

## アポリポ蛋白 E と精神神経疾患

武田雅俊<sup>1)</sup>, ラモン・カカベロス<sup>2)</sup>, 工藤 喬<sup>1)</sup>, 田中稔久<sup>1)</sup>,  
田上真次<sup>1)</sup>, 大河内正康<sup>1)</sup>, 森原剛史<sup>1)</sup>, 橋本亮太<sup>1)</sup>

Masatoshi Takeda, Ramón Cacabelos, Takashi Kudo, Toshihisa Tanaka,  
Shinji Tagami, Masayasu Okochi, Takashi Morihara, Ryota Hashimoto

アルツハイマー病の発症あるいは高齢者の認知機能障害に関わるリスク遺伝子は150以上も報告されているが、その中でもアポリポ蛋白Eは最も強力なリスク遺伝子である。アポリポ蛋白は、血清中に存在する脂質・蛋白複合体の蛋白部分の総称であるが、アポリポ蛋白Eは、脂質代謝やコレステロール代謝の調節に重要な役割を果たしている。2003年にアポリポ蛋白E遺伝子が高齢発症アルツハイマー病のリスク遺伝子であることが明らかにされて以来、アポリポ蛋白Eは、アルツハイマー病を含む多くの精神神経疾患のリスク遺伝子であり、高齢者の認知機能低下に関与する重要な遺伝子の1つであることが明らかにされている。認知機能障害におけるアポリポ蛋白Eの生物学的メカニズムは十分には解明されていないが、遺伝子と環境因子との相互作用を通して、認知症そのほかの精神神経疾患に共通する神経細胞の変性・脱落に関与している可能性がある。本稿では、精神神経疾患とアポリポ蛋白Eの関係についてこれまでに報告されている臨床的知見を紹介し、細胞生物学的な知見も含めて概説する。

<索引用語：アポリポ蛋白E，アルツハイマー病，神経変性，リスク遺伝子，認知機能障害>

## I. はじめに

社会の高齢化と共に世界の認知症患者は増加している。高齢者の6~15%に認知症が推定されており、これから急速な社会の高齢化を迎えるアジア諸国では、欧米以上に高齢者の増加とそれに伴う対策の重要性が叫ばれている<sup>6)</sup>。これから増加していくであろう認知症患者への治療と予防を目指して努力が続けられているが、いまだ認知症克服のためのロードマップは十分には描かれてはいない。本年、ドネペジルに引き続いて、我が国においてもガランタミン、リバスチグミン、メマンチンがアルツハイマー病の治療薬として上市され

たが、これらのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤やNMDA拮抗剤は、認知症症状の進行を一定期間遅延させる作用はあるものの、ある意味では対症療法薬である。現時点での薬物療法の限界も広く知られており、さらに有用なアルツハイマー病の病理過程そのものを遅延させる薬物 (disease modifying drugs) の開発が急がれている。一方早期診断、早期介入の必要性も認識されており、このような試みの中で、軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) や主観的認知機能障害 (subjective cognitive impairment: SCI) の段階における診断・治療的介入の重要性

著者所属：1) 大阪大学医学系研究科精神医学教室，2) Eurospes Biomedical Research Center

本論文は、PCN誌に掲載された最新の研究論文<sup>6)</sup>を編集委員会の依頼により、著者の1人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

も指摘されている。

このような状況で最も注目されているのはアポリポ蛋白 E である<sup>8)</sup>。いまだアポ E の生物学的機能については未解明なところも多いが、現時点で報告されているアポ E と精神神経疾患との関連についてこれまでの知見をまとめて概説する。

## II. アポリポ蛋白 E 遺伝子 (APOE)

ApoE 蛋白は 299 個のアミノ酸からなる分子量 34,200 Da の蛋白であり、その遺伝子は 19 番染色体上 (19q13.2) の APOC1, APOC2 など GPI 遺伝子をコードするクラスター領域に位置する<sup>11)</sup>  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$  遺伝子によりコードされる 3 種類の主要なアイソフォーム (ApoE-2, ApoE-3, ApoE-4) があり、これらは 112 番目と 158 番目の 2 か所のアミノ酸置換による違いであり、ApoE-2 は Cys/Cys, ApoE-3 は Cys/Arg, ApoE-4 は Arg/Arg である<sup>20)</sup>。ApoE-3 が野生型で最も頻度が高く、ApoE-4 は 112 番目の Cys が Arg に置換されている。ApoE-2 には 158 番アミノ酸 Arg が Cys に置換した主要アイソフォーム E2 (Arg 158 Cys) に加えて、E2 (Lys146Gln), E2 (Arg145Cys), E2 (Arg136Ser) のマイナーアイソフォームの存在が知られている<sup>7)</sup>。

アポ E 遺伝子 ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ) の配列からは、 $\epsilon 4$  が最も古い祖先型であり、20 万年間に  $\epsilon 3$  型が  $\epsilon 4$  型を凌駕して主要なアイソフォームになったと推察されるが、現在でも、APOE アリルの頻度には人種差が知られている<sup>6)</sup>。APOE-3 アリル頻度が最も高く、古くから農耕社会を形成していた地方 (地中海沿岸部など) では APOE-3 頻度は 0.849~0.898 と高い。APOE-4 は前述したように進化初期のアリルであるが、ピグミー族 (0.407), コイサン族 (0.370), パプア族 (0.368), ラップ族 (0.310), アメリカのインディアン族 (0.280), オーストラリアのアボリジニ族 (0.260), マレーシアのアボリジニ族 (0.240) など狩猟生活を中心にした食物の確保が一定していない地域の部族ではいまだ APOE-4

の頻度が高い。APOE-2 頻度も人種差は大きい (0.145~0.02), APOE-4 のような一定の傾向は認めていない。アメリカインディアンにはほとんど見られず、南ヨーロッパ人種では極めて低い (<1%)<sup>3,6,15)</sup>。

## III. ApoE 蛋白の生物学的機能

ApoE はコレステロール輸送やリポ蛋白代謝など脂質代謝に関わる分子であり、脂質代謝酵素 (肝臓リパーゼ, リポ蛋白リパーゼ, レシチン・コレステロールアシルトランスフェラーゼなど) の活性化に関与するが、その他にも免疫調節, 神経再生など多くの生理的・病的過程への関与が推察されている。ApoE の分子病態として、いくつかの受容体リガンドとしての機能, 神経系のホメオスターシス維持機構, 組織修復過程などについて検討がなされている<sup>54)</sup>。

ApoE はトリグリセライド・リッチなりポ蛋白の生成に必要な蛋白である。ApoE と低密度リポ蛋白 (LDL) 受容体は、ApoE が豊富に含まれるリポ蛋白 (VLDL, カイロミクロンレムナント, 中間密度リポ蛋白) の排出を調節しており、コレステロールとトリグリセライドのホメオスターシスに関与する<sup>15)</sup>。APOE 多型は血清コレステロールレベルの遺伝的変動の 14~17% を説明するという報告がある<sup>15,9,10)</sup>。

3 つの ApoE アイソフォームは LDL 受容体に対する親和性が異なっている<sup>39)</sup>。LDL 受容体に対して ApoE-3 と ApoE-4 は同程度の親和性を示すが、ApoE-2 は親和性が低い。ApoE はこの LDL 受容体との結合を介して、血清脂質とリポ蛋白の代謝に関与している。ApoE-2 を含むレムナントと VLDL 粒子は血清から除去され難く、肝臓 LDL 受容体の発現を増加することにより血清コレステロールレベルを低下させる。これに対して ApoE-4 を含む VLDL 粒子は血清から速やかに除去され、LDL 受容体の発現を抑制することにより、ApoE-4 キャリアでは血清中コレステロールレベルが上昇すると考えられる<sup>15)</sup>。

脳脊髄液 (CSF) 中および血清中の ApoE レ

ベルと脂質レベルは APOE 遺伝子型により調節されている。APOE-2 アリルは高い ApoE レベルと、APOE-4 アリルは低い ApoE レベルと関連している<sup>15)</sup>。また APOE-2 と APOE-4 は血清中の高トリグリセライドと関連し、APOE-3 は低トリグリセライドと関連している<sup>10)</sup>。

APOE-4 キャリアは、肥満とトリグリセライド高値を呈しやすいこと、さらに、APOE-4 キャリアの肥満者は、高トリグリセライド血症と動脈硬化のリスクが高いことが報告されている。しかしながら、アルツハイマー病患者についての最近の報告は、健常者とやや異なる反応が報告されており、APOE-4/4 を有するアルツハイマー病患者では、(1)コレステロールレベルが高いこと、(2)トリグリセライドレベルが低いこと、(3)動脈硬化をきたしやすいことが報告されている。一般人口とアルツハイマー病患者との間にこのような APOE 効果に差異が認められることは、アルツハイマー病患者群において脂質代謝の変化が起きていることを示唆する知見とも考えられる<sup>34,40,62)</sup>。前述したように APOE-2 アリルは冠動脈硬化に保護的であるが<sup>29,58)</sup>、一方 APOE-4 アリルは動脈硬化促進との関連が知られており<sup>15,58)</sup>、APOE-4/4 と APOE-3/4 遺伝子型は収縮期血圧の上昇とも関連している<sup>21)</sup>。

ApoE 蛋白は中枢神経系内でも発現している。その中枢神経系内での発現レベルは、ApoE-2、-3、-4 の間に発現レベルの差異は認められず、血清中では ApoE-2 レベルが ApoE-3 および ApoE-4 より 16 倍高いことと比較すると、大きな違いがある。脳部位ごとのレベルについては、小脳の ApoE 発現量は脳における発現量よりも高い<sup>52)</sup>。ヒト脳において APOE-4 アリル数に応じて海馬の樹状突起スパインが減少していることが報告されている<sup>12)</sup>。ApoE は中枢神経系内では主としてグリア細胞に発現しているが、少量の ApoE 発現は神経細胞内においても認められる。特に何らかのストレス状態あるいは病的条件下では神経細胞内の ApoE 発現が活性化されると考えられている。神経細胞における ApoE 発現は

グリア細胞からの因子により活性化されると考えられており、ApoE の発現には Erk キナーゼの関与が想定されている<sup>16)</sup>。このような中枢神経系における ApoE の発現の調節は、ApoE と精神神経疾患の関係を強く示唆する知見の 1 つである。

#### IV. APOE とアルツハイマー病 (AD)

APOE がアルツハイマー病研究の領域でも注目されるようになったのは、1993 年に Allen Roses のグループが高齢発症アルツハイマー病において APOE-4 の頻度が有意に高いことを報告した時からである<sup>57)</sup>。その後多くの研究により高齢発症アルツハイマー病における APOE-4 の頻度が高いことが確認され、さらに APOE-2 の頻度が有意に低いことも報告された<sup>25,53)</sup>。

APOE 遺伝子型の分布はアルツハイマー病を若齢発症型と高齢発症型とに区分してみるとその分布に大きな差異が認められる。若齢発症アルツハイマー病では、APOE-3/4 と APOE-4/4 とが 54.35% を占めるが、APOE-4 アリルの比率は男性 (35.47%) より女性 (52.42%) に高い。高齢発症アルツハイマー病での APOE-4 アリルの頻度は 55.88% であり、男性 (55.92%) と女性 (55.87%) とで差異を示さない。すなわち、APOE-4 アリル頻度は若齢発症型と高齢発症型とにおいて女性ではほぼ同じであるのに対して、男性においては高齢発症型の方が若齢発症型より有意に APOE-4 の頻度が高い。若齢発症型と高齢発症型とをまとめて性差を比較すると、APOE-4 アリルはアルツハイマー病の 51.38% にあり、女性では 54.38%、男性では 45.43% ということになる<sup>54)</sup>。

APOE-4/4 はアルツハイマー病の発症年齢を早めること<sup>4)</sup>、APOE-4 は超高齢者には少ないこと、APOE-2 は III 型および IV 型高脂血症と関連して超高齢者に多いことも明らかにされた<sup>24)</sup>。APOE-4 アリルの増加は、アルツハイマー病の発症リスクを 20% から 90% にまで上昇させ、また発症年齢を 84 歳から 68 歳に低下させる。このような臨床的な知見は集積されているものの、い

まだアルツハイマー病理過程における APOE の役割については解明されていない<sup>46)</sup>。以下に断片的ではあるが、これまでの知見を述べる。

APOE-4 はアミロイド前駆体蛋白 (amyloid precursor protein : APP) 代謝あるいはアミロイド  $\beta$  蛋白産生に関与している可能性が指摘されている。ApoE 蛋白は老人斑に沈着しており、沈着した ApoE 蛋白は C 端部分が切断された分子であり、その沈着の程度は ApoE の由来とアイソフォームによって異なる。APOE-4 キャリアでは、脳内アミロイドアンギオパチーの出現頻度が高いこと、脳内  $\beta$  アミロイドの沈着量が高いことが知られている<sup>44,48,57)</sup>。ApoE-4 酸化型は  $\beta$  アミロイドに対して ApoE-3 よりも高い親和性を示すことから、ApoE-4 は  $\beta$  アミロイド沈着により強く関係していると考えられている<sup>13,47)</sup>。

ApoE 蛋白はアルツハイマー病脳の神経原線維変化 (NFT) にも共存している。培養神経細胞を用いた実験では、ApoE の部分切断はタウ蛋白のリン酸化とよく相関することが示されている<sup>56)</sup>。海馬における ApoE レベルは NFT 形成の程度と関連しており、この傾向は APOE-3/3 遺伝子型の剖検脳では明瞭に認められるが、APOE-4 遺伝子型の剖検脳ではさほど明瞭ではない<sup>33)</sup>。アルツハイマー病の NFT 形成に対する ApoE の関与についていくつかの仮説が提唱されているが<sup>47)</sup>、ApoE-4 や ApoE-4 関連蛋白はタウ蛋白とマイクロチュブルとの結合を阻害することにより、タウ蛋白の糖鎖化 (グリケイション) やリン酸化を高めている可能性がある<sup>32)</sup>。酸化された ApoE-4 蛋白分子はマイクロチュブル付随蛋白 2 (MAP2) に対して ApoE-3 よりも高い親和性を示すことから、ApoE-4 はマイクロチュブル機能に障害を与えやすいこと、より強く NFT 形成に作用しやすいことが考えられる<sup>13,47)</sup>。

APOE-4 キャリアのアルツハイマー病患者は、マクロファージの一酸化窒素 (NO) 産生量が有意に高いことが知られており、このようなマクロファージの高い反応性と高い NO 産生は、ニトロ化やニトロソ化をきたしやすい状態と考えられ、

アルツハイマー病において報告されているロドックス電位の変化や神経免疫反応性とも一致する知見である<sup>45)</sup>。

APOE-4 キャリアのアルツハイマー病患者では、脳内のいくつかの領域でグルコース代謝率により低下している<sup>41)</sup>。また、APOE-4 キャリアのアルツハイマー病患者のなかで APOE-4/4 遺伝子型を有する者は、認知機能低下がより促進されているとの報告もある。APOE-4/4 を有するアルツハイマー病患者はアルツハイマー病治療薬に対する反応性が低く、糖代謝率も低いことが知られている<sup>7,8,41,51)</sup>。さらに APOE 遺伝子型に対応して、血清中 ApoE レベル<sup>36,37)</sup>、血圧<sup>49)</sup>、リンパ球アポトーシス<sup>17,50)</sup> に違いがあることも報告されている。

APOE-4 キャリアのアルツハイマー病患者ではマイネルト核における糖代謝のより強い低下が示されている<sup>59)</sup>。脳内代謝のパラメーターとして細胞内のゴルジ器官サイズを検討した報告でも、APOE-4 キャリアでは、ゴルジ器官のサイズが有意に小さいことが報告されている。このような APOE 遺伝子型の影響は病初期には認められるが、疾患の進行と共に (Braak 分類 V-VI 期) 多くの神経細胞の代謝が低下しゴルジ器官のサイズが一様に小さくなると APOE 遺伝子型の影響は認められなくなるという<sup>59)</sup>。

以上概説したように、アポリポ蛋白 E4 はアルツハイマー病のリスク、発症年齢、病態、病理過程などに多面的に関与している。現時点で明らかにされているアルツハイマー病とアポリポ蛋白 E との関係については以下のような項目にまとめることができよう<sup>48)</sup>。(1)アルツハイマー病患者群では APOE-4 の比率が一般人口より有意に高い。(2)APOE-4 はアルツハイマー病の発症年齢を早める。(3)アルツハイマー病患者の APOE の分布には性差がある。(4)APOE-4 は認知機能をより低下させる。(5)ApoE 蛋白はタウ蛋白やアミロイド  $\beta$  蛋白と相互作用する。(6)APOE はアルツハイマー病患者の行動異常に影響を及ぼしうる。(7)APOE は脳萎縮の進行速度に影響を及ぼす、

(8)他のアルツハイマー病リスク遺伝子と APOE-4 との間に相互作用がある<sup>22,54)</sup>。

### V. 血管性認知症と脳血管障害

血管性認知症 (VD) における APOE-4 アリルの頻度は 37.60 % であり、女性 (39.08 %) と男性 (35.57 %) で差異はない。混合型認知症では APOE-4 の頻度 (53.01 %) が高く、女性 (58.76 %) と男性 (45.10 %) における APOE-4 頻度はアルツハイマー病に類似しているが、混合型認知症では APOE-4/4 の比率が女性 (12.55 %) でも男性 (13.41 %) でも高いことが特徴である<sup>34,54,62)</sup>。

血管性認知症 (VD) において APOE-4 の頻度が有意に高いことから<sup>19,55,65)</sup>、以前は、APOE-4 に関連した血清中コレステロール高値が動脈硬化を来すことにより血管性認知症が増加するのではないかと考えられていた。しかしながら、Wieringa ら<sup>65)</sup>の研究によると多発梗塞性認知症患者では APOE-4 頻度は高いものの、必ずしも血清中の脂質レベルは上昇しておらず、APOE-4 により血清中コレステロールが上昇することにより血管性認知症が起りやすいとの考えは支持されなかった<sup>42)</sup>。また、アルツハイマー病と血管性認知症との間には APOE-4 の頻度に大差はないとする報告もある<sup>35,43)</sup>。

一方、脳アミロイドアンギオパチーによる脳出血患者では APOE-2 の頻度が高いことから、APOE-2 はアルツハイマー型の病理からは保護するもののアミロイドが蓄積した血管の破綻のリスクとなることが示唆される<sup>23,38)</sup>。Lin らはこのような見地から、65 歳以下の台湾人について検討し APOE-4 は血管性認知症や脳血管障害の虚血性変化に対するリスクとはなっておらず、APOE-2 は虚血性病変の保護因子となると報告している<sup>5)</sup>。Greenberg らも APOE-2 と脳アミロイドアンギオパチーの血管障害との関連を認めており、APOE-4 と APOE-2 とは独立した機序で作用しており、APOE-4 はアミロイド沈着のリスクであり、APOE-2 は血管の破綻のリスク

と考えている<sup>2)</sup>。APOE-4 自体は脳アミロイドアンギオパチーのリスクではなく、むしろ高齢者の生存自体のリスクとなっている可能性<sup>31)</sup>、APOE-2 アリルが急性脳虚血に対する tPA (tissue plasminogen activator) 静注などによる治療効果を高めている可能性などが議論されている<sup>63)</sup>。

### VI. その他の認知症

レビー小体病では複数の報告で APOE-4 アリルの頻度が高いことが示されている<sup>28,66)</sup>。ハンチントン病では APOE-2/3 と発症年齢の低さとの関連が報告されている<sup>28)</sup>。前頭側頭型認知症と APOE-2/2 との関連が報告されているが、数少ない症例の報告であることから、その解釈には慎重でなければならない<sup>1)</sup>。チャモロ族の ALS 認知症複合症では APOE-4 は関連しておらず APOE-3 アリルも神経原線維変化 (NFT) の保護作用を呈していない。ダウン症においては、APOE-4 を有するダウン症患者では老人斑のサイズが大きいこと<sup>26)</sup>、APOE-2 アリルを有するダウン症では寿命が長いこと<sup>27)</sup>などが報告されているが、ダウン症における APOE-4 アリル頻度は一般人口と比較して差異を認めない<sup>66)</sup>。

頭部外傷における APOE-4 の関与についてはかなり一致した報告が相次いでいる。APOE-4 アリルは頭部外傷からの回復が遅いことと関連しており<sup>30)</sup>、同程度の頭部外傷であっても APOE-4 を有するものでは認知機能がより低下していること<sup>18)</sup>などが報告されている。

### VII. その他の精神神経疾患

報告によってばらつきはあるものの、多くの精神神経疾患において APOE-4 アリル頻度が一般人口よりも高いことが報告されている。われわれの検討においても、パーキンソン病、統合失調症、うつ病、不安障害、てんかんにおいて高い APOE-4 のアリル頻度が示されている。そしてこれらの疾患において APOE-4 の頻度に男女の性差は認められなかった。これに対して認知機能障害を呈さない脳卒中患者では APOE-4 アリル

頻度は 24.99% であり、認知機能障害を示さない脳血管障害患者や一般人口 (24.7%) と比較しても差異を認められていない。このような知見を総合して考えると、APOE-4 アリルは様々な病態における認知機能障害のリスクとなっている可能性が考えられる<sup>34,54,62)</sup>。

#### Ⅷ. アポリipoprotein E 遺伝子と環境因子との相互作用

アルツハイマー病においては異なる APOE 遺伝子型は異なる表現型を示すが、これらを理解するためには、APOE 遺伝子型と脂質代謝コレステロール代謝に影響を及ぼしうる種々の環境因子との相互作用を考慮しなければならない。APOE は環境因子との相互作用により様々な表現型をもたらすと考えられるが、これまでに明らかにされている APOE 遺伝子型と表現型との関係をまとめて記載しておく。

(1) APOE-4/4 を有するアルツハイマー病患者ではその発症年齢が 5~10 歳若齢化している。(2) 血清 ApoE レベルは、APOE -4/4 で最低、APOE-3/3 と APOE-3/4 とで中間値、APOE-2/3 と APOE-2/4 で最高値を示す<sup>13,14)</sup>。(3) 血清コレステロール値は APOE-4/4 で最も高い。(4) HDL-コレステロール値は APOE-4 キャリアより APOE-3/3 で低値を示す。(5) LDL-コレステロール値は APOE-4/4 で高い値を示す。(6) トリグリセライド値は APOE-4/4 で他の遺伝子型より有意に低い。(7) 血清中 NO レベルは APOE-4/4 で低下している。(8) 血清  $\beta$  アミロイドレベルは APOE-4/4 と他の遺伝子型との間で差異を認めない。(9) 血清ヒスタミン値は APOE-4/4 では有意に低下している。(10) 脳萎縮は APOE-4/4, APOE-3/4, APOE-3/3 の順に進行しやすい。(11) APOE-4/4 ではアルツハイマー病初期に既に他の遺伝子型と比較して脳波検査において徐波を呈していることが多い。(12) APOE-4/4 は脳血流のパラメーターでみると他の遺伝子型より明らかに脳血流量が低下している。(13) APOE-4 キャリアではリンパ球アポトーシスが著しく促進されている。

(14) APOE-4/4 では認知機能の低下速度が他の遺伝子型より促進されている。(15) 一部のアルツハイマー病患者では APOE-4 キャリアにおいて認知機能に関連した代謝異常が認められる。(16) 認知症の行動異常は APOE-4 キャリアに幾分多く認められる。(17) 動脈硬化は APOE-4 キャリアに多い。(18) 肝機能異常は APOE-4/4 で異なるパターンを示す。(19) 血圧変化や循環器系異常は APOE-4/4 では異なる表現型をしめす。(20) アルツハイマー病治療薬や脳代謝改善剤に対する薬剤反応は APOE-4/4 が最も反応が悪い。

このような多岐にわたる APOE-4 が関与する表現型を見ると、APOE-4/4 を有する者では明らかに生物学的に不利な条件におかれていると推測され、認知機能の改善を目的とした薬物療法あるいは環境因子の改善を考える場合にも、このような APOE 遺伝子型の違いを考慮しながら検討すべきことが示唆される。

#### 文 献

- 1) Al-Chalabi, A., Enayat, Z.E., Bakker, M.C., et al.: Association of apolipoprotein E e4 allele with bulbar-onset motor neuron disease. *Lancet*, 347; 159-160, 1996
- 2) Arai, H., Higuchi, S., Muramatsu, T., et al.: Apolipoprotein E gene in diffuse Lewy body disease with or without co-existing Alzheimer's disease. *Lancet*, 344; 1307, 1994
- 3) Boerwinkle, E., Visvikis, S., Welsh, D., et al.: The use of measured genotype information in the analysis of quantitative phenotypes in man. II. The role of apolipoprotein E polymorphism in determining levels, variability, and covariability of cholesterol, beta-lipoprotein and triglycerides in a sample of unrelated individuals. *Am J Hum Genet*, 27; 567-582, 1987
- 4) Brecht, W.J., Harris, F.M., Chang, S., et al.: Neuron-specific apolipoprotein e4 proteolysis is associated with increased tau phosphorylation in brains of transgenic mice. *J Neurosci*, 24; 2527-2534, 2004
- 5) Broderick, J., Lu, M., Jackson, C., et al.: Apolipoprotein E, phenotype and the efficacy of intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic

stroke. *Ann Neurol*, 49; 736-744, 2001

6) Brown, M.S., Goldstein, J.L.: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 232; 34-47, 1986

7) Cacabelos, R.: Molecular genetics of Alzheimer's disease and aging. *Meth Find Exper Clin Pharmacol*, 27 (Suppl. A); 1-573, 2005

8) Cacabelos, R.: Molecular pathology and pharmacogenomics in Alzheimer's disease: polygenic-related effects of multifactorial treatments on cognition, anxiety, and depression. *Meth Find Exper Clin Pharmacol*, 29 (Suppl. B); 1-91, 2007

9) Cacabelos, R., Fernández-Novoa, L., Lombardi, V., et al.: Cerebrovascular risk factors in Alzheimer's disease: Brain hemodynamics and pharmacogenomic implications. *Neurol Res*, 25; 567-580, 2003

10) Cacabelos, R.: Genomic characterization of Alzheimer's Disease and genotype-related phenotypic analysis of biological markers in dementia. *Pharmacogenomics*, 5; 1049-1105, 2004

11) Corbo, R.M., Scacchi, R.: Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world: is APOE\*4 a 'thrifty' allele? *Ann Hum Genet*, 63; 301-310, 1999

12) Corder, E.H., Saunders, A.M., Risch, N.J., et al.: Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature Genet*, 7; 180-184, 1994

13) Corzo, L., Fernández-Novoa, L., Zas, R., et al.: Apolipoprotein E genotype-related serum apolipoprotein E and lipid levels in Alzheimer's disease. *Ann Psychiatry*, 7; 99-107, 1999

14) Corzo, L., Fernández-Novoa, L., Zas, R., et al.: Influence of the APOE genotype on serum ApoE levels in Alzheimer's disease patients. *Progress in Alzheimer's and Parkinson's diseases* (ed. by Fisher, A., Hanin, I., Yoshida, M. ). Plenum Press, New York, p. 765-771, 1998

15) Davignon, J.: Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Current Science*, 5; 1-5, 1993

16) Daw, E.W., Payami, H., Nemens, E.J., et al.: The number of trait loci in late-onset Alzheimer disease. *Am J Hum Genet*, 66; 196-204, 2000. Note: Erratum: *Am J Hum Genet*, 66; 1728, 2000

17) Dubelaar, E.J., Verwer, R.W., Hofman, M.A., et al.: ApoE epsilon4 genotype is accompanied by lower metabolic activity in nucleus basalis of Meynert neurons in Alzheimer patients and controls as indicated by the size of the Golgi apparatus. *J Neuropathol Exp Neurol*, 63; 159-169, 2004

18) Egensperger, R., Bancher, C., Kosel, S., et al.: The apolipoprotein E epsilon-4 allele in Parkinson's disease with Alzheimer's lesions. *Biochem Biophys Res Commun*, 224; 484-486, 1996

19) Frisoni, G.B., Geroldi, C., Bianchetti, A., et al.: Apolipoprotein E epsilon-4 allele frequency in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Stroke*, 25; 1703-1704, 1994

20) Fullerton, S.M., Clark, A.G., Weiss, K.M., et al.: Sequence polymorphism at the human apolipoprotein AII gene (APOA2): unexpected deficit of variation in an African-American sample. *Hum Genet*, 111; 75-87, 2002

21) Garces, C., Benavente, M., Ortega, H., et al.: Influence of birth weight on the apo E genetic determinants of plasma lipid levels in children. *Pediatr Res*, 52; 873-978, 2002

22) Ghebremedhin, E., Schultz, C., Thal, D.R., et al.: Gendert and age modify the association between APOE and AD-related neuropathology. *Neurology*, 56; 1696-1701, 2001

23) Greenberg, S.M., Vonsattel, J.P.G., Segal, A.Z., et al.: Association of apolipoprotein E epsilon-2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 50; 961-965, 1998

24) Glockner, F., Ohn, T.G.: Hippocampal apolipoprotein D level depends on Braak stage and APOE genotype. *Neuroscience*, 122; 103-110, 2003

25) Graves, A.B., Mortimer, J.A., Bowen, J.D., et al.: Head circumference and incident Alzheimer's disease: modification by apolipoprotein E. *Neurology*, 57; 1453-1460, 2001

26) Hardy, J., Crook, R., Perry, R., et al.: ApoE genotype and Down's syndrome. *Lancet*, 343; 979-980, 1994

27) Harrington, C.R., Roth, M., Xuereb, J.H., et al.: Apolipoprotein E type 4 allele frequency is increased in patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*, 202; 101-

104, 1995

28) Itabashi, S., Arai, H., Higuchi, S., et al.: APOE  $\epsilon$ 4 allele in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. *Lancet*, 348; 960-961, 1996

29) Ji, Y., Gong, Y., Gan, W., et al.: Apolipoprotein E isoform-specific regulation of dendritic spine morphology in apolipoprotein E mice and Alzheimer's disease patients. *Neuroscience*, 122; 305-315, 2003

30) Kay, A.D., Petzold, A., Kerr, M., et al.: Alterations in cerebrospinal fluid apolipoprotein E and amyloid beta-protein after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 20; 943-952, 2003

31) Kehoe, P., Krawczak, M., Harper, P.S., et al.: Age of onset in Huntington disease: sex specific influence of apolipoprotein E genotype and normal CAG repeat length. *J Med Genet*, 36; 108-111, 1999

32) Lambert, L., Mann, D., Goumidi, L., et al.: Effects of the APOE promoter polymorphisms on cerebral amyloid peptide deposition in Alzheimer's disease. *Lancet*, 357; 608-609, 2001

33) Ledesma, M.D., Moreno, F.J., Pérez, M.M., et al.: Binding of apolipoprotein E3 to tau protein: effects on tau glycation, tau phosphorylation and tau-microtubule binding in vitro. *Alz Res*, 2; 85-88, 1996

34) Lenzen, H.J., Assmann, G., Buchwalsky, R., et al.: Association of apolipoprotein E polymorphism, low-density-lipoprotein cholesterol, and coronary disease. *Clin Chem*, 32; 778-781, 1986

35) Lin, H.F., Lai, C.L., Tai, C.T., et al.: Apolipoprotein E polymorphism in ischemic cerebrovascular disease and vascular dementia patients in Taiwan. *Neuroepidemiology*, 23; 129-134, 2004

36) Lombardi, V.R.M., Fernández - Novoa, L., Etcheverría, I., et al.: Association between APOE  $\epsilon$ 4 allele and increased expression of CD95 on T cells from patients with Alzheimer's disease. *Meth Find Exper Clin Pharmacol*, 26; 523-529, 2004

37) Lombardi, V.R.M., Amado, L., Fernández - Novoa, L., et al.: Flow cytometry analysis of CD28<sup>-</sup>/CD8<sup>+</sup> suppressor cell precursor and CD45RO<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> memory T lymphocytes in the peripheral blood of Alzheimer's disease patients. *New Trends in Alzheimer- and Parkinson-Related Disorders* (ed. by Hanin, I., Fisher, A., Cacabelos, R.). Monduzzi Editore, Bologna,

p. 57-61, 2003

38) Love, S., Nicoll, J.A., Hughes, A., et al.: APOE and cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Neuroreport*, 14; 1535-1536, 2003

39) Lusis, A.J., Zollman, S., Sparkes, R.S., et al.: Assignment of the human gene for cholesteryl ester transfer protein to chromosome 16q12-16q21. *Genomics*, 1; 232-242, 1987

40) Menzel, H.J., Kladetsky, R.G., Assmann, G.: Apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease. *Artherosclerosis*, 3; 310-315, 1983

41) Mouzo, R., Álvarez, X.A., Pichel, V., et al.: Apolipoprotein E-related blood pressure parameters in senile dementia. *Ann Psychiatry*, 7; 93-97, 1999

42) Nicoll, J.A.R., Burnett, C., Love, S., et al.: High frequency of apolipoprotein E epsilon-2 allele in hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*, 41; 716-721, 1997

43) Nicoll, J.A.R., Burnett, C., Love, S., et al.: High frequency of apolipoprotein E epsilon-2 in patients with cerebral hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*, 39; 682-683, 1996

44) O'Donnell, H.C., Rosand, J., Knudsen, K.A., et al.: Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 342; 240-245, 2000

45) Olichney, J.M., Hansen, L.A., Galasko, D., et al.: The apolipoprotein E epsilon-4 allele is associated with increased neuritic plaques and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and Lewy body variant. *Neurology*, 47; 190-196, 1996

46) Perry, R.T., Collins, J.S., Harrell, L.E., et al.: Investigation of association of 13 polymorphisms in eight genes in southeastern African American Alzheimer disease patients as compared to aged-matched controls. *Am J Med Genet*, 105; 332-342, 2001

47) Polvikoski, T., Sulkava, R., Haltia, M., et al.: Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of beta-amyloid protein. *New Engl J Med*, 333; 1242-1247, 1995

48) Reiman, E.M., Caselli, R.J., Yun, L.S., et al.: Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon-4 allele for apolipoprotein E. *N Engl J Med*, 334; 752-758, 1996

- 49) Reiman, E.M., Casselli, R.J., Chen, K., et al.: Declining brain activity in cognitively normal apolipoprotein E epsilon-4 heterozygotes: a foundation for using positron emission tomography to efficiently test treatments to prevent Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*, 98; 3334-3339, 2001
- 50) Reiman, E.M., Chen, K., Alexander, G.E., et al.: Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101; 284-289, 2004
- 51) Sanan, D.A., Weisgraber, K.H., Russell, S.J., et al.: Apolipoprotein E associates with beta-amyloid peptide of Alzheimer's disease to form novel monofibrils: isoform apoE4 associates more efficiently than apoE4. *J Clin Invest*, 94; 860-869, 1994
- 52) Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D., et al.: Association of apolipoprotein E allele E4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43; 1467-1472, 1993
- 53) Schachter, F., Faure-Delanef, L., Guenot, F., et al.: Genetic association with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nature Genet*, 6; 29-32, 1994
- 54) Seet, W.T., Mary Anne, T.J., Yen, T.S.: Apolipoprotein E genotyping in the Malay, Chinese and Indian ethnic groups in Malaysia—a study on the distribution of the different apoE alleles and genotypes. *Clin Chim Acta*, 340; 201-205, 2004
- 55) Slooter, A.J.C., Breteler, M.B., Ott, A., et al.: APOE genotyping in differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Lancet*, 348; 334, 1996
- 56) Strittmatter, W.J., Roses, A.D.: Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92; 4724-4727, 1995
- 57) Strittmatter, W.J., Saunders, A.M., Schmechel, D., et al.: 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
- 58) Sullivan, P.M., Mace, B.E., Maeda, N., et al.: Marked regional differences of brain human apolipoprotein E expression in targeted replacement mice. *Neuroscience*, 124; 725-733, 2004
- 59) Tabaton, M., Rolleri, M., Masturzo, P., et al.: Apolipoprotein E epsilon-4 allele frequency is not increased in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 45; 1764-1765, 1995
- 60) Takeda, M., Morihara, T., Okochi, M., et al.: Mild cognitive impairment and subjective cognitive impairment. *Psychogeriatrics*, 8; 155-160, 2008
- 61) Takeda, M., Cacabelos, R., Kudo, T., et al.: Apolipoprotein E and central nervous system disorders: Reviews of clinical findings. *PCN*, 64; 592-607, 2010
- 62) Uusitupa, M., Sarkkinen, E., Kervinen, K., et al.: Apolipoprotein E phenotype and blood pressure. *Lancet*, 343; 57, 1994
- 63) Verpillat, P., Camuzat, A., Hannequin, D., et al.: Apolipoprotein E gene in frontotemporal dementia: an association study and metanalysis. *Europ J Hum Genet*, 10; 399-405, 2002
- 64) Waring, S.C., O'Brien, P.C., Kurland, L.T., et al.: Apolipoprotein E allele in Chamorros with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex. *Lancet*, 343; 611, 1994
- 65) Weiringa, G.E., Burlinson, S., Rafferty, J.A., et al.: A Burns. Apolipoprotein e genotypes and serum lipid levels in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Int J Geriatr Psychiat*, 12; 349-362, 1997
- 66) Zhu, S., Nöthen, M.M., Uhlhaas, S., et al.: Apolipoprotein E genotype distribution in schizophrenia. *Psychiatr Genet*, 6; 75-79, 1996
-