



令和 2 年 2 月 20 日

少量の血液から認知症リスクが診断可能に！ 認知症リスクの指標となる血中ペプチドバイオマーカーを発見

◆発表のポイント

- ・血液を元に認知症を判別する方法は、これまで確立していませんでした。
- ・認知症の前段階である MCI や、アルツハイマー病 (AD) の患者の血液に特異的に含まれる 4 種類のペプチドを発見。
- ・これらのペプチドを認知症のリスクを発見するバイオマーカー (疾患の状況を把握する指標) として活用することで、少量の血清から認知症リスクを判定することが可能になりました。
- ・血液で効果的に認知症診断法ができ、新たな認知症治療薬開発につながることを期待されます。

日本における認知症患者は年々増加しており、2025 年には高齢者の 5 人に 1 人が認知症となると予測されています。これまで認知症診断には脳脊髄液 (CSF) 中のバイオマーカーや脳内に沈着した放射性物質の測定が有用とされてきましたが、検体採取の侵襲性が高いことなどの問題点があります。そのため、血液試料から認知症を診断する方法が望まれています。これまで確立していませんでした。

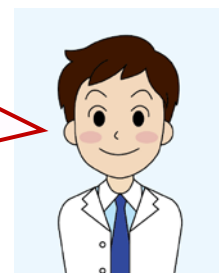
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学の阿部康二教授と株式会社プロトセラは、MCI、AD 患者の血液を解析し、特異的に存在する 4 種類のペプチドを発見して、この 4 種類のペプチドが、認知症のリスクを発見するバイオマーカーセットとして有用であることを確認しました。その結果、少量の血清 (30 μ L) から認知症をリスク判定することができるようになりました。

今回発見された新しい血中ペプチド性バイオマーカーセットは、新規で、迅速で、非侵襲性で、定量性の高い、低コストな認知症スクリーニング法を提供するほか、これまでの血清アミロイド β や血漿タウを標的にした認知症治療薬開発の失敗に対して新しい創薬アプローチを提供する可能性があります。

本研究成果は 2019 年 11 月 18 日、医学誌「*Journal of Alzheimer's Disease*」の電子版に掲載されました。

◆研究者からのひとこと

本研究のポイントは 3 点あり、1 点目は網羅的血清ペプチド解析法を実施して世界で初めて認知症リスク因子を解明したこと、2 点目はその発見された血清ペプチドはアミロイドやタウタンパクの断片ではなく血液凝固系や脳内炎症に関わるタンパクの断片だったこと、3 点目はそれらの新しいペプチドの親タンパクがアルツハイマー病の病態に関係していることが、実際のアルツハイマー病脳でも確認されたことです。



阿部教授



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

日本における認知症患者は年々増加しており、厚生労働省によれば2025年には750万人に達し、高齢者の5人に1人が認知症となると予測されています。認知症はある日突然発症するものではなく、徐々に認知機能が低下し、軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment: MCI）を経て認知症に至ります。

現在、残念ながら認知症に有効な治療薬はなく、認知症の罹患リスクを早期に認識し、症状が軽いうちの予防や認知症の悪化にブレーキをかけるため、本人と社会の双方の努力が必要となります。

これまで認知症診断には脳脊髄液（Cerebrospinal fluid: CSF）中のバイオマーカーや脳内に沈着した放射性物質の測定が有用とされてきました。CSFに比べると血液試料の方が実用的ですが、血清アミロイド β （A β ）や血漿タウ（plasma tau）や血清A β 1-42抗体の測定法は未だ十分には確立されていませんでした。

<研究成果の内容>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学の阿部康二教授とプロトセラは、健常者血清100例、MCI血清60例、AD血清99例を、プロトセラが特許を保有する新しいペプチドーム（組織や細胞が産生するペプチド総体）解析技術（BLOTCHIP[®]-MS法、注1）を用いて探索しました。その結果、MCIとアルツハイマー病（AD）に特異的な4種類のペプチドを発見しました。これらは、従来から指標とされてきたアミロイド β タンパク質やタウタンパク質とは異なるものです。

このバイオマーカーセットは健常者とMCIとADを識別し、健常者とADの間で感度が87%、特異度が65%（*** $p < 0.001$ ）でした。また、AD患者のミニメンタルステート検査（MMSE）スコアとこのバイオマーカーセットから得られたスコアの相関は良好でした。AD患者脳内でこれら4種類のペプチドの元タンパク質濃度は、凝固活性、補体活性、神経可塑性（注2）を示す3種類（フィブリノーゲン $\alpha \cdot \beta$ 鎖、血漿プロテアーゼインヒビター）で増加し、抗炎症能を持つ1種類（ α -HS糖タンパク質）で減少しました。

<社会的な意義>

今回発見された新しい血中ペプチド性バイオマーカーセットは、新規で、迅速で、非侵襲性で、定量性の高い、低コストな認知症スクリーニング法を提供し、さらに神経炎症（注3）や脳血管と神経組織の双方向性機能単位（Neurovascular Unit；NVU、注4）の損傷に対するADの代替性病理反応機構の存在を示唆し、これまでの血清アミロイド β や血漿タウを標的にした認知症治療薬開発の失敗に対して新しい創薬アプローチを提供する可能性があります。

■プロトセラは、このペプチドバイオマーカーセットを指標に、軽度認知障害（MCI）の発見と疾患リスクを約1週間程度で判定する『ProtoKey[®]認知症リスク検査法』を開発し、自由診療の検査サービスとして今春より医療機関へ提供を開始する予定です。

PRESS RELEASE

■論文情報

論文名：A new serum biomarker set to detect mild cognitive impairment and Alzheimer's disease by peptidome technology

掲載紙：Journal of Alzheimer's Disease

著者：Koji Abe, Jingwei Shang, Xiaowen Shi, Toru Yamashita, Nozomi Hishikawa, Mami Takemoto, Ryuta Morihara, Yumiko Nakano, Yasuyuki Ohta, Kentaro Deguchi, Masaki Ikeda, Yoshio Ikeda, Koichi Okamoto, Mikio Shoji, Masamitsu Takatama, Motohisa Kojo, Takeshi Kuroda, Kenjiro Ono, Noriyuki Kimura, Etsuro Matsubara, Yosuke Osakada, Yosuke Wakutani, Yoshiki Takao, Yasuto Higashi, Kyoichi Asada, Takehito Senga, Lyang-Ja Lee, and Kenji Tanaka

DOI：10.3233/JAD-191016

■関連特許

「神経変性疾患の診断用ペプチドマーカー：」（出願番号：特願 2019-156539）

■補足・用語説明

注1：BLOTCHIP[®]-MS法

従来の血液からあらかじめタンパク質を除去する解析方法では、タンパク質に結合したペプチドも除去されるため、ペプチドの全量を正確に測定することができませんでした。一切の前処理を必要としないBLOTCHIP[®]-MS法によって初めて生体試料中のペプチドの全量を定量できるようになりました。また、BLOTCHIP[®]-MS法は解析中の煩雑で長時間かかる操作を不要にした結果、多量の試料を短時間で測定できるようになり、従来のペプチドーム解析技術のボトルネックが解消されました（下図）。

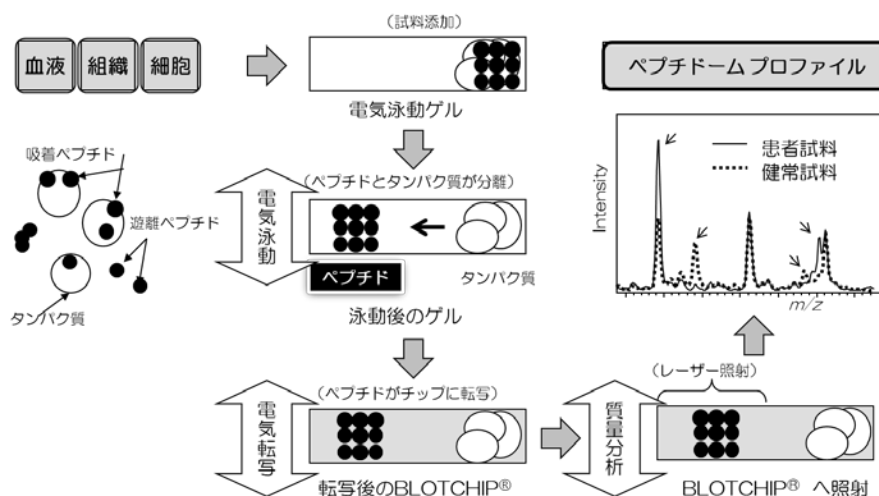


図 BLOTCHIP[®]-MS法

注2：神経可塑性 (neuroplasticity)

脳細胞は可塑性に富んでおり、さまざまな環境変化への対応や記憶の固定において重要な機能です。アルツハイマー病のような脳疾患においては、酸化ストレスや脳内炎症、神経伝達障害等の脳



PRESS RELEASE

細胞ダメージに対して、防御的な可塑性を発揮して、低下した脳機能の維持回復に努める作用があります。

注3：神経炎症（neuroinflammation）

アルツハイマー病脳では、酸化ストレスが脳内アミロイド産生を増強させ、一方また産生された脳内アミロイドが次の酸化ストレスを惹起するという悪循環が起きています。この悪循環の中心的病態が神経炎症（脳内炎症）です。

この神経炎症には血液凝固系も深く関与していることが知られています。従ってアルツハイマー病の病態に即した診断と治療を考える場合には、このような神経炎症に関連したバイオマーカーの開発、また神経炎症をターゲットとした治療法開発が求められます。

注4：脳血管とその奥にある神経組織の双方向性機能単位（Neurovascular Unit；NVU）

脳の酸化ストレスと神経炎症病態においては、脳血管とその奥にある神経組織の双方向性機能単位（Neurovascular Unit；NVU）が障害されます。この障害を治療薬として軽減する目的で、既に脳卒中や筋萎縮性側索硬化症の治療効果が臨床試験として確認され、日本国内でも臨床現場で使用されています（エダラボン）。

最近の研究により、このNVU障害がアルツハイマー病脳でも起きていることが解明され、NVU障害軽減のための抗酸化ストレス療法の開発が進んでいます。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学
教授 阿部 康二（あべ こうじ）
（電話番号）086-235-7362
（FAX）086-235-7368
（メール） abekabek@cc.okayama-u.ac.jp



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。