

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業  
患者層別化マーカー探索技術の開発  
中間評価報告書

公募研究開発課題名	医療ニーズの高い特定疾患・薬剤に対する患者層別化基盤技術の開発
研究開発課題名	血液バイオマーカーによる認知症の統合的層別化システムの開発
代表機関名	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター
研究開発代表者名	中村 昭範
役職	バイオマーカー開発研究部 部長
全研究開発期間	令和元年度～令和5年度終了予定

【研究開発中間進捗／研究成果概要】

本研究の目的は、血液バイオマーカーを複数組み合わせ、認知症、及び認知症リスクを有する高齢者の統合的層別化システムを開発することである。今年度は主に以下の課題に取り組んだ。

① 血液アミロイドβ (Aβ) バイオマーカーの実用化に必要な前向き研究

GCP 準拠の特定臨床研究として3施設共同で実施し、Flutemetamol-PET、採血、神経心理検査等を行った。新型コロナウイルスの感染拡大の影響を大きく受けたが、本報告時点で106例が登録された。また、島津社の血液Aβ測定システムが、体外診断機器として医療機器承認されたことを受けてWGを立ち上げ、Aβ蓄積に関連した情報を慎重に解釈し、倫理的に正しく運用するための適正使用指針を策定した。今後は承認範囲の拡大と保険収載を目指して本研究を加速していく。

② その他の認知症関連血液バイオマーカーシーズの検証

長寿医療研究センターバイオバンクに保存されている既存検体から、PiB-PET (Aβ)、THK5351-PET (tau + 神経変性)、FDG-PET (局所ブドウ糖代謝)、MRI (脳萎縮)の画像検査が行われている症例161例を抽出し、IP-MSによるAβバイオマーカー測定、Simoaによるp-tau 181, NfL, GFAPの測定を行った。その結果、血漿p-tau 181はTHK5351-PETの集積度と有意な相関があり、神経変性画像マーカーのFDG-PETやMRIとも有意に相関することが認められた。また、血液Aβバイオマーカーとp-tau 181を組み合わせることにより、Aβ病理の有無とTau病理の有無で層別化できる可能性が示された。NfLやGFAPについても画像データとの関連を解析中である。また、IP-MSによるNeurogranin測定を行った結果、血漿中Neurogranin断片の比がMRIで評価した海馬の萎縮度と有意な相関があり、神経変性のバイオマーカーとして有望であることを見いだした。一方、レビー小体型認知症(DLB)、及び、パーキンソン病(PD)に関連するバイオマーカーの探索も行った結果、血清NfLと尿p75ECDが、DLBとPD患者において健常者と比較して有意に上昇していることが明らかとなった。また、血中神経由来エクソソームmicro RNAの発現プロファイルを解析し、PDと健常者を弁別可能な3種類のmicro RNAの組み合わせを同定した。現在、DLB疑い症例256例の血清サンプルのmicro RNA測定を終え、診断確度や臨床症状の程度も加味した解析を行っている。また、今年度から旧AMED夏目班の研究グループも新規参画し、既存サンプルを用いてマルチオミクス解析の精度検証を行った。これらに加えて、血液バイオマーカーの検証に利用可能な複数の画像検査 (Aβ-PETに加え、第二世代の

Tau imaging である MK-6240 PET や PM-PBB3 PET、FDG-PET、MRI 等) をおこなう前向き研究も実施し、これまでに 89 例が登録された。

### ③ 統合的層別化システムの開発

基本となる臨床データ、画像検査データ、バイオバンク検体情報を統合した DB を作成した。また、多次元的データを用いて層別化アルゴリズムを作成していくための IT 環境を整備し、プログラム設計を行った。また、AI を用いた解析環境も整え、試験的な解析を行った。

#### 【評価結果】

良い／総合的には計画どおりに進捗したと認められる

#### 【評価コメント】

高齢者人口の増加に伴い、認知症患者も増加の一途であり、効果的な治療法や診断法の開発は、喫緊の課題となっている。そのためには、発症や進行状態に基づいて適切に層別化する必要がある。本研究では、アミロイドベータータンパク質 (A $\beta$ ) のバイオマーカーの実用化、他の血液バイオマーカーのシーズ検証・新規探索、複数の血液バイオマーカーを組み合わせによる認知症およびそのリスクを層別化するシステム、を開発している。

タウ病理に対しては血漿 p-tau181、神経変性に対しては新しい神経変性バイオマーカーとして血漿 Neurogranin の特定分子の比が有用なバイオマーカーとなり得ることが示されている。また、レビー小体型認知症の血液バイオマーカー探索については、名古屋大学のグループが参画し幾つかの候補物質が抽出されている。また、今年度より、旧夏目班がさらに加わり、マルチオミクス解析に基づくバイオマーカー探索が開始されており、今後の発展が期待される。

一方、血液 A $\beta$  バイオマーカーの実用化に向けた研究が先行しているが、コロナ禍の影響もあり、目標としていた症例数には至っておらず、血液 A $\beta$  測定システムが体外診断機器として医療機器承認されているものの、A $\beta$  バイオマーカーの実用化に向けてはまだまだ途上であり、今後、被検者拡大のためのリクルート促進など、目標登録数を達成するための工夫が必要と思われる。

また、認知症に対する複数のバイオマーカーが見出されているようであるが、現状では早期診断やリスク評価に対する相関性は得られていない印象である。それぞれのマーカーの関連性を解析し、臨機応変に層別化システムを構築することも視野に入れておいた方がよいのかもしれない。検証的試験に、PET (Positron Emission Tomography) 等の機器を用いるのはコスト面や侵襲性等の観点からハードルが高い。可能であれば、より簡便な検証法を開発することが望ましい。

多くの新規のマーカー候補が想定されているが、実用化に向けては、測定項目なども含めて、リソースを投入すべき優先バイオマーカーを明確化して出口戦略の具体性を高めることが必要である。PMDA の承認を得るには絞り込んだバイオマーカーに集中するよう戦略を見直すべきと思われる。社会的貢献である保険収載までたどり着くことが重要であるが、診断会社への移管のみにとどまらず、そのバイオマーカーがコンパニオン診断薬となりうるのか、製薬会社が興味を示すレベルまで実証データを集積することが重要である。

様々なマーカーに手を広げるのではなく、A $\beta$ に集中し明確な出口戦略にしたほうが結果は返ってくると思われる。新たに加わった夏目班については、相補的なマーカーの発見の可能性があるが、統合していくことが今後の課題である。

国際的にも競争力がある技術であるので、今後は、A $\beta$  以外に同定された候補マーカーの解析、病理学的意義なども含めて統合的層別化システムの実用化を期待したい。