

長寿医療研究開発費 2025年度 総括研究報告

認知症の診断およびアミロイド抗体薬治療における画像および血液バイオマーカーの役割
の評価ならびに東京都健康長寿医療センターと連携して行う MCI の前向き研究
(25-24)

主任研究者 加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 放射線診療部 (部長)

研究要旨

本研究は、抗アミロイドβ抗体薬治療のモニタリングおよび病態評価 (iBEAM 研究)、脳磁図 (MEG) を用いたアルツハイマー病 (AD) 早期の機能的評価基盤の構築、ならびに軽度認知障害 (MCI) の予後に関連する要因を解明する前向き研究 (DEMCIRC 研究) から構成される。iBEAM 研究では、レカネマブおよびドナネマブ治療例 18 例全例において、治療前後のアミロイド PET で脳内アミロイド集積の顕著な低下を認めた。MEG 研究では、新たな解析パイプラインを開発して臨床運用を開始し、非認知症高齢者においてタウ病理がβ帯域パワー低下と、またθ帯域増加が認知機能低下と関連することを見出した。DEMCIRC 研究では、経過観察 2 年時の検査・調査を完了した。J-MINT 研究からの参加者は、66 か月経過時点でも概ね MCI の範囲で推移していることを確認した。またベースライン時のバイオマーカー測定を行った。

主任研究者

加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 放射線診療部 (部長)

分担研究者

荒井 秀典 国立長寿医療研究センター 理事長

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター 研究所 (研究所長)

島田 裕之 国立長寿医療研究センター

老年学・社会科学研究センター (センター長)

中村 昭範 国立長寿医療研究センター もの忘れ外来部 (医師)

二橋 尚志 国立長寿医療研究センター 放射線診療部 (医長)

研究協力者

田中 絵実 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部 (特任研究員)

A. 研究目的

本研究開発費で行う研究の背景と目的を、次の記すように 3 つの課題にあらためて整理し

たい。

課題(A) (iBEAM 研究)

抗アミロイドβ抗体薬治療対象者に対して、アミロイドPET、タウPET、MRIを含む画像検査、バイオマーカー、MEGの電気生理学的マーカーを用いて、認知症の診断・病態評価とアミロイド抗体薬治療の治療効果の評価を行う。

抗アミロイドβ抗体薬治療が始まり、アルツハイマー病の診療の大きな変化があった。それに伴い、治療効果（薬理効果（アミロイドプラークの減少）と臨床効果（認知機能低下の抑制））をモニタリングして、治療の継続の判断や治療により適した対象者の選択に寄与する知見が求められている。

(ア) 抗アミロイドβ抗体薬治療において、治療開始前後それぞれの時点でのアミロイドPETの集積と各種血液バイオマーカーとの相関性を検討する。

(イ) 抗アミロイドβ抗体薬治療において、アルツハイマー病におけるタウ病理、ApoEなど因子と、アミロイド集積の減少効果、アミロイドの認知機能低下の抑制効果との関係を検討する。

課題(B) (iBEAM-MEG 研究)

アルツハイマー病患者に、健康な高齢者を大幅に上回るてんかん性放電がみられることが報告されている。このことは、「ぼーっとする」「反応がない」といった認知症特有に見える症状が、実は「非けいれん性てんかん」であり、治療で改善する可能性があることを示している。脳磁図(MEG)検査は、側頭葉領域に対応するチャンネル数が多く、また頭蓋骨の影響を受けずに磁場変化を捉えるため、脳波で診断できないような微細な放電を高い精度で検出できる。MEG検査は、認知症診療の流れを変える可能性がある。

(ア) 脳磁計測検査(MEG)を、認知症やてんかんなどの診療に寄与する臨床的検査としての検査法、解析法を開発し、その臨床的意義を明らかにする（二橋、田中絵実）。

(イ) BATON/STREAM研究で取得されたデータ解析を行うことにより、上記の研究目的に資する知見をえる。

課題(C) (DEMCIRC 研究)

軽度認知障害(MCI)は、多様な背景病態をもつと考えられている。病院の外来のMCIと比較して、未受診の地域に在住するMCI相当の個人は、認知機能正常に移り変わるrevert率が高いという報告が見られる。

そこで、地域在住のMCIを主たる対象者として、MCIの状態からConvert、Stable、Revertに移行する要因を、生活習慣等の総合機能調査、MRI脳画像、バイオマーカーから探索的に明らかにし、その病態解明と進行予防に繋げていくことを目的とする。

本研究は、東京都健康長寿医療センターと連携して実施する（主任研究者：鳥羽研二 東京都健康長寿医療センター理事長）。

B. 研究方法

課題(A) 抗アミロイドβ抗体薬治療のモニタリング（加藤、二橋、中村）

抗アミロイドβ抗体薬治療を受ける患者を対象者として、治療開始前と治療開始1年（ドナネマブ）または1.5年（レカネマブ）のアミロイドPETによって測定される脳内アミロイドプラークの減少量、認知機能の変化量を測定する。レカネマブでは、治療開始1.5年後のアミロイドPET検査が保険診療として認められていないため、研究検査として実施する。また、MK-6240 タウPET検査を実施して、視覚読影により Braak tangle stage を評価する。また、診療では必ずしも実施されない認知機能検査を実施した。

分担報告書（加藤）を参照。

課題(B) 脳磁図(MEG)検査の臨床応用（二橋、田中絵実、加藤、中村）

本年度は、下記のMEG検査、解析法の開発、後ろ向きのデータ解析を行う。

- (ア) 高齢者てんかんを診断するための検査。脳波検査で、てんかんの可能性が疑われるが診断が困難であった患者に行う。保険診療で実施する。また、臨床検査として求められる解析法の開発と、報告書や検査の流れを策定する。
- (イ) 抗アミロイドβ抗体薬治療の患者に対して、治療開始前、治療中、治療終了時で実施し、データ収集した。
- (ウ) 健常高齢者、軽度認知症患者において、アミロイドプラークやタウ病理が、脳の神経活動に及ぼす影響を、既存データから検討した。（分担報告書（二橋）を参照）

課題(C) (DEMCIRC 研究)（荒井、櫻井、島田、加藤、中村）

地域コホート研究（J-MINT コホート研究(予防科学研究部、櫻井孝)ならびに、予防老年学研究部（島田裕之）から紹介され、脳機能画像診断開発部（加藤隆司）が担当するコホート研究）からの参加者、もの忘れ外来患者からの研究同意者を対象とした。本年度は、経過観察2年次の、生活機能などの総合機能調査、MMSE と MoCA-J の認知機能検査、MRI 脳画像検査と採血（一般項目とバイオマーカー測定用）を行った。J-MINT に関連する報告は、分担報告書（櫻井）を参照されたい。

さらに、分担研究者の中村が交渉して、バイオマーカー測定に関してシスメックス株式会社と共同研究を行うことが決まった。同社から測定キットの提供を受け、東京都健康長寿センターと国立長寿医療研究センターの両施設でベースライン時に収集された検体のバイオマーカー(Aβ42、Aβ40、p-tau217、NFL、GFAP)を、国立長寿医療研究センターにおいて測定した。

（倫理面への配慮）

課題(A)(B)は、東京都健康長寿医療センター認定倫理委員会、量子科学技術研究開発機

構臨床研究審査委員会ならびに国立長寿医療研究センターの倫理利益相反委員会およびの承認にもとに、被検者の説明同意を経て実施した。課題(C)は、東京都健康長寿医療センターの倫理利益相反委員会の承認を得て、参加者の説明同意を得て実施した

C. 研究結果

課題(A) (iBEAM 研究)

抗アミロイドβ抗体薬治療の研究

東京都健康長寿医療センター認定倫理委員会の承認後、9月から研究組み入れを開始し、本年度中に31人から研究参加の説明同意を得た。レカネマブ治療開始1.5年に達した患者には研究検査としてアミロイドPETを実施し、ドナネマブ治療患者では保険診療で実施された治療開始1年後のアミロイドPETを解析対象とした。

レカネマブおよびドナネマブ治療対象者18例では、治療開始前と治療開始1～1.5年後の比較において、脳内アミロイド集積量は全例で低下し、Centiloid scaleで平均61.6%の低下を認めた。代表例では、治療前に前頭葉および後部帯状回に認められたアミロイドプラークの集積が、治療後に著明に減少していた。一方で、減少量には個人差があり、治療後も視覚読影上アミロイドプラークの残存が疑われる症例がみられた。また、MK-6240タウPETを実施した症例では、Braak tangle stage IV以上、多くはV以上に相当するタウ病理集積を認めた。

課題(B) (iBEAM-MEG)

本研究では、臨床現場で脳ネットワーク機能进行评估するため、MEGの新たな解析パイプラインおよび専用報告書を開発した。独立成分分析(ICA)により心電・瞬目などのアーチファクトを除去したうえで、異常徐波の空間的分布を示す周波数帯域Map、左右差や全脳負荷を定量評価するPSD比較、領域別徐波定量評価を実装し、MEG検査を保険診療として臨床運用する体制を確立した。

さらに、非認知症高齢者のマルチモーダルデータを用いた解析により、タウPETおよび血漿p-tau217等で評価されるタウ病理の蓄積は、Aβの影響を調整した後もβ帯域相対パワー低下と独立して関連した。一方、Aβ単独の負荷とβ帯域パワー変化との明確な関連は認められなかった。認知機能との関連では、θ帯域パワーの増加がADAS-J-cogで評価される認知機能低下と関連し、既存の画像・液性バイオマーカーにMEG指標を加えることで、認知機能予測モデルの予測力が向上した。

課題(C) (DEMCIRC 研究)

本年度は、DEMCIRC研究における経過観察2年次の検査・調査を完了した。地域コホート研究およびJ-MINT研究からの参加者、ならびにもの忘れ外来患者からの研究同意者を対象に、生活機能等の総合機能調査、MMSEおよびMoCA-Jによる認知機能検査、

MRI 脳画像検査、採血を実施した。

検査完了者 239 名の認知機能スコアは、MMSE 21-27 点の MCI 該当範囲が 59 名、MMSE 28 点以上が 174 名であった。MoCA-J では 25 点以下が 156 名、26 点以上が 83 名であり、多様な認知機能状態の対象者が含まれていた。

また、バイオマーカー測定に関してシスメックス株式会社との共同研究を開始し、同社から測定キットの提供を受けた。東京都健康長寿医療センターおよび国立長寿医療研究センターの両施設でベースライン時に収集された検体について、 $A\beta 42$ 、 $A\beta 40$ 、p-tau217、NfL、GFAP の測定を実施した。

J-MINT 研究からの参加者では、登録時点を 0 か月とした 66 か月時点で、MMSE 27.1 ± 4.0 点、MoCA-J 21.7 ± 4.6 点であり、おおむね MCI の範囲で推移していた。介入群と対照群との間に認知機能の顕著な差は認められなかった。MRI 撮像も継続的に実施されており、長期的な認知機能変化と脳画像変化との関連を解析する基盤が整備された。

D. 考察と結論

課題(A) (iBEAM 研究)

本研究により、レカネマブおよびドナネマブによる抗アミロイド β 抗体薬治療後に、脳内アミロイドプラークが全例で減少することがアミロイド PET により確認された。これは、抗アミロイド β 抗体療法が、アミロイドプラークの除去に有用であることが、あらためて確認された。

一方で、アミロイド集積の減少量には個人差があり、治療後もアミロイド残存が疑われる症例が存在した。この要因として、治療開始時のアミロイド蓄積量、タウ病理の進展度、ApoE 遺伝子型、血液バイオマーカー、脳萎縮、併存病理などが関与する可能性があり、今後の検討が必要である。また、タウ PET で多くの症例に Braak tangle stage V 以上の集積を認めたことから、現在の治療適応基準に該当する症例の多くは ADNC における AD high likelihood に相当すると推測される。生前にアミロイドおよびタウ病理を評価することは、診断の確実性向上、治療適応判断や今後のアルツハイマー病の治療法を開発する上で、有用な情報となると考えられる。

課題(B) (iBEAM-MEG 研究)

本研究では、MEG を認知症および高齢者てんかんの診療に応用するための解析法と報告体制を構築し、臨床検査として運用可能な基盤を整備した。周波数帯域 Map、PSD 比較、領域別徐波定量評価を組み合わせることで、従来の脳波や画像検査のみでは捉えにくい脳ネットワーク機能異常を、視覚的かつ定量的に評価できるようになった。

病態解析では、 β 帯域パワー低下がタウ病理と関連し、 $A\beta$ 単独では明確な関連を示さなかったことから、 β 帯域パワーはタウ蓄積に伴う神経ネットワーク障害を反映する病理的状态マーカーとなる可能性がある。また、 θ 帯域パワー増加は、既存の画像・液性バイ

オマーカーとは独立して認知機能低下と関連し、臨床的ステージを反映する指標としての意義が示唆された。PET や血液バイオマーカーが分子病理や器質的变化を捉えるのに対し、MEG は機能的変化を捉える相補的評価法であり、今後、治療効果の機能的モニタリングや認知機能低下リスクの層別化に有用なバイオマーカーとなることが期待される。

課題(C) (DEMCIRC 研究) : MCI の前向き研究

DEMCIRC 研究では、地域在住 MCI 高齢者を主な対象とした前向き追跡調査が概ね計画どおり進行しており、認知機能、生活機能、MRI、血液バイオマーカーを統合して解析する基盤が整備さつつある。特に、 $A\beta 42$ 、 $A\beta 40$ 、p-tau217、NfL、GFAP の測定が完了したことにより、MCI の臨床経過と、アルツハイマー病関連病理、神経変性、グリア反応等との関連を検討することが可能となった。

J-MINT 研究からの参加者では、66 か月時点でも認知機能はおおむね MCI の範囲で推移しており、介入群と対照群との間に顕著な差は認められなかった。このことは、地域在住 MCI 高齢者の経過が多様であり、長期に MCI の範囲で安定して推移する症例が多く含まれる可能性を示している。

今後は、conversion、stable、reversion を区別し、それぞれに関連する生活機能、身体機能、社会的要因、脳画像所見、血液バイオマーカーを統合的に解析する必要がある。なお、追跡継続者には健康状態や認知機能が比較的良好な対象者が多い可能性があり、選択バイアスに配慮した解析が求められる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yasuno F, Kimura Y, Nihashi T, Minami H, Minami H, Takeda A, Sakurai T, Kato T. Frontostriatal volumes and anterior thalamic mediation of late-life depressive symptoms across the cognitive spectrum from normal aging to Alzheimer's disease: a structural equation modelling study. Int Psychogeriatr. 2026 Feb 17:100199. doi: 10.1016/j.inpsyc.2026.100199. Online ahead of print.
- 2) Ishii K, Yamada T, Hanaoka K, Kaida H, Kojita Y, Kono A, Ishii K, Kato T, Nakamura A. Off-target binding of ^{18}F -MK-6240 tau PET imaging demonstrated by high spatial resolution dedicated brain PET scanner. Ann Nucl Med. 2026 Feb 2. doi: 10.1007/s12149-026-02161-9. Online ahead of print.
- 3) Cánovas R, Cox T, Doré V, Bourgeat P, Fripp J, Feizpour A, Shishegar R, Fowler CJ, Laws SM, Porter T, Rainey-Smith S, Shaw LM, Bateman RJ, Li Y, Vitaliy O,

Weiner MW, Morris JC, Benzinger TLS, Schindler SE, Nakamura A, Iwatsubo T, Ikeuchi T, Kato T, Maruff P, Sohrabi HR, Rowe CC, Martins RN, Masters CL, Doecke JD; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. When Does Alzheimer's Disease Start? Plasma Abeta42/40 Assays Show Steep Changes at Abeta-PET Centiloid 15, Mean Age of 66 Years. *Ann Neurol*. 2026 Jan 26. doi: 10.1002/ana.78163. Online ahead of print.

- 4) Nakashima S, Sato K, Niimi Y, Ihara R, Ikeuchi T, Ishii K, Ito K, Iwata A, Kasuga K, Kato T, Kowa H, Nakase T, Senda M, Suzuki K, Tomita N, Tsukamoto T, Yoshiyama K, Toda T, Iwatsubo T. Characterizing Japanese older adults without dementia by amyloid PET status: A comparative study of amyloid-positive and amyloid-negative groups from Japanese trial-ready cohort study. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2026 Jan 12;18(1):e70242. doi: 10.1002/dad2.70242. eCollection 2026 Jan-Mar.
- 5) Tanaka E, Nihashi T, Kato T, Arahata Y, Takeda A, Sakurai K, Yokoi K, Iwata K, Diers K, Maess B, Nakamura A. Modulation of middle-latency somatosensory evoked magnetic field waveforms associated with the pathophysiological states of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2025 Nov;108(2):862-872. doi: 10.1177/13872877251379466. Epub 2025 Sep 26.
- 6) Ooshima Y, Koyama H, Ogata A, Ikenuma H, Yamada T, Kojima H, Kato T, Kimura Y, Suzuki M. ¹¹C-Labeling of 20(S)-Protopanaxadiol, an Aglycon of Ginsenoside, Based on the Use of Pd(0)-Mediated Rapid C-[¹¹C]Methylation of Boronic Precursors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2025 Dec 1;128:130356. doi: 10.1016/j.bmcl.2025.130356. Epub 2025 Aug 5.
- 7) Yasuno F, Watanabe A, Kimura Y, Yamauchi Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Shimoda N, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Plasma IL-6 Levels as a Biomarker for Behavioral Changes in Alzheimer's Disease. *Neuroimmunomodulation*. 2025 Aug 16:1-21. doi: 10.1159/000547726. Online ahead of print.
- 8) Yuki A, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Tange C, Zhang S, Ando F, Shimokata H, Otsuka R. Longitudinal relationships between daily activity and hippocampal atrophy in Japanese dwellers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2025 Jul 24;80(8):glaf155. doi: 10.1093/gerona/glaf155.
- 9) Ito K, Washimi Y, Kato T, Suzuki K, Ouchi Y, Watanabe C, Sunada Y, Kutoku Y, Ishii K, Ishii K, Kitayama M, Matsubara E, Kimura N, Takano H, Adachi H, Hara K, Kawarabayashi T, Shoji M, Sugimoto N; SDAF-PET Study Group. ¹⁸F-FDG PET for the differential diagnosis of Alzheimer's disease and frontotemporal

lobar degeneration: A multicenter prospective study in Japan. J Alzheimers Dis. 2025 Jul;106(1):293-303. doi: 10.1177/13872877251338691. Epub 2025 May 5.

- 10) Yasuno F, Nakagome K, Omachi Y, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Leptin and Inflammatory Pathways in the Alzheimer's Disease Continuum: Implications for Glial Activation and Neuropsychiatric Symptoms. Brain Behav Immun Health. 2025 May 26:47:101018. doi: 10.1016/j.bbih.2025.101018. eCollection 2025 Aug.
- 11) 加藤隆司、二橋尚志、木村泰之. アミロイド PET およびタウ PET の Alzheimer 病における病理診断の関係と適正使用. In 特集「核医学による代謝機能画像（診断）から治療へ」, 臨床画像 2025;41(12): 1335-1340. 2025 年 11 月発行

2. 学会発表

- 1) 加藤隆司、二橋尚志、櫻井圭太、木村泰之、新畑 豊、武田章敬、伊藤健吾、中村昭範、竹中章倫. Braak tau ステージごとのマルチモーダル画像パラメータ値の分布変化の検討. 日本核医学会第 101 回中部地方会、2026 年 2 月 14 日、名古屋市
- 2) 武 颯颯、平岡宏太良、菊地飛鳥、四月朔日聖一、麦倉俊司、富田尚希、古川勝敏、渡部浩司、石井賢二、加藤隆司、小林良太、古本祥三、岡村信行、田代 学. Astrocyte reactivity in AD via ^{18}F SMBT 1 PET using 4 reference regions and A β . 第 44 回日本認知症学会学術集会、2025 年 11 月 22 日、新潟市
- 3) 二橋尚志、田中絵実、櫻井圭太、新畑 豊、武田章敬、工藤純平、加藤隆司、中村昭範、BATON Study Group. 非認知症高齢者における自発脳磁図の徐波化とアミロイド及びタウ病理との関連. 第 44 回日本認知症学会学術集会、2025 年 11 月 22 日、新潟市
- 4) 武田章敬、新畑 豊、横井克典、今井和憲、堀部賢太郎、岡田絵里子、畠山奈緒、佐治直樹、佐藤正之、南 博之、南ひかる、安野史彦、神里千瑛、大沢愛子、櫻井圭太、二橋尚志、加藤隆司、辻本昌史、鈴木啓介、前島伸一郎. 当センターもの忘れ外来受診から抗アミロイド β 抗体薬治療までの流れ. 第 44 回日本認知症学会学術集会、2025 年 11 月 21 日、新潟市
- 5) 小縣 綾、安野史彦、二橋尚志、佐藤弥生、横井克典、百田洋之、池沼 宏、市瀬正則、伊藤健吾、加藤隆司、木村泰之. [^{11}C]NCGG401 PET によるミクログリアイメージングの臨床評価. 第 65 回日本核医学会学術総会、2025 年 11 月 14 日、京都市
- 6) 池沼 宏、小縣 綾、二橋尚志、安野史彦、佐藤弥生、服部沙織、境 崇行、市瀬正則、加藤隆司、木村泰之. HSP90 を標的とした分子シャペロン PET イメージングの First-in-human 試験. 第 65 回日本核医学会学術総会、2025 年 11 月 14 日、

京都市

- 7) 二橋尚志、櫻井圭太、新畑 豊、武田章敬、竹中章倫、木村泰之、伊藤健吾、中村昭範、加藤隆司、BATON Study Group. タウおよびアミロイド PET イメージングと全般的認知機能の関連. 第 65 回日本核医学会学術総会、2025 年 11 月 14 日、京都市
- 8) 池沼 宏、鈴木唯音、阿部潤一郎、戸次雄一、小縣 綾、山田貴史、古山浩子、市瀬正則、鈴木正昭、加藤隆司、木村泰之. 脳内遊離脂肪酸 1 を標的とした PET リガンドの開発. 第 65 回日本核医学会学術総会、2025 年 11 月 13 日、京都市
- 9) 安野史彦、中込和幸、大町佳永、木村泰之、小縣 綾、阿部潤一郎、南 博之、二橋尚志、下田信義、春日健作、池内 健、武田章敬、櫻井 孝、伊藤健吾、加藤隆司. レプチン：炎症を介して肥満と認知症の精神症状を結びつける媒介因子としての役割. 第 40 回日本老年精神医学会、2025 年 9 月 27 日、金沢市
- 10) 田中絵実、二橋尚志、横井克典、今井和憲、木村泰之、加藤隆司、中村昭範. てんかんを合併する認知症患者における脳磁図と PET を組み合わせた病態解析を実施した症例報告. 第 40 回日本生体磁気学会大会、2025 年 6 月 20 日、札幌市
- 11) 島田裕之、牧野圭太郎、加藤隆司、伊藤健吾、土井剛彦、中窪 翔、原田健次、片山脩、富田浩輝. デジタル認知機能検査と脳内 β アミロイド蓄積との関係. 第 67 回日本老年医学会学術集会、2025 年 6 月 28 日、千葉市
- 12) 加藤隆司. ランチョンセミナー29 アミロイド抗体薬治療におけるアミロイド PET の役割と課題. 第 84 回日本医学放射線学会総会、2025 年 4 月 13 日、横浜市

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