
糖タンパク質糖鎖を マーカーとする認知症の診断： 特発性正常圧水頭症の新規マーカー

A glycan marker for dementia: a diagnostic marker for
idiopathic normal pressure hydrocephalus

橋本康弘^{1*} 奈良清光¹ 二川了次¹ 星 京香¹ 城谷圭朗¹
本多たかし¹ 田崎和洋¹ 阿部正文¹ 久野 敦² 池原 譲²
伊藤浩美² 成松 久² 宮嶋雅一³ 新井 一³ 湯浅龍彦⁴

1. はじめに

脳脊髄液は血液とは隔てられた循環系を形成しており、中枢神経系に由来する成分を含んでいることから、アルツハイマー病 (AD) や特発性正常圧水頭症 (iNPH) などの診断マーカーを検索する優れた研究対象である。我々は、髄液中の糖タンパク糖鎖に注目してバイオマーカー検索を行い、iNPH の新規診断マーカーを見いだした。さらに、このマーカーは iNPH と AD の鑑別診断にも有用であった。

2. 背景

我々はアルツハイマー病 β セクレターゼ (BACE1) がシアル酸転移酵素を切断することを発見した¹⁻³⁾。さらに、BACE1 によるシアル酸転移酵素の切断が、2次的に分泌型糖タンパク質の糖鎖構造を大きく変えることを見出した^{4,5)}。そこで、シアル酸転移酵素の産物を含めて髄液に含まれる糖タンパク質の糖鎖を系統的に解析した。

3. 結果

スクリーニングの結果、髄液に特徴的な糖鎖を持

つトランスフェリン (髄液型 TF) が同定された。抗トランスフェリン抗体を用いて神経組織内での分布を検討したところ、脈絡叢が強く染色されることが明らかとなった。従ってこの髄液型 TF は脈絡叢から分泌され、髄液中に存在するものと考えられた。iNPH は髄液の過剰による脳室拡大と認知症を主な症状とする疾患である。本疾患において、髄液型 TF を測定したところ、コントロールに比べて約 1/2 に低下していた ($p=0.0019$)。一方、アルツハイマー病では、コントロールと差が認められなかった⁶⁾。すなわち、このマーカーによって正常圧水頭症とアルツハイマー病が明確に鑑別されることが示された ($p=0.0010$)。

iNPH では髄液の過剰に伴いその産生が低下し、これに伴って髄液型 TF の脈絡叢からの分泌が低下したものと考えられた。

4. おわりに

疾患マーカーの検索手段としてプロテオミクスが盛んに行われている。これによって数多くのマーカーが見出されてきたが、全世界で激しい研究競争

1 福島県立医科大学

2 産業技術総合研究所

3 順天堂大学脳神経外科

4 鎌ヶ谷総合病院

* Yasuhiro Hashimoto: Fukushima Medical University.

が行われているため、この手法で見出されるマーカーはほぼ限界点に達したと考えられる。一方、我々は殆どのタンパク質が糖鎖修飾を受けていることに着目して、糖鎖部分も含めての解析を行った。本研究より、髄液には血清には見られない特徴的な（髄液型）糖鎖が存在し、iNPH の診断マーカーになることが示された。この髄液型糖鎖を持つ糖タンパク質が多数見いだされていることから、これは新たな中枢神経疾患マーカーになり得ると考えている。

参考文献

- 1) S. Kitazume-Kawaguchi, Y. Tachida, R. Oka, K. Shirotni, T.C. Saido, Y. Hashimoto: Alzheimer's beta-secretase, beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme, is responsible for cleavage and secretion of a Golgi-resident sialyltransferase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 13554-13559, 2001
- 2) S. Kitazume, Y. Tachida, R. Oka, N. Kotani, K. Ogawa, M. Suzuki, N. Dohmae, K. Takio, T.C. Saido, Y. Hashimoto: Characterization of alpha 2,6 sialyltransferase cleavage by Alzheimer's beta-secretase (BACE1). *J. Biol. Chem.*, 278, 14865-14871, 2003
- 3) S. Kitazume, R. Oka, Y. Tachida, K. Ogawa, K. Nakagawa, Y. Luo, M. Citron, H. Shitara, C. Taya, H. Yonekawa, J.C. Paulson, E. Miyoshi, N. Taniguchi, Y. Hashimoto: In vivo cleavage of alpha 2,6-sialyltransferase by Alzheimer's beta-secretase (BACE1). *J. Biol. Chem.*, 280, 8589-8595, 2005
- 4) I. Sugimoto, S. Futakawa, R. Oka, K. Ogawa, J.D. Marth, E. Miyoshi, N. Taniguchi, Y. Hashimoto and S. Kitazume. Beta-Galactoside alpha 2,6-sialyltransferase I Cleavage by BACE1 Enhances the sialylation of soluble glycoproteins -a Novel Regulatory mechanism for alpha 2,6-sialylation, *J. Biol. Chem*, 2007, 282: 34896-34903
- 5) S. Kitazume, K. Ogawa, S. Futakawa, Y. Hagiwara, H. Takikawa, M. Kato, A. Kasahara, E. Miyoshi, N. Taniguchi, Y. Hashimoto, Molecular insights into beta-galactoside <alpha> 2,6-sialyltransferase secretion in vivo. *Glycobiology*, 2009, 19(5): 479-487
- 6) S. Futakawa, K. Nara, M. Miyajima, A. Kuno, H. Ito, H. Kaji, K. Shirotni, T. Honda, Y. Tohyama, K. Hoshi, Y. Hanzawa, S. Kitazume, R. Imamaki, K. Furukawa, K. Tasaki, H. Arai, T. Yuasa, M. Abe, H. Arai, H. Narimatsu, Y. Hashimoto: A unique N-glycan on human transferrin in CSF: a possible biomarker for iNPH. *Neurobiology of Aging*, in press

この論文は、平成 22 年 7 月 31 日（土）第 24 回老年期認知症研究会で発表された内容です。