

長寿医療研究開発費 2024年度 総括研究報告

血液バイオマーカーを活用した新世代認知症検診システムの構築と実践に関する研究（24-14）

主任研究者 中村 昭範 バイオマーカー開発研究部（部長）

研究要旨

最近、認知症の有効な治療法や非薬物介入による発症遅延法の開発が進んだことにより、超早期診断やリスク評価の重要性が更に高まっている。そこで本研究は、血液バイオマーカーを中心に活用し、MRI や認知機能検査と組み合わせた新世代の認知症検診システムのモデルを構築し、リアルワールドでその有用性を実証していくことを目的とした。単年度計画の本課題であるが、以下の成果を得た。

1) 血液バイオマーカー測定・解析・報告体制の構築

バイオマーカー測定室の整備を進め、臨床検査に準じたクオリティの血液バイオマーカー測定（A β 42/A β 40, pTau217, GFAP, NfL 等）が可能な体制を構築した。また、先行研究（BATON, STREAM 研究）のデータを用い、測定結果を検診で用いる場合の問題点とその対策を検討し、対応するレポートシステムを開発した。更に、検診事業を将来ベンチャー化することも見据えて、倫理的問題がないことを前提に血液バイオマーカーの受託測定業務を開始した。

2) 検診システムの構築と試験運用

認知症を専門とする医師や研究者にコントロールされた研究検診として計画書を策定し、倫理委員会の承認を得た。次に、J-DEPP 研究や JH 横断的研究と協調する形で実際に検診の試験運用も行い、42 名を登録した。その結果、レカネマブ・ドナネマブ等の治療を含め、医療介入が必要な方や、経過観察が必要な対象者の同定に有用であることを示す結果が得られた。

主任研究者

中村 昭範 国立長寿医療研究センター バイオマーカー開発研究部

分担研究者

加藤 隆司 同 射線診療部・脳機能画像診断開発部（部長）

新畑 豊 同 脳神経内科部（部長）

研究期間 2024 年 4 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

A. 研究目的

現在認知症を取り巻く環境は劇的な転換期にある。その原動力として、1)有望なアルツハイマー病(AD)の疾患修飾薬（レカネマブ、ドナネマブ等）の登場、2)非薬物介入による発症遅延法研究の進展、3)画像や体液（特に血液）バイオマーカー開発の急速な進歩、等があり、これらによって、早期発見・早期介入による認知症対策が現実的なものとなってきた。これらに伴い、体液や画像バイオマーカーを用い、病理学的背景に裏打ちされた新世代の認知症検診への期待が高まっている。そこで本研究は、血液バイオマーカーを中心的に活用し、MRI や認知機能検査と組み合わせた新世代の認知症検診システムのモデルを構築し、リアルワールドでその有用性を実証していくことを目的とした。本研究では、これまでの画像・血液 BM 研究の成果や、最近当センターに導入された最新型の半導体 PET や血液バイオマーカー測定装置、更にもの忘れセンターを中心とした整備された医療体制といった環境を生かして行っていく。

B. 研究方法

1) 血液バイオマーカー測定・解析・報告体制の構築

血液A β 42/A β 40を測定する機器としてHISCL 5000（シスメックス社）、pTau217, GFAP, NfL等を測定する機器としてSimoa HDX（Quanterix社）が前年度導入された。これらを用いて臨床検査に準じたクオリティーの測定が可能な体制構築に取り組んだ。

次に、先行研究（BATON, STREAM研究）における518例の血液BM測定データ（全例でA β -PET, MRI, 認知機能検査等実施済み）を解析し、測定結果を検診で用いる場合の問題点を抽出し、数値解析により解決策（特にcutoffの設定やその解釈）を検討して対応するレポートシステムを開発した。

2) 検診システムの計画策定と試験運用

検診は、認知症を専門とする医師や研究者にコントロールされた研究ベースのものとし、研究計画を策定し倫理審査を通した。研究では、検診システムの有用性を実証することであり、以下の点に貢献できることを目指した。

① 医療介入が必要な有症者を同定し、更にAD病理の有無を推定して薬物療法や非薬物介入の対象者のスクリーニングに役立つこと。

② 現時点で医療介入が必要ない無症候者の潜在的な認知症リスクを推定し、ハイリスク者には必要な生活指導やフォローアップを行う体制を構築する。

本研究の対象者は地域の一般住民で参加を希望した中・高齢者（50歳以上90歳未満）である。また、他研究（J-DEPP研究）に参加して認知機能の簡易スクリーニング検査を行った結果、受診勧奨を受けた方や、地域のコホート研究に参加中で本研究への参加を希望した方も対象となる。加えて、国立長寿医療研究センターで行われた臨床研究（BATON研究, STREAM研究等）に参加した無症候者（特にpreclinical AD）のうち、follow

upを希望している方も対象とする。

(倫理面への配慮)

本研究は世界医師会「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に示される倫理規範に則り計画され、当該研究施設の倫理・利益相反委員会の承認の下に行われる。

検診参加希望者には、インフォームドコンセントのもとに、書面での同意が得られた者のみを対象に行われる。また、同意はいつでも任意に撤回できる。

説明は、研究、検査の目的を明らかにし、なるべく平易な言葉で相手の十分な理解が得られるまで行う。

個人情報保護法に則り、被験者のプライバシーを守秘し、いかなる個人情報も外部に漏れないよう厳密に管理する。また、データは全て個人情報を切り離して、匿名化されたID管理のもとに行い、いかなる不慮の、あるいは悪意のデータ漏洩があっても、個人情報にたどり着くことはできないデータ形式に変換する。

次に、策定された計画書に従って、J-DEPP研究やJH横断的研究中村班と協調する形で検診の試験運用を開始した。

C. 研究結果

1) 血液バイオマーカー測定・解析及び報告体制の構築

a) バイオマーカー測定

HISCL 5000及びSimoa HD-Xを用い、血液A β 42/A β 40, pTau217, GFAP, NfL等を臨床検査に準じたクオリティーで測定することが可能な体制を構築した。そのために、これらの機器が設置されているバイオマーカー測定室(図1)に、専属の測定技術者と測定補助者を配置し、定期的なキャリブレーション、測定日誌の記載、測定結果のQCとデータ固定時のダブルチェック体制を確立した。また、特にHISCL-5000においては薬事添付文書記載要綱の遵守を確認した。

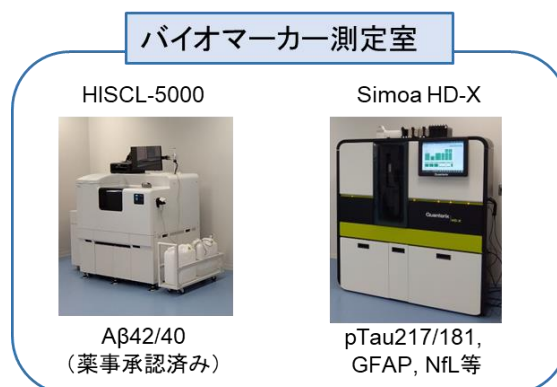


図1：バイオマーカー測定室の機器

b) 測定値の解析及び報告

先行研究 (BATON, STREAM 研究) の結果 ($n = 518$) では、 $A\beta$ -PET を standard of truth とした場合、 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ が $AUC = 0.900$, $pTau_{217}$ が $AUC = 0.898$ とほぼ同等に高い精度で $A\beta$ 病理の有無を推定可能であることが示され、これらが検診に使う血液バイオマーカーとして最も有望であると考えられた。しかし、血液バイオマーカー値と $A\beta$ -PET の陽性群／陰性群との関係を詳細に解析すると、特に cutoff 値の近傍では陽性群と陰性群の重なりが大きく、single cutoff 値で $A\beta$ -PET の陽性・陰性を推定することの問題点が認められた (分担研究者 加藤報告 図 3A, B 下段 plot)。また、陽性的中率 (PPV) を検討すると、対象集団が MCI レベルの場合 ($A\beta$ 陽性者の事前確率を 45%と仮定)、 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ と $pTau_{217}$ の PPV はそれぞれ 0.766, 0.843 であったのに対し、認知機能正常 (CN) の群 ($A\beta$ 陽性者の事前確率を 20%と仮定) ではそれぞれ 0.485, 0.622 と大きく低下した。一方、陰性的中率 (NPV) は、MCI 群における $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ が 0.928, $pTau_{217}$ が 0.865 に対し、CN 群ではそれぞれ 0.976, 0.954 と上昇した。これらの結果から、CN 者が主体となる検診でのバイオマーカー測定結果の評価、特に陽性の判定は慎重に行う必要があることが明らかとなった。

これらの問題を改善するには、以下の方策が有用であった。

① $A\beta$ と $pTau$ の組み合わせ

$A\beta_{42}$ と $pTau_{217}$ の組み合わせ、及び、 $A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$, $pTau_{217}$ の組み合わせを検討した結果、 $pTau_{217}/A\beta_{42}$ 比が最もバイオマーカーパフォーマンスを高め、AUC は 0.921 まで上昇し、 $A\beta$ -PET 陽性群と陰性群の重なりが小さくなることが示された (分担研究者 加藤報告 図 3C 下段 plot)。

② two-point cutoff の採用

Cutoff 値近傍の $A\beta$ -PET 陽性群と陰性群の重なり部分を判定保留とし、感度が 90%、及び特異度が 90%となる値をそれぞれ陰性判定、及び陽性判定の cutoff 値とする two-point cutoff について検討した。その結果、CN 群における $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, $pTau_{217}$, $pTau_{217}/A\beta_{42}$ それぞれの PPV は 0.643, 0.667, 0.685 と上昇し、陽性判定の信頼度を高められることが明らかとなった。これらの結果を元に、two-point cutoff 値を用いたレポートシステムを開発した。

c) 受託測定業務

これらの成果を生かして、将来の検針業務のベンチャー化を視野に入れて血液バイオマーカーの受託測定業務を開始した。倫理審査がなされている研究としての測定を前提にして、企業や団体からの受注を開始したところ、2 件の打診があり 1 件に関しては契約を締結して受託測定を開始した。

2) 検診システムの構築と試験運用

a) 研究計画書の作成、及び倫理審査

研究方法 2) に示された内容を基本骨子に研究計画書を策定し、当センター倫理・利益相反委員会に書類を提出。2024 年 6 月 20 日に正式承認された (No1810)。尚、策定にあたっては、J-DEPP 研究や、JH 横断的研究中村班と効率的に協調できることを念頭に進めた。図 2 の最上段 (認知機能スクリーニングからの流れ) は J-DEPP 研究と協調した流れである。

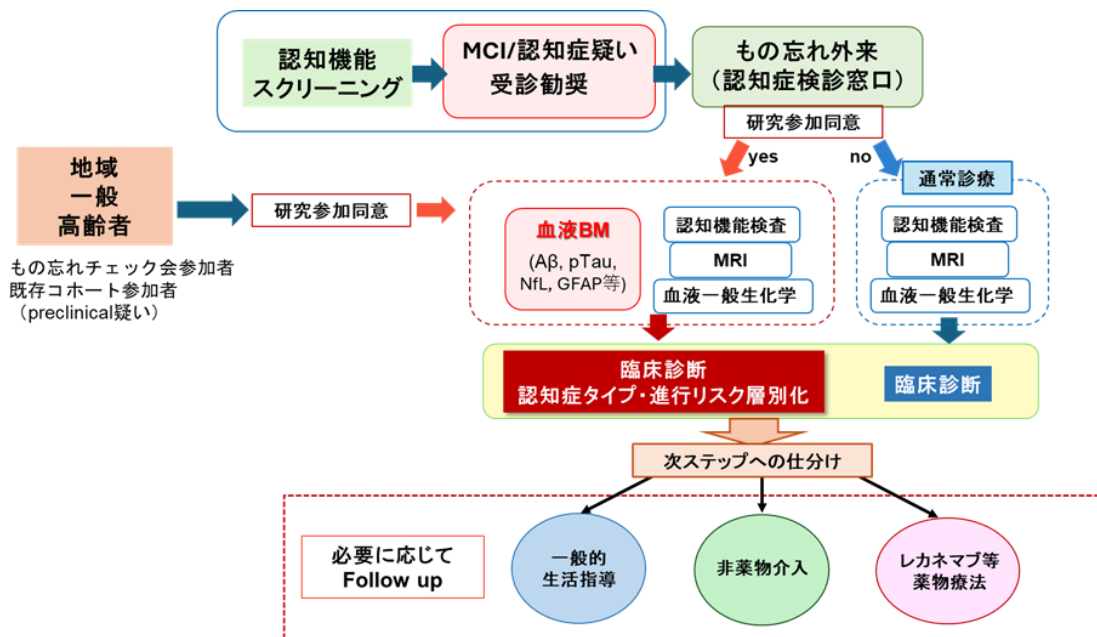


図 2) 検診の概要

b) 検診の試験運用

J-DEPP 研究や JH 横断的研究と協調する形で実際に検診の試験運用も行い、42 名を登録した。その結果、医療介入が必要な MCI もしくは認知症と考えられた方が 9 名同定され、うち 2 名はレカネマブ・ドナネマブ等の DMT もしくは治験が検討されている。また認知機能が正常とされた方のうち、5 名は血液バイオマーカーから preclinical AD が疑われ follow up を予定している。

D. 考察と結論

血液バイオマーカー、特に脳内 Aβ 病理の存在を推定するバイオマーカー (Aβ42/Aβ40, pTau217) は、臨床応用にかかなり近い段階まで精度が高まっている。一方、一般高齢者の検診に用いるにあたっては、effect size が小さく cutoff 値周辺では Aβ-PET 陽性者と陰性者の

オーバーラップが多いことや、陽性的中率が低いことが問題となるため、慎重な運用が必要である。これらの問題点を改善するためには異なるバイオマーカーを組み合わせ、pTau217/Aβ42 の比を用いることや、cutoff 値周辺を判定保留とする、two-point cutoff の採用が有用であると考えられた。また、研究検診として試験運用を開始した検診システムでは、医療介入が必要な方や、経過観察が必要な対象者の同定に有用であることが示唆された。一方、無症候の高齢者に血液バイオマーカー検査を行うことについては科学的な検討のみならず、倫理的、あるいは社会的な観点等、多方面からの検討が必要で、今後コンセンサスを熟成させていく必要がある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Cai C, Kato T, Arahata Y, Takeda A, Nihashi T, Sakurai K, Tanaka E, Diers K, Fujita K, Sugimoto T, Sakurai T, Ito K, Nakamura A.: Altered functional connectivity between primary visual cortex and cerebellum in Alzheimer's disease., J Alzheimers Dis. 2025 Feb;103(3):797-808.
2. Ishii K, Yamada T, Hanaoka K, Kaida H, Kojita Y, Kono A, Hanada K, Saigoh K, Sakuta S, Hashimoto M, Kato T, Nakamura A, BATON Study Group.: Regional differences in glucose metabolic decline and tau deposition in the Alzheimer's continuum brain., J Alzheimers Dis. 2024 Nov;102(1):228-236.
3. Takenaka A, Nihashi T, Sakurai K, Notomi K, Ono H, Inui Y, Ito S, Arahata Y, Takeda A, Ishii K, Ishii K, Ito K, Toyama H, Nakamura A, Kato T, BATON Study Group.: Interrater agreement and variability in visual reading of [¹⁸F] flutemetamol PET images., Ann Nucl Med. 2025 Jan;39(1):68-76.
4. Tokuda H, Horikawa C, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Kaneda Y, Izumo T, Nakao Y, Shimokata H, Otsuka R.: Association of open skill exercise and long-chain polyunsaturated fatty acid intake with brain volume changes among older community-dwelling Japanese individuals., Archives of Gerontology and Geriatrics 2025 Jan:128:105620.

5. Hiraga K, Hattori M, Satake Y, Tamakoshi D, Fukushima T, Uematsu T, Tsuboi T, Sato M, Yokoi K, Suzuki K, Arahata Y, Washimi Y, Hori A, Yamamoto M, Shimizu H, Wakai M, Tatebe H, Tokuda T, Nakamura A, Niida S, Katsuno M.: Plasma biomarkers of neurodegeneration in patients and high risk subjects with Lewy body disease., NPJ Parkinsons Dis. 2024 Jul 31;10(1):135.
6. Niimi Y, Janelidze S, Sato K, Tomita N, Tsukamoto T, Kato T, Yoshiyama K, Kowa H, Iwata A, Ihara R, Suzuki K, Kasuga K, Ikeuchi T, Ishii K, Ito K, Nakamura A, Senda M, Day TA, Burnham SC, Iaccarino L, Pontecorvo MJ, Hansson O, Iwatsubo T.: Combining plasma A β and p-tau217 improves detection of brain amyloid in non-demented elderly., Alzheimers Res Ther. 2024 May 23;16(1):115
7. Sugimoto T, Saji N, Omura T, Tokuda H, Miura H, Kawashima S, Ando T, Nakamura A, Uchida K, Matsumoto N, Fujita K, Kuroda Y, Crane PK, Sakurai T.: Cross-sectional association of continuous glucose monitoring-derived metrics with cerebral small vessel disease in older adults with type 2 diabetes., Diabetes Obes Metab. 2024 Aug;26(8):3318-3327.
8. Sakurai T, Sugimoto T, Akatsu H, Doi T, Fujiwara Y, Hirakawa A, Kinoshita F, Kuzuya M, Lee S, Matsumoto N, Matsuo K, Michikawa M, Nakamura A, Ogawa S, Otsuka R, Sato K, Shimada H, Suzuki H, Suzuki H, Takechi H, Takeda S, Uchida K, Umegaki H, Wakayama S, Arai H; J - MINT study group.: Japan-Multimodal Intervention Trial for the Prevention of Dementia: A randomized controlled trial., Alzheimers Dement. 2024 Jun;20(6):3918-3930.

総説

1. 中村昭範. 認知症の画像診断の最前線. 特集 脳老化研究の最前線. 月刊Precision Medicine 2025年1月号 Vol.8 No.1、P1-4、2025年1月25日発行
2. 中村昭範. 特集4. 血液バイオマーカーが招く認知症医療の新たな可能性. BATONプロジェクト. 日本認知症学会誌Dementia Japan Vol.39 No.1、P85-91、2025年1月15日発行

2. 学会発表

1. 中村昭範. シンポジウム1「レカネマブ時代における認知症領域の新しい臨床開発のチャレンジ」、認知症領域における血液バイオマーカー最前線. 第42回日本神経治療学会学術集会、2024年11月7日、千葉市（シンポジウム、特別講演）

2. 中村昭範. 血液バイオマーカーの発展. 第25回近畿老年期認知症研究会、2024年10月26日、大阪市（Web講演：シンポジウム、特別講演）
3. 竹中章倫、二橋尚志、櫻井圭太、納富恵至、小野北斗、石井一成、石井賢二、乾 好貴、伊藤健吾、中村昭範、加藤隆司. [¹⁸F]flutemetamol PETの視覚判定とCentiloid scaleの関係. 第64回日本核医学会学術総会、2024年11月7日、横浜市（口演）
4. 大塚 礼、西田裕紀子、丹下智香子、八谷 寛、久保田彩、安藤富士子、下方浩史、加藤隆司、中村昭範、荒井秀典. 定年退職期の就労継続と脳灰白質容積の10年間の変化. 第66回日本老年医学会学術集会、2024年6月14日、名古屋市（口演）
5. Nakamura A, Tokuda T, Kato T, Ishii K, Ishii K, Nihashi T, Sakurai K, Takeda A, Arahata Y, Tatebe H, Sato T, Yamashita K, Sato T, Niida S, and BATON/STREAM Study Group.: Clinical Utility of Plasma Aβ42/40 and pTau217: 2 – Relevance to Aβ and Tau Pathology. AAIC Advancements: Modernizing Diagnosis, Sep 19, 2024, Tokyo（ハイブリッド開催：ポスター発表）
6. Nakamura A, Tokuda T, Kato T, Ishii K, Ishii K, Nihashi T, Sakurai K, Takeda A, Arahata Y, Tatebe H, Sato T, Yamashita K, Sato T, Niida S, and BATON/STREAM Study Group.: Clinical Utility of Plasma Aβ42/40 and pTau217: 1 - Evaluation of Measurement Stability. AAIC Advancements: Modernizing Diagnosis, Sep 18, 2024, Tokyo（ハイブリッド開催：ポスター発表）
7. Nihashi T, Kato T, Nakamura A, Kimura Y, Ito K, Terasawa T: Blood levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) to predict progression to dementia: A systematic review and meta-analysis. AAIC Advancements: Modernizing Diagnosis, Sep 18, 2024, Tokyo（ハイブリッド開催：ポスター発表）
8. 須藤裕子、岩崎千絵、大森智織、平賀経太、勝野雅央、山田誉大、石井一成、新飯田俊平、加藤隆司、中村昭範、BATON研究グループ.: 血中マイクロRNAを用いた認知症疾患の層別化. 第43回日本認知症学会学術集会、2024年11月22日、郡山市(ポスター発表)
9. 重水大智、中村昭範、加藤隆司、二橋尚志、櫻井圭太、武田章敬、新畑 豊、尾崎浩一、新飯田俊平、BATON/STREAM Study Group.: アミロイドβの蓄積速度に関連する全ゲノム解析に基づく遺伝子変異の探索. 第43回日本認知症学会学術集会、2024年11月21日、郡山市(ポスター発表)

10. 中村昭範、徳田隆彦、加藤隆司、石井一成、石井賢二、二橋尚志、櫻井圭太、武田章敬、新畑 豊、建部陽嗣、佐藤朝巳、山下和人、佐藤利幸、新飯田俊平、BATON/STREAM Study Group.: 血漿A β 42/40とpTau217の臨床的有用性の検討-1: 測定安定性の検証. 第43回日本認知症学会学術集会、2024年11月21日、郡山市(ポスター発表)
11. 中村昭範、徳田隆彦、加藤隆司、石井一成、石井賢二、二橋尚志、櫻井圭太、武田章敬、新畑 豊、建部陽嗣、佐藤朝巳、山下和人、佐藤利幸、新飯田俊平、BATON/STREAM Study Group.: 血漿A β 42/40とpTau217の臨床的有用性の検討-2: A β 病理及びTau病理との関連. 第43回日本認知症学会学術集会、2024年11月21日、郡山市(ポスター発表)
12. 西田裕紀子、中村昭範、加藤隆司、Kersten Diers、丹下智香子、安藤富士子、下方浩史、荒井秀典、大塚 礼.: 地域住民における APOE 遺伝子型が全脳灰白質及び海馬容積の10年間の縦断変化に及ぼす影響. 第66回日本老年医学会学術集会、2024年6月14日、名古屋市(ポスター発表)
13. 田中絵実、工藤純平、Nina Liedtke、蔡 暢、二橋尚志、櫻井圭太、新畑 豊、武田章敬、加藤隆司、中村昭範、BATON study group.: アルツハイマー病の病態進行に伴う顔認知関連誘発脳磁場の変化. 第39回日本生体磁気学会大会、2024年6月13日、幕張市(ポスター発表)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし