

滋賀医科大学とシスメックス、日本人一般男性における アルツハイマー病関連血液バイオマーカーの関連因子を 明らかに

滋賀医科大学 NCD 疫学研究センターが中心となって実施している滋賀動脈硬化疫学研究 (SESSA) において、滋賀医科大学 NCD 疫学研究センターおよび神経難病研究センターとシスメックス株式会社との共同研究として、アルツハイマー病関連血液バイオマーカーと関連する因子を検討した論文が、学術誌「Journal of Alzheimer's Disease」に掲載されました。

本研究は、一般住民を対象に血液バイオマーカーと年齢・腎機能・認知機能との関連を明らかにしたもので、血液による早期認知症リスク検査の社会実装を推進する重要なエビデンスとなります。

POINT

- ・ 血液で認知症リスクを調べる「血液バイオマーカー」測定技術は、身体的負担が小さく簡便なことから、症状が出る前の段階から使える新しい検査方法として期待されています。
- ・ これまでの研究の多くは、既に認知機能障害のある患者を主に対象としており、一般住民集団を対象とした大規模な研究は限定的でした。一般住民を対象とした検討は、血液バイオマーカーを社会に実装していくにあたって重要です。
- ・ 滋賀県草津市住民から無作為抽出された 40 歳以上の男性 845 名を対象とし、アルツハイマー病 (AD) 関連バイオマーカーであるアミロイドβ40 (Aβ40), Aβ42, 総 tau (T-tau), リン酸化 tau181 (P-tau181) および NFL の血漿濃度を測定しました。
- ・ すべての AD 関連バイオマーカーの値は年齢が高いほど高く、腎機能 (eGFR 値) が低いほど高いことが分かりました。測定したマーカーのうち T-tau と P-tau181 が高いほど認知機能は低いという結果でした。脳アミロイド沈着の指標とされる Aβ42/Aβ40 比は高齢になるほど低値 (アミロイド陽性) になりますが、eGFR 値とは関連せず、腎機能の影響を受けにくい可能性が示唆されました。
- ・ 血液バイオマーカーは、発症前段階の変化をとらえ得る期待された方法である一方で、その測定値は、年齢や腎機能の影響を踏まえて慎重に解釈する必要があることが分かりました。
- ・ 本研究では、シスメックス株式会社の全自動免疫測定装置 HISCL™-5000※を用いて測定しました。

※ 全自動免疫測定装置 HISCL™-5000 (医療機器製造販売届出番号: 28B1X10014000011)

<p>《詳細に関するお問い合わせ先》</p> <p>滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター 予防医学部門 講師 (学内) 近藤 慶子 TEL : 077-548-2191 e-mail : hqcera@belle.shiga-med.ac.jp</p> <p>滋賀医科大学 神経難病研究センター 神経遺伝学部門 助教 中野 将希 TEL : 077-548-2402</p>	<p>《プレスリリース発信元》</p> <p>滋賀医科大学 総務企画課広報係 TEL : 077-548-2012 e-mail : hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp</p> <p>シスメックス株式会社 広報部 TEL : 078-265-0508 e-mail : info@sysmex.co.jp</p>
--	---

日本人一般男性におけるアルツハイマー病関連血液バイオマーカーの関連因子が明らかに -滋賀動脈硬化疫学研究 SESSA より-

滋賀医科大学 NCD 疫学研究センターが中心となって実施している滋賀動脈硬化疫学研究 (SESSA) (研究代表: 三浦克之センター長・教授) において、滋賀医科大学 NCD 疫学研究センターおよび神経難病研究センターとシスメックス株式会社との共同研究として、アルツハイマー病関連バイオマーカーの血中濃度と関連する因子を検討した論文が、学術誌「Journal of Alzheimer's Disease」に掲載されました。滋賀動脈硬化疫学研究 (Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis, SESSA) は、滋賀県草津市住民から無作為に抽出された一般住民集団を対象に実施している、動脈硬化と認知症およびその関連要因についての疫学研究です。

(背景・目的)

アルツハイマー病 (AD) は認知症の主な原因であり、記憶力や判断力などの認知機能が長い時間をかけて徐々に低下していく進行性の神経変性疾患です。AD では、症状が現れる何十年も前から、脳の中に異常なタンパク質の蓄積が始まっています。代表的な AD の異常蓄積タンパク質は、細胞の外に蓄積するアミロイド β ($A\beta$) と、細胞の内に蓄積するタウ (Tau) というタンパク質、過剰にリン酸化されたタウ (P-tau) であり、これらはそれぞれ“老人斑”および“神経原線維変化”と呼ばれています。症状が出る前のできるだけ早い段階で AD の兆候を捉えることが、将来の治療や予防戦略の鍵となっています。

現在、これら脳内の変化 ($A\beta$ の蓄積、Tau 蓄積、神経変性といった病理学的変化) を調べるには PET 検査や脳脊髄液検査が用いられていますが、費用が高く、身体への負担も大きいという課題があります。これに対し、血液で調べられる「血液バイオマーカー」は身体への負担が少なく多くの人に適応できる方法として近年期待されています。しかし、これまでの血液 AD 関連バイオマーカー研究の多くは、すでに認知症や認知機能障害のある患者を対象としており、大規模な一般住民集団を対象とした研究はほとんど行われていませんでした。

本研究では、日本人一般男性を対象に、血液中の AD 関連バイオマーカーと様々な要因との関連を検討するとともに、認知機能との関連を検討しました。

(方法)

滋賀県草津市住民から無作為に抽出された 40 歳以上の男性 845 名 (46-83 歳、平均年齢 69 歳) を本研究の対象としました。AD 関連バイオマーカーである $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$, 総 tau (T-tau), P-tau181 および NfL の血漿濃度を全自動免疫測定装置 High Sensitivity Chemiluminescence Enzyme-immunoassay (HISCLTM-5000) を用い測定しました。認知機能は Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI) にて評価 (100 点満点) しました。線形回帰モデルを用い、AD 関連バイオマーカーと年齢や腎機能を示す推定糸球体濾過量 (eGFR) を含めた様々な因子との関連を検討するとともに、認知機能との関連を検討しました。また、対象者を $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ のカットオフ値 0.102 で 2 群に分け、AD 関連バイオマーカーおよび CASI スコアを比較しました。

(結果)

血漿中のA β 40, A β 42, T-tau, P-tau181, NfL およびP-tau181/T-tau 比は年齢が高いほど高く (図 1)、eGFR が低いほど高いという関連を示しました (図 2)。一方、A β 42/A β 40 比は年齢と負に関連し (図 1)、eGFR との明らかな関連を認めませんでした (図 2)。A β 40, A β 42, T-tau, P-tau181, NfL および P-tau181/T-tau 比は CASI スコア (認知機能)と有意な負の関連を示しましたが、年齢や教育年数、eGFR などの影響を取り除いたところ、T-tau と P-tau181 のみが CASI スコアと有意に負に関連することがわかりました (表 1)。A β 42/A β 40 \leq 0.102 であるアミロイド陽性群 (脳内にアミロイドが蓄積している可能性が高い) の割合は年齢が高いほど多いという結果でした (表 2)。60-69 歳では、アミロイド陽性群と陰性群 (A β 42/A β 40 $>$ 0.102)で、年齢、CASI スコアに差はありませんでしたが、P-tau181, P-tau181/T-tau 比および NfL はいずれもアミロイド陽性群で優位に高値を示しました。同様に、70 歳以上においても、P-tau181, P-tau181/T-tau 比および NfL はいずれもアミロイド陽性群で有意に高値を示しました。

(解説)

AD を認知機能低下などの症状が出る前に早期に捉えることは、治療の効果を高めるうえで非常に重要です。血液検査によるバイオマーカーの測定は、PET 検査や脳脊髄液検査と比べて身体への負担が少なく、費用も抑えられるという利点があります。近年の技術進歩により、血液中にごくわずかに含まれる認知症関連タンパク質を測定できるようになりました。これらには、脳に溜まりやすいタンパク質 (A β 、P-tau181)や神経傷害と関係するタンパク質 (tau, NfL)があり、これまでの研究から、これらの値が将来の認知機能の低下や AD の発症と関係する可能性が報告されています。しかし、こうした研究の多くは、すでに症状のある患者を対象としており、一般住民を対象とした検討はほとんど行われていませんでした。

本研究では、日本人の一般男性において、血液中の A β 40, A β 42, T-tau, P-tau181, NfL、および P-tau181/T-tau 比は年齢が高いほど高値を示す一方で、A β 42/A β 40 比は加齢とともに低下することが確認されました。また、加齢とともに高値を示した A β 40, A β 42, T-tau, P-tau181, NfL、および P-tau181/T-tau 比は、腎機能が低い (eGFR が低い)ほど高値を示しましたが、A β 42/A β 40 比は腎機能との関連を認めませんでした。また、本研究で測定した AD 関連バイオマーカーのうち、P-tau181 および T-tau の血漿濃度が高いほど、認知機能が低いことが明らかとなりました。この関連は、年齢や腎機能を含む複数の要因の影響を統計的に取り除いた後でも認められました。

AD は 65 歳を過ぎると急激に増加するため、年齢は最も強力な非遺伝的危険因子です。これまでの PET 検査や脳脊髄液検査を用いた研究では、認知機能障害の有無に関わらず、高齢者では脳内に A β が蓄積している人の割合が高いことが示されています。本研究では、A β 42/A β 40 比の値から脳に A β が溜まっている可能性が高い人と、そうでない人に分けて比較しました。その結果、年齢が高くなるほど、脳に A β が溜まっている可能性が高い人の割合が増えることがわかりました。特に 60歳以上で、脳に A β が溜まっている可能性が高い人では、神経原線維変化の形成を示す指標 (P-tau181, P-tau181/T-tau 比)や神経傷害を示す指標 (T-tau, NfL)が高い傾向が見られました。一方で、認知機能には明らかな差が認められませんでした。つまり、症状のない段階でも、血液 AD 関連バイオマーカーによって脳内で進行している AD の病理変化を捉えられる可能性を示しています。ただし、血液中の AD 関連バイオマーカーは年齢や腎臓機能の影響を強く受けるため、結果を解釈する際には、これらを合わせて考えることが重要であると考えられます。

以上より、本研究は、血液中の AD 関連バイオマーカーが年齢や腎機能と密接に関連すること、そして特に T-tau および P-tau181 が、症状が現れる前の段階 (前臨床期)における認知機能低下と関連する可能性を示したものです。

(今後の展開)

本研究結果は、日本人の一般男性集団を対象とした横断研究結果であり、今後は、日本人の一般女性集団を対象とした横断研究結果と組み合わせて解析することで、性差によって異なるのかどうかを明らかにしていく予定です。さらには縦断研究の結果を含めた検討を進めることで、AD を症状が現れる前の段階で捉えるために、血液バイオマーカーをどのように解釈すべきかについて、より精度の高い知見が得られると考えられます。本研究で得られた成果を基盤として、今後も一般住民を対象とした研究を通じて、AD の早期発見・予防に役立つ実社会で活用可能なエビデンスを継続的に発信していきたいと考えています。

(論文情報)

雑誌名 : *Journal of Alzheimer's Disease*. 2026 (Volume 109, Issue 4: 1702-1712)

論文タイトル : Plasma biomarkers for Alzheimer's disease in middle-aged and older Japanese men: A population-based cross-sectional study

著者 : Masaki Nakano, Keiko Kondo, Kengo Ishiki, Mohammad Moniruzzaman, Yachiyo Mitsuishi¹, Aya Kadota, Shunsuke Watanabe, Kazuto Yamashita, Masahiro Miura, Shigeki Iwanaga, Toshiyuki Sato, Masaki Nishimura and Katsuyuki Miura; for the SESSA Research Group

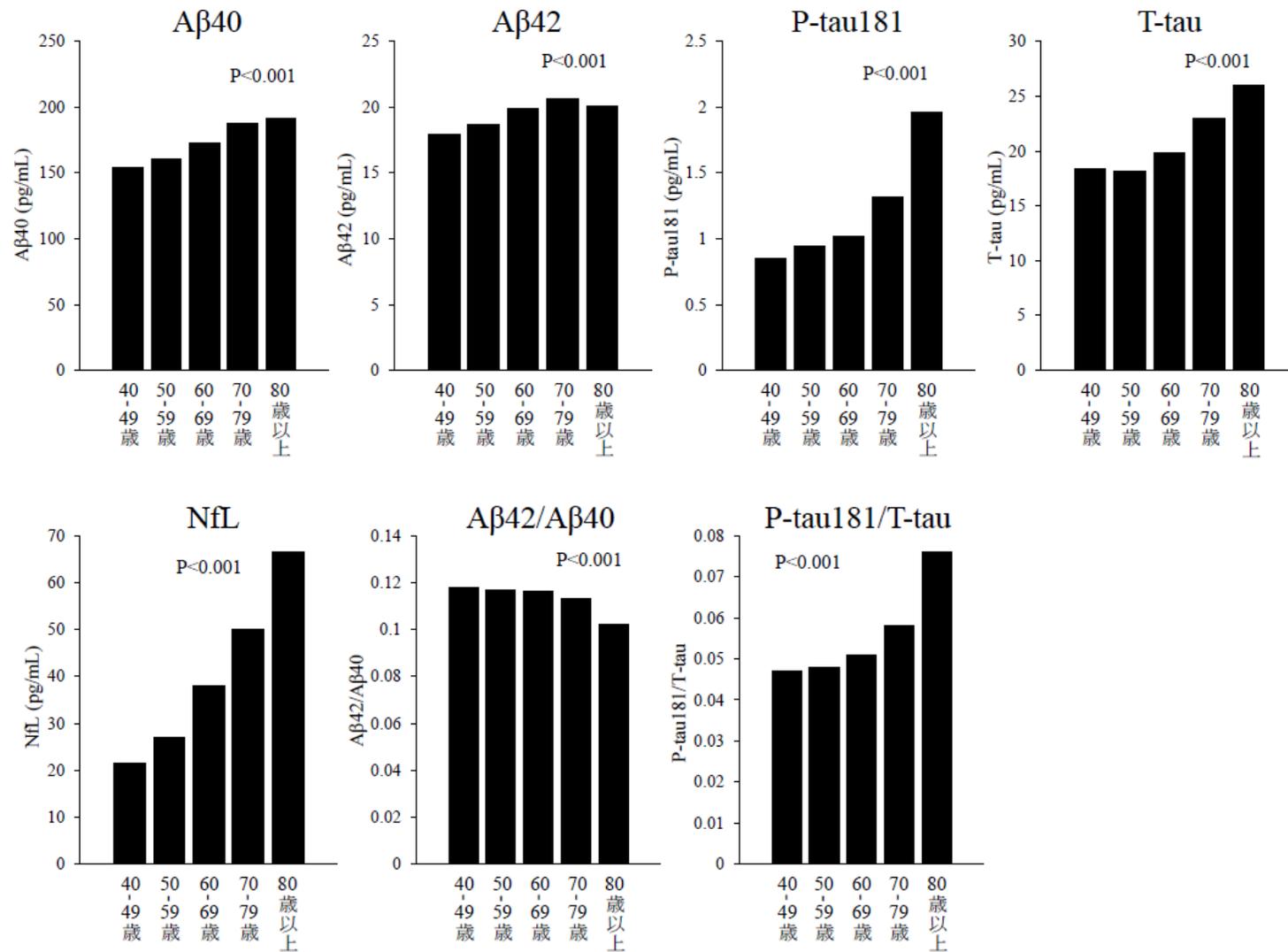


図1. 年齢階級別の AD 関連バイオマーカーの血漿濃度

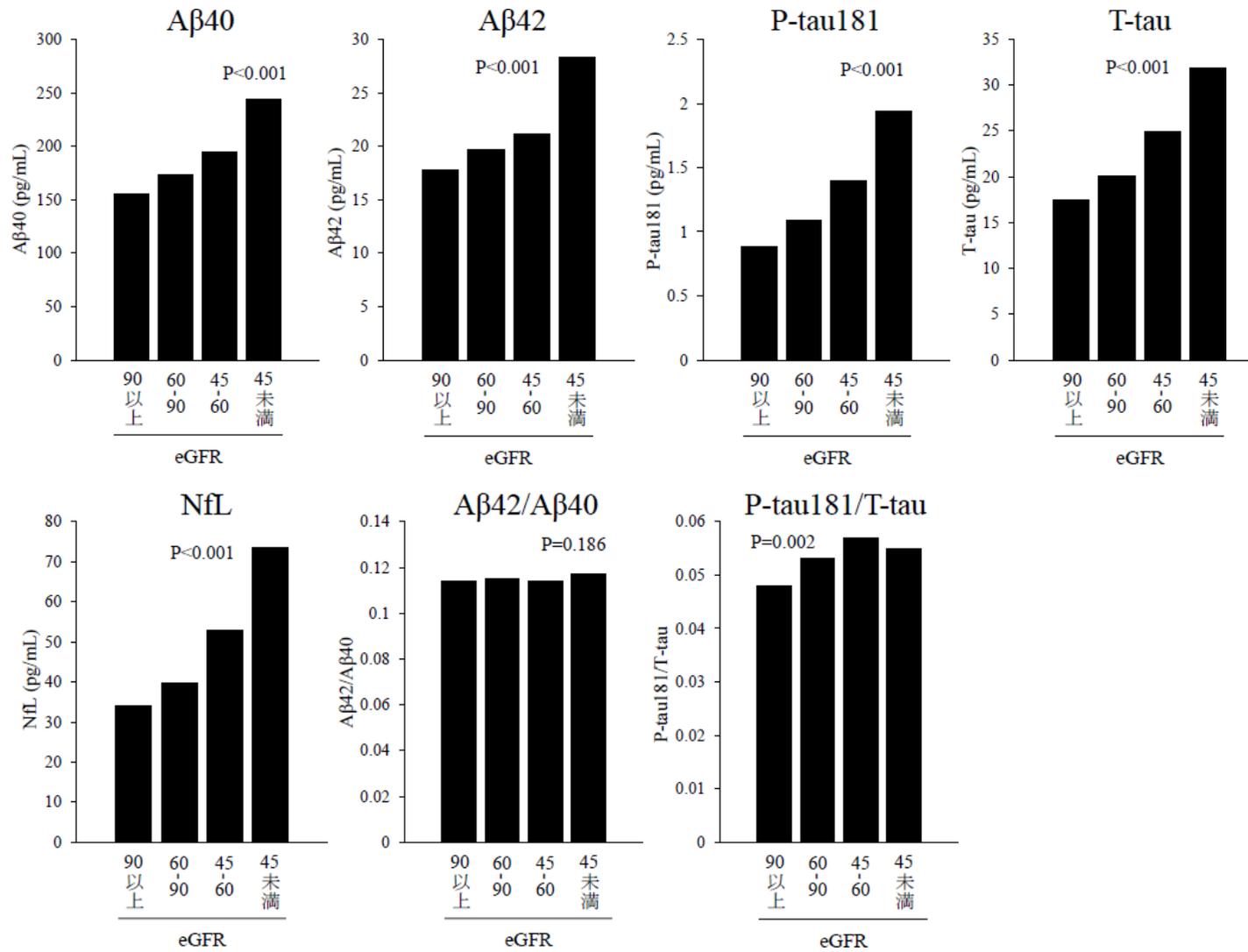


図2. 腎機能 (eGFR)別の AD 関連バイオマーカーの血漿濃度

表 1. AD 関連バイオマーカーと CASI スコア (認知機能)との関連

	標準化回帰係数 (95%信頼区間)						
	log Aβ40	log Aβ42	log Aβ42/Aβ40	log P-tau181	log T-tau	log P-tau181/T-tau	log NfL
未調整	-0.264 *	-0.133 *	0.141	-0.254 *	-0.238 *	-0.173 *	-0.281 *
	(-0.332 to -0.197)	(-0.203 to -0.064)	(0.072 to 0.210)	(-0.322 to -0.187)	(-0.306 to -0.170)	(-0.241 to -0.104)	(-0.348 to -0.214)
Model 1	-0.099 *	-0.038	0.054	-0.101 *	-0.120 *	-0.035	-0.081 *
	(-0.164 to -0.034)	(-0.099 to 0.023)	(-0.007 to 0.115)	(-0.166 to -0.036)	(-0.182 to -0.057)	(-0.098 to 0.028)	(-0.150 to -0.012)
Model 2	-0.091 *	-0.033	0.050	-0.097 *	-0.115 *	-0.034	-0.076 *
	(-0.157 to -0.025)	(-0.095 to 0.028)	(-0.011 to 0.112)	(-0.163 to -0.032)	(-0.178 to -0.051)	(-0.098 to 0.029)	(-0.146 to -0.006)
Model 3	-0.066	0.005	0.059	-0.082 *	-0.097 *	-0.036	-0.056
	(-0.139 to 0.008)	(-0.064 to 0.075)	(-0.002 to 0.121)	(-0.149 to -0.015)	(-0.165 to -0.028)	(-0.099 to 0.027)	(-0.128 to 0.016)
Model 4	-0.063	0.006	0.059	-0.079 *	-0.095 *	-0.034	-0.053
	(-0.137 to 0.010)	(-0.064 to 0.076)	(-0.003 to 0.121)	(-0.147 to -0.011)	(-0.165 to -0.025)	(-0.098 to 0.030)	(-0.127 to 0.022)
Model 5	-0.055	0.012	0.056	-0.073 *	-0.089 *	-0.030	-0.045
	(-0.13 to 0.021)	(-0.058 to 0.083)	(-0.006 to 0.118)	(-0.142 to -0.003)	(-0.160 to -0.017)	(-0.094 to 0.035)	(-0.122 to 0.031)

標準化回帰係数は関連の強さを示す。

*: 統計学的に有意

Model 1: 年齢、教育年数で調整

Model 2: Model 1 + 喫煙習慣, 飲酒習慣で調整

Model 3: Model 2 + eGFR で調整

Model 4: Model 3 + BMI, ヘモグロビン, LDL コレステロールで調整

Model 5: Model 4 + 糖尿病, 高血圧, 冠動脈疾患, 脳卒中で調整

表 2. 年齢階級別のアミロイド陽性群 ($A\beta_{42}/A\beta_{40} \leq 0.102$)・陰性群 ($A\beta_{42}/A\beta_{40} > 0.102$)の比較

	A $\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比		P-value
	> 0.102	≤ 0.102	
40–59 歳 (n = 109)			
n (%)	103 (94.5)	6 (5.5)	
年齢 (years)	51 (48–55)	55 (51–58)	0.087
A β_{40} (pg/mL)	157.1 (145.9–170.7)	172.5 (148.6–205.6)	0.163
A β_{42} (pg/mL)	18.5 (17.1–20.0)	16.7 (14.8–18.3)	0.057
P-tau181 (pg/mL)	0.90 (0.71–1.11)	1.11 (0.76–1.29)	0.300
T-tau (pg/mL)	18.2 (15.7–21.5)	15.3 (13.2–20.7)	0.242
NfL (pg/mL)	25.1 (20.1–31.1)	28.7 (22.8–80.9)	0.279
A $\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比	0.118 (0.114–0.123)	0.098 (0.091–0.100)	< 0.001
P-tau181/T-tau 比	0.048 (0.041–0.055)	0.060 (0.045–0.098)	0.159
CASI スコア	96 (93–97)	93 (90–95)	0.063
60–69 歳 (n = 316)			
n (%)	278 (88.0)	38 (12.0)	
年齢 (years)	66 (64–68)	66.5 (65–68)	0.345
A β_{40} (pg/mL)	172.4 (158.8–186.1)	174.2 (161.8–198.4)	0.112
A β_{42} (pg/mL)	20.1 (18.6–22.0)	16.1 (14.9–17.8)	< 0.001
P-tau181 (pg/mL)	0.99 (0.80–1.25)	1.31 (0.92–2.11)	< 0.001
T-tau (pg/mL)	19.8 (17.1–23.2)	19.5 (17.3–25.9)	0.764
NfL (pg/mL)	38.0 (30.7–47.3)	43.2 (36.1–58.5)	0.009
A $\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比	0.117 (0.112–0.123)	0.093 (0.087–0.100)	< 0.001
P-tau181/T-tau 比	0.050 (0.043–0.057)	0.065 (0.053–0.09)	< 0.001
CASI スコア	93 (90–96)	93 (89–95)	0.680
70 歳以上 (n = 420)			
n (%)	292 (69.5)	128 (30.5)	
年齢 (years)	75 (72–77)	75 (73–79)	0.003
A β_{40} (pg/mL)	187.8 (168.8–205.8)	189.1 (171.4–212.1)	0.257
A β_{42} (pg/mL)	22.1 (19.9–24.2)	17.5 (16.0–19.6)	< 0.001
P-tau181 (pg/mL)	1.23 (0.96–1.72)	2.01 (1.47–2.86)	< 0.001
T-tau (pg/mL)	22.2 (19.1–26.6)	25.3 (21.7–31.1)	< 0.001
NfL (pg/mL)	49.1 (39.2–64.5)	55.8 (42.8–72.8)	0.005
A $\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比	0.117 (0.111–0.123)	0.094 (0.089–0.099)	< 0.001
P-tau181/T-tau 比	0.055 (0.047–0.065)	0.080 (0.065–0.099)	< 0.001
CASI スコア	90 (86–93)	89 (84–92)	0.148

値は中央値（四分位範囲）。