進行を遅らせる酵素が脳内で活性化  
する仕組みを理化学研究所・脳科学総合研究センター(埼玉県和光  
市)のチームがマウスを使った実験で解明、20日付の米医学誌ネイ  
チャーメディシン電子版に発表した。この酵素は「ネプリライシン」。  
アルツハイマー病の原因物質ベータアミロイドを分解、脳での蓄積  
を防ぐ。今回の結果により既存の化学物質でこの酵素を活性化でき  
る可能性のあることが分かり、予防法開発に結び付きそうだ。チー  
ムは神経伝達物質の一種、ソマトスタチンを持たないマウスの脳で  
はネプリライシンの活性が下がり、ベータアミロイドが1.5倍に増える  
ことを発見。活性の鍵をソマトスタチンが握っていることを解明した。  
ソマトスタチンと同じ働きをする既存の化学物質は複数あり、そのう  
ちの1つは、ほぼ脳の細胞だけで働き、ほかの臓器や組織では働か  
ないため、副作用も避けることができそうだという。西道隆臣(さい  
どう・たかおみ)チームリーダーは「ソマトスタチンは年を取るにつれ  
て減ることが知られている。これが高齢になってアルツハイマー病  
が発症する原因の1つではないか」と話している。

# 脳内でのインスリンレベルが低下するとアルツハイマー病の初期サインである神経細胞の変性がおきる

- 2005-03-08 15:52:32 ラットの実験から、インスリンと
- その関連物質・IGF I/II は脳内で作られており、脳
- 内でのインスリンレベルが低下するとアルツハイ
- マー病の初期サインである神経細胞の変性がおき
- ると分かりました。また、アルツハイマー病患者
- の脳を調べたところ、インスリンとIGF- I のレベル
- が前頭皮質、海馬、視床下部で有意に低下していま
- した。これらの領域はすべてアルツハイマー病の発
- 病に関連があります。

・・> News Source

+ [Researchers discover link between insulin and Alzheimer's](#) / Eurekalert

> Reference

[Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease - is this type 3 diabetes?](#) J Alzheimers Dis. 2005 Feb;7(1):63-80.



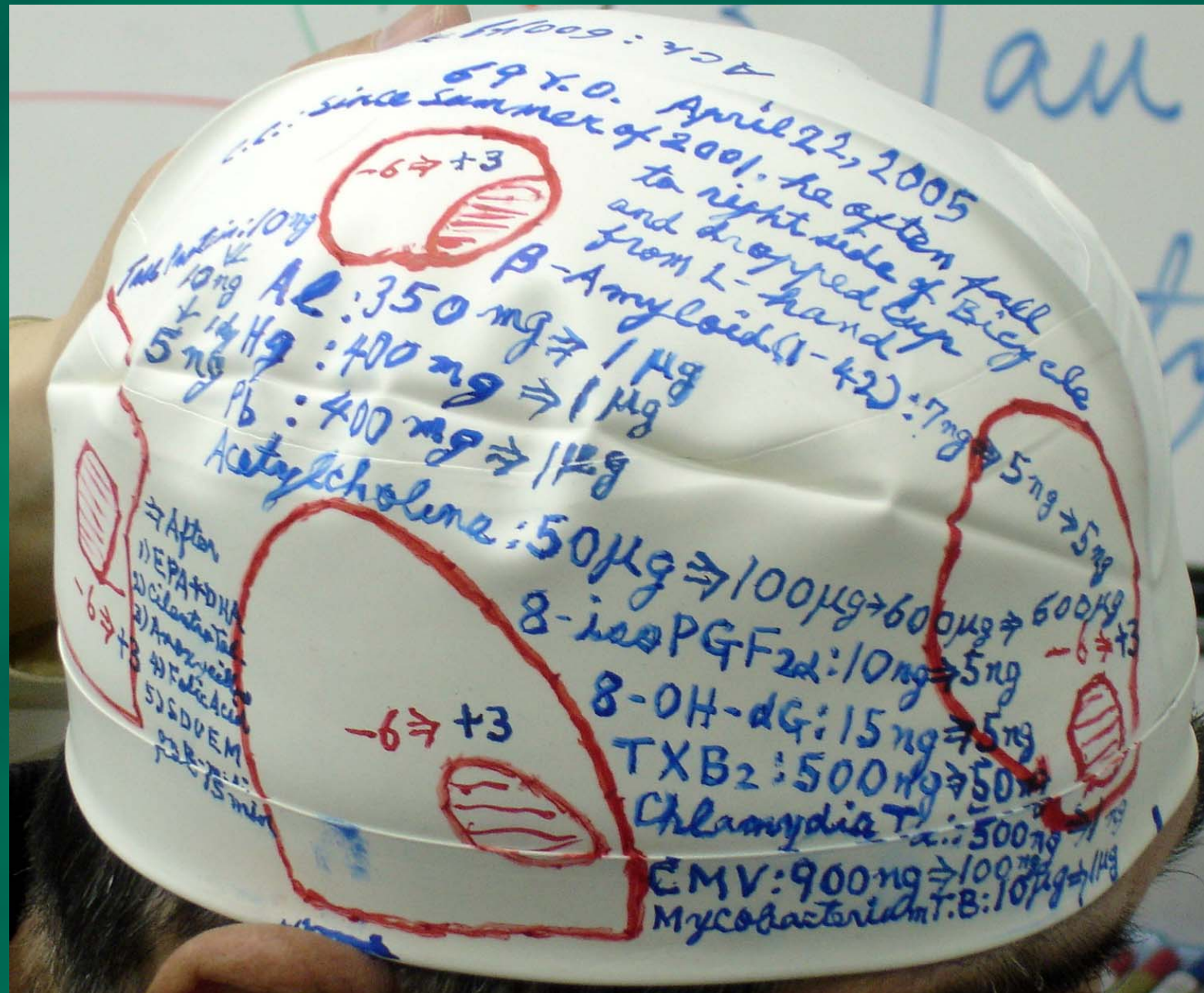
- 活性酸素による8-OH-dG生成機構とそれに関わる疾患
- 放射線 紫外線 自動酸化 化学物質・農薬等 ↓ ↓  
↓ ↓ 活性酸素種 ↓
- 遺伝情報の書き換えdG(デオキシグアノシン)
- ↓
- **8-OH-dG(8-OH-デオキシグアノシン)**
- ↓
- ガン、動脈硬化、糖尿病、老化(シミ、しわ)、アトピー性皮膚炎、虚血性心疾患、炎症、胃粘膜障害、クローン病、虚血性腸炎、薬剤性肝障害、パラコート中毒、肺気腫、ガン転移、白内障、未熟児網膜症、自己免疫疾患、溶血性疾患、**パーキンソン病、アルツハイマー性痴呆**、てんかん発作、紫外線障害、放射線障害・・

|                                 |         |         |             |        |
|---------------------------------|---------|---------|-------------|--------|
| 84 yrs old ♀ ALZ(?) FOR 7 YEARS |         |         |             |        |
|                                 | RT      | LT      | R           |        |
| ACh                             | 2 µg    | 2 µg    | → 170 µg    | 170 µg |
| β Amyloid<br>(1-42)             | 15 ng   | 15 ng   | → 8 ng      | 8 ng   |
| AL                              | 400 mg  | 400 mg  | → 1 mg      | 1 mg   |
| L-GLUTAMIC Acid                 | 2 mg    | 2 mg    | → 10 mg     | 10 mg  |
| 8-OH-2dG                        | 70 ng   | 70 ng   | → 25 ng     | 25 ng  |
| MYCOBACTER-TB                   | 30 µg   | 30 µg   | → 2 µg      | 2 µg   |
| CHLAMYDIA TRACH.                | 1000 ng | 1000 ng | → 100 ng    | 100 ng |
| CMV                             | 1700 ng | 1700 ng | → 20 ng     | 20 ng  |
| HHV-6                           | 600 ng  | 600 ng  | → << 0.5 ng |        |



# 血漿ホモステインとアルツハイマー病

- 痴呆ではない高齢被験者 1,092 人のコホートを前向きに研究した。中央値で 8 年の追跡調査期間後, 111 人に痴呆が発症した。他の既知の危険因子で補正したあとでさえ, ベースライン時の上昇した総血漿ホモステイン濃度は臨床的痴呆の発症の独立した予測因子であり, ほとんどアルツハイマー病が原因であった。アルツハイマー病リスクは, 血漿ホモステイン濃度がもっとも高い患者ではほぼ 2 倍であった。この前向きな観察研究は, 血漿ホモステイン濃度と痴呆リスクとの関連性を示す根拠を大いに強化する。葉酸の補充により血漿ホモステイン濃度が低下できることから, この報告は痴呆の予防の一助となる介入法を示唆している。





# アルツハイマー病のリスクを高めるVEGF

## プロモーター領域のポリモルフィズム

- 2005-03-21 15:24:49 アルツハイマー病患者249人と健常人347人のVEGF遺伝子プロモーター領域の比較で、-2578A/Aというポリモルフィズムを有する人はアルツハイマー病のリスクが高くなるという結果となりました。

2005年3月のAnn Neurol誌に発表された研究成果です。

この結果から、VEGFは神経変性プロセスにおいて生物学的な何らかの役割を担っていると考えられました。

・・> News Source

+ [Newly Identified Gene Mutation Raises Alzheimer Risk](#) / Reuters

・・> Reference

[Vascular endothelial growth factor gene variability is associated with increased risk for AD. Ann Neurol. 2005 Mar;57\(3\):373-80.](#)

## ◆アルツハイマー予防にリンゴ、 毎日1個皮ごと食べる

- 【ワシントン＝笹沢教一】毎日1個のリンゴが、アルツハイマー病など痴呆(ちほう)の予防に役立つ可能性がある。こうした実験結果を米コーネル大などの米韓共同チームがまとめた。新鮮なものを生のまま皮ごと食べる方が効果が期待できるという。全米化学会の専門誌の来月1日号に掲載される。研究チームによると、リンゴには高い抗酸化作用を持つ物質ケルセチンが多く含まれる。抗酸化物質には、アルツハイマー病の進行や脳細胞の老化などから、細胞を守る効果があるとされ、抗酸化力の高いケルセチンが特に注目されている。マウスの脳細胞を過酸化水素にさらした状態でケルセチンの効果を調べた実験では、抗酸化作用が高いとされるビタミンCよりも明確に高い効果が確認された。研究チームは「人の体内での働きなどを慎重に分析する必要がある」とする一方、実験結果をもとにした目安として、「1日あたり少なくとも1個食べれば体内の一定量が確保できる」としている。(2004年11月18日 読売新聞)

## ◆緑茶はアルツハイマー病の原因と考えられている $\beta$ セクレターゼを阻害する

- 2004-10-26 17:23:26 緑茶や紅茶はアルツハイマー病の発病・進行に関わると考えられているアセチルコリンエステラーゼ(AChE)、butyrylcholinesterase (BuChE)、 $\beta$  セクレターゼの働きを阻害する作用があると分かりました。
- 2004年8月のPhytother Res誌に発表された研究成果です。特に、緑茶の  $\beta$  セクレターゼ阻害作用は強力でした。紅茶の  $\beta$  セクレターゼ阻害作用は1日しか続かないのに対し、緑茶の  $\beta$  セクレターゼ阻害作用は1週間持続しました。
- ・・> News Source  
+ Tea found to fight Alzheimer's enzymes / Nutraingredients



# セージ油は、アルツハイマー痴呆に効く!!

- セージはサルビア属の植物で、国内でも”ヤクヨウサルビア”の葉を乾燥させたものが、薬として用いられています。  
この”植物のセージが、アルツハイマー痴呆に有効かもしれない”との報告が、Pharmacology, Biochemistry and Behaviour誌の8月号に発表されています。この研究では、18-47才の女性44人を2群にわけて、一方にはセージのオイルが入ったカプセルを、一方には何も入っていないプラセボを服用してもらい、単語の記憶能力テストを行いました。その結果、セージのオイルを摂取した女性の方が、良い点数となったそうです。

記憶には、アセチルコリン(ACh)という物質が関係していますが、これを分解するアセチルコリンエステラーゼ(ACh-E)があるために、徐々に記憶が失われてゆきます。ところが、セージにはこの酵素ACh-Eを阻害する活性があり、そのため最終的に脳内のAChの量が増えて、記憶力が保たれる、ということです。このアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、セージにある有効成分の内のホンの一部に過ぎず、抗酸化物質なども沢山含まれている、とのこと。