

認知症研究のための液性バイオマーカーの標準化

令和 3～5 年 AMED 認知症研究開発事業

疾患修飾薬の実用化を見据えた認知症性疾患の標準的診断方法の標準化と普及を目指す研究

研究代表者：岩田 淳

作成者 池内 健

目次

背景と目的	3
成果	3
文献	4

背景と目的

認知症を対象とした臨床研究において、脳脊髄液や血液バイオマーカーが活用されている。脳脊髄液および血液中の微量分子や物質を測定する方法として、酵素免疫測定法（ELISA：Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay）、質量分析装置、蛍光ビーズ発光法、電気化学発光法などの測定技術が応用されている。同一測定システムを用いても、施設間差や測定キットのロットの違いにより測定値が変動する等の課題があり、異なる臨床研究におけるバイオマーカーの横断的な比較が困難な状況にある。このような背景のもと、国内外で認知症液性バイオマーカーに関する適正使用指針や取扱い指針が発表されている¹⁻⁴⁾。本研究では、認知症臨床研究においてバイオマーカー解析を行うための参考資料となるべく、認知症臨床研究において行われる生体試料収集やバイオマーカー測定のプロトコルの標準化を本研究で実施した。

成果

1. 多施設共同研究において

生体試料を収集する標準化したロジスティクスを構築した。現場の医師の負担をできる限り減らし、CRC や検査会社を活用することで、プレアナリティカルな要素を最小化することを目指した

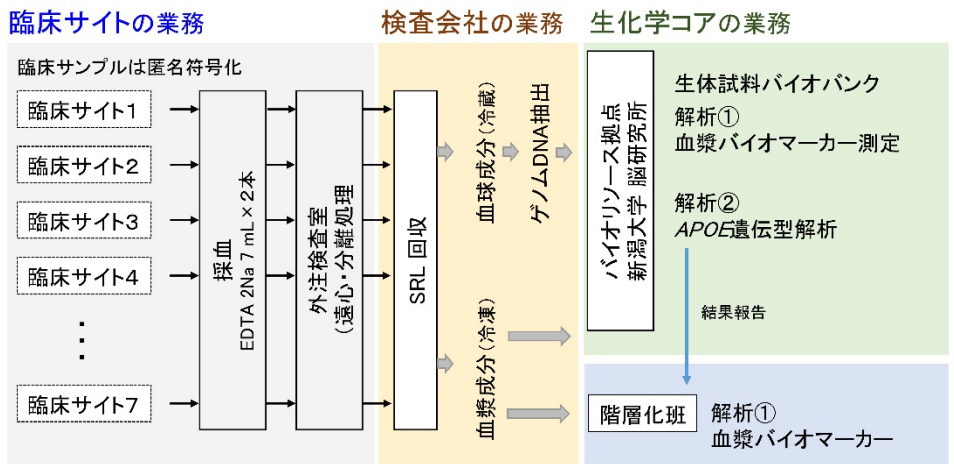
(図1)。AMED が支援す

る複数の認知症コホート研究で採用され、標準化された方法で収集された生体試料を用いたバイオマーカー解析が行われた⁵⁾。

3. 貴重な生体試料を有効に活用するため保管・管理を長期間にわたり維持・運用できる体制を構築した。脳脊髄液および血漿は、ポリプロピレンチューブに 0.5 mL ずつ分注し、-80°Cの超低温槽に保管した。凍結・融解の回数は最小限に留め、その回数を記録した。

4. バイオマーカー測定法の標準化のため、測定施設内での手順書の作成が必要である。測定値の決定

図1) 生体試料のロジスティクス構築例



方法 (duplicate の平均等), 再測定 of 基準 (CV 値 20%以下等 1), 検量線の作成方法を事前に決定し、実際の測定時に適用した。

5. アルツハイマー協会が実施する QC プログラムに参加し⁶⁾、バイオマーカー測定方法の国際標準化を行った。LumiPulse[®]や Elecsys[®]等の全自動型分析装置によるバイオマーカー測定値はラボ間、アッセイ間、ロット間のバラツキが最小であった。
6. 脳脊髄液バイオマーカーの測定方法の標準化を行い、アミロイド PET 陽性/陰性を最適に判別するカットオフ値を設定した。カットオフ値に基づき AT(N)分類法を確立した⁷⁾。

文献

1. 認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカー、APOE 検査の適正使用指針。
https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/important_info/pdf/20231003_01_01.pdf
2. Shaw LM, Arias J, Blennow K, et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 14:1505-1521, 2018
3. Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 18:2669-2686, 2022
4. Zeng X, Chen Y, Sehrawat A, et al. Alzheimer blood biomarkers: practical guidelines for study design, sample collection, processing, biobanking, measurement and result reporting. *Mol Neurodegener* 19:40, 2024
5. The Alzheimer's Association QC program for CSF and blood biomarkers.
<https://www.gu.se/en/neuroscience-physiology/the-alzheimers-association-qc-program-for-csf-and-blood-biomarkers>
6. Niimi Y, Janelidze S, Sato K, et al. Combining plasma A β and p-tau217 improves detection of brain amyloid in non-demented elderly. *Alzheimers Res Ther* 16:115, 2024
7. Kasuga K, Kikuchi M, Tsukie T, et al. Different AT(N) profiles and clinical progression classified by two different N markers using total tau and neurofilament light chain in cerebrospinal fluid. *BMJ Neurol Open* 4:e000321, 2022