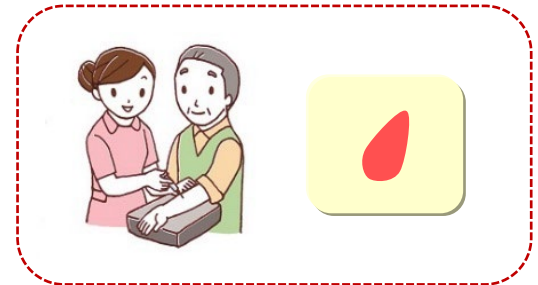
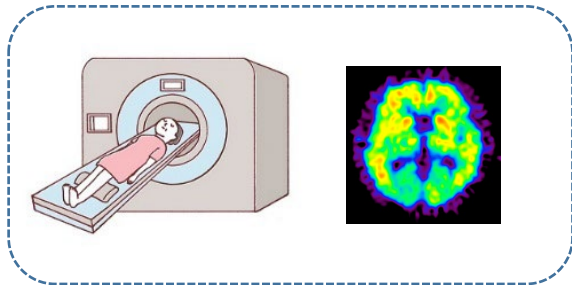


# アルツハイマー病のバイオマーカー

## 体液(髄液・血液)バイオマーカーを中心に



中村昭範

国立長寿医療研究センター  
バイオマーカー開発研究部  
脳機能画像診断開発部

# アルツハイマー病の特徴

- 最も多いタイプの認知症

(遺伝性は全体の5%以下, APOE4は高い risk factor)

- 主な症状

- ✓ 記憶障害(体験そのものを忘れる、もの忘れの自覚がない)
- ✓ 見当識障害(日付や場所がわからない)
- ✓ 実行機能障害(料理の手順がわからなくなる等、日常生活に支障)

- 脳に異常タンパク質が蓄積し神経が変性していく

アミロイド $\beta$ ( $A\beta_{1-42}$ )の蓄積(老人斑) →

リン酸化タウの蓄積(神経原線維変化) →

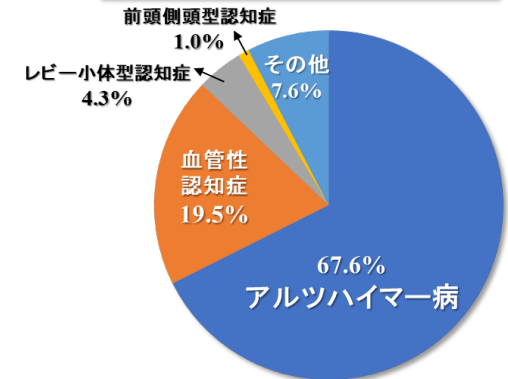
- 臨床診断は意外と難しい

臨床症状だけで診断した場合熟練の認知症専門医でも**正診率70-80%程度**

→**病理や病態進行を反映するバイオマーカーの情報が重要**(研究や治験の成績に影響)

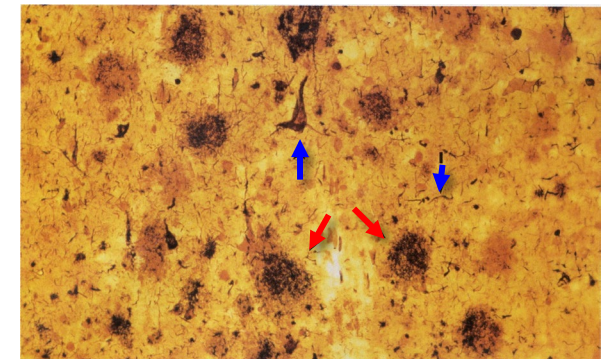
- 長い年月をかけて認知症に至る連続病態 “**AD continuum**”

認知症のタイプ別頻度  
(厚生労働省資料)



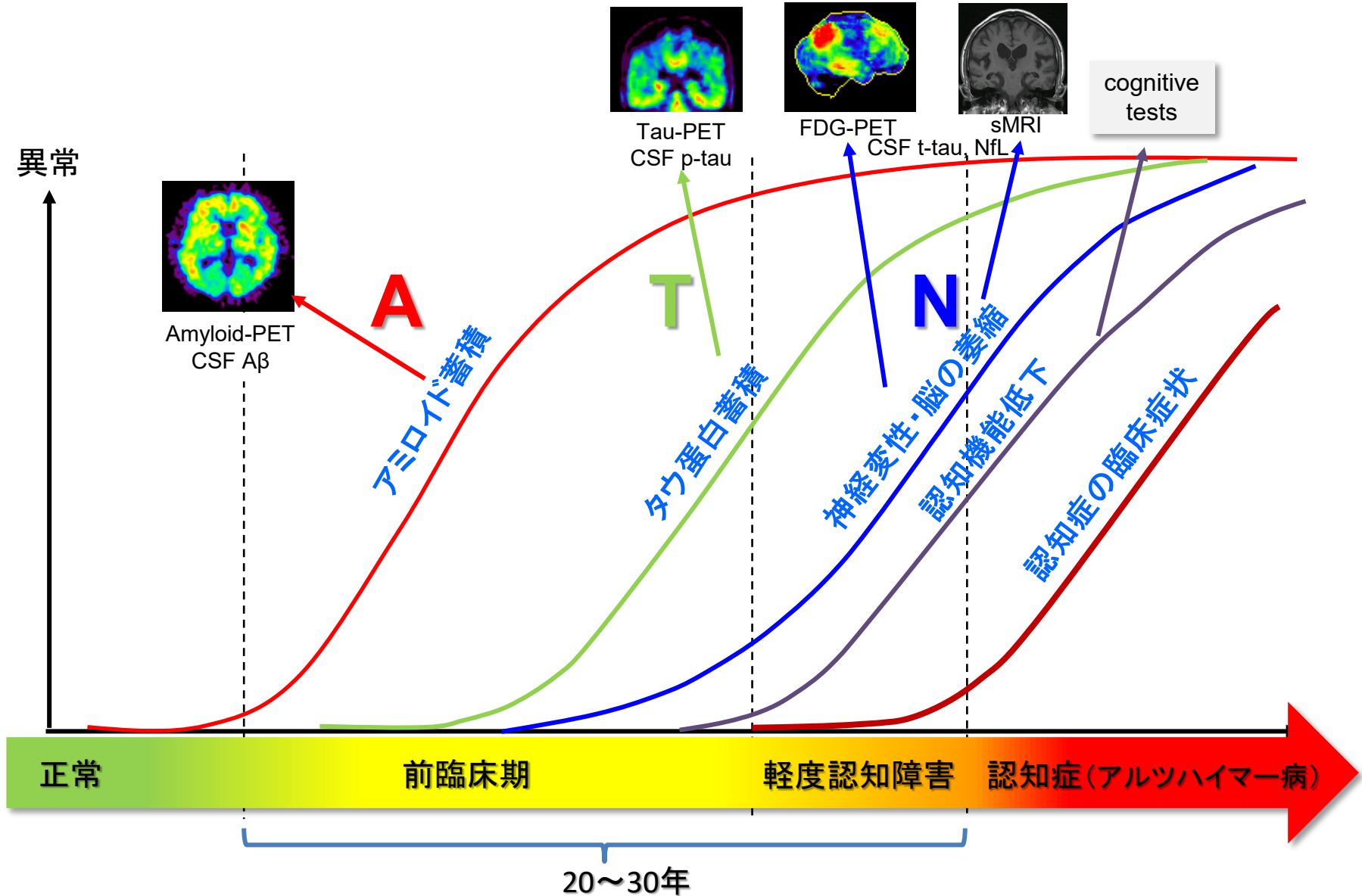
(頻度は報告者によって異なる)

老人斑( $A\beta$ )と神経原線維変化(タウ)



Adapted from Yankner BA. et al., NEJM, 1991

# アルツハイマー病の病態進行を反映するバイオマーカー



# AT(N)バイオマーカーシステム

AT(N)プロファイル	バイオマーカーカテゴリー	
A-T-(N)-	バイオマーカー正常	
A+T-(N)-	アルツハイマー病の病理学的変化	AD continuum
A+T+(N)-	アルツハイマー病	
A+T+(N)+	アルツハイマー病	
A+T-(N)+	アルツハイマー病に非アルツハイマー型病理変化の合併	
A-T+(N)-	非アルツハイマー型病理変化	
A-T-(N)+	非アルツハイマー型病理変化	
A-T+(N)+	非アルツハイマー型病理変化	

Jack et al. *Alzheimers Dement.* 2018 より改変して引用

- Research framework
- ADの病態進行把握
- AD / non-AD の鑑別

## 臨床的有用性が確立されたATNバイオマーカー

A: Aggregated A $\beta$  or associated pathologic state

CSF A $\beta_{42}$ , or A $\beta_{42}$ /A $\beta_{40}$  ratio

Amyloid PET

T: Aggregated tau (neurofibrillary tangles) or associated pathologic state

CSF phosphorylated tau

Tau PET

(N): Neurodegeneration or neuronal injury

Anatomic MRI

FDG PET

CSF total tau

# A: アミロイドバイオマーカー

重要性が更にアップ



2023 年 7 月 7 日  
エーザイ株式会社  
バイオジェン・インク

「LEQEMBI®」(レカネマブ)、アルツハイマー病治療薬として、  
米国 FDA よりフル承認を取得

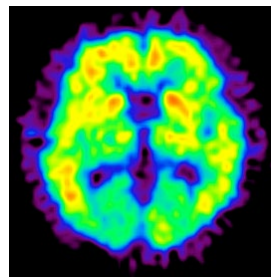


2023 年 9 月 25 日  
エーザイ株式会社  
バイオジェン・インク

「レケンビ®点滴静注」(一般名：レカネマブ)について、  
日本においてアルツハイマー病治療薬として製造販売承認を取得

(エーザイ HP プレスリリースより)

# アミロイドPET



# PiB-PETによるアミロイドイメージング

PiB: [ $^{11}\text{C}$ ] Pittsburgh Compound-B

正常高齢者

正常高齢者  
(前臨床期)

軽度認知障害  
(前駆期)

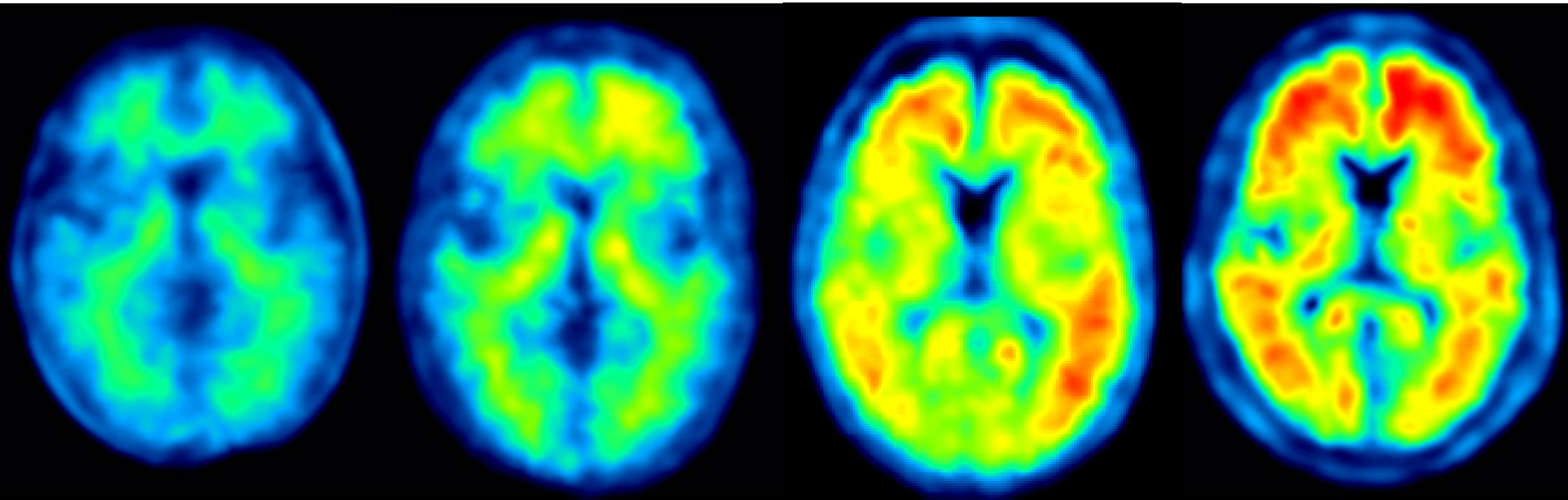
アルツハイマー病  
(認知症)

アミロイド陰性

アミロイド陽性

陽性

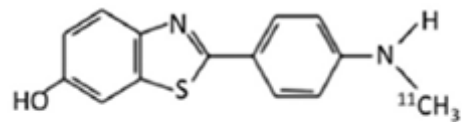
陽性



低  高  
アミロイド蓄積量

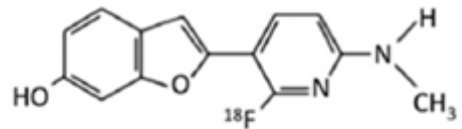
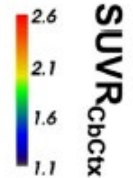
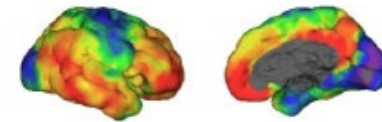
視覚読影による定性的評価とコンピューター計算による半定量的評価がある

# アミロイドイメージングPET薬剤



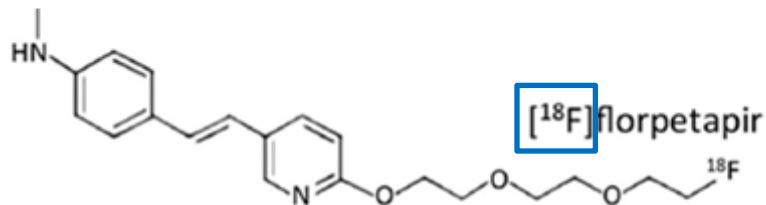
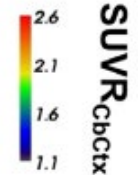
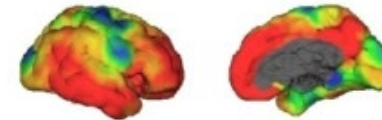
**[<sup>11</sup>C] PiB**

PiB



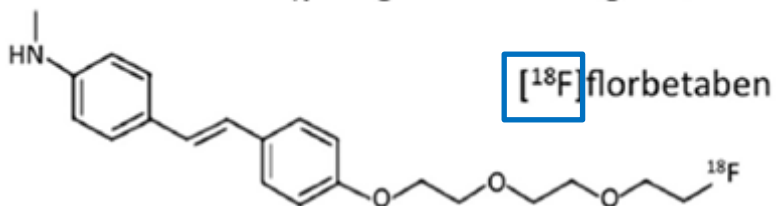
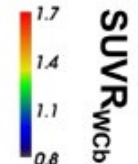
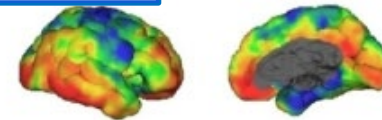
**[<sup>18</sup>F] NAV4694**

NAV4694



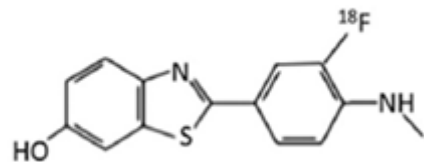
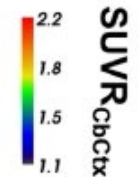
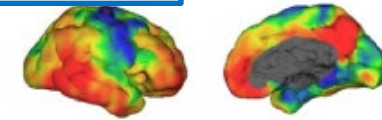
**[<sup>18</sup>F] florbetapir**

Florbetapir



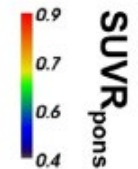
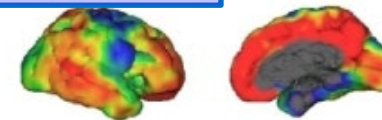
**[<sup>18</sup>F] florbetaben**

Florbetaben

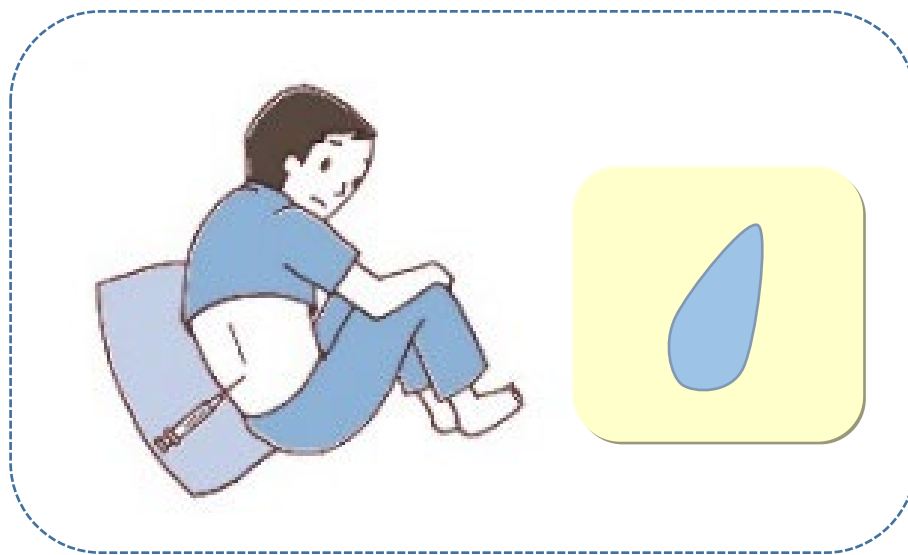


**[<sup>18</sup>F] flutemetamol**

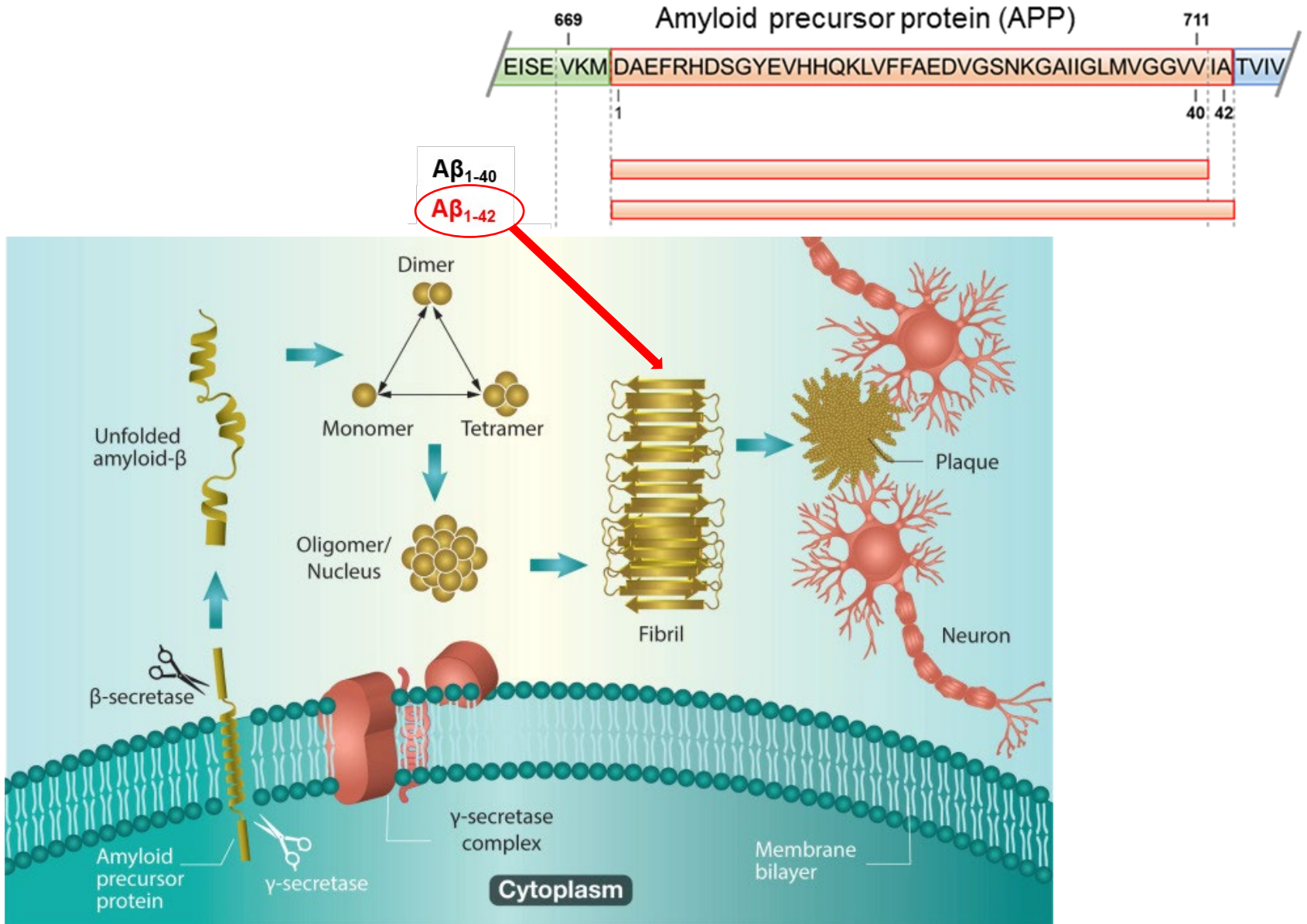
Flutemetamol



# CSF A $\beta$ バイオマーカー



## アミロイド(Aβ)の病理: Aβ1-42が神経細胞外に蓄積→老人斑形成

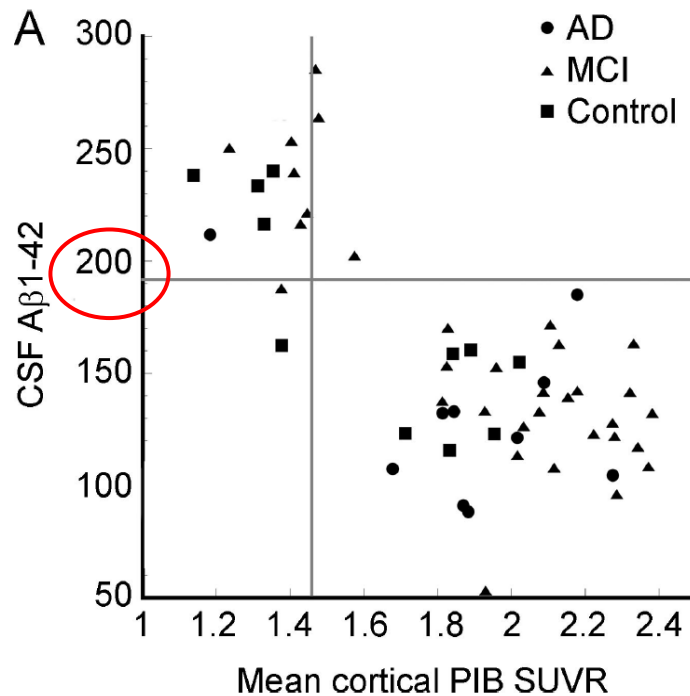


Adapted from Jokar, et al. In: Huang X, editor. Alzheimer's Disease: Drug Discovery, 2020

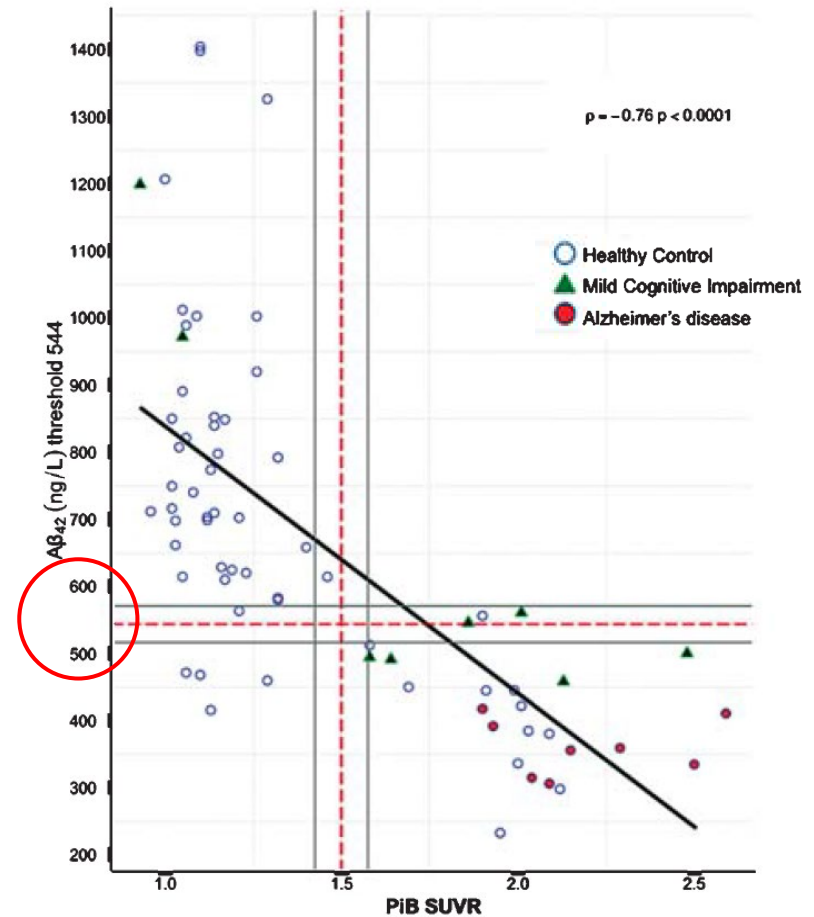
# 髄液バイオマーカー A $\beta$ 1-42



ADNI data



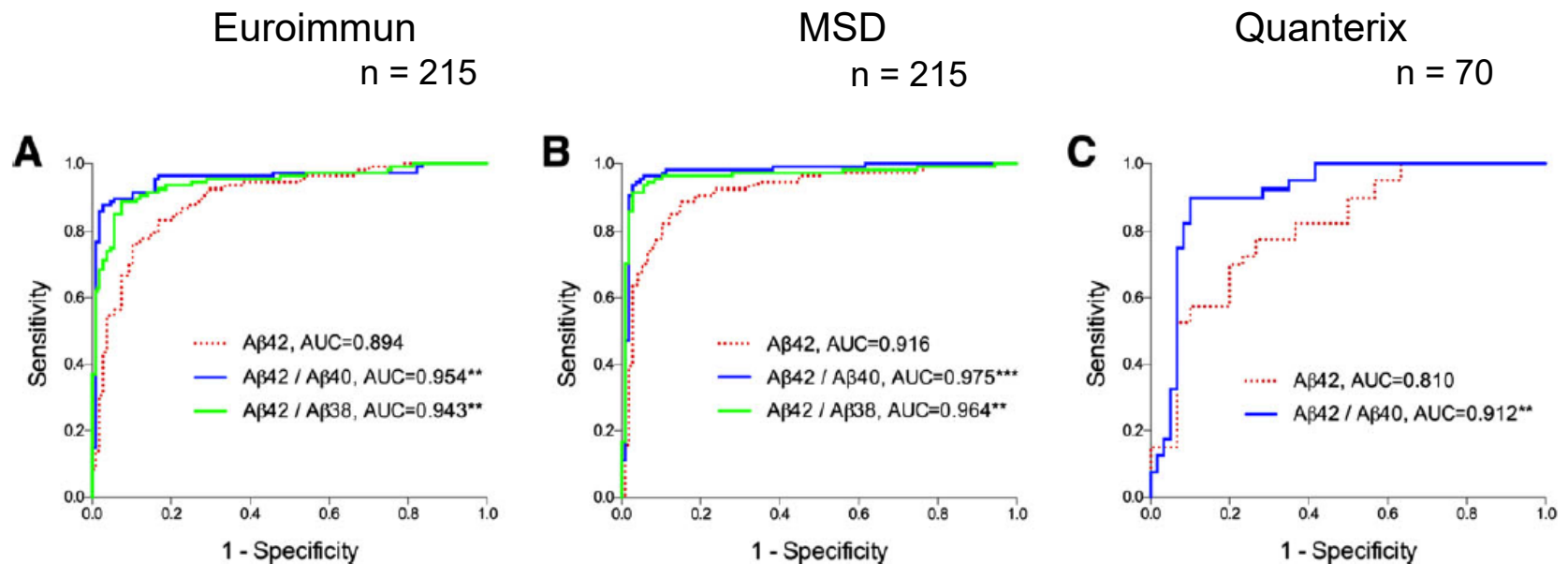
AIBL data



→ 施設間でcut-off値を揃えるのが難しい

# 髄液バイオマーカー: A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 比

アミロイドPETを基準にした髄液バイオマーカーの性能

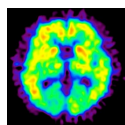


Janelidze et. al. 2016, *Annals of Clinical and Translational Neurology*

→ A $\beta$ 42/A $\beta$ 40の比を取ると髄液バイオマーカーの精度が向上  
マシン自動測定、標準サンプル等で、施設間格差補正の試み

# 血液 A $\beta$ バイオマーカー

A $\beta$ -PET



CSF検査



- 侵襲性/高コスト
- 大規模検査に向かない

血液検査




- 安全・簡便
- 低コスト
- 大規模検査可



臨床的ニーズが高い

血液でA $\beta$ を正確に測定することが容易でない理由

- 血漿のA $\beta$ 濃度は非常に微量
- 血漿には多くの蛋白質が高濃度で存在
- 粘着性の強いA $\beta$ 1-42の扱いにくさ
- 血漿A $\beta$  濃度は、血圧、腎機能、心機能等多くの身体的要因で変動する、またA $\beta$ は末梢でも産生される

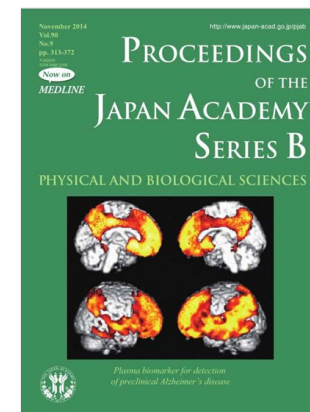
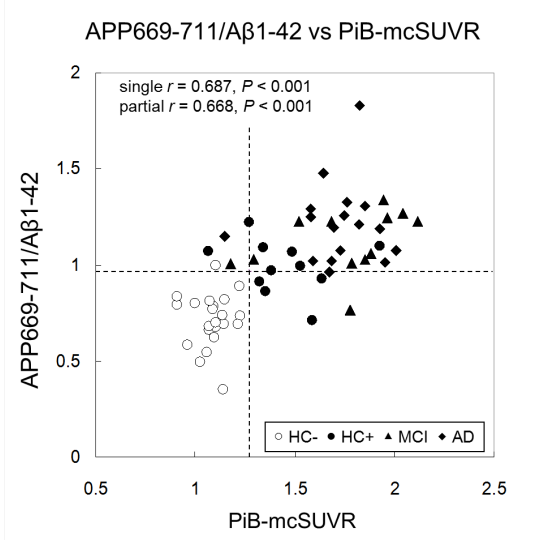
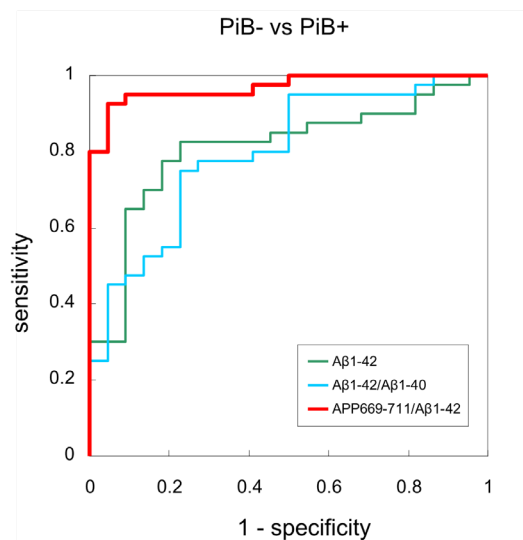
 ALZHEIMER DISEASE

Biomarkers of AD risk — the end of the road for plasma amyloid- $\beta$ ?

Wood., Nature Reviews Neurology (2016)

2016年末頃までは、世界ではまだ「夢物語」扱いだった・・・

## 2014年：島津製作所との共同研究でIP-MSを用いて高精度な血液バイオマーカーが測定できる可能性を報告



(Kaneko et al, PJAB, 2014)

- **IP-MS** (Immunoprecipitation-mass spectrometry)法で血漿中Aβ関連ペプチドの濃度比を測定
- 長寿研の62名のサンプルの脳内Aβ蓄積の有無を90%以上の精度で判定
- PiB-PETで推定したAβ蓄積度と高い定量的相関

当時としてはあまりにも結果が良すぎて？

ほとんど信用されていませんでした…





国立長寿医療研究センター  
National Center for Geriatrics  
and Gerontology (NCGG)



**SHIMADZU**

Excellence in Science

島津製作所

田中耕一記念質量分析研究所



**aibl**

The Australian  
Imaging, Biomarkers & Lifestyle  
Flagship Study of  
Ageing

the Australian Imaging, Biomarker  
and Lifestyle Study of Ageing

東京大学薬学部、京都大学薬学部、近畿大学医学部、  
東京都健康長寿医療センター

# 研究デザインの概要

## 独立データセット

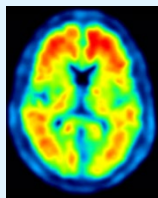
NCGG (Japan)  
探索データセット  
n=121

AIBL (Australia)  
検証データセット  
n=252

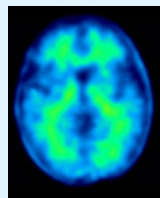
年齢：60-90 才  
認知機能正常 (CN)  
軽度認知障害 (MCI)  
アルツハイマー病 (AD)

(AIBL研究グループによるブラインド評価)

A $\beta$ -PET検査の評価により  
アミロイド陽性(A $\beta$ +)と陰性(A $\beta$ -)に分類



A $\beta$ +



A $\beta$ -

Used as the "Standard of Truth"

(島津グループによるブラインド測定)

IP-MS 法を用い血漿中の  
A $\beta$  関連ペプチドレベルを測定

APP<sub>669-711</sub>/A $\beta$ <sub>1-42</sub>    A $\beta$ <sub>1-40</sub>/A $\beta$ <sub>1-42</sub>

数学的に  
組み合わせ

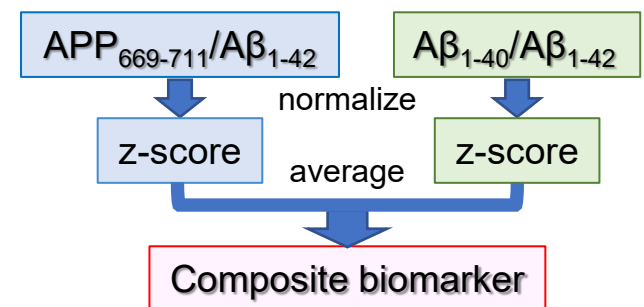
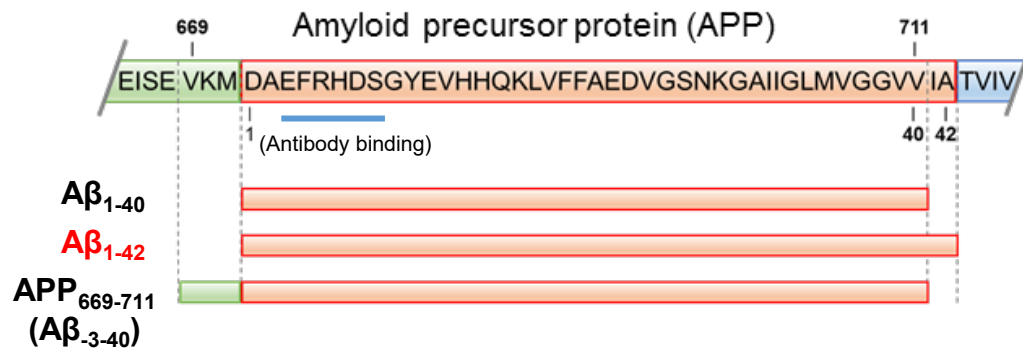
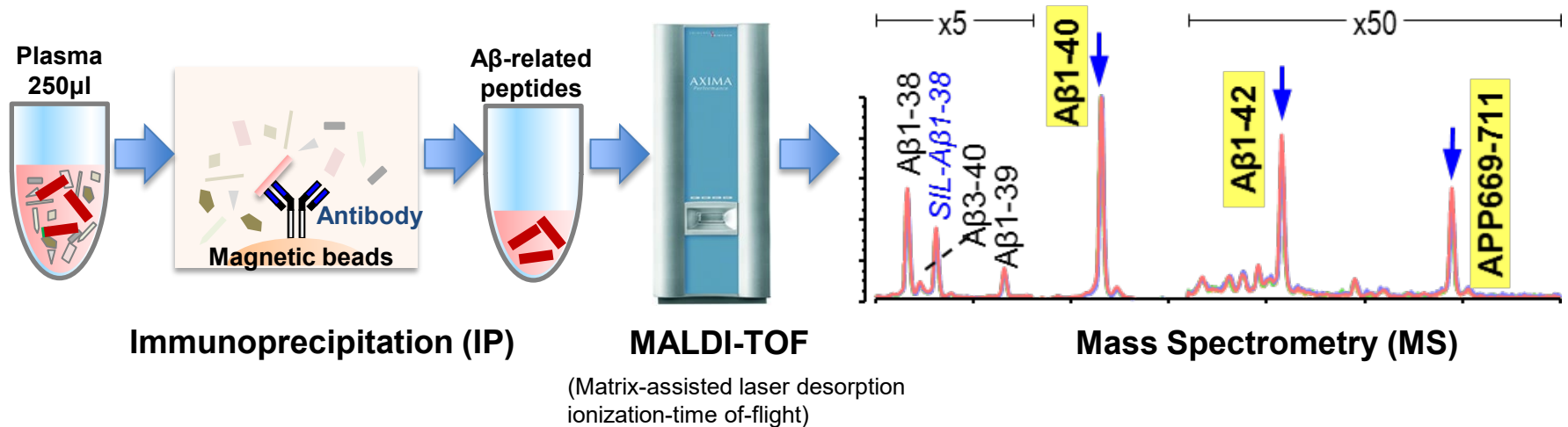
Composite biomarker

Used as the "test biomarkers"

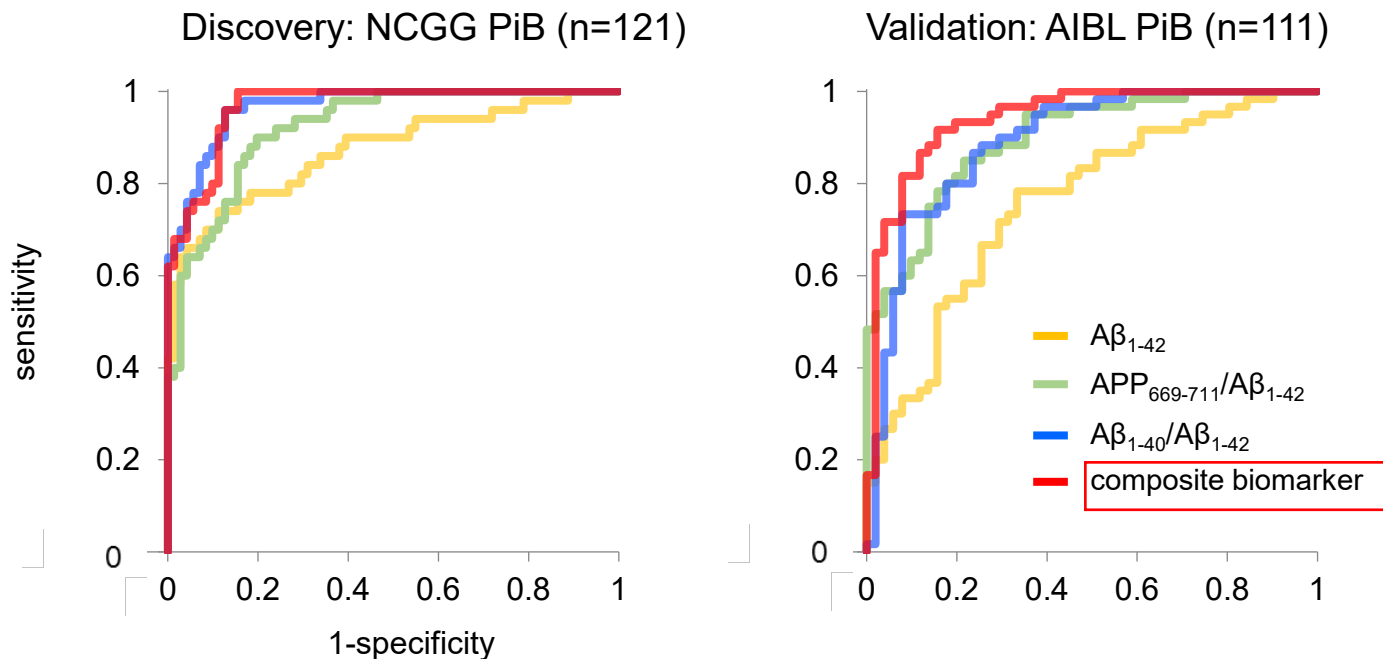
血液バイオマーカーが個人毎の脳アミロイド蓄積の有無 (A $\beta$ + or A $\beta$ -) を推定する  
能力を探索データセット (NCGG) と検証データセット (AIBL) で評価

# IP-MS法による血液バイオマーカー測定の詳細

(IP-MS: Immunoprecipitation-mass spectrometry)



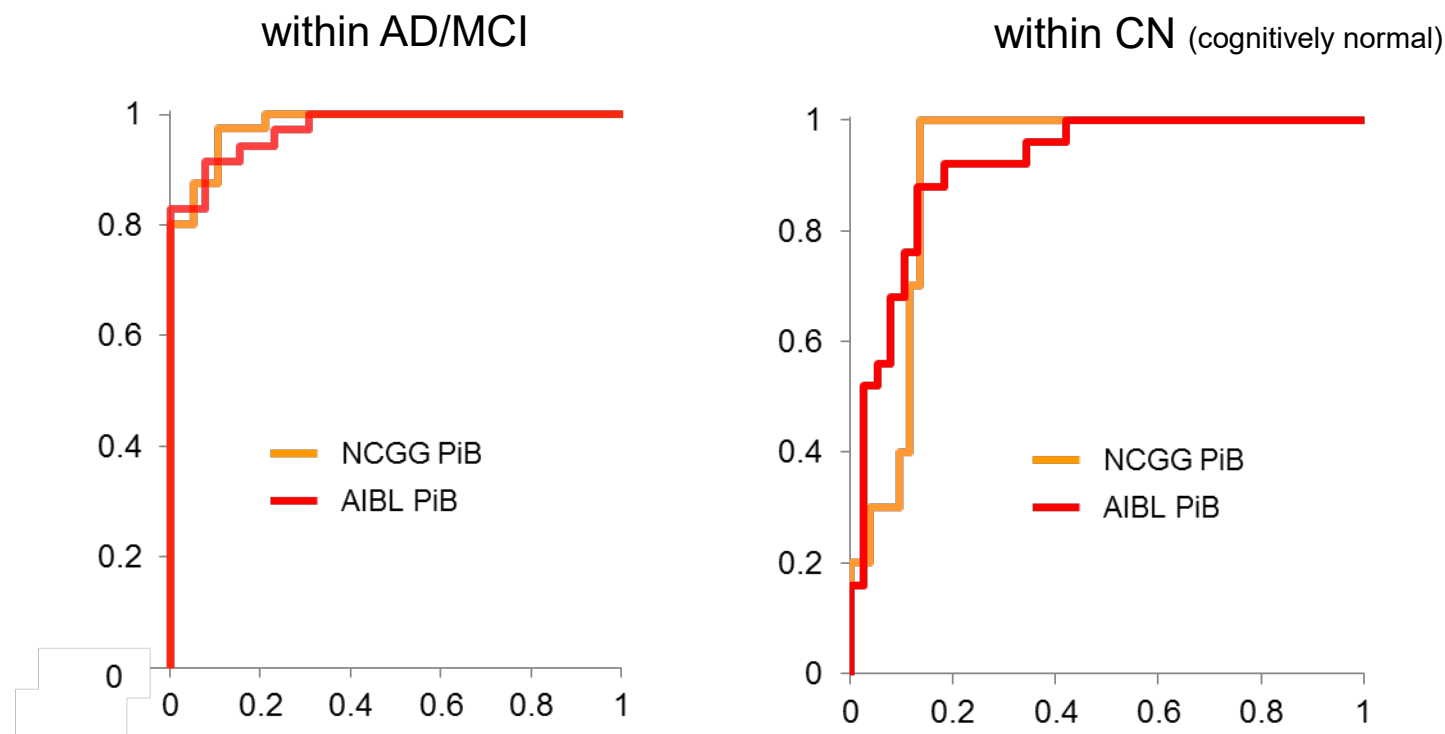
# PiB-PETを基準にした場合のバイオマーカーのパフォーマンス



## Composite biomarkerの診断成績

	NCGG (PiB)	AIBL (PiB)
感度	100 %	91.7 %
特異度	84.5 %	84.3 %
正診率	90.9 %	88.3 %

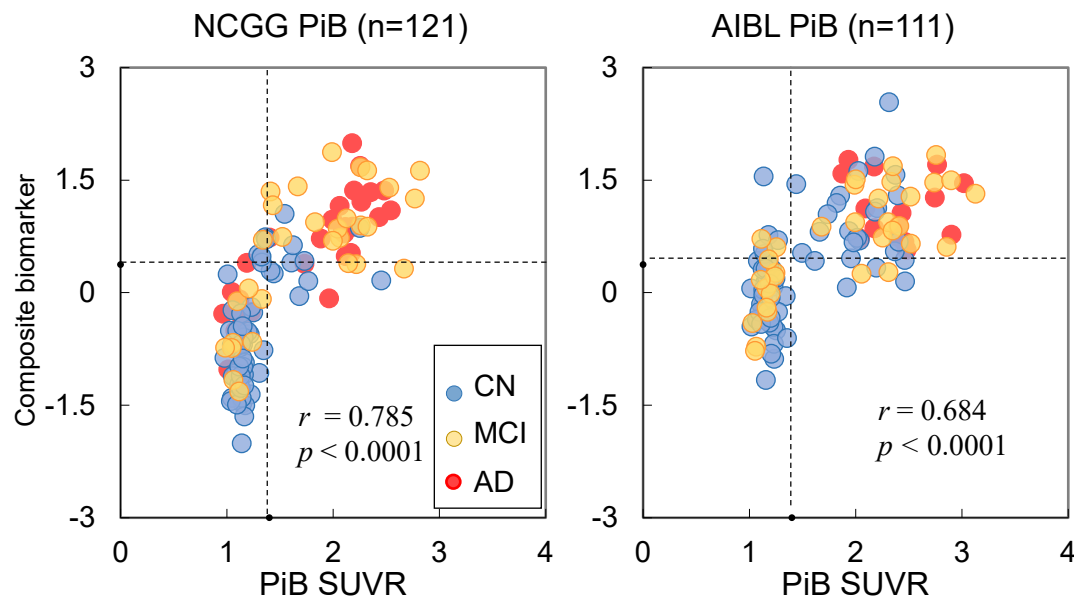
# 臨床カテゴリー毎のComposite biomarkerのパフォーマンス



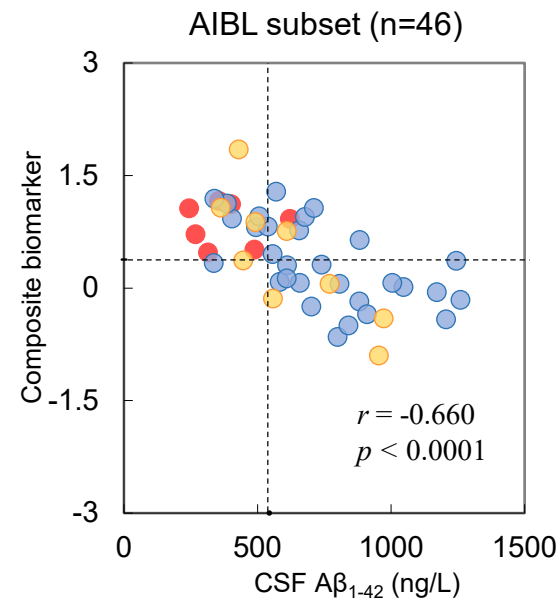
	Within AD and MCI		Within CN	
	NCGG PiB	AIBL PiB	NCGG PiB	AIBL PiB
感度	97.5 %	91.4 %	100 %	88.0 %
特異度	89.5 %	92.3 %	86.5 %	86.8 %
正診率	94.9 %	91.7 %	88.7 %	87.3 %

# 血液Composite biomarker (CB)とA $\beta$ -PET/CSF A $\beta$ との相関

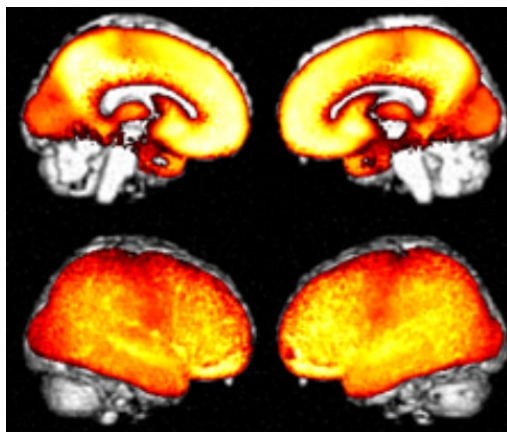
PiB-PET vs Plasma CB



CSF A $\beta$ 1-42 vs Plasma CB



NCGG+AIBL PiB (n=232)



Positive correlation, FWE corrected  $p < 0.05$

→ 血液バイオマーカーは、  
脳内 A $\beta$  病理と有意な  
定量的相関関係がある

(Nakamura et al, Nature, 2018)

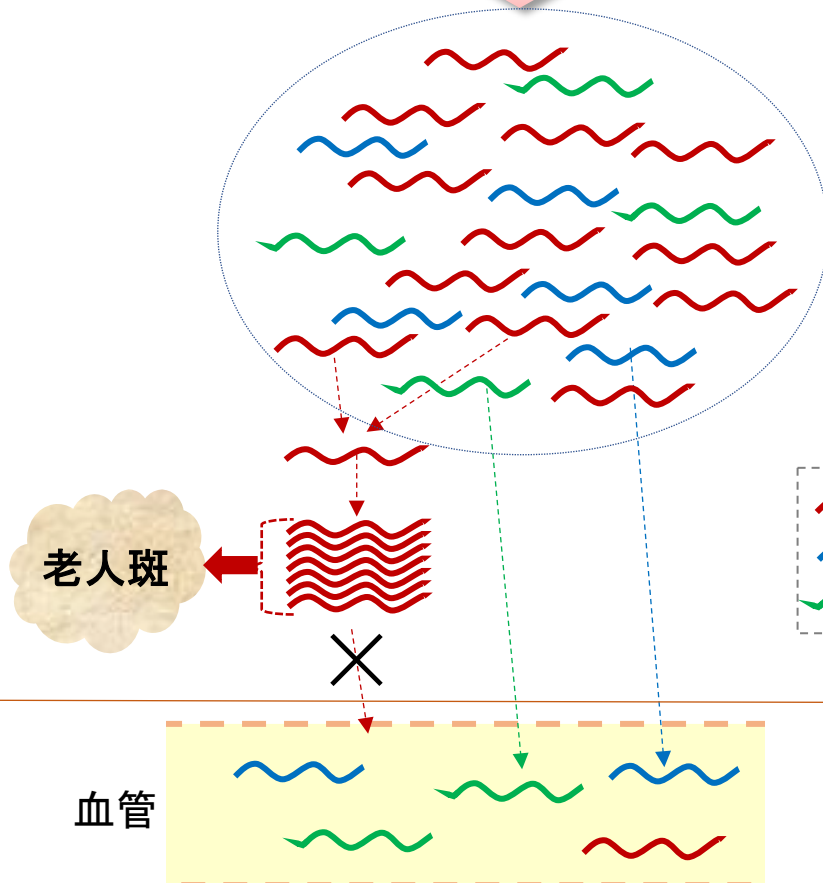
# 血液のA $\beta$ 関連ペプチド比が脳内アミロイド蓄積状態を反映する原理(仮説)

## 脳内アミロイド蓄積がある場合

Amyloid precursor protein

A $\beta$ 関連領域

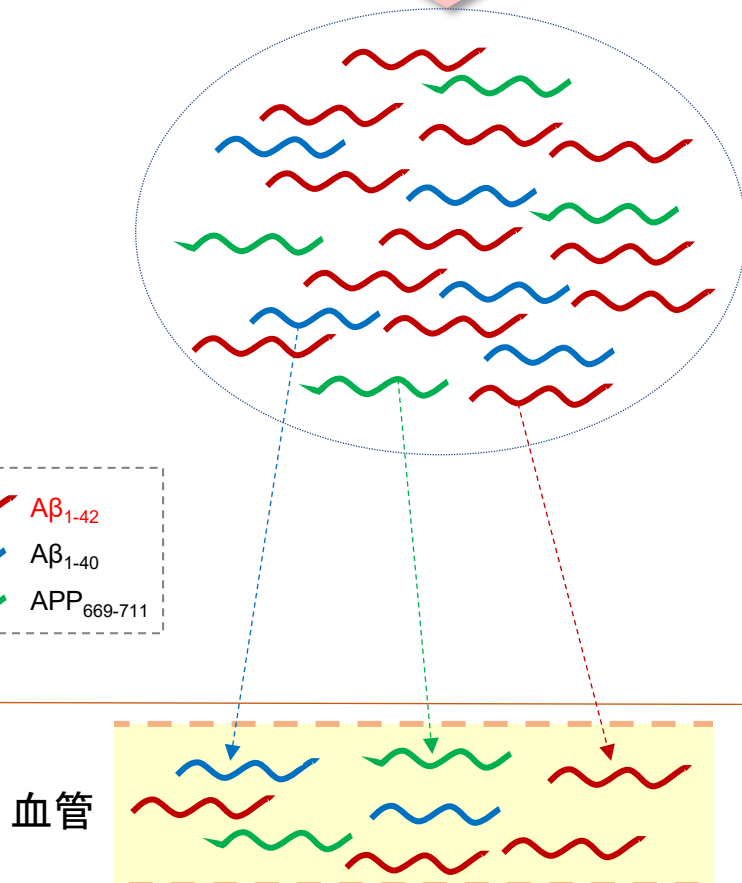
脳実質  
↕  
血液



## 脳内アミロイド蓄積がない場合

Amyloid precursor protein

A $\beta$ 関連領域



### 血中A $\beta$ 1-42濃度に影響を与える因子

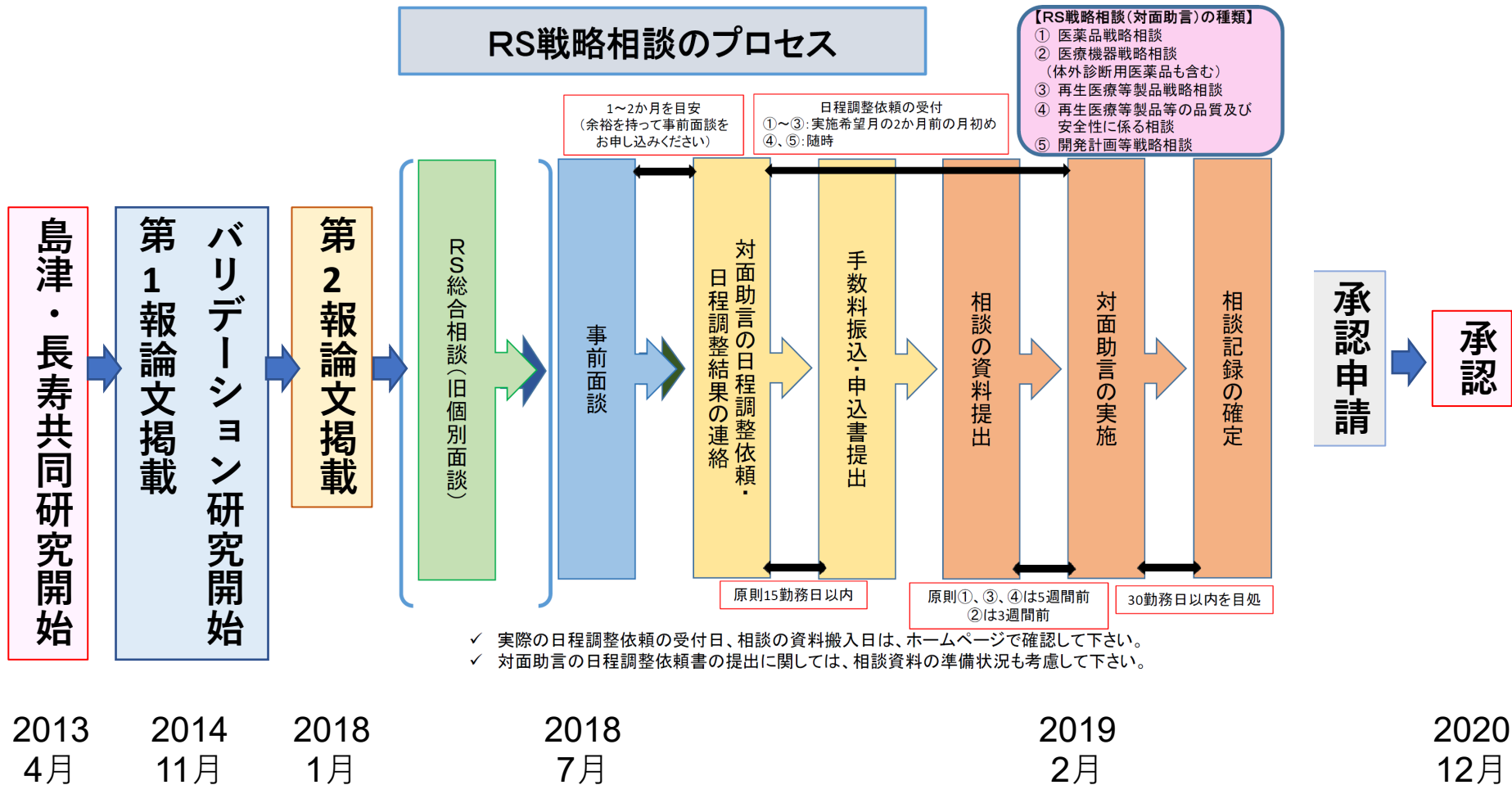
- ・脳内A $\beta$ 蓄積病変の有無
- ・脳から血液への移行量
- ・血圧、腎機能、心機能、サーカディアンリズム等

個人間・個人内  
変動要因

リファレンスペプチド(A $\beta$ 1-40, APP669-711)  
との比を取ることでキャンセルアウト

# 血液A $\beta$ バイオマーカーの実用化

# 薬機承認までのプロセス



# 2020/12/02 薬機承認



Global Web

サイト内検索

ニュース 製品情報 サービス & サポート 島津製作所について 投資家向け情報 研究開発 サステナビリティ 採

HOME ニュース 2020 「アミロイドMS CL」が医療機器承認を取得 少量の採血で被験者の負担が小さい検査を実現

2020年12月7日 | プレスリリース

## 「アミロイドMS CL」が医療機器承認を取得 少量の採血で被験者の負担が小さい検査を実現

島津製作所は、12月2日に「血中アミロイドペプチド測定システム Amyloid MS CL」（以下、「アミロイドMS CL」）について管理医療機器（クラスⅡ）としての承認を取得しました。リバランス通知※<sup>1</sup>に基づく、「診断の参考情報となり得る生理学的パラメータを測定する診断機器」としての承認となります。

「アミロイドMS CL」は、血中のアミロイドペプチド（アルツハイマー病の特徴であるアミロイド斑の主要成分）を測定し、アミロイドβ（同疾患の原因と見られるタンパク質）に関連するバイオマーカー値を提示する製品（発売時期は未定）です。当社製のマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計「AXIMA Performance CL」やデータ解析用ソフトウェアなどで構成されています。従来からある陽電子放出断層撮影（PET）イメージングや脳脊髄液（CSF）検査と異なり、被験者の負担が小さい検査を実現します。

販売名	血中アミロイドペプチド測定システム Amyloid MS CL
一般的名称	アミロイドβ質量分析用セット 質量分析装置
医療機器承認番号	30200BZX00384000
発売	未定



マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計「AXIMA Performance CL」

2021年6月22日 | プレスリリース

少量の採血で被験者の負担が小さい検査を実現  
アルツハイマー病の原因候補物質を測定する「アミロイドMS CL」を発売

## 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

第1版 2021年3月31日

厚生労働省科学研究費 研究班

「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」

研究代表者

池内 健（新潟大学脳研究所・教授）

研究分担者

山田 正仁\*（金沢大学医薬保健研究域医学系・教授）

田中 稔久\*\*（大阪大学医学系研究科・准教授/厚生労働省老健局認知症  
施策・地域介護推進課認知症対策専門官）

小原 知之\*\*（九州大学病院・講師）

井原 涼子\*\*\*（東京大学医学系研究科・助教/東京都健康長寿医療センタ  
ー・医長）

春日 健作（新潟大学脳研究所・助教）

森 康治\*\*（大阪大学医学系研究科・助教）

\*日本神経学会からの推薦，\*\*日本老年精神医学会からの推薦，\*\*\*日本認知症学会からの推薦

研究協力者

伊藤 健吾（国立長寿医療研究センター・部長）

中村 昭範（国立長寿医療研究センター・部長）

監修 日本認知症学会，日本老年精神医学会，日本神経学会

日本認知症学会HPからDL可能  
[https://square.umin.ac.jp/dementia/pdf/biomarker\\_guideline.pdf](https://square.umin.ac.jp/dementia/pdf/biomarker_guideline.pdf)

# 血液A $\beta$ バイオマーカーの実用化を目指した前向き研究

CUPAB (Clinical Utility of Plasma A $\beta$  Biomarker) 試験

## 3施設共同前向き研究

国立長寿医療  
研究センター

東京都健康長寿  
医療センター

近畿大学医学部  
放射線教室

(A $\beta$ -PET, 血液, 神経心理検査等)

認知機能正常高齢者  
軽度認知障害  
アルツハイマー病  
非アルツハイマー型認知症

目標登録数200名

**GCP準拠特定臨床研究**

PET画像解析

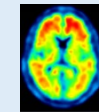
臨床評価

データ解析

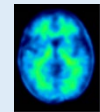
倫理・研究  
モニタリング

## Standard of Truth (SOT)

Flutemetamol  
A $\beta$ -PET  
(中央読影)



A $\beta$ 陽性

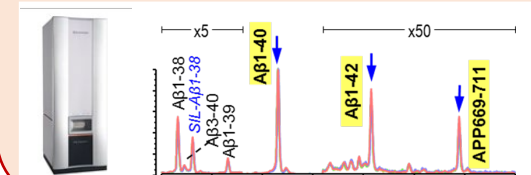


A $\beta$ 陰性

**独立・ブラインド検証**

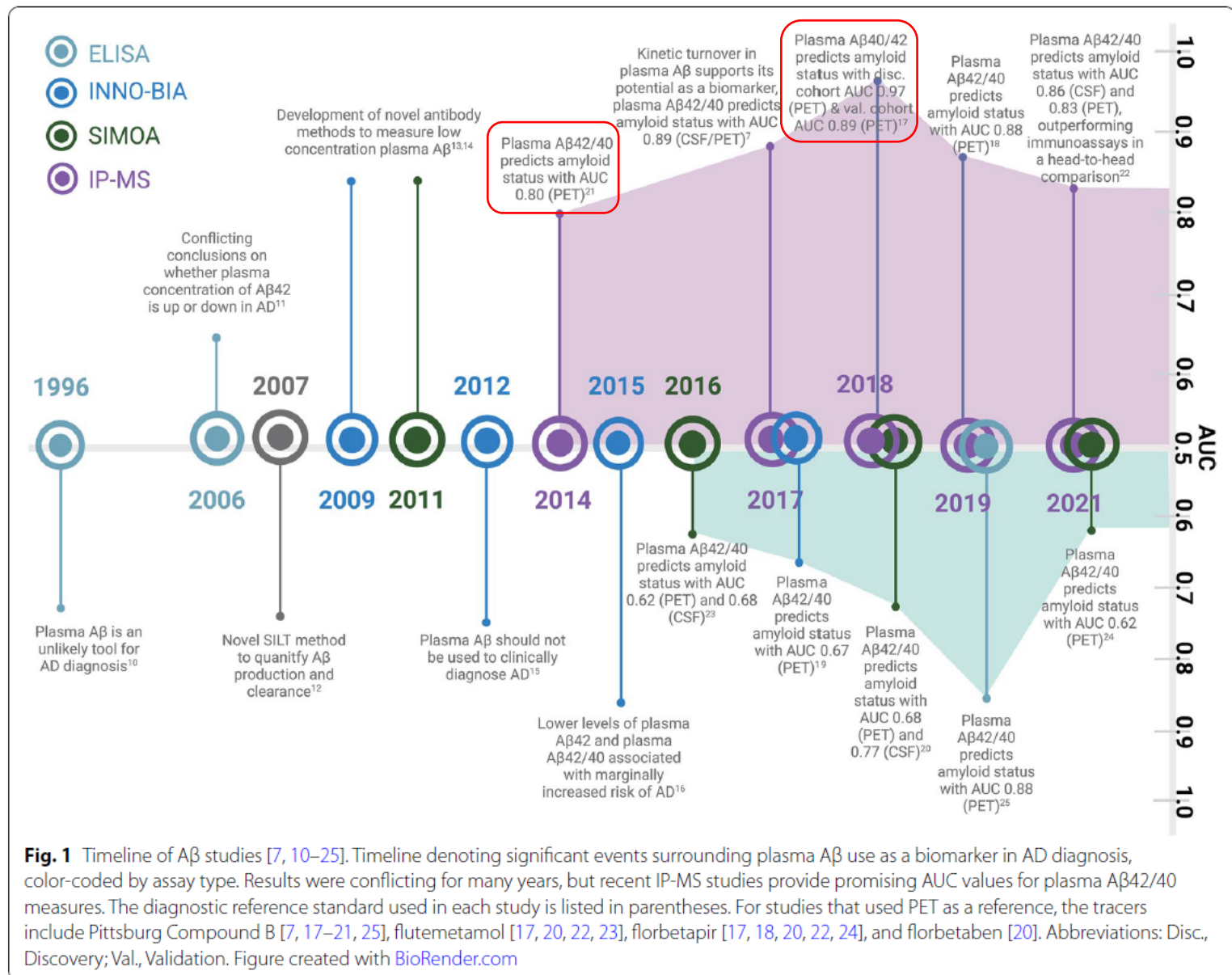
血液A $\beta$ バイオマーカー

株式会社島津製作所  
田中耕一記念質量分析研究所



# **血液A $\beta$ バイオマーカー研究： 世界の動向**

# 血液Aβバイオマーカー研究の歴史

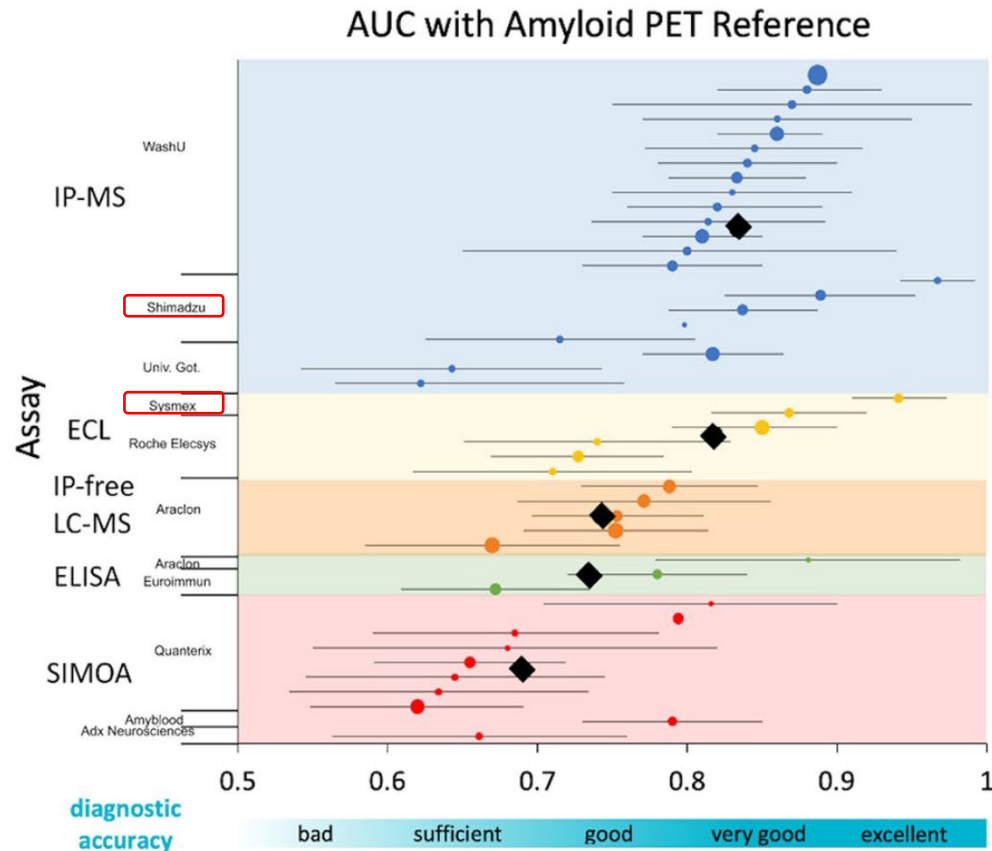


# IP-MS vs Immunoassay (現状のコンセンサス)

バイオマーカー精度 : IP-MS > Immunoassay

コスト(低), スケーラビリティ : Immunoassay > IP-MS

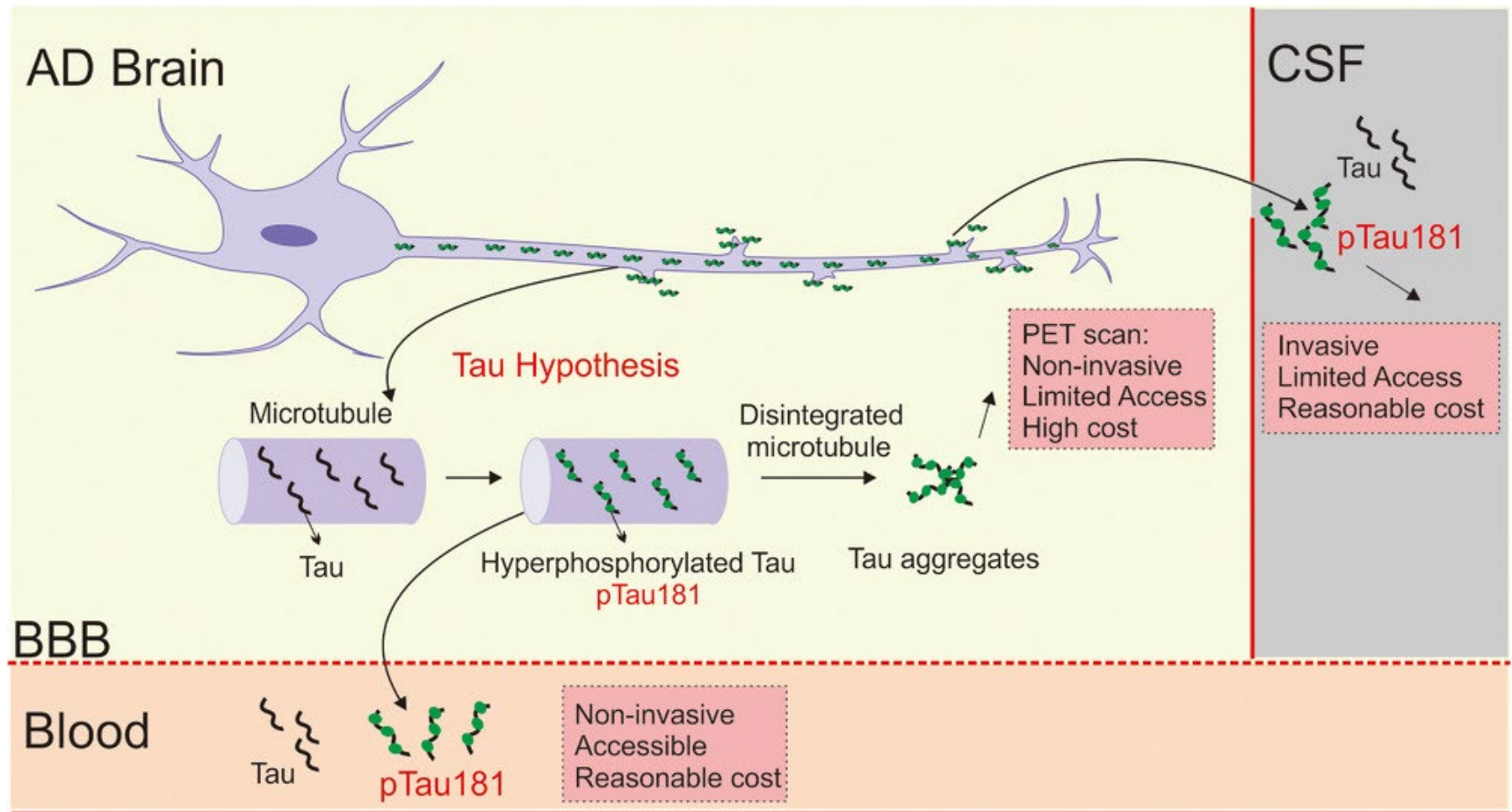
→ 今後、場面やニーズに応じて使い分けられる可能性



(Brand et al, Alzheimer's Research and Therapy, 2022)

**T: タウバイオマーカー**

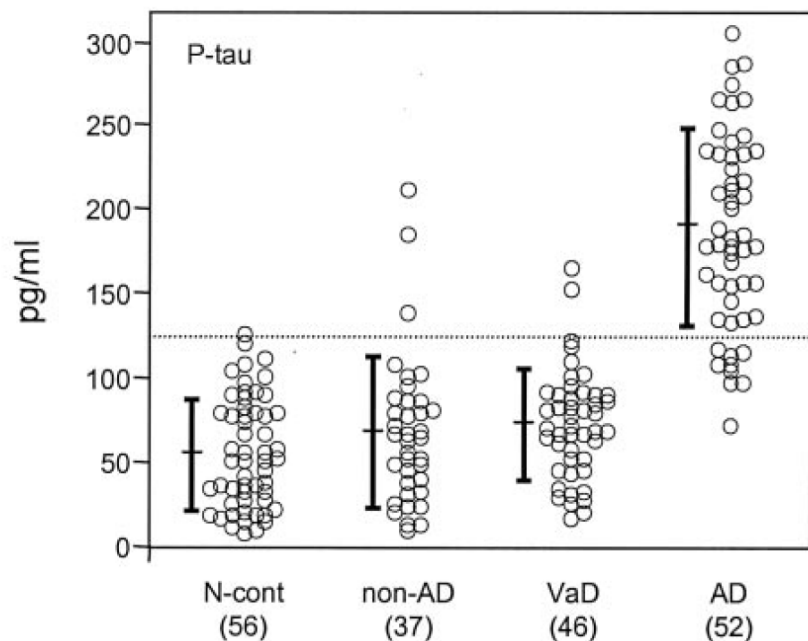
# タウの病理: 異常リン酸化タウが神経細胞内に蓄積→神経原線維変化



# CSF pTau 181

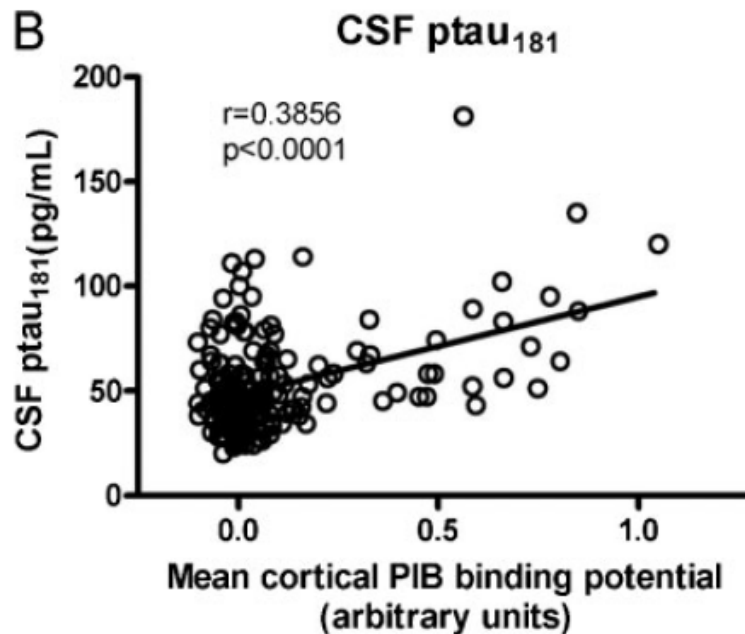


**b**



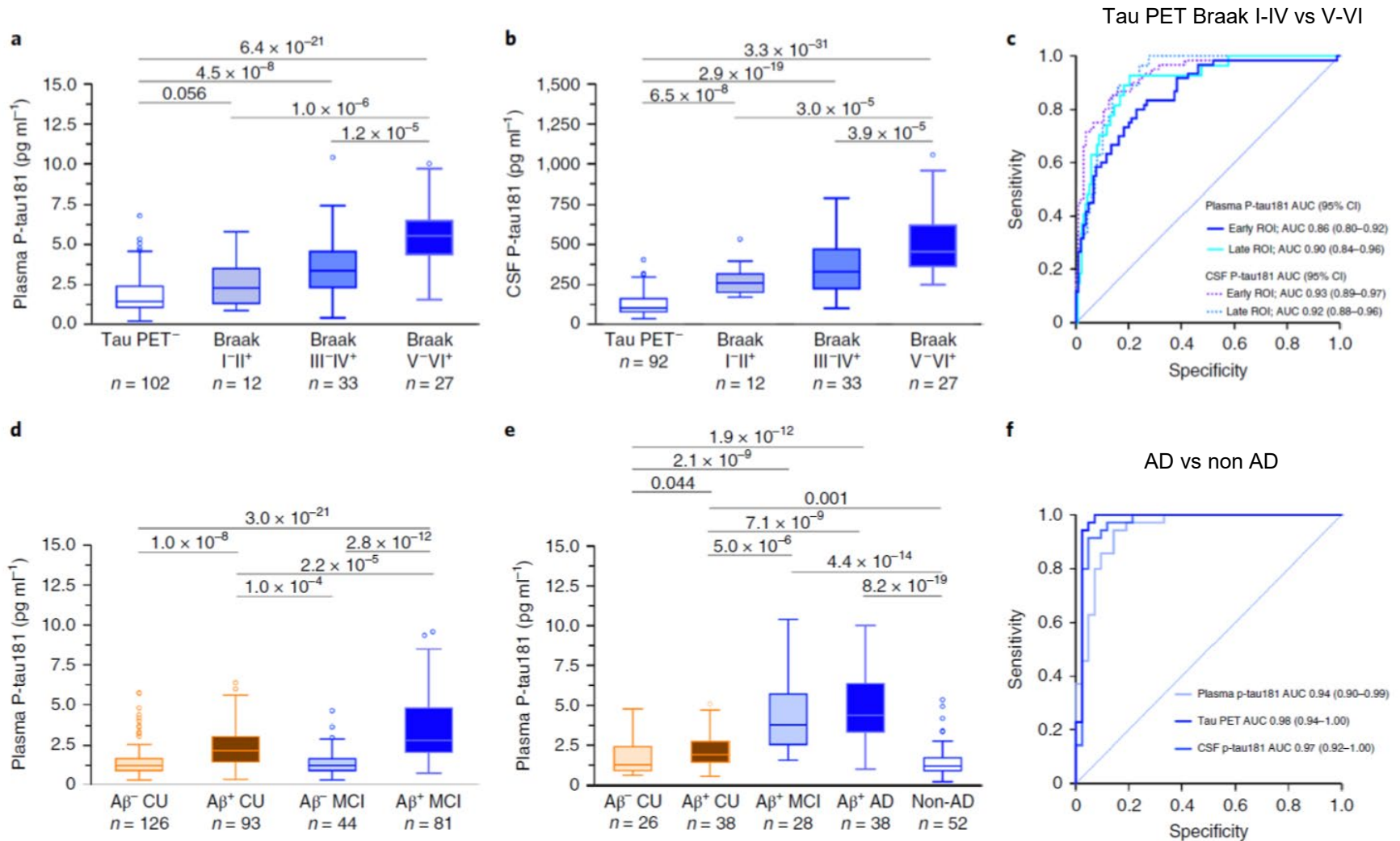
Hu et. al. 2002, *American J. Pathol.*

**B**



Fagan et. al. 2009, *EMBO Mol. Med.*

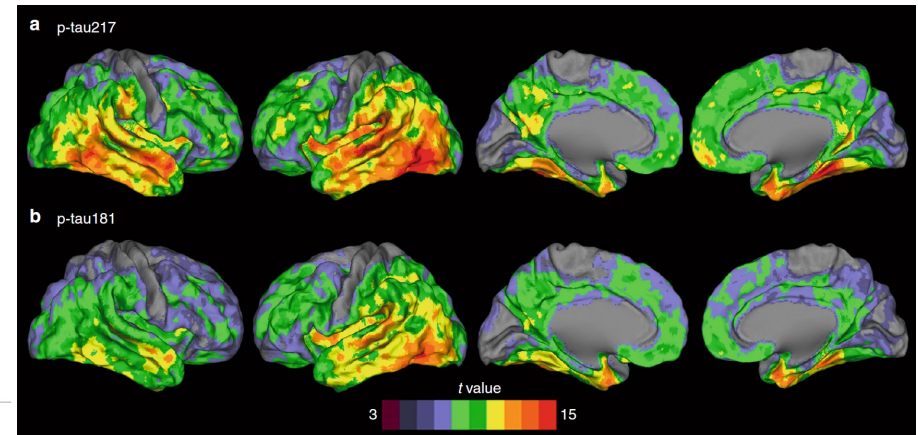
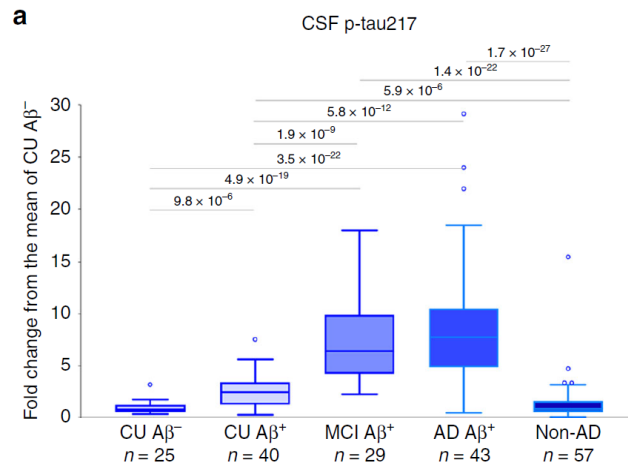
# Plasma pTau 181



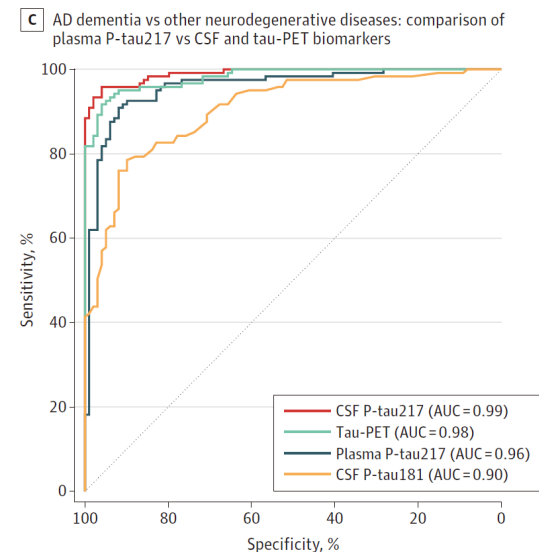
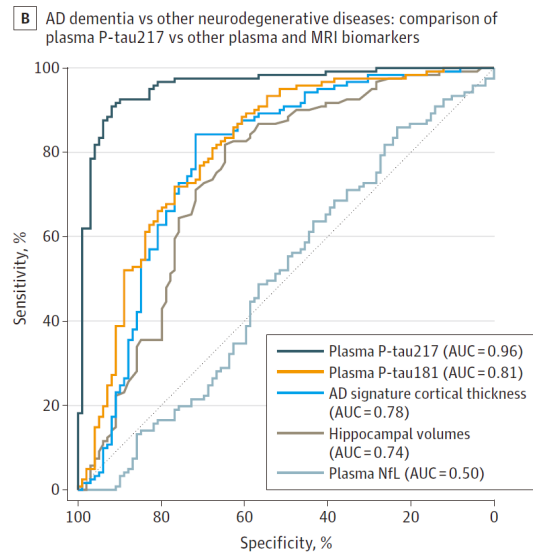
Janelidze et. al. 2020, *Nature Medicine*

→ 超高感度デジタルELISA (Simoa)を用いて血液でのpTau測定が可能に

# 髄液及び血液 pTau217



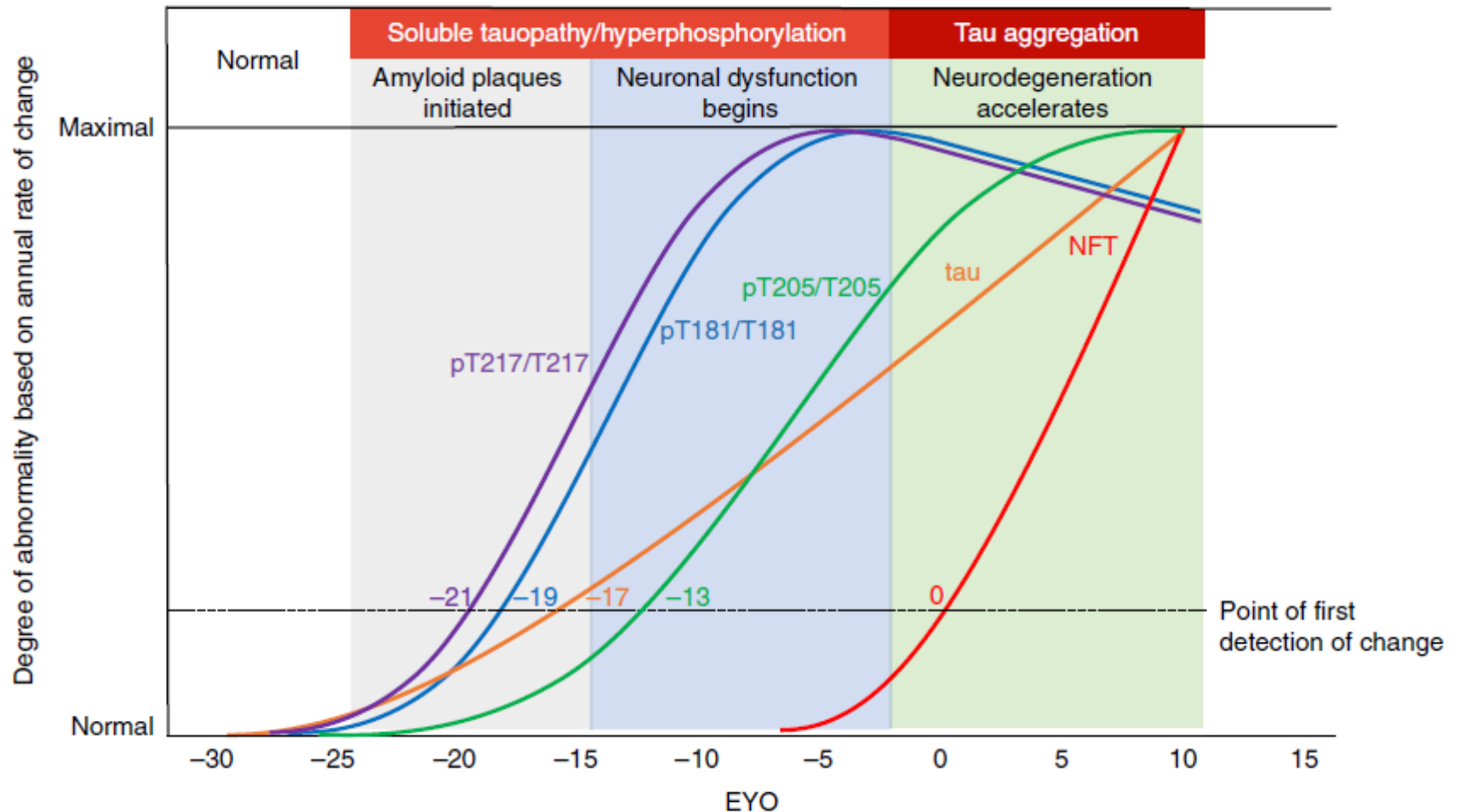
Janelidze et. al. 2020, *Nature Communication*



Palmqvist et. al. 2020, *JAMA*

→ 髄液や血液の pTau217 は pTau181 よりも高性能の可能性

# Tauの分子種とAD病理の進行とTau分子種との関連

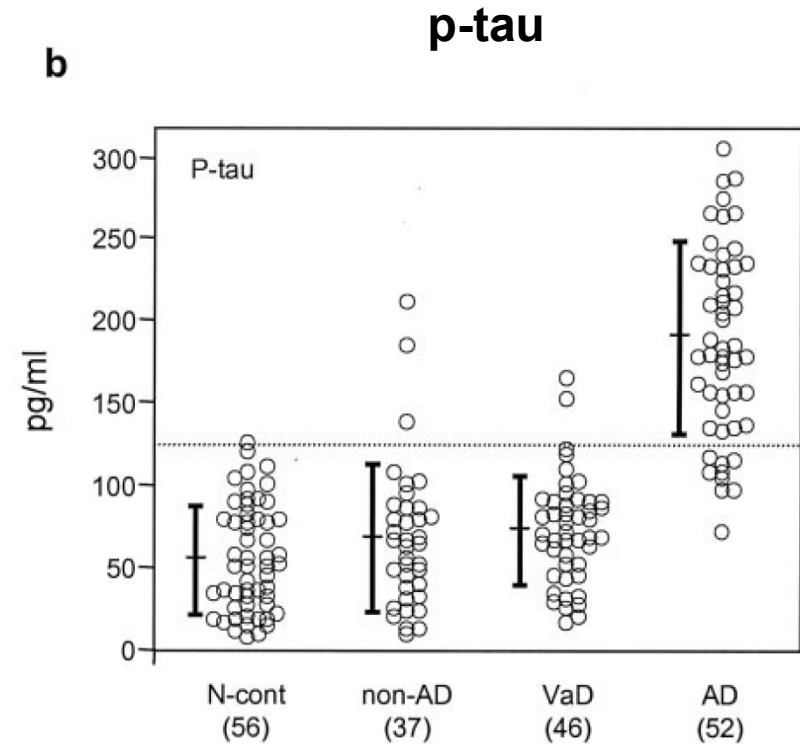
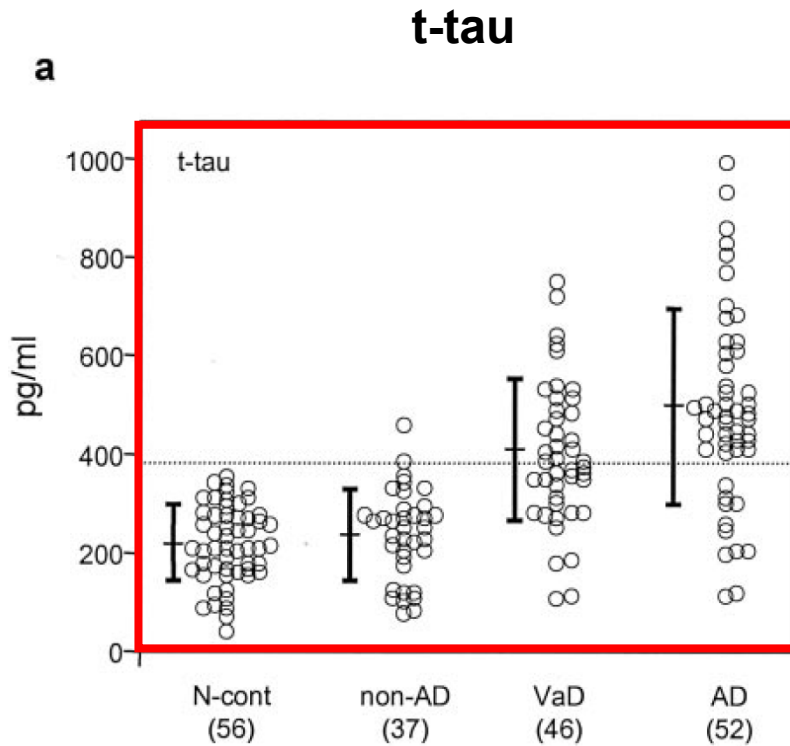


Barthélemy et al, Nature Medicine (2020)

→pTau217やpTau181はA $\beta$ バイオマーカーとしての性質も有す

**N: 神経変性バイオマーカー**

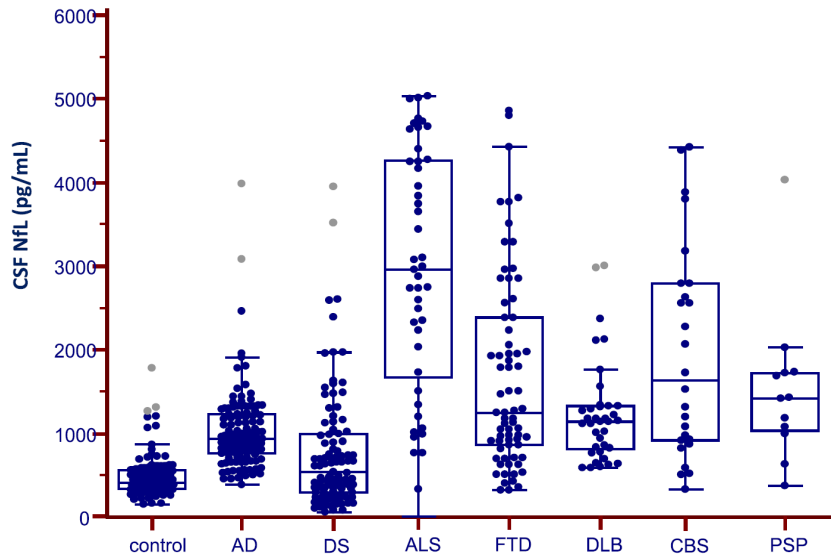
# CSF total-tau (t-tau)



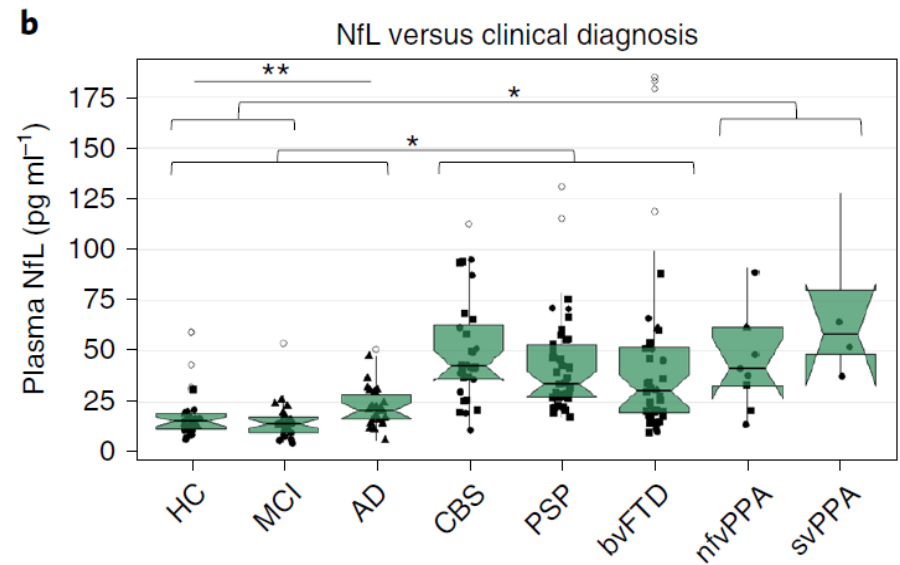
Hu et. al. 2002, *American J. Pathol.*

# CSF and plasma Neurofilament light (NfL)

Neurofilament: 神経細胞の主要な細胞骨格



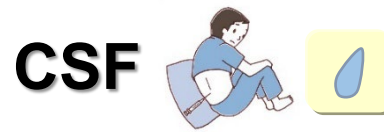
Delaby et. al. 2020, *Scientific Report*



Thijssen et. al. 2020, *Nature Medicine*

→ 神経変性マーカーは神経にダメージを来す疾患で全般的に上昇  
神経障害の進行度を反映するバイオマーカーとして有用

# 髄液バイオマーカーと血液バイオマーカー



ターゲット分子

A $\beta$ , Tau, NfL, etc.

A $\beta$ , Tau, NfL, etc.

臨床的有用性・信頼性

確立

急速に検証が進行中

分析の難易度

簡便

難

方法

通常 of 免疫アッセイ

高感度の免疫アッセイ  
IP-MS

侵襲性

中等度

軽度

採取

専門の医師

医師・看護師・  
臨床検査技師

適用規模

少人数

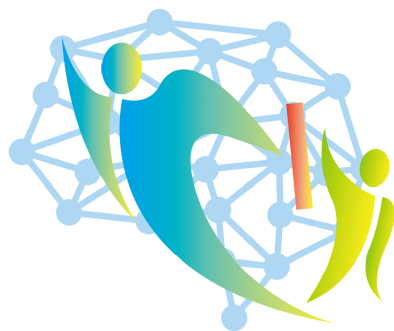
大規模集団可

# BATONプロジェクト



次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業(患者層別化マーカー探索技術の開発)  
「医療ニーズの高い特定疾患・薬剤に対する患者層別化基盤技術の開発」

## 血液バイオマーカーによる認知症の統合的層別化システムの開発



# BATON

Blood-based **A**myloid, **T**au and **O**ther  
Neuropathological Biomarkers Project

課題①: A $\beta$ バイオマーカーの実用化

課題②: その他の認知症関連バイオマーカーの探索と検証

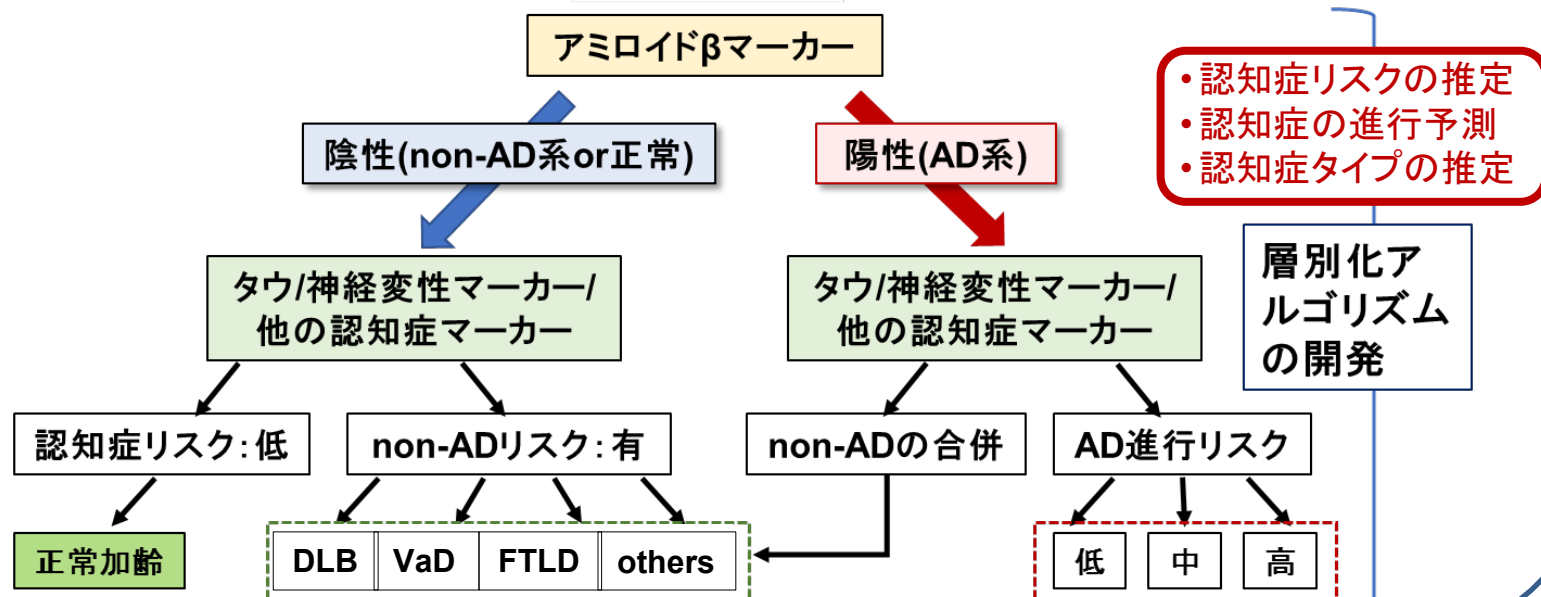
→Goal: 血液バイオマーカーによる認知症の統合的層別化システムの開発

# 血液バイオマーカーによる認知症の統合的層別化システム

AD: アルツハイマー病  
 non-AD: 非アルツハイマー型認知症  
 DLB: レビー小体型認知症  
 VaD: 血管性認知症  
 FTLD: 前頭側頭葉変性症



例: 軽度認知障害または認知機能  
 正常高齢者を対象にした場合





国立研究開発法人  
国立長寿医療研究センター  
National Center for Geriatrics and Gerontology

A. Nakamura, T. Kato  
K. Ito, K. Suzuki, S. Niida  
Y. Arahata, T. Sakurai

K. Ishii



地方独立行政法人  
東京都健康長寿医療センター  
Tokyo Metropolitan Institute  
for Geriatrics and Gerontology

T. Tokuda



国立研究開発法人  
量子科学技術研究開発機構  
National Institutes for Quantum and  
Radiological Science and Technology

K. Ishii



近畿大学  
KINDAI UNIVERSITY

M. Katsuno



名古屋大学  
NAGOYA UNIVERSITY

N. Kaneko



SHIMADZU  
Excellence in Science

H. Nobumasa

'TORAY'

Innovation by Chemistry

**BATON**

Blood-based Amyloid, Tau and Other  
Neuropathological Biomarkers Project



BioSHIP

Biomarker Science and Health Integration Platform Project

T. Natsume



東京大学  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

S. Tokuoka

J. Sese



Humanome Lab



H. Nakae

# Collaborators

*NCGG*

**Takashi Kato, Yutaka Arahata, Kengo Ito, Takashi Nihashi, Keita Sakurai, Shumpei Niida**

## **The MULNIAD study group (NCGG contributors)**

Masahiko Bundo	Junichiro Abe	Izumi Kuratsubo
Hidetoshi Endo	Yoko Arai	Tomoko Nakazawa
Koji Fukuda	Naohiko Fukaya	Mayumi Oguri
Hideyuki Hattori	Ai Honda	Yuki Sakai
Kentaro Horibe	Hiroshi Ikenuma	Takanori Sakata
Yoko Konagaya	Yoshitaka Inui	Hitomi Shimizu
Takahiro Noguchi	Kaori Iwata	Yukari Suganuma
Takashi Sakurai	Kimiko Kato	Michiyo Sugawara
Keisuke Suzuki	Yasuhiro Kawasumi	Misako Yamagishi
Akinori Takeda	Yumi Kimura	Nozomi Yamawaki
Yukihiko Washimi	Chiharu Kitamura	Miyuki Yamauchi

*Shimadzu Corporation*

**Naoki Kaneko, Shinichi Iwamoto, Koichi Tanaka**

*AIBL*

**Victor L. Villemagne, James Doecke, Vincent Doré, Chris Fowler,  
Qiao-Xin Li, Ralph Martins, Christopher Rowe, Colin L. Masters**

*Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology*

**Kenji Ishii**

*Kindai University Faculty of Medicine*

**Kazunari Ishii**

*The University of Tokyo*

**Taisuke Tomita**

*Kyoto University*

**Katsumi Matsuzaki**

**ご清聴ありがとうございました！**