



노 지 훈

서울아산병원 신경과, 울산대학교 의과대학

Dementia Update 2014

Jee Hoon Roh, MD, PhD

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

In this brief update, I highlighted significant research findings of dementia in year 2013 and early 2014. In Alzheimer's disease, the findings include biomarkers to track disease progression, genetics, risk factors, image findings and treatment trials. Recent updates on tau imaging and C9orf72 associated frontotemporal dementia were also included in this report. Efforts to detect subjects who have pathology in the brain but not yet have clinical symptoms of dementia and treatment trials in those subjects will move the field forward to ultimately understand the pathophysiology and to prevent or halt the progression of the disease.

Keywords: Alzheimer's disease; Update; Biomarker

서 론

알츠하이머병 (Alzheimer's disease)은 가장 흔한 신경계 퇴행성 질환으로 나이와 연관된 비가역적, 진행성 뇌신경세포 및 신경세포 연결의 손상으로 인하여 유발된다. 대부분 산발성 (sporadic form)으로 발현되어 65세 이상 고령에서 진단되나 알츠하이머병의 병리 소견은 임상 증상 발생 약 20 여년 전부터 발생하는 것으로 추정된다. 현재 항콜린성 약제 (cholinesterase inhibitors) 및 NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist가 증상 조절을 위한 치료제로 사용되고 있으나 질환의 진행을 근본적으로 억제할 수 있는 공인된 치료제는 없다. 따라서 알츠하이머병으로 진행할 가능성이 높은 대상자를 조기에 선별하여 추적 관찰하고 치료하는 것이 관련 분야에서 가장 활발히 연구되는 주제이다. 또한 알츠하이머병의 진행을 추적할 수 있으며 다양한 퇴행성 뇌질환에서도 나타나는 타우 (tau) 병리 뇌영상 검사도 올해 가장

관심을 받는 연구 중 하나이며, 전두측두치매 일부의 원인 유전자로 밝혀진 C9orf72 (chromosome 9 open reading frame 72) 관련 연구도 활발히 진행되고 있다.

본 론

1. 알츠하이머병 진행을 추적하는 바이오마커

Mayo Clinic의 Jack 등은 2010년도에 알츠하이머병 바이오마커로 알려진 뇌척수액 내 아밀로이드 베타 (Amyloid beta), 아밀로이드 PET (positron emission tomography), 뇌척수액 내 타우, MRI 및 신경심리검사 (neuropsychological tests)가 알츠하이머병 일련의 진행 단계를 나타낼 수 있음을 모델로 제시하였다.¹ 알츠하이머병의 임상 증상이 발생하기 전 뇌척수액 혹은 PET 영상으로 측정된 아밀로이드 베타 병리가 가장 먼저 나타나고 뇌척수액 타우 병리의 변화가 뒤따르며 이후 MRI 및 ¹⁸F-Fludeoxyglucose (FDG)-PET 상의 변화로 시사되는 신경세포의 소실이 나타난 이후에 임상 증상이 나타난다는 것이다. 2013년도에 update된 소견을 제시 하였는데, 가장 큰 차이는 일부 타우 병리변화 소견이 아밀로이드 베타 병리보다 선행하여 나타날 수 있다는 점이다.² 이는 중년 이상 성인의 부검 시에 아밀로이드 병리 발생 이전에 대부분 뇌에 타우 병리가 침착 되어 있음에 근거

Jee Hoon Roh, MD, PhD

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

TEL: +82-2-3010-3443 FAX: +82-2-474-4691

E-mail: alzheimer@naver.com; roh@amc.seoul.kr

하였으며, 이러한 소견은 1990년도부터 Price 등에 의하여 이미 제시된 바 있었다.^{3,4} Jack 등이 아밀로이드 PET 영상 검사를 70세 이상 성인 260명 (평균 나이 79세; 78% 정상 인지기능, 22% 경도인지장애 혹은 알츠하이머병)을 대상으로 시행하였을 때, 아밀로이드 베타 병리는 증상 발생 약 15년 전부터 발생하여 증상 발생 시에는 이미 가장 높은 농도로 포화된다고 보고하였다.⁵ 워싱턴대학의 Morris 등은 정상인지기능을 갖는 311명의 65세 이상 성인 (평균 나이 72.9세)을 대상으로 상기 뇌척수액 바이오마커와 아밀로이드 영상 검사를 시행하여 대상자들을 정상 (정상 바이오마커), 전임상 단계 1 (아밀로이드 베타 병리 증거), 전임상 단계 2 (단계 1 + 신경 손상 증거), 전임상 단계 3 (단계 2 + 미약한 인지기능 변화 증거) 등으로 나누어 5년 간 추적 관찰할 때, 정상군은 약 2%, 1단계는 약 10%, 2단계는 약 25%, 3단계는 약 55%에서 임상치매척도 (Clinical Dementia Rating) 0.5 이상의 임상 증상을 발현하는 단계로 진행함을 보고하였다.⁶ 상기 바이오마커의 변화는 상염색체 우성 알츠하이머병 환자들을 대상으로 한 연구에서도 유사한 양상으로 확인된 바 있다.⁷

2. 알츠하이머병과 연관된 유전자 연구

Amyloid precursor protein (APP), Presenilin 1 (PSEN1), Presenilin 2 (PSEN2)는 각각 염색체 21, 14, 1번에 위치하며 상염색체 우성 유전으로 알츠하이머병을 유발한다. 그 외 알츠하이머병의 대부분을 차지하는 산발성 알츠하이머병과 연관되어 가장 잘 알려진 유전자는 Apolipoprotein E (APOE)이며, 알츠하이머병의 가장 강력한 유전자로 알려져 있다. APOE 유전자는 19번 염색체에 위치하며 $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ 의 세 가지 allele의 조합으로 발현된다. APOE $\epsilon 2$ 는 약 5-10%, $\epsilon 3$ 는 약 70-80%, $\epsilon 4$ 는 약 10-15%에서 나타나는 것으로 알려져 있고 $\epsilon 4$ allele은 알츠하이머병의 위험을 3-8배 높이는 것으로 알려져 있다. 그러나 APOE는 엄밀히 말하면 위험인자 유전자라고 말하는 것이 정확한데, 이는 알츠하이머병의 위험성을 높이나, APOE $\epsilon 4$ 를 갖는 것이 알츠하이머병의 발병을 의미하는 것은 아니기 때문이다. 즉, APOE $\epsilon 4$ 를 갖는 많은 사람들에서 알츠하이머병이 발현되지 않으며 많은 알츠하이머병 환자는 APOE $\epsilon 4$ 를 갖고 있지 않다. 90세 이상 520명의 노인 (평균 나이 93.4세)에서 6개월 간격으로 평균 2.3년간 인지기능을 추적관찰을 하였을 때, APOE $\epsilon 4$ 를 갖는 노인은 없는 노인에 비하여 알츠하이머병의 발병률이 더 높지 않았다. 이는 APOE $\epsilon 4$ 의 병리 작용은 나이와

연관되어 나타날 수 있음을 시사한다.⁸ Genome-wide association studies (GWAS)의 진행을 통하여 알츠하이머병과 관련된 다양한 유전자들이 밝혀진 바 있다. 2009년도까지 GWAS를 통하여 보고된 PICALM, CLU, CR1, BIN1, MS4A, CD2AP, EPHA1, ABCA7, SORL1 및 TREM2 외에 가장 큰 알츠하이머병 관련 GWAS group인 International Genomic Alzheimer's Project (IGAP)에서 2013년에 11개의 추가적인 유전자를 보고하였다 (HLA-DRB5/HLA-DRB1, PTK2B, SLC24A4-ORING3, DSG2, INPP5D, MEF2C, NME8, ZCWPW1, CELF1, FERMT2 및 CASS4).⁹ 이들 유전자는 기존에 알려진 아밀로이드 대사와의 연관성 및 면역 체계와의 연관성을 시사하며 또한 새롭게 미세아교세포 (microglia)의 기능과 세포 단백질 손상과 연관된 기전을 제시하였다. 상기 유전자 중 TREM2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2)는 일반인에서 드물지만 알츠하이머병의 위험을 3배 가까이 증가시킬 수 있는 것으로 보고된 바 있다.¹⁰ 반면 TREM2에 인접한 sequence variation인 TREM-Like2 (TREM-L2) 유전자는 TREM2와 같이 미세아교세포에서 발현하나 TREM2와 반대되는 작용으로 염증반응을 억제하는 것으로 보인다.¹¹ 또한 상염색체 우성 유전 알츠하이머병의 유전자 중 하나인 APP의 variant로 알츠하이머병 발생에 저항성을 갖는 APP 유전자도 발견되었다.¹² 상기 아밀로이드 대사와 주로 연관된 유전자들 외에 뇌척수액 타우 및 과인산화된 타우 (hyperphosphorylated tau) 병리와 연관된 유전자 연구가 진행되어 상기 APOE, TREM 외에 염색체 3번에 존재하는 변이 및 GLIS3라는 당뇨병과 관련된 유전자가 타우 병리와 관련이 있음이 보고되었다.¹³

3. 추가적으로 확인되는 알츠하이머병의 위험 인자들

알츠하이머병 환자들은 불면증, 야간 배회, 주간 졸림 증상 등을 포함한 다양한 수면 연관 증상을 보인다. Ju 등은 142명의 인지기능이 정상인 대상자 (평균나이 66세)를 대상으로 actigraphy 및 알츠하이머병 바이오마커 검사를 시행하여 아밀로이드 베타 병리 변화를 시사하는 사람들이 더 나쁜 수면의 질을 갖고 주간 졸림 증상이 더 많음을 보고하였다.¹⁴ Spira 등은 70명의 정상 성인 (평균 나이 76세)에서 아밀로이드 영상검사 및 수면 설문을 진행하여 아밀로이드 베타 침착이 높은 사람에서 야간 수면의 양과 질이 떨어짐을 보고하였다.¹⁵ 또한 Lim 등은 698명의 치매가 아닌 대상자 (평균나이 82세)에서 actigraphy를 10일간 시행하고 매년 인지기능 검사를 시행하며 3-6년간 추적 관찰하였다. APOE

ε4 유전자를 갖는 경우, 없는 경우에 비하여 당연히 알츠하이머병의 발생 빈도가 높았으나 수면의 양이 많은 군에서는 그 빈도가 줄어 들었고 부검을 시행한 201명에서도 수면의 질이 좋은 경우 타우 병리가 더 적은 소견을 보였다.¹⁶ 이러한 수면 (나쁜 질과 적은 양)과 알츠하이머병의 진행은 서로 영향을 미치는 것으로 알려져 있으나 인과관계는 아직까지 제한적으로만 알려져 있다.¹⁷

Crane 등이 진행한 연구에서 당뇨병의 유무와 상관없이 혈당 수치는 치매의 발병과 관련성이 있음이 시사되었다. 모집 당시 치매가 없는 2,067명 (평균 나이 76세, 11% 당뇨병)에서 혈당 수치와 인지기능검사를 평균 7년간 추적관찰 하였을 때, 약 45%의 환자에서 치매 (대부분이 알츠하이머병과 혈관성 치매)가 발병하였고, 이러한 치매 발병의 정도는 혈당수치와 밀접한 관련을 보였다.¹⁸ 현재 진행되고 있는 Study of Nasal Insulin to Fight Forgetfulness (SNIFF) 연구는 2/3상 이중 맹검 위약 대조 연구로 인슐린 혹은 위약을 12개월 간 비강 분무로 주입하고 이어서 6개월간 인슐린을 비강 분무로 전체 군에서 주입한 이후 효과를 판정하는 연구로 당뇨병 혹은 포도당 대사 변화와 알츠하이머병의 관련성을 확인할 수 있는 근거가 될 수 있을 것으로 생각된다.

4. 타우 영상 검사

아밀로이드 베타 병리가 알츠하이머병 임상 증상 발생 20여년 전부터 나타나므로 조기 screening 목적으로 중요하다고 한다면 타우 병리는 질환의 진행과 밀접한 연관성을 갖으므로 환자의 상태를 평가하거나 약물 효과를 판정하는 객관적인 도구로 사용될 수 있는 장점이 있다. 다양한 타우를 표적으로 하는 PET tracer 들이 개발되어 활용되고 있으며 최근 ¹⁸F-THK 5105 및 THK 5117 tracer가 알츠하이머병과 연관하여 보고된 바 있다. ¹⁸F-THK 5105의 경우 ventrolateral prefrontal cortex, inferior temporal, parietal cortices 및 hippocampus에서 평가할 때, AD 환자에서 정상인에 비하여 높게 집적되는 것이 확인된 바 있으며 Pittsburgh Compound B (PiB)-PET으로 시행된 아밀로이드 영상 검사와 달리 내측두엽에도 초기부터 침착이 확인되는 것으로 알려져 있다.¹⁹ 또한 PiB-PET과 달리 간이정신상태검사 (Mini-Mental Status Examination)와 밀접한 상관관계를 갖는 것으로 보고되었다.¹⁹ ¹⁸F-THK 5117 ($K_d=5.19\text{nM}$, $B_{\text{max}}/K_d=65.1$)의 경우 THK 5105 ($K_d=2.63\text{nM}$; $B_{\text{max}}/K_d=136.1$)보다 더 빠른 kinetics를 갖고 더 높은 signal to noise 비율을 갖으며 아밀로이드 베타 보다 타우에 30배 정도 높게 부착되는 것으로

보고되었다. 또한 해마 부위 침착의 정도는 해마 위축 정도와 밀접한 상관관계를 갖는 것으로 보고되었다 ($r=-0.74$, $p=0.015$; unpublished data, Alzheimer's Association International Conference 2014). 그 외에도 Siemens사 주도로 개발되었던 ¹⁸F-T807 및 T808 tracer를 활용하는 연구가 알츠하이머병과 연관되어 Sperling 및 Dickerson 등에 의하여 진행되고 있다.^{20,21} Carbon 기반의 tracer로는 Phenyl/Pyridinyl-butadienyl-benzothiazoles/Benzothiazoliums-3 (¹¹C-PBB3)가 개발된 바 있으며 역시 알츠하이머병 환자에서 정상인에 비하여 영상 검사상 집적이 증가되고 PiB-PET 검사와 달리 내측두엽 부위에 초기부터 침착을 보이는 것으로 나타났다. 또한 PBB3 침착의 정도는 임상 증상의 변화와 상관성을 갖고 해마의 위축과도 상관성을 갖는 것으로 보고되었다.²² 상기 ¹¹C-PBB3는 THK 5117과 달리 픽병 (Pick disease), 피질기저핵변성 (Corticobasal degeneration) 및 진행성핵상마비 (Progressive supranuclear palsy)에서도 침착이 확인되는 것이 장점으로 보고되었다 (unpublished data, AAIC 2014).

5. 알츠하이머병 근원 치료 연구

2013년 최종 보고된 두 건의 아밀로이드 베타를 표적으로 하는 단클론성 항체 약물 연구를 포함하여 기존의 중등도 알츠하이머병을 대상으로 포함하는 많은 약물 기반 근원 치료 연구들은 실패로 끝난 바 있다.^{23,24} 이러한 치료의 실패의 근거로 (1) 아밀로이드 베타가 잘못된 표적일 가능성, (2) 표적은 맞으나 약물이 작용하지 않았을 가능성, (3) 표적도 맞고 약물도 작용하나 치료의 시작 시기가 너무 늦어 이미 신경세포 및 신경세포 연결의 손상이 발생하여 치료의 효과가 적었을 가능성 세 가지가 제시된다.²⁵ 이 중 세 번째 가설이 가장 합리적으로 받아들여져서 현재 진행 중인 알츠하이머병 근원 치료 연구들은 가능한 증상 발생 이전 단계에 대상자를 조기 선별하여 병태 생리에 근거한 치료를 시작하는 것을 목표로 진행되고 있다.

1) Dominantly Inherited Alzheimer Network-Trial Unit (DIAN-TU)

상염색체 우성 알츠하이머병 가계에서 유전자 양성 부모의 임상 증상 발병 연령 즈음에 유전자 양성 자녀들도 발병을 한다는 가정 하에 DIAN 관찰 연구가 진행 중이다. 상기 관찰 연구에 참여하는 대상자에서 증상이 없거나 경도의 증상이 있고, 알츠하이머병 상염색체 우성 유전자가 있는 환

자 및 유전자가 없는 가계 내 대조군이 DIAN-TU에 참여하고 있다. DIAN-pharma consortium을 통하여 2012년 말 solanezumab과 gantenerumab이 최종적으로 선정되어 이중 맹검 위약 대조 연구가 진행 중이다. 각 약물의 작용 기전에 따라 뇌척수액 (solanezumab) 및 아밀로이드 영상 검사 (gantenerumab)의 변화를 1차 결과로 평가하고 2차적으로 추가적인 바이오마커가 평가된다.

2) A4 Trial (Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's Disease)

인지기능 장애 증상이 없으나 아밀로이드 PET 검사상 양성 소견을 보이는 65세 이상 85세 이하 1,000명의 대상자 (알츠하이머병, 전임상 단계 1)에서 solanezumab 혹은 위약을 3년간 투여하여 인지기능이 유지되는 지와 구조적/기능적 영상 변화가 나타나는 지가 평가된다. 현재 미국 내 60기관에서 환자 모집이 진행 중이다.

3) API (Alzheimer's Prevention Initiative) Trial

API ADAD (Autosomal Dominant Alzheimer's Disease) Trial은 약 300명의 상염색체 우성 알츠하이머병 유전자 PSEN1 (E280A)를 갖는 콜롬비아 안티오키아 (Medellin Antioquia, Colombia) 지방의 대상자들에서 Crenezumab을 투여하고 인지기능, 영상 및 뇌척수액 바이오마커의 변화를 평가하는 연구이다. API APOE4 Trial은 650명의 인지기능이 정상이고 한 쌍의 APOE ε4 allele을 갖는 대상자들에게 아밀로이드 베타 표적 항체를 투여하는 연구로 2014년 말부터 모집 예정이다.

6. C9orf72 관련 전두측두치매 연구

전두측두치매 (Frontotemporal dementia, FTD)는 65세 미만 환자들에서 두 번째로 흔한 치매이며 주로 행동 이상 혹은 언어 장애로 발현된다. 근위축성 측삭 경화증 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)은 운동신경세포의 소실이 일어나는 신경계 퇴행성 질환이다. 임상적, 병리적 연구 결과는 상기 두 질환이 상당한 overlap을 갖고 있음을 시사한다. Mayo clinic에서는 상기 FTD와 ALS에 공통되는 유전자 연구를 지속하여 2011년 C9orf72를 발견하고 관련 반복서열의 증가가 질환의 발생과 관련이 있음을 보고한 바 있다.²⁶ C9orf72는 약 1/3에서 가족형 ALS와 약 1/4에서 가족형 FTD와 연관이 있음이 알려져 있고 약 5%의 산발형 FTD-ALS에서도 나타난다고 알려져 있다. 그러나 반복 서열 길이의 증가는

질환의 양상과는 무관하고, 한 개인 안에서도 조직에 따라서 반복 서열 길이의 차이가 존재하여 임상 증상과 관련된 인자를 파악하는 연구가 진행 중이다.²⁷ 또한 C9orf72과 다른 유전자 이상이 병발할 수 있음이 보고되었으며²⁸ 알츠하이머병 환자의 약 1%에서도 나타나는 것으로 알려져 있다.²⁹ 국내 연구에서는 확인되지 않은 바 인종간 차이가 큰 것으로 생각된다.³⁰

결론

알츠하이머병의 조기 진단과 질환의 진행을 평가하기 위한 노력이 다양한 바이오마커, 유전자, 위험인자 분석, 영상 분석 연구를 통하여 진행되고 있으며, 이를 기반으로 질환의 다양한 병리를 조절하는 근원 치료가 진행 중에 있다. 기존 3상 약물 연구 결과가 실패로 끝난 바 있으나, 이를 바탕으로 진행되는 현재 알츠하이머병 약물 연구들은 임상 증상 발생 전 단계 혹은 초기 단계에 수행되고 있어 향후 얻어질 연구 결과는 현재까지 연구 방향이 옳은 지 제시할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 타우 영상을 시작으로 도입될 수 있는 염증 및 미세아교세포 영상을 비롯한 다양한 영상 연구들은 이러한 치료의 일차적인 결과 외에 병태생리와 관련된 이해를 가능하게 할 것으로 생각된다. 또한 국내에서는 확인된 바 없으나 C9orf72 유전자와 연관된 전두측두치매 연구도 앞으로 다양하게 진행될 것으로 생각된다.

References

1. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9:119-128.
2. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013;12:207-216.
3. Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999;45:358-368.
4. Price JL, Morris JC. So what if tangles precede plaques? *Neurobiol Aging* 2004;25:721-723; discussion 743-726.
5. Jack CR, Jr., Wiste HJ, Lesnick TG, Weigand SD, Knopman DS, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid load approaches a plateau. *Neurology* 2013;80:890-896.
6. Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, Jasielec MS, Hassenstab J, Grant EA, et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a

- longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:957-965.
7. Fagan AM, Xiong C, Jasielec MS, Bateman RJ, Goate AM, Benzinger TL, et al. Longitudinal change in CSF biomarkers in autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Sci Transl Med* 2014;6:226ra230.
 8. Corrada MM, Paganini-Hill A, Berlau DJ, Kawas CH. Apolipoprotein E genotype, dementia, and mortality in the oldest old: the 90+ Study. *Alzheimers Dement* 2013;9:12-18.
 9. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2013;45:1452-1458.
 10. Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, et al. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;368:117-127.
 11. Benitez BA, Jin SC, Guerreiro R, Graham R, Lord J, Harold D, et al. Missense variant in TREML2 protects against Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2014;35:1510 e1519-1526.
 12. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 2012;488:96-99.
 13. Cruchaga C, Kauwe JS, Harari O, Jin SC, Cai Y, Karch CM, et al. GWAS of cerebrospinal fluid tau levels identifies risk variants for Alzheimer's disease. *Neuron* 2013;78:256-268.
 14. Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, et al. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2013;70:587-593.
 15. Spira AP, Gamaldo AA, An Y, Wu MN, Simonsick EM, Bilgel M, et al. Self-reported sleep and beta-amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol* 2013;70:1537-1543.
 16. Lim AS, Yu L, Kowgier M, Schneider JA, Buchman AS, Bennett DA. Modification of the relationship of the apolipoprotein E epsilon4 allele to the risk of Alzheimer disease and neurofibrillary tangle density by sleep. *JAMA Neurol* 2013;70:1544-1551.
 17. Roh JH, Huang Y, Bero AW, Kasten T, Stewart FR, Bateman RJ, et al. Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of beta-amyloid in mice with Alzheimer's disease pathology. *Sci Transl Med* 2012;4:150ra122.
 18. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 2013;369:540-548.
 19. Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, et al. Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET. *Brain* 2014;137:1762-1771.
 20. Xia CF, Arteaga J, Chen G, Gangadharmath U, Gomez LF, Kasi D, et al. [(18)F]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2013;9:666-676.
 21. Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, Walsh JC, Mu F, Su MY, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. *J Alzheimers Dis* 2013;34:457-468.
 22. Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 2013;79:1094-1108.
 23. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:322-333.
 24. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:311-321.
 25. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med* 2011;3:77sr71.
 26. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72:245-256.
 27. van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Niemantsverdriet E, Murray ME, Heckman MG, Diehl NN, et al. Association between repeat sizes and clinical and pathological characteristics in carriers of C9ORF72 repeat expansions (Xpansize-72): a cross-sectional cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:978-988.
 28. van Blitterswijk M, Baker MC, DeJesus-Hernandez M, Ghidoni R, Benussi L, Finger E, et al. C9ORF72 repeat expansions in cases with previously identified pathogenic mutations. *Neurology* 2013;81:1332-1341.
 29. Harms M, Benitez BA, Cairns N, Cooper B, Cooper P, Mayo K, et al. C9orf72 hexanucleotide repeat expansions in clinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2013;70:736-741.
 30. Kim EJ, Kwon JC, Park KH, Park KW, Lee JH, Choi SH, et al. Clinical and genetic analysis of MAPT, GRN, and C9orf72 genes in Korean patients with frontotemporal dementia. *Neurobiol Aging* 2014;35:1213 e1213-1217.