

2025年12月8日
シスメックス株式会社

【発表概要】

第18回アルツハイマー病臨床試験会議（CTAD）

アルツハイマー病の臨床スペクトラム全体にわたってアミロイド病理を検出するためのランダムアクセス HISCL-5000 pTau217、A β 42、A β 40 血漿アッセイの高い診断性能

発表者	<p>Inge Verberk¹, Daniel Antwi-Berko¹, Thomas Claessen², Hans Heijst¹, Azzam Aladdin¹, Yuko Sasaki Mori³, Roman Boer⁴, Argonde Van Harten², Charlotte Teunissen¹</p> <p>¹Neurochemistry Laboratory, Laboratory Medicine, Amsterdam UMC - Amsterdam (Netherlands)</p> <p>²Alzheimer Center Amsterdam, Neurology, Amsterdam UMC - Amsterdam (Netherlands)</p> <p>³Sysmex R&D Center Europe GmbH - Hamburg (Germany)</p> <p>⁴Neurochemistry Laboratory, Laboratory Medicine, Amsterdam UMC - Hamburg (Germany)</p>
発表概要	<p>背景： アルツハイマー病（AD）の血液バイオマーカーは、臨床実装の瀬戸際にある。特に血漿リン酸化（p-）tau217 または pTau217 から Aβ42 への比は、脳内アミロイド病理（すなわち A(myloid)+ ステータス）の存在をスクリーニングするために、臨床・試験の場で使用可能と考えられている。臨床での普及を促進するためには、完全自動ランダムアクセス装置による堅牢なアッセイが求められる。これらのランダムアクセス技術は、バッチベース技術と比較して、柔軟性、アクセス性、スケーラビリティという重要な利点を提供する。Sysmex は、ランダムアクセス型自動免疫測定装置 HISCLTM-5000 / HISCL-800 上で pTau217、Aβ42、Aβ40 を定量するアッセイを開発した。本研究では、臨床的 AD スペクトラム全体にわたって脳内アミロイド病理を診断する可能性について、これらのアッセイの臨床的妥当性を検証することを目的とした。</p> <p>方法： Amsterdam Dementia Cohort から、主観的認知低下（SCD）で A- の 50 例（コントロール；女性 40%、中央値 65 [四分位範囲 (IQR) 61–69] 歳）、SCD で A+ の 50 例（SCD A+；40%F、66 [61–71] 歳）、軽度認知障害（MCI）で A- の</p>

50 例 (MCI A- ; 40%F、67 [61–72] 歳)、MCI で A+ の 50 例 (MCI A+ ; 40%F、68 [61–71] 歳)、および認知症で A+ の 50 例 (AD-dem ; 40%F、67 [62–70] 歳) の血漿サンプルを選択した。A ステータスは core-1 AD バイオマーカーの髓液分析に基づいた。サンプルは pTau217、Aβ42 および Aβ40 を対象に HISCL-5000 により重複測定された。比較のため、同じサンプルを Lumipulse pTau217、Aβ42、Aβ40 アッセイでも測定した。すべての測定は初回の凍結融解サイクルで実施し、メーカーの指示に従った。Mann-Whitney U 検定 (多重検定補正として Benjamini-Hochberg を適用) および ROC-AUC 解析を実施した。

結果 :

サンプル全体で、重複測定の平均変動係数 (CV) は、HISCL-5000 アッセイの再現性精度を反映し、pTau217 で 3.3%、Aβ42 で 1.4%、Aβ40 で 1.4% であった。HISCL-5000 で測定した血漿 pTau217 濃度は、A- 群 (コントロール、MCI A-) と比較して A+ 群 (SCD A+、MCI A+、AD-dementia) で有意に上昇していた (全て $p<0.001$ FDR)。コントロールと MCI A- の間には差はなく、さらに症候性 A+ ステージに沿って段階的な増加が認められた : コントロールから SCD A+ へ (中央値変化率 : +188%、pFDR<0.001)、SCD A+ から MCI A+ (+43%、pFDR=0.001)、MCI A+ から AD dementia (+114%、pFDR<0.001)。Lumipulse による測定でも同様の結果が得られたが、コントロールから SCD A+ の変化率は若干低かった (+188% に対して +119%)。

HISCL-5000 による血漿 Aβ42/40 比は、コントロールおよび MCI A- 群と比較して、SCD A+、MCI A+、AD dementia 群で有意に低下していた (全て $p<0.001$; A+ vs A- の中央値変化率 : -7.8% ~ -10.2%)。A+ 群間での差は認められなかった。Lumipulse による Aβ42/40 測定も同様の結果であった。

HISCL-5000 による pTau217 単独の群間差は、pTau217/Aβ42 比でもほぼ同様であったが、SCD ステージにおける A+ と A- の識別能は pTau217/Aβ42 比で強化された (中央値変化率 : pTau217 単独 +188% に対し +220%)。

ROC-AUC として表すと、全ての症候ステージを通じて、HISCL-5000 pTau217 は A+ と A- を $AUC=0.92$ (95%CI: 0.89–0.96) で識別し、HISCL-5000 pTau217/Aβ42 は $AUC=0.93$ (95%CI: 0.89–0.96)、HISCL-5000 Aβ42/40 は $AUC=0.80$ (95%CI: 0.74–0.86) であった。

Lumipulse の ROC-AUC は HISCL-5000 と類似しており (pTau217 および pTau217/Aβ42 比はいずれも DeLong's $p > 0.155$)、Aβ42/40 比では HISCL-5000 の方が高かった (DeLong's $p: 0.02$ 、 $\Delta AUC: 0.08$)。

SCD ステージ (コントロール vs SCD A+) に注目すると、HISCL-5000 pTau217 の $AUC=0.90$ (95%CI: 0.84–0.96)、pTau217/Aβ42 比は $AUC=0.91$ (95%CI:

	<p>0.85–0.97)、Aβ42/40 比は AUC=0.74 (95%CI: 0.63–0.84) であった。Lumipulse による AUC はこれらと同程度であった（いずれも DeLong's $p > 0.05$）が、pTau217/Aβ42 の AUC は HISCL-5000 の方が高い傾向を示した (DeLong's $p=0.506$、$\Delta 0.05$)。</p> <p>結論：</p> <p>HISCL-5000 の pTau217、Aβ42、Aβ40 アッセイを臨床的に検証し、臨床的 AD スペクトラム全体にわたる脳内アミロイド病理の識別に適していると結論づけた。ランダムアクセス装置による堅牢な臨床アッセイは、認知症診療における診断的意思決定を効率化するだろう。</p>
セッション	Poster, 07. CLINICAL TRIALS: BIOMARKERS INCLUDING PLASMA - P197