

長寿医療研究開発費 2025年度 総括研究報告

軽度認知障害の層別化と予後解析における
既存および新規血液バイオマーカーの統合的アプローチ（25-30）

主任研究者 春日 健作 国立長寿医療研究センター
診断イノベーション研究部（部長）

研究要旨

本研究は、アルツハイマー病（AD）と脳血管障害（CVD）の併存が認知機能低下に与える影響を明らかにし、予後予測や治療選択に資する層別化指標を確立することを目的とする。2025年度は、血漿リン酸化タウ（p-tau217）と胎盤増殖因子（PlGF）を用いた二重層別化に向け、測定系の構築と既存コホート解析の準備を進めた。新潟大学から提供された測定済検体を受領し、ブリッジングおよびカットオフ設定に着手したほか、MCI 369例の臨床情報・MRI データ抽出に必要な倫理承認を取得し、データ抽出を開始した。さらに、バイオバンク試料の分譲承認を得て解析基盤を整備した。前向き研究から既存コホート解析への転換により症例数と検出力が向上し、今後の層別化解析と予後モデル構築が可能となる体制が整った。

主任研究者

春日 健作 国立長寿医療研究センター 診断イノベーション研究部（部長）

分担研究者

石黒 敬信 新潟大学 脳研究所 脳神経内科（助教）

A. 研究目的

本研究は、アルツハイマー病（AD）と脳血管障害（CVD）の病理学的併存が認知機能低下の縦断的経過に与える影響を明らかにすることを目的とする。

血漿リン酸化タウ（p-tau217）によるAD病理、血漿胎盤増殖因子（PlGF）によるCVD病理の二重層別化を行い、AD単独群とAD-CVD併存群の認知機能低下パターンを比較することで、予後予測や治療選択に資する新たな層別化指標の確立を目指す。

B. 研究方法

2025 年度は、血液バイオマーカー測定系の確立と既存コホート解析に向けた基盤整備を行う計画とした。具体的には、新潟大学から提供される AD 関連 CSF バイオマーカー測定値を有する血漿 p-tau217・PIGF 測定済血漿検体を用いて、施設間ブリッジングとカットオフ値設定を実施する手順を整えることを予定した。また、PIGF 測定に必要な試薬の納品後に速やかに測定を開始できるよう、測定プロトコルの確立と機器設定の標準化を進める方針とした。さらに、既存の MCI コホートを解析に活用するため、臨床情報・MRI 画像データ抽出に必要な倫理手続きを完了し、データ管理体制を整備することを計画した。加えて、バイオバンク保管試料の分譲申請を行い、後年度の層別化解析に必要な検体確保を進める計画とした。

(倫理面への配慮)

本研究では「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」等を遵守し、倫理・利益相反委員会および倫理審査委員会の承認のもと、被験者保護と個人情報の厳格管理を徹底して実施する。

C. 研究結果

2025 年度は、研究計画に基づきバイオマーカー測定系の準備と既存コホート解析に向けた基盤整備を進めた。新潟大学より、AD 関連 CSF バイオマーカー測定値を有し、血漿 p-tau217 測定が実施済みであった 111 検体、PIGF 測定済の 138 検体の受領を完了し、測定系のブリッジングおよびカットオフ値設定に向けた準備を開始した。PIGF 測定キットは製造遅延により納品待ちであったが、納品後に測定を開始できる体制を整備した。なお、PIGF 測定キットの納品遅延はあったが、研究計画全体の進行に大きな影響はなかった。また、MCI 369 例について臨床情報・MRI 画像データ抽出の倫理承認を取得し、データ抽出作業を開始した。さらに、NCGG バイオバンク保管試料の分譲申請が承認され、試料取り出し準備が進行中である。これらの進捗により、翌年度以降の層別化解析に必要な検体・データ基盤が整った。

D. 考察と結論

本年度は解析基盤構築に重点を置き、当初計画であった前向き研究から既存コホート解析へと戦略的変更を行った。前向き研究では症例集積に時間を要するため、より迅速かつ統計学的検出力の高い解析を行う目的で既存コホート解析へと転換した。

この変更により、症例数の大幅増加と統計学的検出力の向上が可能となり、より信頼性の高い予後予測モデル構築が期待される。

また、血液バイオマーカーによる AD と CVD の同時評価という本研究の独創性は維持さ

れており、今後の層別化解析により臨床的意義が明確化される見込みである。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

本研究班のテーマと関連する血液 p-tau217 の臨床有用性に関する論文を複数発表し、研究の進展に寄与した。

- 1) Kazuya Igarashi, Tamao Tsukie, Kazuo Washiyama, Kiyoshi Onda, Yuki Miyagi, Shoya Inagawa, Soichiro Shimizu, Akinori Miyashita, Osamu Onodera, Takeshi Ikeuchi, **Kensaku Kasuga** (Corresponding author). Association of Plasma Placental Growth Factor with White Matter Hyperintensities in Alzheimer's Disease. *Biomolecules*. 2025 Sep 26;15(10):1367. doi: 10.3390/biom15101367.
- 2) Saki Nakashima, Kenichiro Sato, Yoshiki Niimi, Ryoko Ihara, Takeshi Ikeuchi, Kenji Ishii, Kengo Ito, Atsushi Iwata, **Kensaku Kasuga**, Takashi Kato, Hisatomo Kowa, Taizen Nakase, Michio Senda, Kazushi Suzuki, Naoki Tomita, Tadashi Tsukamoto, Kenji Yoshiyama, Tatsushi Toda, Takeshi Iwatsubo. 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.
- 3) Goh Kobayashi, Kosei Hirata, Maiko Ono, **Kensaku Kasuga**, Yuhei Takado. The 2024 NIA-AA biological definition of Alzheimer's disease: linking biomarkers to clinical practice. *Front Dement*. 2026 Feb 11; 5:1736297. doi: 10.3389/frdem.2026.1736297. eCollection 2026.
- 4) Takanobu Ishiguro, Masanori Kurihara, Yoichiro Nishida, Emiko Kikkawa-Saito, **Kensaku Kasuga**, Naoto Takenoshita, Satomi Kubota, Yasuko Kuroha, Kenji Ishii, Meiko Hamada, Nobuo Sanjo, Kinya Ishikawa, Hisashi Nojima, Jo Kamada, Katsumi Aoyagi, Soichiro Shimizu, Hidetomo Murakami, Tetsuya Takahashi, Osamu Onodera, Takeshi Iwatsubo, Masahito Yamada, Takanori Yokota, Atsushi Iwata, Takeshi Ikeuchi. Prospective study on clinical utility of plasma p-Tau217 and other biomarkers in Japanese memory clinics using the LUMIPULSE platform *Alzheimers Res Ther*. 2026 Mar 3;18(1):81. doi: 10.1186/s13195-026-01997-7.
- 5) **Kensaku Kasuga**, Masataka Kikuchi, Emiko Kikkawa-Saito, Tamao Tsukie,

Takanobu Ishiguro, Akinori Miyashita, Takeshi Iwatsubo; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Takeshi Ikeuchi 6. Evaluation of plasma p-tau217 biomarkers in detecting amyloid pathology and predicting cognitive outcomes: Observations from Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative cohort. *J Prev Alzheimers Dis.* 2026 Apr;13(4):100502. doi: 10.1016/j.tjpad.2026.100502. Epub 2026 Feb 7.

- 6) 春日健作. 脳脊髄液バイオマーカーの実際と血液バイオマーカーの展望. *Medical Practice.* 2025 May;42(5):694-698.
- 7) 春日健作. 「特集 認知症と類縁疾患 update ―診断と治療の最新動向―」Ⅲ. 診断と治療. 4. バイオマーカー研究が開く新たな認知症医療への視界. (1) 認知症をもっと正確に診断するために―脳脊髄液バイオマーカーの活用法―. *日本臨床.* 2025 Jun;83(6):814-819.
- 8) 春日健作. アルツハイマー病のバイオマーカー. *月刊 細胞.* 2025 Dec;57(14):14-18.
- 9) 木崎利哉, 春日健作. 非アルツハイマー型認知症における体液バイオマーカー. *臨床精神医学.* 2026 Mar;55(3):283-288.

2. 学会発表

なし

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