

#### 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 $\beta$ 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，腰椎穿刺における有害事象およびバイオマーカー測定の意味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 $\beta$ 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，バイオマーカーの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①バイオマーカー測定の意味について検討した。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

脳脊髄液は腰椎穿刺により安全かつ信頼性をもって採取できる。脳脊髄液採取の手技の安全性は，10報のアルツハイマー病に関する論文において700例を超える症例数で記載されている。アルツハイマー病以外の多様な神経疾患を対象とする30,000症例以上の検討でも，同様の安全性が記載されている。腰椎穿刺や患者に関連した危険要因を知ること

は，患者の安全性を最大化する上で重要である。患者のリスクを最小化するためには，抗凝固剤などの薬剤内服，けいれん，血栓症，頭蓋内病変，意識障害，視神経乳頭浮腫などの禁忌が存在する可能性を評価することが必要である。それ以外には，以下の点が推奨される。1) 腰椎穿刺後の頭痛を軽減するための細い無外傷性穿刺針を使用する。2) 腰痛のリスクを低減させるため腰椎穿刺困難例に対する繰り返しの穿刺を避ける。3) 30 ml以上の脳脊髄液の採取を避ける，4) 腰椎穿刺への恐怖感は独立した危険因子であり，医療スタッフの態度に影響され，施行者と被験者の適切なコミュニケーションにより軽減する。

アミロイド蓄積を反映する脳脊髄液アミロイド $\beta$ 42 (A $\beta$ 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 $\beta$ 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 $\beta$ 42 は認知機能低下の有無にかかわらず，脳内 A $\beta$  の蓄積と相関し，アミロイド PET で検出される A $\beta$  沈着とよく相関する。脳脊髄液 A $\beta$ 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 $\beta$ 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 $\beta$ 42 あるいはリン酸化タウ/ A $\beta$ 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 Aβ42 が 75%/71%，総タウ 75%/78%，リン酸化タウ 75%/77%であり、Aβ42 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 Aβ42/40 等の分子種比率が、アミロイド PET で検出される Aβ 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 (Aβ 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 Aβ 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

腰椎穿刺は安全性の高い検査であり、実施にあたっては、検査に伴う有害事象が生じる可能性について検査前に適切に評価を行う必要がある。「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味についてとりまとめた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci* 399: 3-5, 2019
- 2) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* (In Press)
- 3) Hase T, Shishido S, Yamamoto S, Yamashita R, Nukima H, Taira S, Toyoda T, Abe K, Hamaguchi T, Ono K, Noguchi-Shinohara M, Yamada M,

- Kobayashi S. Rosmarinic acid suppresses Alzheimer's disease development by reducing amyloid beta aggregation by increasing monoamine secretion. *Sci Rep* 9:8711, 2019
- 4) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Inga Z, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93:e125-e134, 2019
- 5) Nakanishi M, Igarashi A, Ueda K, Brnabic AJM, Treuer T, Sato M, Kahle-Wroblewski K, Meguro K, Yamada M, Mimura M, Arai H. Costs and Resource Use associated with community-dwelling patients with Alzheimer's disease in Japan: Baseline results from the prospective observational GERAS-J Study. *J Alzheimers Dis* 74:127-138, 2020.
- 6) Noguchi-Shinohara M, Hirako K, Fujiu M, Sagae M, Samuta H, Nakamura H, Yamada M. Presence of a synergistic interaction between current cigarette smoking and diabetes mellitus on development of dementia in older adults. *J Alzheimers Dis* 71: 833-840, 2019
- 7) Sakai K, Ueda M, Fukushima W, Tamaoka A, Shoji M, Ando Y, Yamada M. Nationwide survey on cerebral amyloid angiopathy in Japan. *Eur J Neurol* 26:1487-1493, 2019
- 8) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 168:85-95, 2019
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
  - 13) 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) Sakai K, Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy-related cognitive impairment and inflammation. 第 60 回日本神経学会学術大会、大阪、2019.5.22-25
  - 2) 山田正仁: 伝播から見たプリオン病と神経変性疾患。第 116 回日本内科学会総会・講演会、名古屋、2019.4.26-28
  - 3) 篠原もえ子、山田正仁: 認知症コホート研究から (2): 中島町研究。第 116 回日本内科学会総会・講演会、名古屋、2019.4.26-28
  - 4) 山田正仁: アミロイドーシスを予防し治療するための基礎と臨床。第 30 回日本医学会総会 2019 中部、名古屋、2019.4.27-29
  - 5) 濱口 毅、山田正仁: 医療行為によるアミロイド  $\beta$  タンパク質病理の個体間伝播。第 24 回日本神経感染症学会総会・学術大会、東京、2019.10.11-12
  - 6) 山田正仁、濱口 毅: ヒトにおけるプリオン病と類縁疾患の伝播。第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会、名古屋、2019.7.14-16
  - 7) 山田正仁: プリオン病研究の進歩: ヒトにおけるプリオンとプリオン様タンパク質の個体間伝播。第 38 回日本認知症学会学術集会、東京、2019.11.7-9
  - 8) 山田正仁: 認知症地域コホートを起点とする予防法開発研究。第 38 回日本認知症学会学術集会、東京、2019.11.7-9
  - 9) Hamaguchi T, Goto R, Ono K, Yamada M. Cross-seeding effect of protein aggregates derived from foods on A $\beta$  deposition in mouse brain. 第 60 回日本神経学会学術大会、大阪、2019.5.22-25
  - 10) 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
  - 11) 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 $\beta$ 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、認知障害のある方のバイオマーカーの診断精度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 $\beta$ 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、バイオマーカーの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

認知障害のある方におけるバイオマーカーの診断精度について、システマティックレビューを行った。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

診断の精度を評価するにあたっては、適切な参照スタンダードを設定することが重要である。対象とする疾患を同定したり除外するための検査の精度は、参照スタンダードの信頼性に依存する。多くの疾患において正確な参照を設定することは容易ではなく、専門家による臨床診断や臨床診断基準に依存せざるを得ない。アルツハイマー病の場合には、臨床基準にのみ依存した診断の正確度は十分とはい

えず、その感度と特異度は80%～70%程度ある。早期段階にある患者を対象にした場合、診断の精度はさらに低下する。この理由は多岐にわたっており、例えば臨床徴候が曖昧で特異的でなく、また神経変性疾患の間で重複した症状が見られることが挙げられる。加えて、老人斑や神経原線維変化の程度は、認知機能が障害されていない高齢者において幅をもって認められることも考慮する必要がある。さらに、臨床的にアルツハイマー病と診断された高齢者では、TDP-42や $\alpha$ シヌクレインなどのタンパク蓄積や血管病変などの多重病理を有していることが稀ではない。病理が進行するに従い、特徴的な分布をとりながら神経細胞の障害は進んでいく。これらの変化は、アルツハイマー型認知症の臨床的な発症前の10～20年も先行する。

アミロイド斑を反映するA $\beta$ 42低下とタウ密度の増加を反映するリン酸化タウの上昇は、このような病理変化とよく関連する。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と範囲を反映する。アルツハイマー病の診断において、脳内アミロイド蓄積を評価するためにアミロイドPETリガンドは開発された。アミロイドPETは、剖検例を用いた検証研究により、脳内アミロイドーシスを検出したり除外するための検査として、FADやEMAにより承認されている。従って、アミロイドPETは、脳脊髄液バイオマーカーA $\beta$ 42やA $\beta$ 42/A $\beta$ 40比の有用性を評価する参照リファレンスとして理想かもしれない。A $\beta$ で構成される老人斑はアルツハイマー病の神経病理を定義づける所見の一つであるため、脳アミロイドーシスを同定したり除外することを目的として、脳脊髄液バイオマーカーの効率を評価することは、アルツハイマー病に対する診断効率と同じように用いられる。

アミロイドPETをスタンダードとした場合、臨床診断のみをスタンダードとする場合と比較して、診

断の精度が感度90%、特異度84%に向上する。脳脊髄液A $\beta$ 42単独あるいは総タウ、リン酸化タウとの複合マーカーとアミロイドPETによるアミロイド蓄積の一致率は85~95%であった。18の論文において3697人を対象にアミロイドPETで検出される老人斑をスタンダードとして感度と特異度が検討された。4つの研究は、同じメモリークリニックの外來患者を対象としていたが、測定方法が異なっていたため、それぞれの研究を対象とした。これらの研究では脳アミロイド蓄積を検出するための脳脊髄液A $\beta$ 42の感度が87.6%、特異度が86.2%、ROCが0.9であった。脳脊髄液A $\beta$ 42/40比を用いた場合、感度が96%、特異度が91.3%、ROCが0.96であった。13の研究は症例・対照、多施設共同研究、コホート研究が含まれていた。脳脊髄液A $\beta$ 42の脳アミロイドを検出するための感度は93.2%、脳アミロイドーシスを除外する特異度は84.5%、ROCは0.933であった。脳脊髄液A $\beta$ 42/40比を用いた場合、感度96%、特異度84.5%、ROC 0.936であった。7つの研究では、総タウ、リン酸化タウとA $\beta$ 42の比率を検討しており、感度は91.1~92.1%、特異度86.3~89.8%、ROC 0.95~0.96であった。老人斑、認知機能、記憶、機能的低下を検出するために、A $\beta$ 42/40比と比較して、総タウ/A $\beta$ 42、リン酸化タウ/A $\beta$ 42比率を算出するメリットは更なる研究が必要である。

判定を間違える理由としては、脳脊髄液解析とアミロイドPET解析の技術的な多様性が考えられる。特にカットオフ値周辺では、アミロイドPETと脳脊髄液A $\beta$ 42は脳アミロイドーシスの異なる側面を反映しているのかもしれない。具体的には、線維状や可溶性モノマーあるいはオリゴマーA $\beta$ 、あるいは異なるPETリガンドやプロトコル、脳脊髄液測定の異なる分析技術などを考慮する必要がある。脳脊髄液バイオマーカーは、アミロイドPETを参照リファレンスとした場合、脳アミロイドーシスを検出したリ除外する上で、臨床診断のみを単独の参照リファレンスとするよりも高い精度を示す。

剖検診断は、アルツハイマー病診断のゴールドスタンダードとみなされているが、アミロイドPETのように広くは行われていない。患者の死亡時にのみ剖検は可能であり、生前に脳脊髄液検査を受けているとは限らず、そのため汎用性のある参照リファレンスにはなりにくい。764人を対象とし、神経病理と脳脊髄液バイオマーカーを比較した5つの研究がある。A $\beta$ 42単独、あるいは総タウ、リン酸化タウを用いた感度は90%、特異度84%、ROC 0.92であった。すべての研究で、アルツハイマー病診断は神経病理診断に基づいていたが、対照者の定義は臨床情報に基づいており、対照者を診断する精度が低下していると思われた。そのため特異度が84%と低くなっていると思われた。なぜなら、認知機能正常な高齢者の20~40%はアルツハイマー病の病理を有しており、特異度が不正確に低く出ているのかもしれ

ない。アミロイドPETを参照リファレンスとした研究において示されたように、臨床診断単独に加えて、神経病理を参照リファレンスとすると、脳脊髄液バイオマーカーの診断精度が改善されることが期待できる。

## E. 結論

認知機能低下がある方において、臨床診断のみを参照リファレンスとする場合と比較し、アミロイドPETや剖検所見を参照リファレンスとすることにより、脳脊髄液バイオマーカーの精度は向上する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ueda K, Katayama S, Arai T, Furuta N, Ikebe S, Ishida Y, Kanaya K, Ouma S, Sakurai H, Sugitani M, Takahashi M, Tanaka T, Tsuno N, Wakutani Y, Shekhawat A, Das Gupta A, Kiyose K, Toriyama K, Nakamura Y. Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching from Oral Cholinesterase Inhibitors to Rivastigmine Transdermal Patch with 1-Step Titration in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease: A 24-Week, Open-Label, Multicenter Study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 15;9(2):302-318, 2019 / doi: 10.1159/000501364.
- 2) Azuma S, Kazui H, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Suehiro T, Matsumoto T, Yoshiyama K, Kishima H, Shimosegawa E, Tanaka T, Ikeda M. Cerebral blood flow and Alzheimer's disease-related biomarkers in cerebrospinal fluid in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Psychogeriatrics*. 19(6):527-538, 2019 / doi: 10.1111/psyg.12435.
- 3) Kanemoto H, Kazui H, Suehiro T, Kishima H, Suzuki Y, Sato S, Azuma S, Matsumoto T, Yoshiyama K, Shimosegawa E, Tanaka T, Ikeda M. Apathy and right caudate perfusion in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a case-control study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 34(3):453-462, 2019 / doi: 10.1002/gps.5038.
- 4) 田中稔久. 特集「現在の抗認知症薬の有効性とその限界: 根本治療薬開発への期待と今できること」アルツハイマー病以外の認知症疾患に対する治療薬開発. *老年精神医学雑誌* 30(64):624-632, 2019.

### 2. 学会発表

- 1) 田中稔久. シンポジウム アルツハイマー病のバイオマーカー研究と疾患修飾薬の現在「アルツハイマー病に対する新規治療薬の開発の流れ」第34回日本老年精神医学会 2019. 6. 8 トークネットホール仙台 (仙台)

## 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 $\beta$ 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、認知障害がない方のバイオマーカーの診断精度および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 $\beta$ 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、バイオマーカーの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

論文の中で検討されている症例の数は限定的であるが、認知機能低下がない方においてアルツハイマー病病理を検出する精度は、認知機能低下がある方と大きく変わらない。認知機能低下がない方において、アミロイドPETをゴールドスタンダードとし、アルツハイマー病病理の存在を脳脊髄液バイオマーカーの精度を検討した研究が二つある。MMSE2

9～30の158人のアミロイド陰性症例、128人のアミロイド陽性症例が検討された。脳脊髄液A $\beta$ 42、A $\beta$ 42/A $\beta$ 40、総タウ/A $\beta$ 42、リン酸化タウ/A $\beta$ 42を用いた感度、特異度は、認知機能低下がある方におけるデータ（分担報告書・田中稔久を参照）において記載した範囲に含まれており、認知機能低下の有無による顕著な違いは認めなかった。

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 $\beta$ 42 あるいは A $\beta$ 42/ A $\beta$ 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 $\beta$ 42, A $\beta$ 42/ A $\beta$ 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

認知機能低下がない方において、アルツハイマー病病理を検出する脳脊髄液バイオマーカーの精度は、認知機能がある方と比較して大きくはかわらない。「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) Ohara T, Furuta Y, Hirabayashi N, Hata J, Hirakawa Y, Honda T, Yoshida D, Shibata M, Kitazono T, Ninomiya T. Elevated serum glycosylated albumin and glycosylated albumin to hemoglobin A<sub>1c</sub> ratio were associated with hippocampal atrophy in a general elderly population of Japanese: the Hisayama Study. *J Diabetes Investig* 2020 [Epub ahead of print] doi: 10.1111/jdi.13220.
- 2) Chen S, Honda T, Ohara T, Hata J, Toh R, Hirakawa Y, Yoshida D, Shibata M, Sakata S, Uchida K, Oishi E, Furuta Y, Kitazono T, Kanba S, Ninomiya T. Serum homocysteine and risk of dementia in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020 [Epub ahead of print] doi: 10.1136/jnnp-2019-322366.
- 3) Honda T, Ohara T, Shinohara M, Hata J, Toh R, Yoshida D, Shibata M, Ishida T, Hirakawa Y, Irino Y, Sakata S, Uchida K, Kitazono T, Kanba S, Hirata KI, Ninomiya T. Serum elaidic acid

concentration and risk of dementia: the Hisayama Study. *Neurology* 2019, 93, e2053-e2064, doi: 10.1212/WNL.0000000000008464.

- 4) Nagata T, Ohara T, Hata J, Sakata S, Furuta Y, Yoshida D, Honda T, Hirakawa Y, Ide T, Kanba S, Kitazono T, Tsutsui H, Ninomiya T. NT-proBNP and risk of dementia in a general Japanese elderly population: the Hisayama Study. *J Am Heart Assoc* 2019, 8, e011652, doi: 10.1161/JAHA.118.011652.
  - 5) Hata J, Ohara T, Katakura Y, Shimizu K, Yamashita S, Yoshida D, Honda T, Hirakawa Y, Shibata M, Sakata S, Kitazono T, Kuhara S, Ninomiya T. Association between serum  $\beta$ -alanine and risk of dementia: the Hisayama Study. *Am J Epidemiol* 2019, 188, 1637-1645, doi: 10.1093/aje/kwz116.
  - 6) Yoshida D, Ohara T, Hata J, Shibata M, Hirakawa Y, Honda T, Uchida K, Takasugi S, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Dairy consumption and risk of functional disability in an elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Am J Clin Nutr* 2019, 109: 1664-1671, doi: 10.1093/ajcn/nqz040.
  - 7) Hamasaki H, Honda H, Suzuki SO, Shijo M, Ohara T, Hatabe Y, Okamoto T, Ninomiya T, Iwaki T. Tauopathy in basal ganglia involvement is exacerbated in a subset of patients with Alzheimer's disease: the Hisayama Study. *Alzheimers Dement (Amst)* 2019, 11, 415-423, doi: 10.1016/j.dadm.2019.04.008.
  - 8) 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*. 2020 Oct;311:52-59. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.08.016.
  - 9) 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.0000000000009917.
  - 10) 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) 認知症コホート研究から (1): 久山町研究, 小原 知之, 二宮 利治, 第116回日本内科学会, 2019.04.26, ポートメッセなごや(国内), 口頭.
    - 2) 血清 sTREM2 と認知症発症の関係: 久山町研究, 小原 知之, 二宮 利治, 第34回日本老年精神医学会, 2019.06.08, トークネットホール仙

- 台（国内），口頭
- 3) 地域高齢住民における認知症の実態とその危険因子：久山町研究，小原 知之，二宮 利治，第9回認知症予防学会学術集会，2019.10.20，名古屋国際会議場（国内），口頭
  - 4) 疫学の視点からみた睡眠障害と認知症発症，小原 知之，第38回日本認知症学会学術集会，2019.11.08，京王プラザホテル（国内），口頭
  - 5) 久山町研究からみたアルツハイマー型認知症の血管性危険因子，小原 知之，二宮 利治，第38回日本認知症学会学術集会，2019.11.08，京王プラザホテル（国内），口頭
  - 6) 久山町における認知症コホート研究，小原 知之，二宮 利治，第38回日本認知症学会学術集会，2019.11.09，京王プラザホテル（国内），口頭。
  - 7) 血清 sTREM2 と認知症発症：久山町研究，小原 知之，二宮 利治，第26回日本未病システム学会，2019.11.17，今池ガスビル（国内），口頭。
  - 8) 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、軽度認知障害から認知症への予測精度および臨床使用の適正化に関する調査を行った。

#### 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

軽度認知障害において、脳脊髄液バイオマーカーがアルツハイマー病パターンを示している場合、アルツハイマー病へ移行するリスクは、脳脊髄液マーカーの結果が正常である場合よりも高くなる。逆に、脳脊髄液バイオマーカーAβ42とタウが病的でない場合には、今後10年間はアルツハイマー病に移行しない可能性が高くなる。脳脊髄液バイオマ

ーカーの予測能は研究により異なっており、この違いは縦断的観察期間の違いが一因である。1～10年程度の範囲であれば、観察期間が長くなるほど、予測能は高くなる。それ以外の因子としては、患者の年齢、疾患の異質性が移行率に影響を与える。5年以上の観察期間を有する研究が、実臨床や臨床治験に応用可能なバイオマーカーを開発するには必要であろう。

軽度認知障害の診断から3年以内に認知症の臨床に移行するリスクを推定することは有用と思われる。軽度認知障害において脳脊髄液バイオマーカーが病的な場合、5年～10年の間にアルツハイマー病の移行することが示されている。脳脊髄液Aβ42とタウ・マーカーが、プレクリニカル期や軽度認知障害の認知機能低下を2～3年という期間に予測できれば、臨床応用や治験などの臨床研究への応用に大きく近づくと思われる。2～3年の間の認知機能低下を予測できる汎用的なカットオフ値を設定する研究が今後必要となるであろう。また、単一のバイオマーカーと複合的なマーカー（総タウ/Aβ42もしくはAβ42/40）の優劣を比較する研究も必要である。

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

軽度認知障害から認知症への移行を予測するのに、脳脊髄液バイオマーカーは有用である。2~3年以内の認知機能低下を予測するマーカーが創出できれば、実臨床や治験への応用が可能になると思われる。「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, 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 (N Y)*. 6(1):e12007, 2020
- 2) Yagi T, Kanekiyo M, Ito J, Ihara R, Suzuki K, Iwata A, Iwatsubo T, Aoshima K; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Identification of prognostic factors to predict cognitive decline of patients with early Alzheimer's disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study. *Alzheimers Dement (N Y)*.5:364-373, 2019
- 3) Sato K, Mano T, Matsuda H, Senda M, Ihara R, Suzuki K, Arai H, Ishii K, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Toda T, Iwatsubo T, Iwata A; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Visualizing modules of coordinated structural brain atrophy during the course of conversion to Alzheimer's disease by applying methodology from gene co-expression analysis. *Neuroimage Clin*. 24:101957, 2019
- 4) 井原涼子, 岩田淳. 抗 Aβ 抗体 認知症の最新医療 9:131-137, 2019
- 5) 井原涼子. トライアル・レディ・コホート カレントセラピー 37:80, 2019
- 6) 井原涼子. 私の治療・アルツハイマー型認知症 日本医事新報 4976:43, 2019
- 7) 井原涼子. O ne Point Advice 「物忘れ」という主訴に注意 Medical Practice. 36:806, 2019
- 8) 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.
- 9) 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（認知症関連の論文ご記入下さい）

- 1) Ihara R, Iwata A, Suzuki K, Ikeuchi T, Kuwano R, Iwatsubo T, the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Clinical and Cognitive Characteristics of Participants with Preclinical Alzheimer's Disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. ポスター発表, AAIC 2019. 2019.7.15. Los Angeles Convention

Center, Los Angeles, USA

- 2) 井原涼子. preclinical AD は臨床的にどのくらい正常か? シンポジウム講演, 第 19 回日本抗加齢医学会総会, 2019.6.16, 於横浜

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 $\beta$ 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，臨床診断と薬物療法への効果および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 $\beta$ 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，バイオマーカーの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

アルツハイマー病に関連する脳脊髄液検査が患者の転記に及ぼす影響を検討した研究はほとんどなく，薬剤使用に及ぼす脳脊髄液検査の影響に関する報告は見当たらない。51歳～74歳を対象とした1819名における脳脊髄液バイオマーカーを用いた診断の変更や確証度を検討した5つの研究が報告されている。脳脊髄液検査の結果をもとに診断を変更した頻度は7～27%であり，その多くは軽度認知障害

からアルツハイマー病，もしくは非アルツハイマー病からアルツハイマー病への変更であった。アルツハイマー病から非アルツハイマー病あるいは軽度認知障害への診断の変更は，二つの研究で8.5%，10.3%の頻度で生じていた。診断の確信度もしくはその変更は，二つの研究で報告されている。一つの研究は，患者のvignettesを用いており，もう一つの研究は患者脳脊髄液のA $\beta$ 42，総タウ，リン酸化タウの結果を見た後の臨床医の反応を検討した。患者のvignettesを用いた研究では，アルツハイマー病に合致する脳脊髄液検査の結果が得られた場合，正常や境界域の結果に比べ，診断の確信度が増していた。もう一つの研究では，32%の臨床家は，脳脊髄液のA $\beta$ 42，総タウ，リン酸化タウの結果により診断に対する確信度が増していた。特に，アルツハイマー病と診断した患者において，51%～73%の臨床家で確信度が上昇していた。脳脊髄液に基づいた診断決定や患者の転帰に及ぼす効果を正確に把握するためには，より多様な患者群を対象とした研究が必要である。

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

患者の転帰は薬剤使用に及ぼす脳脊髄液検査の効果は十分に検証されておらず、今後の研究が必要である。「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, Semizu Y, Kitamura K, Ikeuchi T, Nakamura K, Yamamoto T. Molecular network analysis of urinary proteome from Alzheimer's disease patients. *Dementia Geriatric Cognitive Disorders EXTRA* 9:53-65, 2019 / doi: 10.1159/000496100.
- 2) Hata S, Omori C, Kimura A, Saito H, Kimura N, Gupta V, Pedrini S, None E, Chatterjee P, Taddei K, Kasuga K, Ikeuchi T, Waragai M, Nishimura M, Hu A, Meijer L, Maeda M, Masters CL, Rowe C, Ames D, Martins RN, Yamamoto K, Suzuki T. Changes of p3-Alcβ37 and 40, products of Alcadin β generated by native γ-secretase cleavages, in aged monkey and Alzheimer's patients. *Alzheimer Dementia* 5:740-750, 2019 / doi: 10.1016/j.trci.2019.09.015
- 3) 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
- 4) 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. *新瀨医学会雑誌*. 143:13-18, 2020

### 2. 学会発表

- 1) Kasuga K, Tsukie T, Tokutake T, Higuchi Y, Ishiguro T, Miyashita A, Onodera O, Ikeuchi T. CSF biomarker of Alzheimer's clinical syndrome. ポスター発表, AAIC 2019. 2019.7.15. Los Angeles Convention Center, Los Angeles, USA
- 2) Hata S, Kimura A, Saito H, Waragai M, Ikeuchi T, Martins RN, Kimura N, Nishimura M, Suzuki T. Los Angeles Convention Center, Los Angeles, USA, 国外ポスター発表, AAIC 2019. 2019.7.14.
- 3) 徳武孝允, 春日健作, 月江珠緒, 石黒敬信, 樋口陽, 下畑享良, 小野寺理, 池内健. 多系統萎縮症における脳脊髄液バイオマーカーの検討. 第60回日本神経学会学術大会

2019.5.22. 大阪国際会議場 (大阪市)

- 4) 春日健作, 月江珠緒, 原 範和, 樋口陽, 石黒敬信, 徳武孝允, 宮下哲典, 小野寺理, 池内健. 脳脊髄液バイオマーカーによる Alzheimer's clinical syndrome の検討. 第60回日本神経学会学術大会. 2019.5.22. 大阪国際会議場 (大阪市)
- 5) 徳武孝允, 春日健作, 月江珠緒, 石黒敬信, 樋口陽, 下畑享良, 小野寺理, 池内健. 多系統萎縮症における脳脊髄液バイオマーカーと認知機能の検討. 第38回日本認知症学会 学術集会. 2019.11.7. 京王プラザホテル (東京都)
- 6) 樋口陽, 春日健作, Zhu Bin, Liu Lixin, 石黒敬信, 徳武孝允, 宮下哲典, 小野寺理, 池内健. 血漿炎症系サイトカインと脳脊髄液バイオマーカーとの関連. 第38回日本認知症学会 学術集会. 2019.11.8. 京王プラザホテル (東京都)
- 7) 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 Aβ1-42/1-40, Aβ1-42/1-38 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
- 8) 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性. 2020年8月 Web 開催/岡山コンベンションセンター
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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