



アルツハイマー病変を早期に捉える血液検査法が開発されました

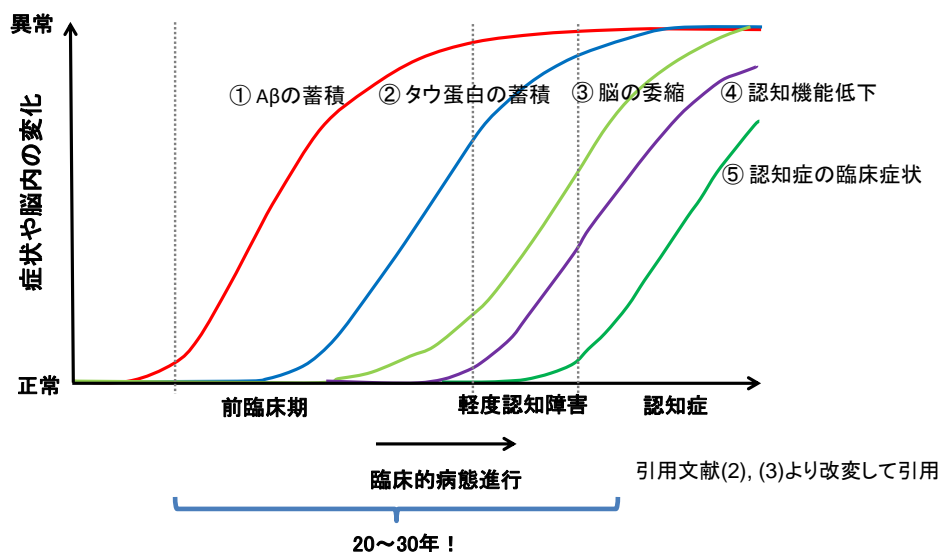
(Nature: Published Online 31 January, 2018 より)

国立長寿医療研究センターと島津製作所の研究チームは、アルツハイマー病の早期発見に役立つ血液検査法を開発し、1月31日付けのNatureにオンライン出版されました(doi:10.1038/nature25456)⁽¹⁾。

アルツハイマー病は認知症全体の60-70%を占める最も頻度が高いタイプの認知症で、脳内にアミロイドベータ(Aβ)やタウ蛋白の異常蓄積が認められることが特徴です。特にAβの蓄積は、認知症の症状が発症する20~30年も前から始まることが知られており(図1)^{(2), (3)}、Aβの蓄積を捉える事がアルツハイマー病早期診断のカギになります。しかし現状では、コストのかかる陽電子放射断層撮影(PET)検査か、侵襲性の高い脳脊髄液検査による方法しかないため、より低侵襲で低コストな血液バイオマーカーの開発が望まれていました。しかし、血漿中のAβの濃度は脳脊髄液に比べ約1/50と非常に低い上に無関係なタンパク質が高濃度に存在するため、長い間世界中の研究者が挑んできたにもかかわらず信頼性のある測定法の確立には至りませんでした。島津製作所のチームは、ノーベル賞受賞者の田中耕一先生が開発した質量分析の技術に、免疫沈降法を組み合わせたIP-MS法を用いて、非常に高感度に血漿中のAβ関連ペプチドを測定する技術を確立し、更に、測定された血漿中のAβ関連ペプチドであるAPP₆₆₉₋₇₁₁/Aβ₁₋₄₀の比とAβ₁₋₄₀/Aβ₁₋₄₂の比を数学的に組み合わせたCompositeバイオマーカーを開発しました。このバイオマーカーが脳内Aβ蓄積を推定する能力を、長寿医療研究センターとオーストラリアのコホート研究であるAIBL (Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Aging)のデータを用いて検証したところ、Compositeバイオマーカーは、アミロイドPET検査によって判定した脳内Aβ異常蓄積の有無を約90%の推定精度で当てることができることが示されました。また、このCompositeバイオマーカーの値は、PET検査で捉えた脳内Aβ蓄積状態と高い相関関係があり、このバイオマーカーが、脳内Aβ蓄積状態を定量的に反映していることも示されました。

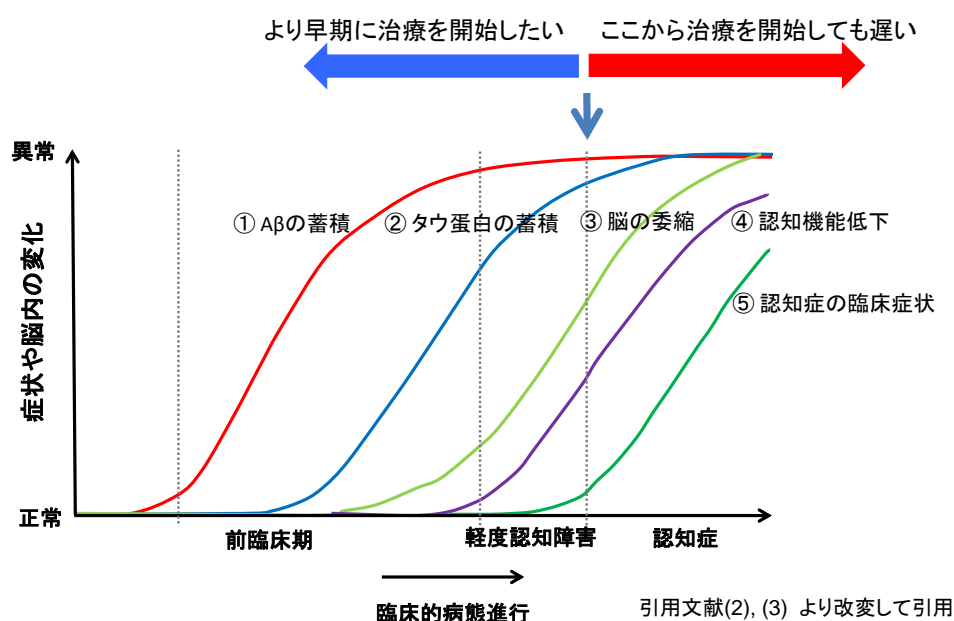
図1

アルツハイマー病は、Aβの蓄積→タウ蛋白の蓄積→脳の萎縮→記憶機能低下の後に認知症臨床症状に至ると考えられており、Aβの脳内異常蓄積から認知症の発症までは20年から30年かかることが知られています。



今回開発された技術は、わずか 0.5 ml の血液で脳内 A β 蓄積状態を高い精度で推定することを可能にする画期的な方法です。血液検査は、低コストで安全・簡便なため、多人数の検査も容易です。これは、例えばアルツハイマー病治療薬開発の場面において非常に有用なものと考えられます。アルツハイマー病の根本的治療法の開発は残念ながらあまりうまく行っていないのが現状ですが⁽⁴⁾、最近の研究では、認知症の症状が出るよりも早期の段階で治療介入することにより効果が期待できるのではないか、との考え方が主流となっており、治験の対象は、アルツハイマー病患者から、軽度認知障害(MCI)や、それよりも更に前段階の前臨床期(preclinical AD)の方に移ってきています(図2)。信頼性の高い治験を行うためには、脳内 A β 蓄積がある人を確実にリクルートする必要があり、現状では候補の方全員にアミロイド PET 検査を行うのが主流となっています。しかし、MCI の方のうち脳内に A β 蓄積がある方は 50-60%、認知機能が正常な健康高齢者で A β 蓄積がある preclinical AD の方は高齢者の 20-40%程度であるため、目標症例数を確保するためには高額な PET 検査を数多く行う必要があり、治験に要する費用が莫大なものとなっています。しかし、もし今回開発された血液バイオマーカーをスクリーニング検査として用いることができれば、不必要な PET 検査の数を大幅に減らし、薬の開発費用を劇的に削減できると期待されます。

図 2
アルツハイマー病の先制治療の
概念図



当社は「イメージング CRO」のリーディングカンパニーとして、認知症を重点領域の1つと位置づけており、PET 検査に必要な放射性薬剤の製造や、アルツハイマー病発症前高齢者の大規模レジストリ構築のプロジェクト等も積極的に支援させていただいております。これらの活動を通じてアルツハイマー病の征圧に向けて貢献していきたいと考えております。

引用文献

- (1) Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. Nature (Published Online 31 January, 2018).
- (2) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol 9(1), 119 (2010).
- (3) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. Lancet Neurol 12(2), 207 (2013).
- (4) Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. N Engl J Med 378(4), 321(2018)

文責:

株式会社マイクロン
施設支援事業部 研究支援グループ
アシスタントマネージャー
岩田香織