

【発表概要】

第15回アルツハイマー病臨床試験会議 (CTAD)

Age dependency of plasma  $\beta$ -amyloid measured by fully automated and highly specific immunoassays in a Japanese cohort study (SESSA)

発表者	<p>石木 健吾<sup>1</sup>、Moniruzzaman<sup>2</sup>、矢野 裕一朗<sup>2</sup>、近藤 慶子<sup>2</sup>、門田 文<sup>2</sup>、三浦 雅央<sup>1</sup>、岩永 茂樹<sup>1</sup>、西村 正樹<sup>3</sup>、上島 弘嗣<sup>2</sup>、三浦 克之<sup>2</sup></p> <p><sup>1</sup>シスメックス株式会社 中央研究所、<sup>2</sup>滋賀医科大学 NCD 疫学研究センター、 <sup>3</sup>滋賀医科大学 神経難病研究センター</p>
発表概要	<p><b>背景</b></p> <p>近年、血漿アミロイド <math>\beta</math> (<math>A\beta</math>) は、その侵襲性の低さ、費用対効果の高さ、測定の容易さから、アルツハイマー病 (AD) の潜在的なバイオマーカーとして多くの研究がなされている。血漿 <math>A\beta_{1-42}</math> (<math>A\beta_{42}</math>) と <math>A\beta_{1-40}</math> (<math>A\beta_{40}</math>) の比 (<math>A\beta_{42}/A\beta_{40}</math> 比) は、アミロイド PET の結果と非常に良く一致するという報告が増えており、脳の <math>A\beta</math> 病理を反映している可能性が示唆されている。一方で脳内の <math>A\beta</math> 病理以外にも、年齢などが AD 進行の危険因子として知られている。そのため、臨床試験への被験者の組み入れや、AD 診断補助を目的として考えた場合、年齢と血漿中 <math>A\beta</math> の関連性を理解することは重要である。特に、現在開発されている多くの疾患修飾療法は AD 発症前の初期段階を対象としているため、認知機能が正常な高齢者における血漿 <math>A\beta</math> の年齢依存性を理解する必要がある。しかしながら、これまでの研究においては、血漿 <math>A\beta</math> 値の年齢依存性に関して相反する結果が報告されている。</p> <p><math>A\beta</math> は血液中で不安定であり、採血時の様々な要因が <math>A\beta</math> の血中濃度に影響することが知られている。そのため、このような要因が年齢依存性に関して相反する結果を与えている可能性がある。最近では <math>A\beta_{42}/A\beta_{40}</math> 比として比率を用いることで、採血時の影響を打ち消す手法が用いられている。一方、<math>A\beta_{40}</math> や <math>A\beta_{42}</math> 単独の年齢依存性を理解するためには、採血時の検体の取り扱いには厳格さが求められる。</p> <p><b>目的</b></p> <p>本研究では、統一した採血プロトコルで収集されたサンプルを使用して、一般的な日本人男性集団における血漿 <math>A\beta_{40}</math> と <math>A\beta_{42}</math> の年齢依存性を調べることを目的とした。</p>

## 方法

滋賀動脈硬化疫学研究 (SESSA)は、2006年から2008年にベースライン調査が開始された、草津市の住民から無作為に選択された一般集団を対象とした疫学研究である。今回の検討では、2010年から2014年にかけて実施された2回目の調査に参加した、46歳から83歳の男性計853人を対象とした。測定試料には、静脈採血によって採取されたEDTA血漿を用い、測定まで $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。血漿A $\beta$ 40およびA $\beta$ 42は、2021年に全自動免疫測定プラットフォーム (HISCL™ シリーズ) を用いて測定し、二重測定の平均値を分析に用いた。A $\beta$ を測定できなかった31名を除く822名の測定結果について、10年間隔で参加者を5つの年齢グループに分け、A $\beta$ 40、A $\beta$ 42、A $\beta$ 42/A $\beta$ 40比の年齢依存性をKruskal-Wallis検定で調べた。

## 結果

参加者の平均年齢は、69歳であった。A $\beta$ 40、A $\beta$ 42のいずれも年齢群間に有意差が認められたが、A $\beta$ 42/A $\beta$ 40比では有意差はなかった。1年あたりの変化量は、A $\beta$ 40、A $\beta$ 42で、年齢によって有意な増加傾向を示した。一方、A $\beta$ 42/A $\beta$ 40比の1年あたりの変化量は有意な減少傾向を示した。

## 結論

我々の検討では、血漿A $\beta$ 42/A $\beta$ 40比が年齢依存的に減少するのに対し、A $\beta$ 40及びA $\beta$ 42は年齢依存的に増加することが示された。この年齢依存的な血漿A $\beta$ 量の変化は、A $\beta$ 産生量の変化、もしくは血液脳関門の機能的変化によるものである可能性がある。しかし、A $\beta$ 40やA $\beta$ 42の年齢依存的な変化と比べて、A $\beta$ 42/A $\beta$ 40比の変化はより緩やかであり、5つの年齢グループに分けた解析では有意な差は認められなかった。これは、A $\beta$ 42/A $\beta$ 40比を使用することで、年齢依存性を低減できることを示唆している可能性がある。本検討は日本人男性に限定したものであるが、将来的には女性や人種などの評価対象を拡大することで、血漿A $\beta$ と認知機能や他のAD危険因子との関連に関する詳細な理解が進むものと考えられる。

セッション

Poster, Clinical Trials: Biomarkers including plasma (LP68)