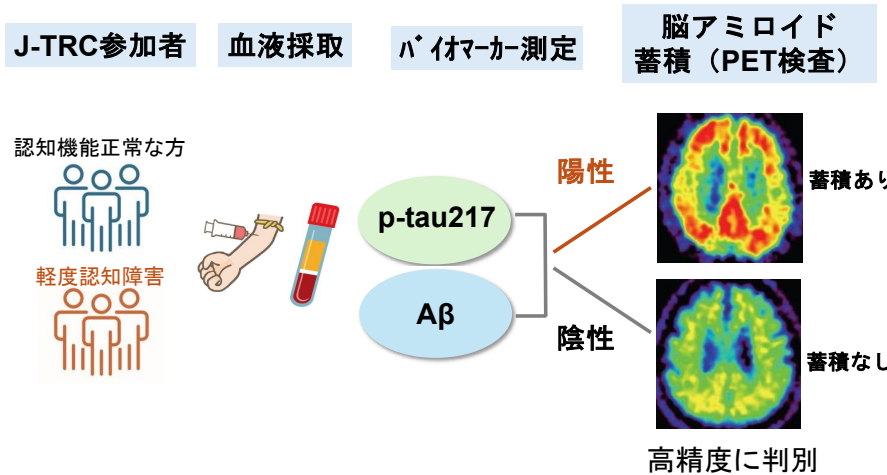


## 血液バイオマーカーを用いて、 超早期段階での脳アミロイド PET 検査結果の予測を実現 ——アルツハイマー病の早期診断と治療に光——

### 発表のポイント

- ◆血液を対象とするバイオマーカー検査により、アルツハイマー病に特徴的な脳内のアミロイドβ蓄積を検出する PET 画像検査の結果を正確に予測できることを、プレクリニカル期（無症状期）、プロドローマル期 (MCI 期) 等のアルツハイマー病超早期段階を対象に、日本人の J-TRC 研究コホートで明らかにしました。
- ◆リン酸化タウ 217 (p-tau217), アミロイドβ (Aβ) などの血液バイオマーカーの早期診断における有用性はこれまでに海外で検討され始めていましたが、日本人での大規模な実証は初めてであり、結果はスウェーデンのコホートでも再現されその普遍性が示されました。
- ◆血液バイオマーカーは、早期段階のアルツハイマー病の診断の精密化と効率化に有用と考えられます。



本研究のアウトライン (本研究の共同研究者・新潟大学・池内健教授作成)

### 概要

東京大学大学院医学系研究科の新美芳樹特任准教授、岩坪威教授らのグループは、J-TRC コホート (注1) 研究参加者の血液を対象として、血漿アミロイドβ (Aβ) とスレオニン 217 リン酸化タウ (p-tau217) (注2) を測定し、これらを組み合わせることにより、アルツハイマー病 (AD) の脳に生じる最も重要な変化である Aβ の蓄積を診断する PET 画像検査の結果を、超早期の段階において、これまでにない高い効率で予測することに成功しました。抗 Aβ 抗体薬を用いた AD の治療がレカネマブなどを用いて始まり、脳内の Aβ 蓄積を正確に評価する必要性が高まっています。しかし、アミロイド PET 検査や脳脊髄液 Aβ 測定などの現在用いられている検査法には、費用や利便・侵襲性などの面で多くの課題が残されています。近年、血液を用いて AD 脳の病理変化を診断する手法の開発が進んでおり、その有用性が報告され始めています。しかし

これまでの検討では、人種間差の有無や、特に日本人での有用性に関する大規模なデータはほとんど得られていませんでした。

AD の早期・無症候段階にあたるプレクリナル期 AD (注 3) や軽度認知障害 (MCI) に相当するプロドローマル期 (注 4) において得られた本研究の成果により、今後 AD の早期段階での適時適切な診断と、予防・治療への途が開かれるものと期待されます。

## 発表内容

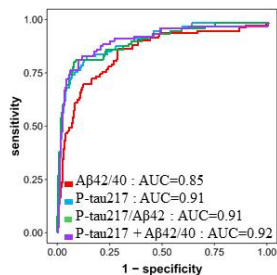
### <背景>

本邦の認知症患者数は 2022 年時点で 443 万人、2060 年には 645 万人に達し、認知症の予備軍とされる軽度認知障害 (MCI) の人も 632 万人まで増えると推計されています (2024 年厚生労働省研究班)。AD はその半数以上を占め、超高齢社会を迎えた日本の重要な課題となっています。2023 年からわが国でも、AD 脳に蓄積し、発症の原因となるアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) に対して作用する抗  $A\beta$  抗体薬の臨床使用が始まり、脳内  $A\beta$  蓄積評価の重要性が高まっています。脳における  $A\beta$  の蓄積を推定する方法としては、アミロイド PET 検査や脳脊髄液検査によるバイオマーカー (注 5) の測定などが実施されていますが、検査可能な医療機関が限られ高額となること、脳脊髄液の採取や放射線被曝に伴う侵襲性などの問題から、より簡便な評価法への期待が高まっています。過去 30 年にわたり、血液を用いた AD 脳病理変化の推定は困難でしたが、近年血液バイオマーカーの開発が加速し、AD 患者の血漿中に検出される  $A\beta$  やリン酸化タウなどの病因タンパク質の変化を測定することにより、PET 検査や脳脊髄液検査に匹敵する診断能力が得られる可能性が示されてきました。しかし認知症期に先行する MCI 期や、さらに早い無症候期 (プレクリナル期) などの超早期段階における性能は十分に実証されておらず、さらに人種差の検討や、日本人における検討も十分に行われていませんでした。

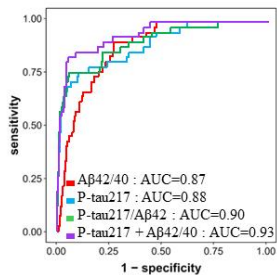
### <研究成果>

研究グループは、 $A\beta$  の蓄積が始まっているが無症状であり、発症の前駆時期と考えられる「プレクリナル期」や、認知機能の低下はあるが認知症に至っていない「プロドローマル期」(MCI 期) の AD の人を診断・追跡し、予防・治療法の実現を目指す J-TRC オンサイト研究を 2019 年から開始し、2024 年 4 月末の時点で、700 名の参加者に対してアミロイド PET スキャン、血液バイオマーカー測定等の検査を行ってきました。今回、474 名の血液検体を対象に、質量分析法を用いた  $A\beta$  (1-42) (以下  $A\beta$  42) や  $A\beta$  (1-40) (以下  $A\beta$  40) の測定 (島津テクニカ社に委託し測定)、Meso Scale Discovery プラットフォームを用いたスレオニン 217 リン酸化タウ (p-tau217) (イーライ・リリー社研究所との共同研究により測定; 注 2) を定量し、測定結果や臨床データを組み合わせることにより、脳アミロイド検出の標準となる PET 画像の視覚的診断結果をどの程度正確に予測できるかを検討しました。ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析では、Area Under the Curve (AUC) (注 6) の値が、 $A\beta$  42/ $A\beta$  40 比では 0.85、p-tau217 では 0.91 と優れた値を示し、アミロイド PET 画像結果を高い効率で予測できる性能が確認されました。p-tau217 と  $A\beta$  42 の比や、p-tau217 と  $A\beta$  42/ $A\beta$  40 の比などを組み合わせたモデル化を行うと、特に認知機能が正常な群では脳アミロイド PET 結果の予測能がさらに向上することを、日本人を対象とした大規模な J-TRC コホートにおいて明らかにしました (図 1)。また Lund 大学 Oskar Hansson 教授らとの共同研究により、スウェーデンの BioFINDER コホート (注 7) 研究においても、血漿  $A\beta$ 、p-tau217 を組み合わせた指標がアミロイド PET の結果を予測する性能は、日本人の J-TRC コホートと同等であることが確認され、血漿  $A\beta$  と p-tau217 による脳アミロイド PET 予測能の人種、コホートを越えた再現性が実証されました。

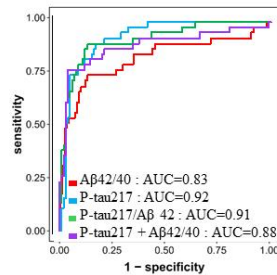
Figure 1 A. Total J-TRC



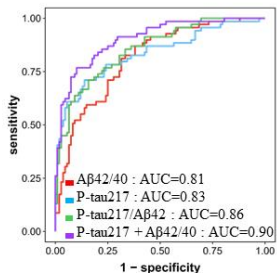
B. CDR 0 J-TRC



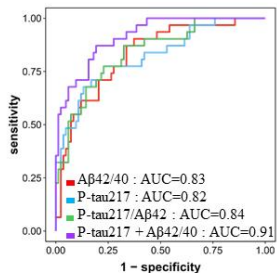
C. CDR 0.5 J-TRC



D. Total BioFINDER



E. CU BioFINDER



F. MCI BioFINDER

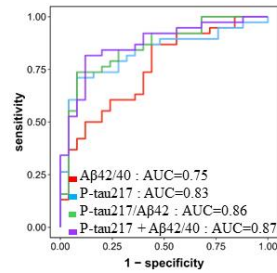
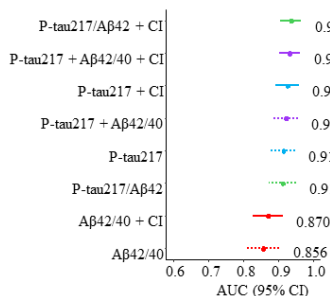


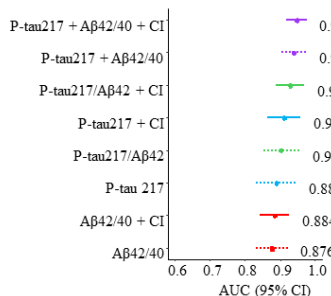
図 1 : J-TRC コホート (上段) と BioFINDER コホート (下段) における血漿 Aβ、p-tau217 とその組み合わせによる脳アミロイド PET の予測能の ROC 解析グラフ。

いずれのコホートでも、Area Under the Curve (AUC)は 0.8 以上と良好な識別能を示した。全集団を対象とした場合、p-tau217 と Aβ 42/Aβ 40 比の組み合わせで AUC が最も高く、p-tau217/Aβ 42 比、p-tau217 がそれに続く性能を示した (A, D)。認知機能正常群 (B, E) では、p-tau217 と Aβ 42/Aβ 40 比の組み合わせは有意に優れていた。MCI 相当群 (C, F) では、組み合わせの違いによる有意な差はみられなかった。

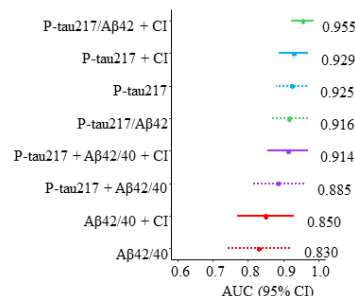
Figure 2 A. Total J-TRC



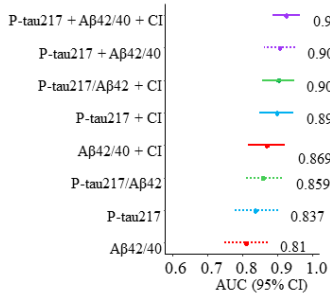
B. CDR 0 J-TRC



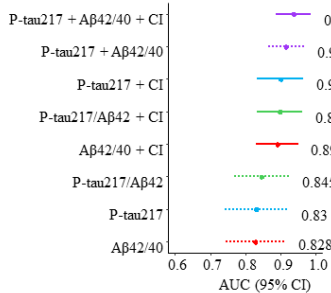
C. CDR 0.5 J-TRC



D. Total BioFINDER



E. CU BioFINDER



F. MCI BioFINDER

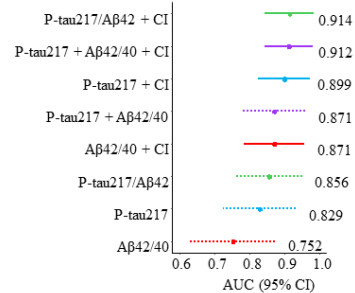


図 2 : J-TRC コホート (上段) と BioFINDER コホート (下段) における AUC の順位付け。

いずれも、各バイオマーカーに臨床情報 (年齢、性別、APOE 遺伝子情報) を組み合わせることにより、PET 予測能が向上した。

次に、各バイオマーカーに、年齢、性別、APOE 遺伝子型などの臨床情報を組み合わせてモデル化することにより、PET 結果の予測能が改善することを示しました (図 2)。J-TRC 全体では p-tau217/A $\beta$  42 比と臨床情報 (CI) の組み合わせモデルで AUC=0.936、認知機能正常群では p-tau217 と A $\beta$  42/A $\beta$  40 比と臨床情報 (CI) を組み合わせたモデルで AUC=0.948、MCI 相当群では p-tau217/A $\beta$  42 と臨床情報 (CI) の組み合わせモデルで AUC=0.955 と、極めて高い性能が得られました。この結果は BioFINDER コホートでも再現されました (図 2C, E)。

本研究の結果から、A $\beta$  と p-tau217 血液バイオマーカーを組み合わせることにより、AD の超早期段階における脳 A $\beta$  蓄積の存在を高い精度で予測できることが分かりました。この成果に基づき、今後、簡便な臨床的評価と血液バイオマーカーの検査を組み合わせることによって、従来よりも効率的にプレクリニカル期 AD やプロドローマル AD の診断が可能となることを実証し、血液バイオマーカーの実用化と、抗 A $\beta$  薬などを用いた AD の早期の予防・治療のさらなる実用に繋げてゆく見込みです。

## 発表者・研究者等情報

東京大学大学院医学系研究科

新美 芳樹 特任准教授 (兼: 医学部附属病院早期・探索開発推進室)

神経病理学分野

岩坪 威 教授 (兼: 医学部附属病院早期・探索開発推進室)

## 論文情報

雑誌名: *Alzheimer's Research & Therapy*

題名: Combining plasma A $\beta$  and p-tau217 improves detection of brain amyloid in non-demented elderly.

著者名: Yoshiki Niimi (筆頭著者), Shorena Janelidze, Kenichiro Sato, Naoki Tomita, Tadashi Tsukamoto, Takashi Kato, Kenji Yoshiyama, Hisatomo Kowa, Atsushi Iwata, Ryoko Ihara, Kazushi Suzuki, Kensaku Kasuga, Takeshi Ikeuchi, Kenji Ishii, Kengo Ito, Akinori Nakamura, Michio Senda, Theresa A. Day, Samantha C. Burnham, Leonardo Iaccarino, Michael J. Pontecorvo, Oskar Hansson, Takeshi Iwatsubo.

DOI: 10.1186/s13195-024-01469-w

URL: <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01469-w>

## 研究助成

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の認知症研究開発事業の支援による研究開発課題「認知症プレクリニカル期・プロドローマル期を対象とするトライアルレディコホート構築研究」(課題番号 23dk0207048h0005 研究開発代表者: 岩坪 威) により行われました。

## 用語解説

注1：J-TRC コホート：アルツハイマー病(AD)において、認知症期に先行する無症候期（プレクリニカル期）などの早期段階の方を効率的に見出してコホート化し、予防のための治験の促進などを旨とする臨床研究コホート。第1段階のJ-TRC ウェブスタディは、インターネットを介して認知機能やアルツハイマー病のリスク因子を調べ、より詳細な研究や治験に導くための臨床研究登録システムで、2019年11月より開始され、現在までに14190名の登録を得ている。50-85歳までの方々がインターネットを介してホームページ(<https://www.j-trc.org>)から同意の取得、基本情報登録の後に、15分程度で実施可能な2種類の認知機能（記憶・思考力）テスト（認知機能指標：CFIとCogstate（コグステート））を受検、以降、3ヶ月ごとにインターネット上で検査を反復し、経時的なスコアの変化等に基づき追跡検査を行い、セルフモニタリングとしても活用可能。第2段階のJ-TRC オンサイト研究において、脳にアミロイドの上昇が疑われる方をコホート化する。ウェブスタディの参加者を医療研究機関に招いてアミロイドPET検査などの詳細な評価を直接行い、プレクリニカルAD（無症候でアミロイド上昇）やプロドローマルAD（MCI期）と判断された方についてはコホートに加わって頂き、定期的な評価を行いながら、希望に応じて薬剤治験の参加に向けた案内を行っている。すでに45名が治験に参加、15名が治験薬投与に到達されている。

注2：スレオニン 217 リン酸化タウ(p-tau217)：血液、脳脊髄液中に検出される、スレオニン 217 残基がリン酸化されたタウタンパク質。AD脳におけるアミロイドβ蓄積などの病理学的変化を最も高感度かつ特異的に検出するバイオマーカーとして注目されている。AD脳には初期にアミロイドβが蓄積し、その影響を受けて神経細胞内にタウタンパク質が蓄積し、変性脱落と認知機能障害が生じる。蓄積したタウタンパク質は多数のアミノ酸残基でリン酸化を受けているが、その中でも217番のリン酸化されたp-tau217は、タウタンパク質の蓄積がPETスキャンなどの方法で明らかになるよりも早い段階から血液、脳脊髄液に漏れ出て鋭敏に上昇し、アミロイド蓄積を早期から検出可能とすることが2020年頃から世界的に注目されるようになった(Palmqvist Sら, JAMA 324:772-781, 2020ほか)。本検査法は最初にイーライ・リリー社研究所においてJeffrey Dage博士（現・インディアナ大）らにより創出され、本研究においてもオリジナルの方法で測定が行われたが、現在内外の診断薬専門企業によりp-tau217の様々な測定系が開発されはじめている。

注3：プレクリニカル(期)AD：画像診断やバイオマーカーにより、脳にアミロイドβ蓄積などADの病理学的変化の存在が推定されるが、認知機能は正常である状態をいう。プロドローマル期と正常の中間状態と考えられる。今後のADの早期治療のための治療薬開発において最も重要な対象となることが期待されることから、レカネマブを用いたAHEAD、ドナネマブを用いたTrailblazer ALZ3などの国際治験が行われている。

注4：プロドローマル(期)AD：ADの病理学的変化があり、客観的にも物忘れなどの認知機能低下症状を認めるが、日常生活機能は保たれており、まだ認知症に至っていないと診断される時期をさす。「MCI期のAD」とほぼ同義である。抗アミロイドβ抗体薬治療の適応となる初期AD(early AD)の中では、その前半期に相当する。

注5：バイオマーカー：ある疾患に関して、その病的な過程や治療法に対する反応の指標として、体外から客観的に測定可能な特性をさす。血液検査や画像診断の結果などが代表的で、たとえば糖尿病におけるヘモグロビンA1c、AIDSにおけるCD4陽性リンパ球数などがある。ADにおいては脳脊髄液中のAβ(1-42)の減少、リン酸化タウの増加などの体液性バイオマーカー、アミロイドPETスキャンなどの画像バイオマーカーなどが代表的であり、本研究で対象とした血液バイオマーカーも注目されている。

注 6: ROC 曲線と AUC 値: ROC (Receiver Operation Characteristic) 曲線とは、特定の検査値からある病態の存在を判定する際の基準となる特性をグラフ化したもので、横軸に偽陽性率(1-特異度)、縦軸に感度をプロットし、結んだ曲線となる。検査が有効であるほど、曲線は 45 度の線から左上に離れる。ROC 曲線の下を面積を AUC (Area Under the Curve) と呼び、鑑別能力が高い診断法では AUC の値は 1 に近づき、一方 AUC 0.5 (45 度の線に一致) はランダムで全く診断力がない状態に対応する。

注 7: BioFINDER コホート: スウェーデンにて、Lund 大学により開始されたコホート研究。軽度認知障害、認知症などの症状を有する 1600 名以上と、認知機能に障害の無い高齢者からなる、大規模な縦断追跡前向きコホートである。対象者は 2 年に 1 度、MRI、髄液・血漿分析、アミロイド・タウ PET、臨床評価、神経心理学的検査などを受ける (<https://biofinder.se/>)。

## 問合せ先

(研究内容については発表者にお問合せください)

東京大学 大学院医学系研究科  
脳神経医学専攻 神経病理学分野  
教授 岩坪 威 (いわつぼ たけし)  
TEL: 03-5841-3541 (直通) E-mail: iwatsubo@m.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム  
TEL: 03-5841-3304 E-mail: ishomu@m.u-tokyo.ac.jp