

研究成果について

【論文タイトル】

Amyloid- β sequester proteins as blood-based biomarkers of cognitive decline

アミロイド β ペプチドの排除や毒性防御に働くタンパク質は、認知機能低下の血液バイオマーカーになる

【掲載雑誌】

Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring

(アルツハイマー病と認知症：診断、リスク評価、進行モニタリング)

Editor-in-Chief: Peter J. Snyder, Ph.D.

【成果のポイント】

- 血液中の「アミロイド β ペプチドの排除や毒性防御に働くタンパク質（シークエスタータンパク質）」が認知機能低下のマーカーになるという新しい発見
- 長期のコホート研究（利根町プロジェクト）によって見いだされた血液マーカー
- すぐにでも健診で活用できる簡単で実用性のある検査法
- プレクリニカル期の段階で認知機能低下のリスクを示すことで先制医療を実現

【研究グループ】（下線は本会見出席者）

国立大学法人 筑波大学 医学医療系 内田和彦、朝田隆¹、劉珊、水上勝義²

株式会社 MCBi・筑波大学産学リエゾン

共同研究センター

鈴木秀昭、田伏洋、西村吉典、目野浩二

医療法人さわらび会 福祉村病院

赤津裕康³

社会福祉法人 宇治病院

広川慶裕⁴

現在の所属

¹ 国立大学法人 東京医科歯科大学

² 国立大学法人 筑波大学 体育系

³ 公立大学法人 名古屋市立大学医学部

⁴ 広川クリニック

【研究費】

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究推進事業）

認知症の超早期診断システムの構築と発症予防のための介入プログラムの作成
(H23 - 認知症 - 一般-003) ほか

研究の背景と成果の概要について

アミロイドβペプチドの排除や毒性防御に働くタンパク質が高齢者の 認知機能低下の血液バイオマーカーになる

厚労省科研費研究班である朝田らの認知症の有病率調査によって、平成24年の我が国の認知症高齢者が462万人、その予備群が400万人いることがわかりました。認知症の約70%がアルツハイマー病でした。要介護の原因疾患の20%が認知症であり、その社会コストは14.5兆円と推定されています。今すぐにも手を打たなければ、認知症患者数は増え続けることになり、大きな社会問題になると考えられます。

認知症を減らすためには、早期に発見して早い段階で治療的介入をすることが必要です。認知症の予備群が軽度認知障害(MCI)です。さらにその前に、プレクリニカル期という臨床症状のない時期があると考えられています。アルツハイマー病では、発症の20年くらい前から、病気の要因の一つであるアミロイドβペプチドが脳内に蓄積するといわれています。

認知症の場合も、症状がでる前に先んじて治療的介入する「先制医療」が重要といわれています。臨床症状のないプレクリニカル期や予備群のMCIで介入するためには、病気の進行の目印になる「バイオマーカー」が必要です。本研究では、脳内でアミロイドβペプチドの排除や毒性防御に働くタンパク質、いわゆるシークエスタータンパク質の血液中の変化が、認知機能低下のマーカーになるということを示したもので、実用性がある一般的な血液検査法で測定できることから、今後の先制医療の実現に貢献することが期待されます。

この研究のもとになったのは2001年から朝田らが継続しているコホート研究(茨城県利根町)で、3年後ごとに認知機能検査、臨床診断と採血を行い、内田らが血液中のバイオマーカーの探索をしてきました。約2,000人から始まったコホート研究において、それぞれの参加者を時間軸にそって、健常からMCIや認知症まで継続的に調査する「縦断研究」によってシークエスタータンパク質の血液中の変化が明らかになりました。

これらのタンパク質を独立した他の臨床サンプルで調べた結果、最終的に補体タンパク質、アポリポタンパク質、トランスサイレチンの3つの血清タンパク質を組み合わせた解析(マルチマーカーによる回帰分析)により、認知機能健常とMCIを約80%の精度で識別することに成功しました。さらに独立したコホート研究でその再現性を確認しました。今後、さらに検査の精度を上げるとともに、バイオマーカーによる早期発見と発症前の治療的介入が、認知機能の低下の進行を防ぎ、認知症の発症を予防することを、長期的なコホート研究によって示すことが必要と考えられます。

用語の説明

アミロイドβタンパク質(Aβ)

Aβ沈着(老人斑)がアルツハイマー病の病理的病変です。Aβペプチドは神経細胞毒性を示し、Aβの産生および蓄積の異常がアルツハイマー病の発症に深く関係しているといわれています。

コホート研究

疫学研究の1つです。特定の集団(コホート)を対象として長期的に経過を追跡する疫学調査手法で、何年も健康状態を調査することにより、どのような人が病気になりやすいのかを明らかにしたり、その病気がどのような経過をたどるかを明らかにするための調査手法です。

先制医療

先制医療は、症状が出る前に先んじて治療的介入を行う新しい医療です。多くの病気、特に生活習慣病では、症状が出るずっと前から病気が進行しています。超高齢化社会の日本のみならず、世界で医療財政の観点からも注目されています。認知症は発症すると治療は非常に難しいですが、発症から10年から20年前にAβペプチドが脳内に蓄積しており、この段階で治療的介入ができれば、発症を遅らせることができます。そのためには、「バイオマーカー」が大変重要です。

軽度認知障害(MCI: Mild Cognitive Impairment)

アルツハイマー病など認知症の前駆状態です。物忘れは目立つものの、日常生活に支障はありません。MCIの40%が4年後にアルツハイマー病などの認知症を発症するといわれています。

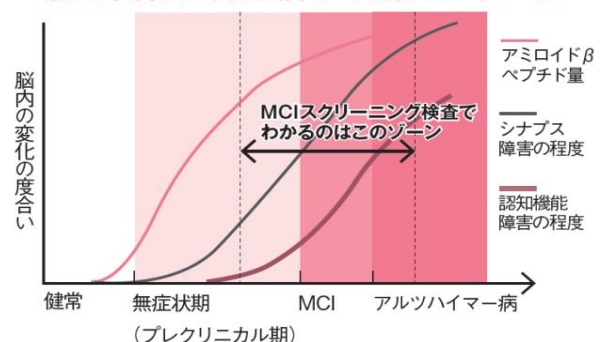
シークエスタータンパク質

ある物質の隔離・排出や毒性防御をする働きのあるタンパク質のことをいいます。

プレクリニカル期

アルツハイマー病や軽度認知障害(MCI)の発症には至っていないが、病理やバイオマーカーに基づいて病気の全段階にあると考えられる時期です。臨床症状はなく認知機能に異常はないですが、Aβ沈着が始まっている状態といえます。

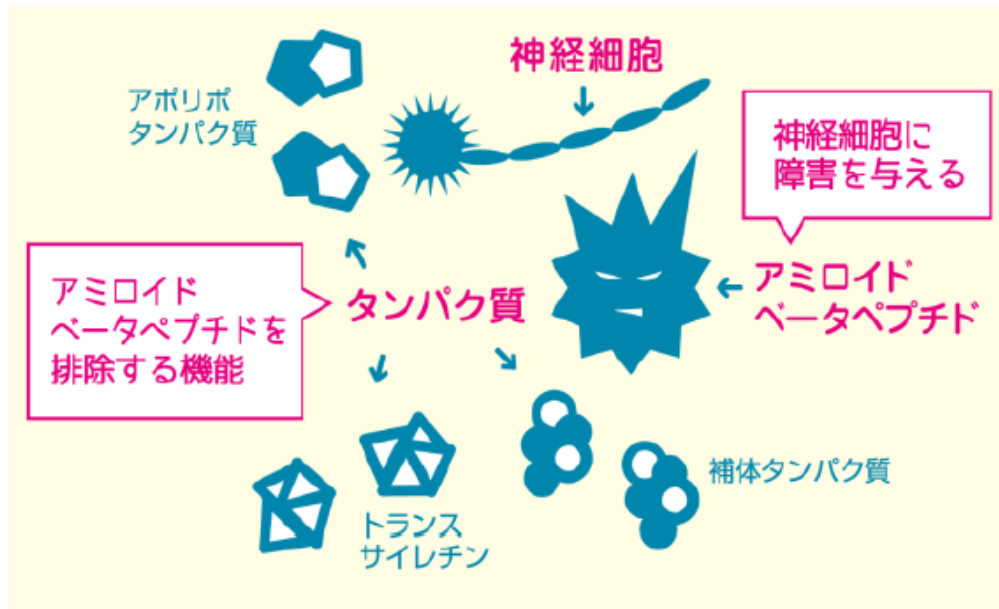
■ 脳の変化は発症前から始まっている



軽度認知障害 (MCI) やアルツハイマー病を早く見つけて予防するための血液マーカーを見だし、早期発見のための新しい検査法を開発しました

Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoringに掲載予定
認知症の世界トップ組織のThe Alzheimer's Associationが発行する学術誌です

認知機能健常者とMCIやアルツハイマー病を約80%の精度で判別する血液検査です



アルツハイマー病は、発症の約20年前から脳にAβペプチドが蓄積し、シナプスが損傷する病気です。Aβペプチドを脳内から排除したり、結合して毒性を弱めるタンパク質の血液中の量が、MCIやアルツハイマー病を早期に見つける上で有用であることがわかりました。



本研究は厚生労働省科学研究補助金などによる支援で実施されました

内田 和彦 筑波大学医学医療系 准教授
朝田 隆 東京医科歯科大学医学部 特任教授