

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検討するため以下の項目について資料を収集の上、分析を行う。①バイオマーカーの種類と測定意義、②バイオマーカー活用の実態調査、③プレアナリティカル要因の検討と標準化、④測定方法の特性と標準化、⑤測定結果の解釈、⑥研究と治療薬開発における活用、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との整合性をとりながら、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資料をとりまとめる。

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

令和元年度は、研究代表者と5名の研究分担者が、バイオマーカー適正使用に関する調査と資料の収集を行った。まず、バイオマーカーの種類と測定意義、本邦での実施状況について調査した。現状では、認知症診断を目的に、脳脊髄液中Aβ42、総タウ、リン酸化タウの測定が実臨床レベルで活用されていた。中でも、リン酸化タウの測定は、認知症の鑑別診断を目的とした保険診療が認められており、国内の3つの民間検査会社で受託測定が可能であった。リン酸化タウの保険診療での実施数は年間約2,000件であった。診断目的以外では、スクリーニング、発症リスクの推定、進行度や重症度の定量、薬剤応答性などを目的として研究や治験で活用されていた。次に、バイオマーカー測定方法の実施状況を調査した。体外診断薬としての承認を受けている測定法は、ELISAによるリン酸化タウ（フェノスカラーPTAU）および総タウ（フェノスカラーHTAU）の測定であった。医療機関の研究室レベルでは、ELISA、蛍光ビーズ発色法、電気化学発光法などが用いられていたが、これらの測定方法は体外診断薬の承認を受けておらず品質管理が必要と思われた。海外では、全自動型のバイオマーカー測定機（Elecsys, LumiPulse）を用いたバイオマーカー測定が急速に広がっており、欧州や米国では体外診断薬としての承認申請の準備が進んでいる状況である。免疫沈降と質量分析装置を組み合わせる方法による血液中の存在するAβ分子種の定量値が、脳内アミロイド蓄積と高い相関を示すことが報告されており、体外診断薬の承認に向けたPET相関を検証する前向き研究が進行

している。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

本研究において血液・脳脊髄液バイオマーカーの適正使用のために国内外のエビデンスを収集・分析することで、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。バイオマーカーの適正な活用は、認知症の正確な病型診断や早期診断に寄与することから、認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）の7つの柱の中で、「認知症容態に応じた適時・適切な医療・介護等の提供」「若年性認知症施策の強化」「認知症の予防法、診断法、治療法、リハビリテーションモデル、介護モデル等の研究開発及びその成果の普及の推進」に貢献することが期待される。各種バイオマーカーの特性と取り扱いを明らかにすることで、認知症の診断、スクリーニング、発症リスク、薬剤応答サロゲイトマーカーの意義づけを明確にし、バイオマーカーの開発から応用へ円滑に橋渡しをし、現場への実用化を加速する。医薬品開発の中核をなす臨床研究においては、有効性と安全性の指標や用量最適化、薬剤応答モニタリング、被検者選択などの多様な用途でバイオマーカーが用いられる。有効性と安全性に関する評価精度において、バイオマーカーをサロゲイト指標として活用することで、臨床試験（治験）の効率化が推進される。また、国際的整合性をもったバイオマーカーに関するエビデンスを蓄積することで、国際的な共同研究や共同治験への参加がより一層促進される。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、A β 42等のバイオマーカー測定やアミロイ

ドイメージング撮像が、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) Yano K, Hirayama S, Misawa N, Ueno T, Motoi Y, Seino U, Ebinuma H, Ikeuchi T, Schneider WJ, Bujo H, Miida T. Soluble LR11 competes with amyloid β for binding to cerebrospinal high-density lipoprotein. *Clinica Chimica Acta* 489:29-34, 2019 / doi: 10.1016/j.cca.2018.11.024.
- 2) Sakuma M, Kitamura K, Endo N, Yokoseki A, Oinuma T, Onodera O, Ikeuchi T, Wakasugi M, Nakamura K, Narita I. Low serum 25-hydroxyvitamin D increases cognitive impairment in the elderly people. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 37:368-375, 2019 / doi: 10.1007/s00774-018-0934-z
- 3) 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.
- 4) Murakami H, Tokuda T, Ohmichi T, El-Agnaf OMA, Miki A, Ohashi H, Owan Y, Saito Y, Yano S, Tsukie T, Ikeuchi T, Ono K. Correlated levels of cerebrospinal fluid pathogenic proteins in drug-naïve Parkinson's disease. *BMC Neurology* 19:113, 2019 / doi: 10.1186/s12883-019-1346-y
- 5) Sato K, Mano T, Ihara R, Suzuki K, Tomita N, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, Iwatsubo T, Toda T, Iwata A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Lower serum calcium as a potentially associated factor for conversion of mild cognitive impairment to early Alzheimer's disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging

- Initiative. *Journal of Alzheimer Disease*. 68:777-788, 2019 / doi: 10.3233/JAD-18111515.
- 6) 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
 - 7) 池内 健. バイオマーカーと遺伝要因. 特集: 認知症の早期発見と進展防止. カレントセラピー 37:37-42, 2019
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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) 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. ポスター発表, AAIC 2019. 2019.7.14. Los Angeles Convention Center, Los Angeles, USA, 国外
 - 3) 池内 健. 認知症診療の現状と今後の展望. 口頭発表, AD Medical Symposium. 2019.6.29. イイノホール (東京都), 国内
 - 4) 池内 健. バイオバンクを活用した脳疾患研究の現状と展望. 口頭発表, 長崎大学 脳科学ユニット キックオフシンポジウム. 2019.8.26, 長崎大学医学部良順会館 (長崎市), 国内
 - 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)
 - 6) 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)
 - 7) 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)
 - 8) 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)
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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