

厚生労働科学研究費補助金

認知症政策研究事業

認知症に関する血液・髄液バイオマーカーの適正使用のための研究

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池内 健

令和2年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
認知症に関する血液・髄液バイオマーカーの適正使用のための研究	----- 1
池内 健	
II. 分担研究報告	
1. バイオマーカー測定の意義に関する調査	----- 3
山田 正仁	
2. バイオマーカーの測定方法に関する調査	----- 5
森 康治	
3. 検査依頼と開示の適正化に関する調査	----- 7
小原 知之	
4. 臨床使用の適正化に関する調査	----- 9
井原 涼子	
5. 臨床研究や治験における適正使用に関する調査	----- 11
春日 健作	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 13

研究要旨

先端計測技術の進歩に従い、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの開発が進んでいる。脳内病理変化を反映するバイオマーカー変化は、アルツハイマー型認知症の米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA/AA）改訂診断基準（2011年）や International Working Group (IWG)-2 基準に組み入れられており、バイオマーカー検査を適切に実施することは認知症診療において極めて重要である。本邦では、脳脊髄液中リン酸化タウの測定がアルツハイマー型認知症の補助診断として保険収載されており、主に鑑別診断を目的として実臨床に応用されている。このような背景をもとに、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの適正使用を促すための資料を作成した。

A. 研究目的

先端計測技術の進歩に従い、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの開発が進んでいる。脳内病理変化を反映するバイオマーカー変化は、アルツハイマー型認知症の米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA/AA）改訂診断基準（2011年）や International Working Group (IWG)-2 基準に組み入れられており、バイオマーカー検査を適切に実施することは認知症診療において極めて重要である。本邦では、脳脊髄液中リン酸化タウの測定がアルツハイマー型認知症の補助診断として保険収載されており、主に鑑別診断を目的として実臨床に応用されている。このような背景をもとに、バイオマーカーの適正使用を促すための資料を作成することを目的とした。

B. 研究方法

認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの適正使用のあり方について検討するため、以下の項目について資料を作成した。①バイオマーカー測定の意義、②バイオマーカー測定方法、③検査依頼の適正化、④腰椎穿刺の実施、⑤臨床使用の適正化、⑥検査結果開示の適正化、⑦臨床研究や疾患修飾薬等を用いた治験における使用、の項目である。関連学会（日本認知症学会、日本神経学会、日本老年精神医学会）と連携し、国際的なガイドラインや国内の関連ガイドラインとの整合性をとりながら、資料のとりまとめを進めた。

C. 研究結果

令和2年度は、研究代表者と5名の研究分担者、2名の研究協力者により、上記①～⑦項目について、本邦の認知症をとりまく医療現場を考慮しながら、実臨床での活用実態、国内外の臨床研究の成果ならびに海外のガイドライン、専門家の意見を参考としながら、「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針」を作成した。

D. 考察

国内外のエビデンスを収集・分析し脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針を作成することで、臨床現場における認知症バイオマーカーの効率的な活用が促進されることが期待される。認知症者を取り巻く環境は多様であり、本指針は臨床医家の診療の裁量を制限するものではない。測定技術や臨床研究の進歩に伴い、認知症に対する脳脊髄液・血液バイオマーカー検査の開発は日進月歩である。疾患修飾薬が実用化した際に、治療介入対象者を選別する診断体系の構築を見据え、Aβ42等のバイオマーカー測定やアミロイドメーキング撮像が、今後保険収載される可能性も考えられる。そのため、関連する指針やガイドラインとの整合性も考慮しながら、本適正使用指針も適時な改訂が必要であろう。血液バイオマーカーの汎用性を考慮すれば、より一層のエビデンス蓄積を進めるとともに、適正使用のための講習会等を行った上で、非専門医が活用できる枠組みも今後検討すべきと思われる。脳脊髄液・血液バイオマーカーが認知症診療に組み入れられることで、どのような医療経済的効果をもたらすかについての検討も望まれる。

E. 結論

「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針」を作成した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Barthelemy N, Li Y, Joseph-Mathurin N, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, Buckles V,

Fagan AM, Perrin R, Goate AM, Morris JC, Karch C, Xiong C, Allegri R, Berman SB, Ikeuchi T, Shimada H, Shoji M, Suzuki K, Noble J, Ringman J, Ghetti B, Farlow M, Chhatwal J, Graff-Radford NR, Salloway S, Shofield PR, Masters C, Martins R, Rossor NM, Fox NC, Levin J, Jucker M, Sato C, Bateman RJ, McDade E, Dominantly Inherited Alzheimer Network. A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nature Medicine* 26, 398-407, 2020 / doi: org/10.1038/s41591-020-0781-z

- 2) Watanabe Y, Hirao Y, Kasuga K, Tokutake T, Kitamura K, Niida S, Ikeuchi T, Nakamura K, Yamamoto T. Urinary Apolipoprotein C3 Is a potential biomarker for Alzheimer's disease. *Dementia Geriatrics Cognition Disease Extra* 10:94-104, 2020 / doi: 10.1159/000509561
- 3) 池内 健. 認知症医療におけるバイオマーカーの必要性. *神経心理学* 36:20-24, 2020

2. 学会発表

- 1) 黒田岳志, 二村明德, 森友紀子, 水間啓太, 杉本あずさ, 笠井英世, 矢野 怜, 稗田宗太郎, 春日健作, 池内 健, 小野 賢二郎. アルツハイマー病と正常圧水頭症の鑑別: 脳脊髄液 A β 1-42/1-40、A β 1-42/1-38 比の有用性. 誌上发表. 2020年8月 Web 開催/岡山コンベンションセンター
- 2) 樋口 陽, 春日健作, 徳武孝允, 宮下哲典, 茂木崇治, 福井直樹, 横山裕一, 染矢俊幸, 小野寺理, 池内 健. 神経疾患・精神疾患の鑑別における血漿炎症性サイトカインの有

用. 2020年8月 Web 開催/岡山コンベンションセンター

- 3) 春日 健作, 月江珠緒, 菊地正隆, 原 範和, 宮下哲典, 桑野良三, 岩坪 威, 池内 健, J-ADNI. バイオマーカーとリスク遺伝子で再考するアルツハイマー型認知症の臨床診断. 2020年8月 Web 開催/岡山コンベンションセンター
 - 4) 池内 健, 矢野由紀, 古河泰, 森川文淑, 融 衆太, 西村知香, 宮沢伸彦, 田中 晋, 内海久美子, 春日健作, 徳武孝允, 黒羽泰子, 成瀬 聡, 濱野忠則, 小野賢二郎, 金子英司, 山門 實, 北村明彦. 血漿中アミノ酸プロファイルを用いた軽度認知障害の簡易スクリーニング検査. 39回日本認知症学会学術集会. Web 発表
 - 5) 黒田岳志, 森友紀子, 二村昭徳, 杉本あずさ, 矢野 怜, 笠井英世, 稗田宗太郎, 春日健作, 池内 健, 小野賢二郎. アルツハイマー病と正常圧水頭症の鑑別における脳脊髄液バイオマーカーの有用性. 39回日本認知症学会学術集会. Web 発表
 - 6) 樋口 陽, 春日健作, 徳武孝允, 宮下哲典, 茂木崇治, 横山裕一, 福井直樹, 染矢俊幸, 小野寺理, 池内 健. 認知症と精神疾患の鑑別における血液バイオマーカーの有用性の検討. 39回日本認知症学会学術集会. Web 発表
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) 該当なし

研究要旨

先端計測技術の進歩に従い、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの開発が進んでいる。脳内病理変化を反映するバイオマーカー変化は、アルツハイマー型認知症の米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA/AA）改訂診断基準（2011 年）や International Working Group (IWG)-2 基準に組み入れられており、バイオマーカー検査を適切に実施することは認知症診療において極めて重要である。アルツハイマー型認知症の脳脊髄液中ではアミロイド β 42 が低下し、総タウ、リン酸化タウが上昇することが明らかにされている。本邦では、脳脊髄液中リン酸化タウの測定がアルツハイマー型認知症の補助診断として保険収載されおり、主に鑑別診断を目的として実臨床に応用されている。このような背景をもとに、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの適正使用のあり方について、本分担ではバイオマーカー測定の意義についてのとりまとめを行った。

A. 研究目的

先端計測技術の進歩に従い、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの開発が進んでいる。脳内病理変化を反映するバイオマーカー変化は、アルツハイマー型認知症の米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA/AA）改訂診断基準（2011 年）や International Working Group (IWG)-2 基準に組み入れられており、バイオマーカー検査を適切に実施することは認知症診療において極めて重要である。アルツハイマー型認知症の脳脊髄液中ではアミロイド β 42 が低下し、総タウ、リン酸化タウが上昇することが明らかにされている。本邦では、脳脊髄液中リン酸化タウの測定がアルツハイマー型認知症の補助診断として保険収載されおり、主に鑑別診断を目的として実臨床に応用されている。このような背景をもとに、バイオマーカー測定の意義についてとりまとめることを目的とする。

B. 研究方法

認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの適正使用のあり方について検討するため①バイオマーカー測定の意義について検討した。関連学会（日本認知症学会、日本神経学会、日本老年精神医学会）と連携し、国際的なガイドラインや国内の関連ガイドラインとの整合性をとりながら、資料のとりまとめを進めた。

C. 研究結果と D. 考察

アミロイド蓄積を反映する脳脊髄液アミロイド β 42 (A β 42) 低下とタウ蓄積を反映するリン酸化タウの上昇は、アルツハイマー病脳で認められる病理所見と相関することが明らかにされている。リン酸化タウは 181 番目のアミノ酸であるスレオニンがリン酸化された p.T181 が主に測定されている。

脳脊髄液中の総タウは神経細胞の損傷と神経変性の程度を反映する。アルツハイマー病の脳脊髄液では A β 42 が低下し、リン酸化タウ、総タウが上昇するパターンを示す。脳脊髄液 A β 42 は認知機能低下の有無にかかわらず、脳内 A β の蓄積と相関し、アミロイド PET で検出される A β 沈着とよく相関する。脳脊髄液 A β 42 は、アミロイド PET よりも早期のアルツハイマー病・病態を反映することが示唆されている。アミロイド PET 検査を参照とした場合、脳脊髄液 A β 42 測定は感度 87.6%、特異度 86.2%、AUC (area under the curve) 0.90 で脳内アミロイド蓄積陽性/陰性を識別できる。脳脊髄液総タウ/ A β 42 あるいはリン酸化タウ/ A β 42 の比率を算出すると感度 91.1~92.1%、特異度 86.3~89.8%、AUC 0.95~0.96 に識別精度が向上する。認知症における鑑別診断においては、アルツハイマー病による認知症と診断できる感度/特異度は、脳脊髄液 A β 42 が 75%/71%、総タウ 75%/78%、リン酸化タウ 75%/77%であり、A β 42 と総タウを組み合わせると感度 96%、特異度 90%と良好な診断効率が得られることがメタ解析により示されている。

最近、血液バイオマーカーの開発が進んでおり、有望な結果が報告されている。血漿中の A β 42/40 等の分子種比率が、アミロイド PET で検出される A β 蓄積と強く相関することが明らかにされている。また、アルツハイマー病の早期診断マーカーとして、血漿中のリン酸化タウ p.T217、p.T181 の有用性が報告されている。

2018 年にバイオマーカーを基盤にアルツハイマー病・病態を理解する Research framework 基準が策

定された。Research framework 基準では、脳内病変を反映するバイオマーカーとして A ($A\beta$ 蓄積), T (タウ蓄積), N (神経変性) が設定された。認知機能低下などの症状とは独立した観点から、アルツハイマー病の病態を AT(N)分類により階層化する試みである。A+群は $A\beta$ 蓄積を認める連続した病態(アルツハイマー病連続体)として理解され、認知機能障害を伴う A-群は非アルツハイマー病タイプの病態の存在が推察される。臨床症状を中心とした認知症診断を、生物学的な観点から再構成することで、的確な診断、予後予測、治療薬の選択に結びつける試みである。Research framework 基準の実臨床における有用性は証明されておらず、現時点では主に研究目的に用いられる。

E. 結論

「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針」の中で、①バイオマーカー測定の意義についてとりまとめた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Noguchi-Shinohara M, Domoto C, Yoshida T, Niwa K, Yuki-Nozaki S, Samuraki-Yokohama M, Sakai K, Hamaguchi T, Ono K, Iwasa K, Matsunari I, Komai K, Nakamura H, Yamada M. A new computerized assessment battery for cognition (C-ABC) to detect mild cognitive impairment and dementia around 5 min. PLoS One. 2020 Dec 11;15(12):e0243469. doi: 10.1371/journal.pone.0243469.
- 2) Ninomiya T, Nakaji S, Maeda T, Yamada M, Mimura M, Nakashima K, Mori T, Takebayashi M,

Ohara T, Hata J, Kokubo Y, Uchida K, Taki Y, Kumagai S, Yonemoto K, Yoshida H, Muto K, Momozawa Y, Akiyama M, Kubo M, Ikeda M, Kanba S, Kiyohara Y; JPSFC-AD Study Group. Study design and baseline characteristics of a population-based prospective cohort study of dementia in Japan: the Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD). Environ Health Prev Med. 2020 Oct 31;25(1):64. doi: 10.1186/s12199-020-00903-3.

- 3) Noguchi-Shinohara M, Ono K, Hamaguchi T, Nagai T, Kobayashi S, Komatsu J, Samuraki-Yokohama M, Iwasa K, Yokoyama K, Nakamura H, Yamada M. Safety and efficacy of Melissa officinalis extract containing rosmarinic acid in the prevention of Alzheimer's disease progression. Sci Rep. 2020 Oct 29;10(1):18627. doi: 10.1038/s41598-020-73729-2.
- 4) Yamada M, Komatsu J, Nakamura K, Sakai K, Samuraki-Yokohama M, Nakajima K, Yoshita M. Diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies: Updates and future directions. *J Mov Disord* 13:1-10, 2020.

2. 学会発表

- 1) 山田正仁. Prevention of dementia from a population-based cohort study in Nakajima, Japan. 第39回日本認知症学会学術集会 2020.11.26-28, 名古屋市
- 2) 山田正仁. Primary age-related tauopathy (PART) の臨床病理. 第39回日本認知症学会学術集会 2020.11.26-28, 名古屋市

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) 該当なし

研究要旨

先端計測技術の進歩に従い、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの開発が進んでいる。脳内病理変化を反映するバイオマーカー変化は、アルツハイマー型認知症の米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA/AA）改訂診断基準（2011年）や International Working Group (IWG)-2 基準に組み入れられており、バイオマーカー検査を適切に実施することは認知症診療において極めて重要である。アルツハイマー型認知症の脳脊髄液中ではアミロイドβ42が低下し、総タウ、リン酸化タウが上昇することが明らかにされている。本邦では、脳脊髄液中リン酸化タウの測定がアルツハイマー型認知症の補助診断として保険収載されおり、主に鑑別診断を目的として実臨床に応用されている。このような背景をもとに、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの適正使用のあり方について、本分担ではバイオマーカーの測定方法について調査を行った。

A. 研究目的

先端計測技術の進歩に従い、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの開発が進んでいる。脳内病理変化を反映するバイオマーカー変化は、アルツハイマー型認知症の米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA/AA）改訂診断基準（2011年）や International Working Group (IWG)-2 基準に組み入れられており、バイオマーカー検査を適切に実施することは認知症診療において極めて重要である。アルツハイマー型認知症の脳脊髄液中ではアミロイドβ42が低下し、総タウ、リン酸化タウが上昇することが明らかにされている。本邦では、脳脊髄液中リン酸化タウの測定がアルツハイマー型認知症の補助診断として保険収載されおり、主に鑑別診断を目的として実臨床に応用されている。このような背景をもとに、バイオマーカーの測定方法についてとりまとめることを目的とする。

B. 研究方法

認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの適正使用のあり方について検討するため②バイオマーカー測定方法について検討した。関連学会（日本認知症学会、日本神経学会、日本老年精神医学会）と連携し、国際的なガイドラインや国内の関連ガイドラインとの整合性をとりながら、資料のとりまとめを進めた

C. 研究結果とD. 考察

脳脊髄液および血液中の微量分子や物質を測定する方法として、酵素免疫測定法（ELISA：Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay）、質量分析装置、蛍光ビーズ発光法、電気化学発光法などの測定技術が応用されている。現在、認知症の実臨床で保険収載されている検査は、サンドイッチELISAによるリ

ン酸化タウp.T181と総タウの測定である。認知症の診断を目的にリン酸化タウが測定され、クロイツフェルト・ヤコブ病の診断目的に総タウの測定が測定される。また、2020年にアミロイドβペプチドを測定する検査として、質量分析装置を用いた血液中のアミロイドβペプチド測定システムが体液検査用機器として製造販売承認を受け、バイオマーカーの測定が臨床により近いものとなりつつある。上記以外にも研究を目的とした脳脊髄液・血液バイオマーカーの測定が研究室レベルで実施されているが、同一測定システムを用いても、施設間差や測定キットのロットの違いにより測定値が変動する等の課題がある。

E. 結論

「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針」の中で、②バイオマーカー測定の意義についてとりまとめた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawabe Y, Mori K, Yamashita T, Gotoh S, Ikeda M. The RNA exosome complex degrades expanded hexanucleotide repeat RNA in C9orf72 FTL/ALS. EMBO J. 2020 Oct 1;39(19):e102700. doi: 10.15252/embj.2019102700.
- 2) 森 康治. RNA 翻訳とC9orf72-TRLD/ALS 病態. 実験医学 38:2159-2164, 2020
- 3) 森 康治. 前頭側頭葉変性症への対応と支援. BRAIN NERVE 72:623-632, 2020
- 4) 森康治. 前頭側頭葉変性症の分子基盤. 日本生物学的精神医学会誌. 31:165-169, 2020

2. 学会発表

- 1) 森 康治. C9orf72変異を伴う前頭側頭型認知症

の病態．第39回日本認知症学会学術集会
2020.11.26-28, 名古屋市

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
該当なし

研究要旨

先端計測技術の進歩に従い、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの開発が進んでいる。脳内病理変化を反映するバイオマーカー変化は、アルツハイマー型認知症の米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA/AA）改訂診断基準（2011年）や International Working Group (IWG)-2 基準に組み入れられており、バイオマーカー検査を適切に実施することは認知症診療において極めて重要である。アルツハイマー型認知症の脳脊髄液中ではアミロイドβ42が低下し、総タウ、リン酸化タウが上昇することが明らかにされている。本邦では、脳脊髄液中リン酸化タウの測定がアルツハイマー型認知症の補助診断として保険収載されおり、主に鑑別診断を目的として実臨床に応用されている。このような背景をもとに、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの適正使用のあり方について、本分担では、検査依頼と開示の適正化について調査を行った。

A. 研究目的

先端計測技術の進歩に従い、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの開発が進んでいる。脳内病理変化を反映するバイオマーカー変化は、アルツハイマー型認知症の米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA/AA）改訂診断基準（2011年）や International Working Group (IWG)-2 基準に組み入れられており、バイオマーカー検査を適切に実施することは認知症診療において極めて重要である。アルツハイマー型認知症の脳脊髄液中ではアミロイドβ42が低下し、総タウ、リン酸化タウが上昇することが明らかにされている。本邦では、脳脊髄液中リン酸化タウの測定がアルツハイマー型認知症の補助診断として保険収載されおり、主に鑑別診断を目的として実臨床に応用されている。このような背景をもとに、検査依頼と開示の適正化について検討することを研究の目的とする。

B. 研究方法

認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの適正使用のあり方について検討するため③検査依頼と開示の適正化について検討した。関連学会（日本認知症学会、日本神経学会、日本老年精神医学会）と連携し、国際的なガイドラインや国内の関連ガイドラインとの整合性をとりながら、資料のとりまとめを進めた。

C. 研究結果とD. 考察

脳脊髄液・血液バイオマーカー検査は、認知症に関する十分な知識と経験をもつ専門医師が患者を診察し、認知機能状態を把握した上で、検査の目的と有用性を判断して依頼する必要がある。そのため、バイオマーカー検査に関しては認知症の

関連学会の専門医等の医師によって依頼されることが望ましい。

臨床検体の取扱う際には以下の点に留意する。脳脊髄液を採取する際には、ガラスやポリスチレンの容器は吸着が生じやすいため、ポリプロピレン製の採取容器を用いることが推奨される。検体採取後は速やかに測定を行う。採取後直ぐに測定できない場合は、密閉の上、凍結保存する（-80℃が望ましい）。保存検体の凍結融解は最小限に抑える。検体の採取と取扱いを適正に実施しないと、検査結果の正しい解釈ができないばかりか、誤診につながる可能性があることに留意が必要である。

バイオマーカー検査は疾患の診断や背景病理の推定など多彩な病態判断に用いられる。目的とする病態を100%正しく判別できる検査はほとんどなく、種々の要因により偽陽性や偽陰性が含まれる。検査の診断特性は感度と特異度という2つの指標を考慮する。感度が高い検査は目的疾患を見逃すこと（偽陰性）が少なく、特異度が高い検査は偽陽性が少ない。定量的検査においては、適切な診断閾値（カットオフ値）が設定される。バイオマーカー検査の結果を解釈するには、検査の特性を理解する必要がある。特にカットオフ値周辺の測定値は、偽陽性、偽陰性の可能性があることを考慮する必要がある。

脳脊髄液・血液バイオマーカーの結果開示を患者や家族等に説明する者は、検査依頼と同様に認知症の関連学会の専門医等であることが望ましい。検査結果の有用性と限界を説明し、心理的・社会的影響について配慮する。検査結果に応じて、適

切な助言を提供するとともに、必要に応じて継続した診療を行うことが望まれる。

脳脊髄液 A β 42 あるいは A β 42/ A β 40 が基準範囲内であれば、認知機能障害の原因がアルツハイマー病である可能性は低いと判断される。一方、A β 42, A β 42/ A β 40 が基準値よりも低下している場合、脳内アミロイド蓄積陽性が示唆され、アルツハイマー病の診断を支持するが、他の認知症や認知機能正常高齢者でも同様の所見を認めることがあることに留意が必要である。認知機能障害の原因の判断は、バイオマーカーの結果のみで判断することなく、病歴、臨床症状や他の臨床画像検査とあわせて行うべきである。脳脊髄液・リン酸化タウが基準値よりも高値であれば、認知機能障害の原因がアルツハイマー病である可能性が高い。総タウの上昇はアルツハイマー病の診断を支持するが、クロイツフェルト・ヤコブ病や脳炎などでも上昇するため、注意深い鑑別診断が必要である。

E. 結論

「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針」の中で、③検査依頼と開示の適正化についてとりまとめた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mihara A, Ohara T, Hata J, Honda T, Chen S, Sakata S, Oishi E, Hirakawa Y, Nakao T, Kitazono T, Ninomiya T. Association between serum glycated albumin and risk of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama Study. *Atherosclerosis*. 2020 Oct;311:52-59. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.08.016.
- 2) Yoshida D, Ohara T, Hata J, Shibata M, Hirakawa Y, Honda T, Furuta Y, Oishi E, Sakata S, Kanba S, Kitazono T, Ninomiya T. Lifetime cumulative incidence of dementia in a community-dwelling elderly population in Japan. *Neurology*. 2020 Aug 4;95(5):e508-e518. doi: 10.1212/WNL.00000000000009917.
- 3) Chen S, Honda T, Ohara T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Shibata M, Sakata S, Oishi E, Furuta Y, Kitazono T, Ninomiya T. Serum homocysteine and risk of dementia in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 May;91(5):540-546. doi: 10.1136/jnnp-2019-322366.

2. 学会発表

- 1) 小原知之. 久山町研究の治験からみた認知症予防緒可能性. 第39回日本認知症学会学術集会 2020.11.26-28, 名古屋市

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
該当なし

研究要旨

先端計測技術の進歩に従い、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの開発が進んでいる。脳内病理変化を反映するバイオマーカー変化は、アルツハイマー型認知症の米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA/AA）改訂診断基準（2011年）や International Working Group (IWG)-2 基準に組み入れられており、バイオマーカー検査を適切に実施することは認知症診療において極めて重要である。アルツハイマー型認知症の脳脊髄液中ではアミロイドβ42が低下し、総タウ、リン酸化タウが上昇することが明らかにされている。本邦では、脳脊髄液中リン酸化タウの測定がアルツハイマー型認知症の補助診断として保険収載されており、主に鑑別診断を目的として実臨床に応用されている。このような背景をもとに、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの適正使用のあり方について、本分担では、臨床使用の適正かについて調査を行った。

A. 研究目的

先端計測技術の進歩に従い、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの開発が進んでいる。脳内病理変化を反映するバイオマーカー変化は、アルツハイマー型認知症の米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA/AA）改訂診断基準（2011年）や International Working Group (IWG)-2 基準に組み入れられており、バイオマーカー検査を適切に実施することは認知症診療において極めて重要である。アルツハイマー型認知症の脳脊髄液中ではアミロイドβ42が低下し、総タウ、リン酸化タウが上昇することが明らかにされている。本邦では、脳脊髄液中リン酸化タウの測定がアルツハイマー型認知症の補助診断として保険収載されており、主に鑑別診断を目的として実臨床に応用されている。このような背景をもとに、臨床使用における適正使用のあり方を検討することを研究の目的とする。

B. 研究方法

認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの適正使用のあり方について検討するため④臨床使用の適正化について検討した。関連学会（日本認知症学会、日本神経学会、日本老年精神医学会）と連携し、国際的なガイドラインや国内の関連ガイドラインとの整合性をとりながら、資料のとりまとめを進めた。

C. 研究結果とD. 考察

認知症の診断は、「認知症疾患診療ガイドライン2017」（日本神経学会監修、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本老年学会、日本神経治療学会協力）に基づいた評価法と手順により実施されるべきである。同ガイドラインにおいては、認知症の診断について以下のように記載されている。

認知症の臨床診断は、病歴聴取と身体的および神経学的診察が重要であり、認知症の有無、重症度を包括的に把握するように努める。認知機能検査、形態画像検査（CT または MRI）、脳機能画像検査、血液・脳脊髄液検査などを行い、認知症の病型診断を行う。この過程で、治療可能な認知症を見逃さないように努め、せん妄、うつ病、薬剤誘発性認知機能障害等を除外する。

脳脊髄液・血液バイオマーカーは、臨床的に認知機能障害があり、その背景病理を加味して認知症の病型を診断する、あるいは除外することが、診療上有益と考えられる場合に実施が考慮される。

軽度認知障害に対して、保険収載された薬剤を含め有効性を示すエビデンスがある治療法は確立されていない。そのため軽度認知障害に対して脳脊髄液・血液バイオマーカーを測定する診療上の有用性は、現時点では限定的である。一方で、アルツハイマー病に対する疾患修飾薬の効果が期待される病期にプロドローマル AD が含まれることが予測される。疾患修飾薬が上市された際には、軽度認知障害において、薬剤効果が期待できる対象者を背景病理の有無により選別するためにバイオマーカー検査を実施する意義は大きい。米国の脳脊髄液バイオマーカー適正使用ガイドラインでは、原因が特定されていない進行性の軽度認知障害に対する脳脊髄液バイオマーカーの使用は適正とされている。

以下の目的や対象者に対して、実臨床を目的としたバイオマーカー検査を実施することは不

適切と考える。

- ・アルツハイマー病を含む認知症の発症前診断や発症予測を目的に無症候者を対象に行う検査。
- ・自覚的な物忘れ等を訴えるが、客観的には認知機能障害を認めない場合。
- ・認知症と診断されている方の重症度の判定。
- ・腰椎穿刺を実施する際に、合併症が生じるリスクが高い場合や過度な身体的負担が予想される場合。
- ・遺伝性認知症の家系員に対して遺伝要因の保因状態を推定するための使用。
- ・無症候の *APOE* ε4 保因者に対して脳内アミロイド蓄積を予測する目的
- ・抗認知症薬（保険収載されているドネペジル塩酸塩，ガランタミン臭化水素酸塩，リバスチグミン，メマンチン塩酸塩）の効果を判定するための使用
- ・医療以外の目的（雇用時健康診断や保険契約目的など）
- ・バイオマーカーの結果の解釈の検討を十分に行わず、適切な結果の開示が行えない場合

E. 結論

「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針」の中で、④臨床使用における適正化についてとりまとめた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki K, Hirakawa A, Ihara R, Iwata A, Ishii K, Ikeuchi T, Sun CK, Donohue M, Iwatsubo T; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effect of apolipoprotein E ε4 allele on the progression of cognitive decline in the early stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY)*. 2020 Mar 20;6(1):e12007. doi: 10.1002/trc2.12007.
- 2) 井原涼子, 岩田淳. 前臨床期アルツハイマー病をターゲットとした治療薬の開発. *老年内科*. 2:447-452, 2020

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
該当なし

研究要旨

先端計測技術の進歩に従い、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの開発が進んでいる。脳内病理変化を反映するバイオマーカー変化は、アルツハイマー型認知症の米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA/AA）改訂診断基準（2011年）や International Working Group (IWG)-2 基準に組み入れられており、バイオマーカー検査を適切に実施することは認知症診療において極めて重要である。アルツハイマー型認知症の脳脊髄液中ではアミロイドβ42が低下し、総タウ、リン酸化タウが上昇することが明らかにされている。本邦では、脳脊髄液中リン酸化タウの測定がアルツハイマー型認知症の補助診断として保険収載されおり、主に鑑別診断を目的として実臨床に応用されている。このような背景をもとに、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの適正使用のあり方について、本分担では、臨床研究や治験における適正使用についての調査を行った。

A. 研究目的

先端計測技術の進歩に従い、認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの開発が進んでいる。脳内病理変化を反映するバイオマーカー変化は、アルツハイマー型認知症の米国国立老化研究所-アルツハイマー病協会（NIA/AA）改訂診断基準（2011年）や International Working Group (IWG)-2 基準に組み入れられており、バイオマーカー検査を適切に実施することは認知症診療において極めて重要である。アルツハイマー型認知症の脳脊髄液中ではアミロイドβ42が低下し、総タウ、リン酸化タウが上昇することが明らかにされている。本邦では、脳脊髄液中リン酸化タウの測定がアルツハイマー型認知症の補助診断として保険収載されおり、主に鑑別診断を目的として実臨床に応用されている。このような背景をもとに、臨床研究や治験における適正使用について検討することを研究の目的とする。

B. 研究方法

認知症に関する血液・脳脊髄液バイオマーカーの適正使用のあり方について検討するため⑤臨床研究や治験における適正使用について検討した。関連学会（日本認知症学会、日本神経学会、日本老年精神医学会）と連携し、国際的なガイドラインや国内の関連ガイドラインとの整合性をとりながら、資料のとりまとめを進めた。

C. 研究結果とD. 考察

臨床研究や疾患修飾薬の治験では、脳脊髄液・血液バイオマーカーの測定により、被験者を階層化することが行われている。例えば、治療の標的となる脳内病理の存在を確認し、適切な被験者を選別することがアルツハイマー病を対象とした治験において行われている。また、分子標的薬を用

いた治験では、薬剤効果を評価する項目として脳脊髄液・血液バイオマーカーが用いられることがある。バイオマーカー測定を治験に導入することで、組み入れ対象の適正化や鋭敏な薬効評価などが期待できる。

臨床研究においては、脳脊髄液・血液バイオマーカーによりアルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）、アルツハイマー病の発症前段階（preclinical AD）、前駆期アルツハイマー病（prodromal AD）等の区分を行い、早期病態の探索、バイオマーカー開発、発症予測因子の解明などが行われている。脳脊髄液・血液バイオマーカーを臨床研究や治験に用いる際には、適切なインフォームドコンセントを取得する。結果を開示する場合には、心理的・社会的な影響に配慮することが求められる。特に無症候者に対して結果を開示する場合、丁寧に説明する必要がある。

E. 結論

「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針」の中で、⑤臨床研究や治験における適正使用についてとりまとめた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe Y, Hirao Y, Kasuga K, Tokutake T, Kitamura K, Niida S, Ikeuchi T, Nakamura K, Yamamoto T. Urinary Apolipoprotein C3 Is a potential biomarker for Alzheimer's disease. *Dementia Geriatrics Cognition Disease Extra* 10:94-104, 2020 / doi: 10.1159/000509561
- 2) 宮下哲典, 原範和, 春日健作, 池内健. アルツハイマー病の原因遺伝子と感受性遺伝子. *新潟医学会雑誌*. 143:13-18, 2020

2. 学会発表

- 1) 黒田岳志, 二村明徳, 森友紀子, 水間啓太, 杉本あずさ, 笠井英世, 矢野 怜, 稗田宗太郎, 春日健作, 池内 健, 小野 賢二郎. アルツハイマー病と正常圧水頭症の鑑別: 脳脊髄液 A β 1-42/1-40、A β 1-42/1-38 比の有用性. 誌上発表. 2020年8月 Web 開催/岡山コンベンションセンター
- 2) 樋口 陽, 春日健作, 徳武孝允, 宮下哲典, 茂木崇治, 福井直樹, 横山裕一, 染矢俊幸, 小野寺理, 池内 健. 神経疾患・精神疾患の鑑別における血漿炎症性サイトカインの有用. 2020年8月 Web 開催/岡山コンベンションセンター
- 3) 春日健作, 月江珠緒, 菊地正隆, 原 範和, 宮下哲典, 桑野良三, 岩坪 威, 池内 健, J-ADNI. バイオマーカーとリスク遺伝子で再考するアルツハイマー型認知症の臨床診断. 2020年8月 Web 開催/岡山コンベンションセンター
- 4) 池内 健, 矢野由紀, 古河泰, 森川文淑, 融 衆太, 西村知香, 宮沢伸彦, 田中 晋, 内海久美子, 春日健作, 徳武孝允, 黒羽泰子, 成瀬 聡, 濱野忠則, 小野賢二郎, 金子英司, 山門 實, 北村明彦. 血漿中アミノ酸プロファイルを用いた軽度認知障害の簡易スクリーニング検査. 39回日本認知症学会学術集会. Web 発表
- 5) 黒田岳志, 森友紀子, 二村昭徳, 杉本あずさ, 矢野 怜, 笠井英世, 稗田宗太郎, 春日健作, 池内 健, 小野賢二郎. アルツハイマー病と正常圧水頭症の鑑別における脳脊髄液バイオマーカーの有用性. 39回日本認知症学会学術集会. Web 発表
- 6) 樋口 陽, 春日健作, 徳武孝允, 宮下哲典, 茂木崇治, 横山裕一, 福井直樹, 染矢俊幸, 小野寺理, 池内 健. 認知症と精神疾患の鑑別における血液バイオマーカーの有用性の検討. 39回日本認知症学会学術集会. Web 発表

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
該当なし

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Barthelemy N, Li Y, Joseph-Mathurin N, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, Buckles V, Fagan AM, Perrin R, Goate AM, Morris JC, Karch C, Xiong C, Allegri R, Berman SB, Ikeuchi T, Shimada H, Shoji M, Suzuki K, Noble J, Ringman J, Ghetti B, Farlow M, Chhatwal J, Graff-Radford NR, Salloway S, Shofield PR, Masters C, Martins R, Rossor NM, Fox NC, Levin J, Jucker M, Sato C, Bateman RJ, McDade E, Dominantly Inherited Alzheimer Network.	A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease.	Nature Medicine	26	398-407	2020
Watanabe Y, Hirao Y, Kasuga K, Tokutake T, Kitamura K, Niida S, Ikeuchi T, Nakamura K, Yamamoto T.	Apolipoprotein C3 Is a potential biomarker for Alzheimer's disease	Dementia Geriatrics Cognition Disease Extra	10	94-104	2020
Noguchi-Shinohara M, Domoto C, Yoshida T, Niwa K, Yuki-Nozaki S, Samuraki-Yokohama M, Sakai K, Hamaguchi T, Ono K, Iwasa K, Matsunari I, Komai K, Nakamura H, <u>Yamada M.</u>	A new computerized assessment battery for cognition (C-ABC) to detect mild cognitive impairment and dementia around 5 min.	PLoS One.	15(12)	e0243469	2020
Ninomiya T, Nakaji S, Maeda T, Yamada M, Mimura M, Nakashima K, Mori T, Takebayashi M, Ohara T, Hata J, Kokubo Y, Uchida K, Taki Y, Kumagai S, Yonemoto K, Yoshida H, Muto K, Momozawa Y, Akiyama M, Kubo M, Ikeda M, Kanba S, Kiyohara Y; JPSFC-AD Study Group.	Study design and baseline characteristics of a population-based prospective cohort study of dementia in Japan: the Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD).	Environ Health Prev Med	25(1)	64	2020

Noguchi-Shinohara M, Ono K, Hamaguchi T, Nagai T, Kobayashi S, Komatsu J, Samuraki-Yokohama M, Iwasa K, Yokoyama K, Nakamura H, <u>Yamada M</u> .	Safety and efficacy of Melissa officinalis extract containing rosmarinic acid in the prevention of Alzheimer's disease progression.	Sci Rep.	10(1):	18627	2020
Yamada M, Komatsu J, Nakamura K, Sakai K, Samuraki-Yokohama M, Nakajima K, Yoshitama M.	Diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies: Updates and future directions.	<i>J Mov Disord</i>	13	1-10	2020
Kawabe Y, Mori K, Yamashita T, Gotoh S, Ikeda M.	The RNA exosome complex degrades expanded hexanucleotide repeat RNA in C9orf72 FTL/D/ALS.	EMBO J.	39(19):	e102700.	2020
Mihara A, Ohara T, Hata J, Honda T, Chen S, Sakata S, Oishi E, Hirakawa Y, Nakao T, Kitazono T, Ninomiya T.	Association between serum glycosylated albumin and risk of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama Study.	Atherosclerosis	311	52-59	2020
Yoshida D, Ohara T, Hata J, Shibata M, Hirakawa Y, Honda T, Furuta Y, Oishi E, Sakata S, Kanba S, Kitazono T, Ninomiya T	Lifetime cumulative incidence of dementia in a community-dwelling elderly population in Japan.	Neurology.	95(5)	e508-e518	2020
Chen S, Honda T, Ohara T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Shibata M, Sakata S, Oishi E, Furuta Y, Kitazono T, Ninomiya T.	Serum homocysteine and risk of dementia in Japan.	Neurol Neurosurg Psychiatry.	91(5)	540-546	2020
Suzuki K, Hirakawa A, Ihara R, Iwata A, Ishii K, Ikeuchi T, Sun CK, Donohue M, Iwatsubo T; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.	Effect of apolipoprotein E ε4 allele on the progression of cognitive decline in the early stage of Alzheimer's disease.	Alzheimers Dement (NY)	6(1):	e12007.	2020

令和3年4月19日

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿~~
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 国立大学法人新潟大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 牛木 辰男 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 認知症政策研究事業
2. 研究課題名 認知症に関する血液・髄液バイオマーカーの適正使用のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 脳研究所・教授
(氏名・フリガナ) 池内 健・イケウチ タケシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。