

2023年11月9日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

血しょうバイオマーカーがアミロイド PET 結果を高精度に予測 ーアルツハイマー病のスクリーニングに有用な可能性ー

このたび、慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室の文鐘玉（ぶんしょうぎょく）特任准教授、同生理学教室伊東大介特任教授らを中心とした慶應義塾大学病院メモリーセンターのメンバーからなる研究チームは、血しょうバイオマーカーであるアミロイド B42/40 比がアミロイド PET 検査（注1）による脳内アミロイド B 沈着を高精度に予測できることを発表しました。

アルツハイマー型認知症の中心的病理である脳内アミロイド B（以下、AB と省略）の沈着が、広範な対象者に対して簡易な血液検査のみで高精度にスクリーニングできる可能性を示しました。

本研究成果は 2023 年 9 月 4 日、国際医学雑誌 *Alzheimer's Research & Therapy*（オンライン版）に掲載されました。

1. 研究の背景

わが国で認知症に罹患した人は2025年には675万人と推計されており、そのうち多くをアルツハイマー型認知症が占め、その数は466万人と予測されています。加えて、より若年から発症する若年性のアルツハイマー型認知症も働き盛りの人とそのご家族に大きな影響を与えるため、大きな問題となっています。

アルツハイマー病（注2）は、脳内のABとそれに続くタウ蛋白の異常な蓄積により引き起こされ、その結果、脳内の神経変性が起こり認知機能障害に至ります。アルツハイマー型認知症は、アルツハイマー病により認知症に至った状態を指します。

近年、国内において初期のアルツハイマー型認知症と軽度認知障害に対する疾患修飾薬が承認されたこともあり、アルツハイマー病を正確に診断する必要性が以前より増えています。

アルツハイマー型認知症の臨床診断は、健忘（物忘れ）などを含む認知機能障害や精神的な症状、頭部 MRI 検査、脳血流検査などでなされます。しかし、その精度は必ずしも高いものではありませんでした（参考文献 1）。一方で、アミロイド PET 検査や脳脊髄液検査を行うことで、客観的に脳内の AB の有無を判定できますが、前者は高額で設備の整った施設を必要としたり、後者は比較的侵襲が高かったりするため、広く適用されるには至っていません。近年、血しょう中のバイオマーカーを測定することでこの脳内 AB の沈着を判定する方法が

複数開発され、注目されています。しかしながら、それらの方法の多くは検査コストが高いか、研究室レベルでの利用に留まり、広範囲の臨床利用にはハードルがありました。

2. 主要な研究成果

研究チームは、アルツハイマー型を含むさまざまな認知症の人と健常ボランティアの協力のもと、全自動免疫測定装置HISCLシリーズ「全自動免疫測定装置HISCL™-5000／HISCL™-800（以下、HISCL™シリーズ）」（シスメックス株式会社）を用いて、血しょうAβ1-42とAβ1-40を測定し、その比（Aβ42/40比）がアミロイドPET検査（¹⁸F）florbetaben PET）の陽性判定を予測できるか調べました。

その結果、血しょうAβ42/40比は、AUC（area under the curve、1に近いほど精度が高い）という指標で0.950と極めて高い精度でアミロイドPETによる陽性を予測しました。加えて、軽度認知障害（MCI）と健常の人のみ、あるいは健常の人のみを対象とした場合でも、同様に高精度で予測しました（それぞれAUC = 0.934, 0.993）。これらの予測精度は、他の有望な血しょうバイオマーカーであるリン酸化タウ181（p-tau181）、グリア線維性酸性蛋白質（GFAP）、ニューロフィラメント軽鎖蛋白（NfL）を有意に上回っていました。加えて、血しょうAβ42/40比は、アミロイドPETによる脳内のアミロイド蓄積を数値化したセンチロイド値と高度に相関（相関係数 -0.767）しており、特に初期のアミロイド蓄積を示唆するとされる「グレーゾーン」のセンチロイド値（13.5-35.7）について、アミロイドPETのゴールドスタンダードである視覚判定よりも高精度に予測しました。さらに、例数は少ないものの、血しょうAβ42/40比は脳脊髄液中のAβ42/40比と高度に相関（相関係数 0.727）しており、これは、従来報告されていた、他の方法で測定した血しょうAβ42/40比を上回るものでした。以上より、HISCL™シリーズを用いて測定した血しょうAβ42/40比は信頼性が高く、かつ初期の脳内アミロイド蓄積を検出できる可能性が示されました（図1）。



【図1】 血しょう中のアミロイドβ 42/40比で脳内のアミロイド蓄積を予測するイメージ

3. 今後の展望

疾患修飾薬（注3）の認可もあり、アルツハイマー病に対する早期発見、早期介入の重要性が認識されています。

本研究により、アルツハイマー病のスクリーニングとしてHISCL™シリーズを用いた血しょうAβ42/40比が有望である可能性が示されました。特に、HISCL™シリーズはすでに国内で広く利用できるため、少ない侵襲で、幅広い患者への適用が可能です。

4. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の医療研究開発革新基盤創成事業（CiCLE）「産医連携拠点による新たな認知症の創薬標的創出」の支援を受けて行われました。

5. 論文

英文タイトル：Performance of plasma Aβ42/40, measured using a fully automated immunoassay, across a broad patient population in identifying amyloid status

タイトル和訳：広範な患者集団に対する、全自動免疫アッセイによる血しょう Aβ42/40 比のアミロイド蓄積の予測性能

著者名：文鐘玉、伊東大介、手塚俊樹、窪田真人、上田亮、高畑圭輔、森口翔、黒瀬心、百田友紀、鈴木菜摘、森本綾香、星野結花、関守信、三村悠、色本涼、山本保天、星野貴行、佐藤義明、田渕肇、三村將、

掲載誌： *Alzheimer's Research & Therapy*（オンライン版）

DOI：10.1186/s13195-023-01296-5

【参考文献】

1. タイトル：Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010.

掲載誌： *J Neuropathol Exp Neurol*. Apr 2012;71(4):266-73.

DOI：10.1097/NEN.0b013e31824b211b

【用語解説】

（注1）PET検査：Positron Emission Tomography（陽電子放出断層撮影）の略です。従来のCTやMRIなどの体の構造をみる検査とは異なり、細胞の活動状況を画像でみることができ、がん、脳、心臓などの病気の診断に有効です。がんの検査では、がん細胞が正常の細胞に比べて多くのブドウ糖を取り込むという性質を利用して、放射線薬剤FDG（ブドウ糖類似PET検査薬）を体内に投与し、撮影をする検査です。認知症では、病因物質（アミロイドベータとタウ）に結合する放射線薬剤を投与して撮影することにより、病因物質の蓄積を画像化できます。

（注2）アルツハイマー病（Alzheimer disease）：本疾患は、ドイツの精神医学者 Alois Alzheimer（1864~1915）により1906年に初めて報告された神経疾患で、認知症全体の約半分を占めるきわめて頻度の高い神経難病です。記憶障害で発症し、見当識障害、実行機能の障害、理解判断力の低下などが出現する進行性の神経変性疾患です。アルツハイマー病患者の脳内では、病因物質であるアミロイドベータとタウ

の蓄積に伴い神経細胞が死ぬことで、症状が発現すると考えられています。脳内のアセチルコリンが減少するため、抗コリンエステラーゼ剤などの内服治療薬が症状改善には有効ですが、その効果は限定的です。

(注3) 疾患修飾薬：疾患の原因に働きかけてその進行を抑制する薬を言います。アルツハイマー病の場合、最近、ABに対する抗体（レカネマブ）が日本でも製造販売承認を受けました。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 精神・神経科

特任准教授 文 鐘玉（ぶん しょうぎょく）

TEL：03-5363-3829 FAX：03-5379-0187 E-mail：shogybun@keio.jp

<https://keio-memory-clinic.com/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：飯塚・奈良・岸

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612 E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>