

日本医療研究開発機構 次世代型医療機器開発等促進事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) イムノアッセイによる認知症の血液バイオマーカープロファイリングに関する研究
開発

(英語) Study of blood-based biomarker profiling of dementia utilizing immunoassays

研究開発実施期間: 令和6年7月25日～令和7年9月30日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 佐藤 利幸

(英語) Toshiyuki Sato

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) シスメックス株式会社・中央研究所・所長

(英語) Executive Vice President, Central Research Laboratories, Sysmex Corporation

II 研究開発の概要

【研究開発の目的】

本研究開発の目的は、認知症関連の様々な脳内病理の検査に寄与する免疫測定法(イムノアッセイ)を開発し、各病理の進行度にあわせた治療選択を可能とする診断手法(バイオマーカープロファイリング)を確立することである。

認知症は原因疾患ごとに異なる病理変化が生じ、最も患者数の多いアルツハイマー病(AD)では、アミロイド病理(A)、タウ病理(T1, T2)、神経変性(N)の3つが段階的に進行するとされる。認知症の症状は必ずしも病理変化と一致しないこと、複数の病理変化が複合的に生じる場合も多いこと、また脳内病理を標的とした疾患修飾療法(DMT)が登場していることから、認知症を背景病理に基づき層別化する重要性が高まっている。とくにADでは症状を呈する20年以上前から病理変化が生じるとされており、早期診断・治療のためにも病理に基づく層別化は必須である。近年ではさらに精緻化した層別化を実現すべく、脳内炎症(I)、脳血管損傷(V)、シヌクレイン病理(S)を加えたATNIVS分類が提唱されており、病理に基づく診断・治療の流れが加速している(表)。

現在実用化されている病理の診断法には画像検査と脳脊髄液検査がある。しかしながら、画像検査は高額な設備が必要であり同時に複数病理の検査ができないこと、脳脊髄液検査は侵襲性が高く医師や患者の負担が大きいことから、より簡便で低侵襲な検査法の開発が課題である。そこで我々は、血液バイオマーカー検査による診断技術の実現を目指す。

血液の測定手法としては、免疫沈降-質量分析法(IP-MSアッセイ)やイムノアッセイがあげられる。IP-MSアッセイは対象分子の検出特異性が高く、すでに様々な病理に対する良好な検査性能が報告されている。一方でイムノアッセイはその簡便性からすでに一般の臨床検査に広く普及しており、安価で高スループットな測定を実現

できる。バイオマーカープロファイリングの実現においては、IP-MS アッセイと同等の臨床性能を、免疫アッセイによって実現することが望ましいと考えられる。

そこで本研究開発では、IP-MS アッセイをリファレンスとした免疫アッセイ開発を行う（図1）。両測定法間で高い相関性を有する免疫アッセイを開発することで、簡便で安価、高スループットな検査手法を確立し、血液バイオマーカーによるバイオマーカープロファイリングを実用化することを目的とする。

表. ATNIVS プロファイリング

背景病理	液性バイオマーカー
A アミロイド病理	アミロイドβ42
T1 タウ病理	p-tau217, p-tau181, p-tau231
T2 タウ病理	p-tau205, MTBR-243tau, non phosphorylated tau fragments
N 神経変性	NfL
I 脳内炎症	GFAP
V 脳血管損傷	該当なし (MRI)
S シヌクレイン病理	α-シヌクレイン (SAA*) *Seed Amplification Assay

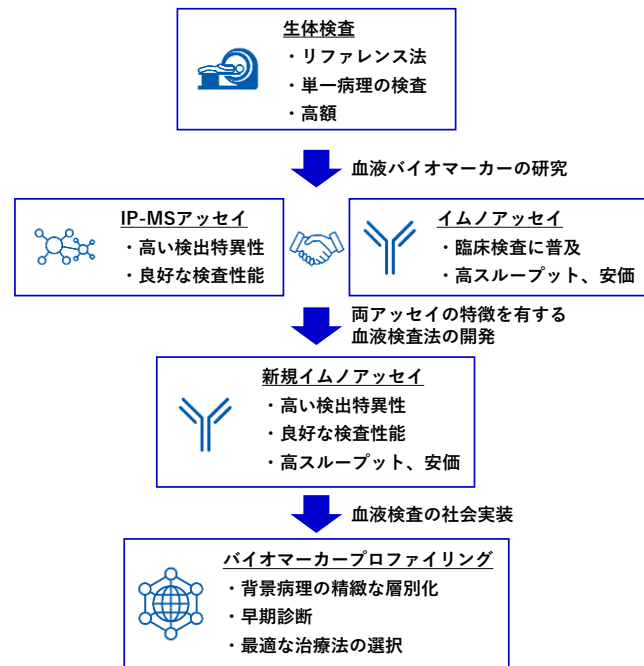


図1. 新規免疫アッセイ開発フロー

【研究開発の項目】

研究開発の項目は大きく分けて免疫アッセイの開発と臨床性能評価に分けられる。免疫アッセイの開発においては、全自動免疫測定装置 HISCL™-5000/800 を用いて、新たに p-tau205、MTBR-tau243、NfL および α-Synuclein を対象としたアッセイの構築を目指す。臨床性能評価においては、東京都健康長寿医療センターにおいて、対照法（PET または脳脊髄液検査）によって病理の有無を定義づけられた種々の認知症患者検体を収集し、本研究開発にて確立した免疫アッセイとすでに確立済みの免疫アッセイを組み合わせることで各病理を予測可能か評価する。

【研究開発の成果】

p-tau205 の免疫アッセイ開発においては計画を前倒して進捗し、脳脊髄液測定用のみならず、血液測定用のプロトタイプ試薬の開発を完了した。開発した試薬は IP-MS アッセイと有意な相関を示し、高い特異性を有することが示唆された。また、認知機能正常 (CN) および AD 患者由来の血漿を測定したところ、疾患依存的な血中 p-tau205 濃度変化を検出することにも成功した（図2）。本成果は 2025 年 4 月に開催された国際学会（AD/PD 2025 International Conference on Alzheimer’s and Parkinson’s Diseases）および 2025 年 11 月の国内学会（日本認知症学会）において発表したほか、検出試薬に関して 1 件の特許出願を完了し、さらには 2026 年 3 月の国際学会（AD/PD 2026 International Conference on Alzheimer’s and Parkinson’s Diseases）でも報告予定である。

MTBR-tau243 のイムノアッセイ開発についても p-tau205 と同様に計画を前倒しして達成した。目的の標的物に対して特異的な抗体の取得に成功し、脳脊髄液測定用のみならず、血液測定用のプロトタイプ試薬の開発を完了した。また、開発した試薬で CN および AD 患者由来の血漿を測定したところ、疾患依存的な MTBR-tau243 濃度変化を検出することに成功した (図 3)。本成果は 2025 年 12 月の国際学会 (18th Clinical Trials on Alzheimer's Disease) において発表したほか、本検出試薬に関する 1 件の特許出願を完了した。

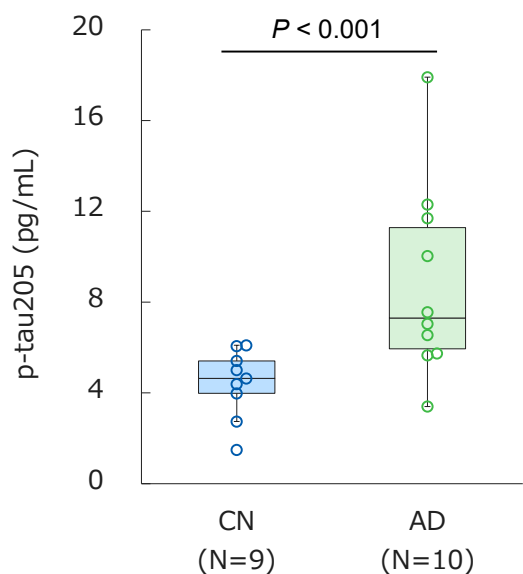


図 2. 血漿中の p-tau205 濃度分布

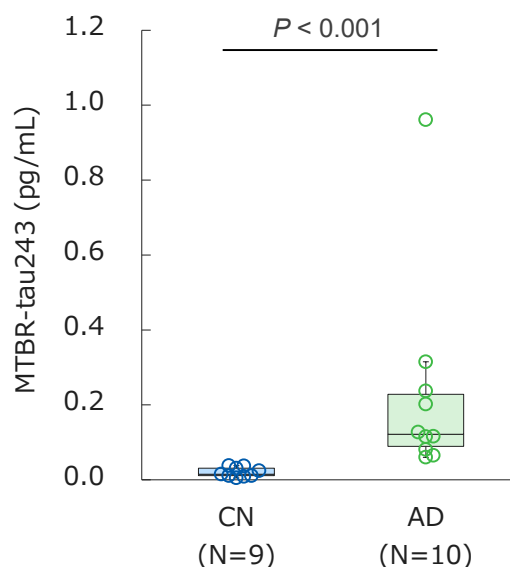


図 3. 血漿中の MTBR-tau243 濃度分布

その他の項目についても計画通りに進捗した。NFL のイムノアッセイ開発においては、特異性の課題が見いだされたものの、測定試薬の改良により課題の解決に成功し、リファレンス法と高い相関を示すことを確認できた。α-Synuclein のイムノアッセイ開発については、当初設定した要求仕様を満たす抗体の開発に成功した。東京都健康長寿医療センターにおける認知症患者検体の収集も順調に進んでおり、目標の 200 症例の収集に対して、2025 年 9 月時点で 100 症例の収集が完了した。

[Objectives]

The objective of this project is to develop immunoassays that contribute to the testing of various brain pathologies associated with dementia. Dementia involves different pathological changes depending on the underlying cause. In Alzheimer's Disease (AD), three pathologies—Amyloid pathology (A), Tau pathology (T1, T2), and Neurodegeneration (N)—are known to progress in stages. The importance of stratifying patients based on background pathology is increasing for the emergence of disease-modifying therapies that target brain pathology. Recently, the ATNIVS classification has been proposed to achieve more refined patient stratification, incorporating Inflammation (I), Vascular brain injury (V), and α -Synuclein pathology (S). Currently utilized diagnostic methods for these pathologies include imaging tests and cerebrospinal fluid (CSF) tests. However, imaging tests require expensive equipment and cannot simultaneously evaluate multiple pathologies, while CSF tests are invasive and impose a significant burden on both physicians and patients. Therefore, the development of a simpler, less invasive testing method is a critical challenge. Our goal is to realize diagnostic technology based on blood-based biomarker testing.

[Research and development items]

This study comprises two components: the development of an immunoassay and the evaluation of its clinical performance. For the development of the immunoassays, we aimed to establish novel assays targeting p-tau205, MTBR-tau243, NfL, and α -synuclein using the Automated Immunoassay System HISCL™-5000/800. For the evaluation of clinical performance, samples were collected from patients with various forms of dementia at the Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology (TMIG), where the presence or absence of underlying pathology was determined using reference methods (neuroimaging or CSF analysis).

[Outcomes]

Development of the p-tau205 immunoassay progressed ahead of schedule. Prototype reagents were successfully developed for both CSF and blood. Disease-dependent changes in blood p-tau205 concentrations were observed by measuring plasma samples from cognitively normal (CN) individuals and patients with Alzheimer's disease (AD). These findings were presented at the international conference (ADPD 2025) and the domestic conference (the Japanese Society for Dementia Research), with additional reporting scheduled for ADPD 2026. Furthermore, a patent application for the reagent has been filed.

Development of the MTBR-tau243 immunoassay also progressed ahead of schedule, similar to p-tau205. Specific antibodies against the target molecule were successfully obtained, and prototype reagents for both CSF and blood were developed. Disease-dependent changes in blood MTBR-tau243 concentrations were observed by measuring plasma samples from CN individuals and AD patients. These results were presented at the international conference (CTAD 2025), and a patent application related to this reagent has been filed.

Other developments are proceeding as planned. A product prototype for blood NfL measurement has been completed, demonstrating a high correlation with the existing reference method. Antibodies against α -synuclein that meet initial specifications have also been successfully developed. Sample collection from dementia patients at TMIG is progressing smoothly. As of September 2025, 100 cases have been collected toward a target of 200.