

認知症を予測する！

レビー小体病を鑑別可能な新しい血液診断技術

Predicting Dementia: A Novel Blood Diagnostic Technique for Distinguishing Lewy Body Disease



東北大学 大学院薬学研究科

特任准教授 川畑 伊知郎

Ichiro Kawahata, Tohoku University

2023年 7月11日

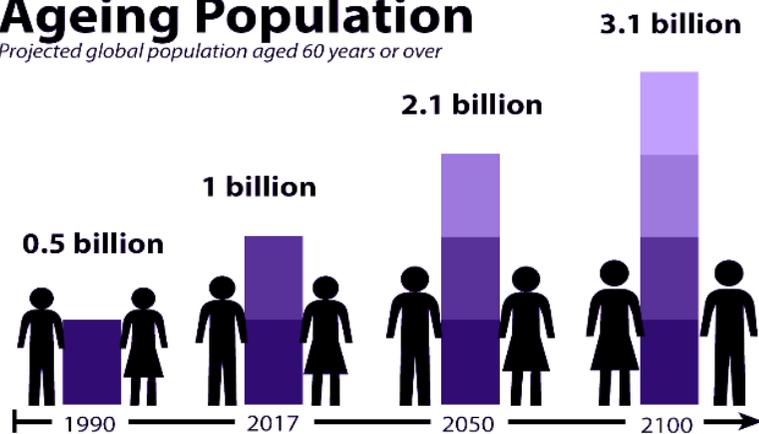
新技術開発の背景

- 超高齢化社会の到来により、加齢性神経疾患の克服と健康寿命の延伸が喫緊の課題である
- 認知症やパーキンソン病に代表される加齢疾患は治療可能な根本治療薬が開発されていない
- 臨床症状が発症後はすでに脳内に原因タンパク質の蓄積と変性が起こっており予後が悪い

➡ 発症前に神経変性リスクを予測し、予防することが重要

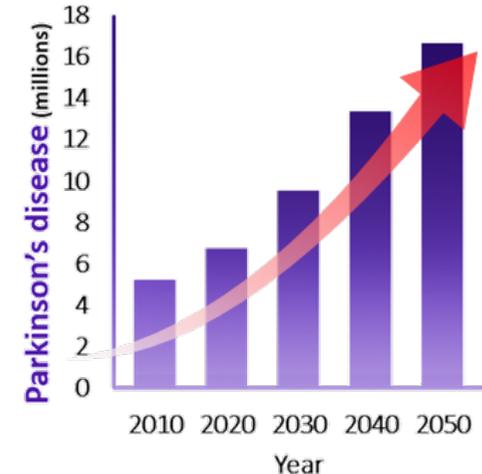
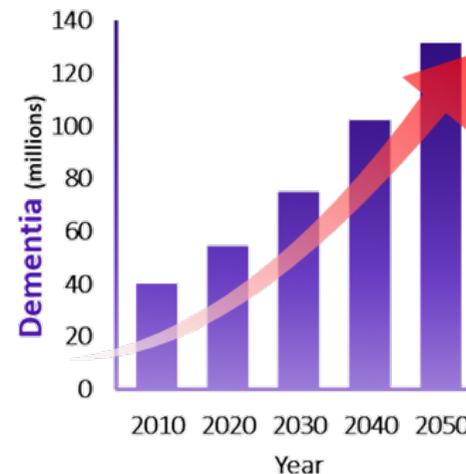
Ageing Population

Projected global population aged 60 years or over



Source: United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division, *World Population Prospects: The 2017 Revision*
Produced by: United Nations Department of Public Information

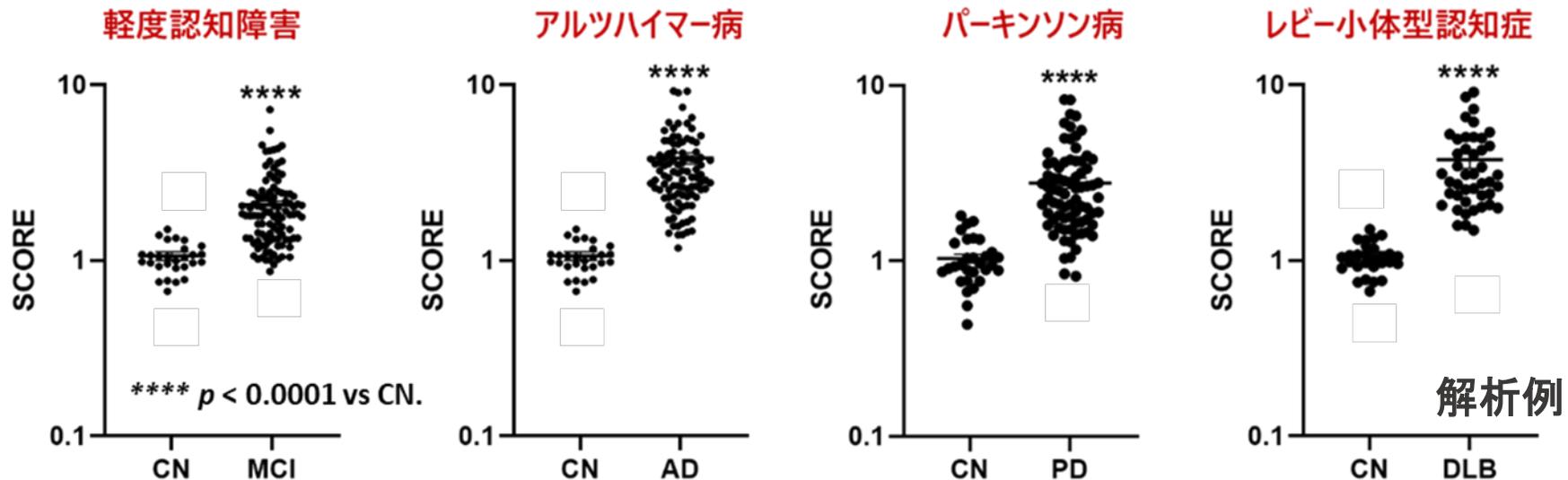
SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS



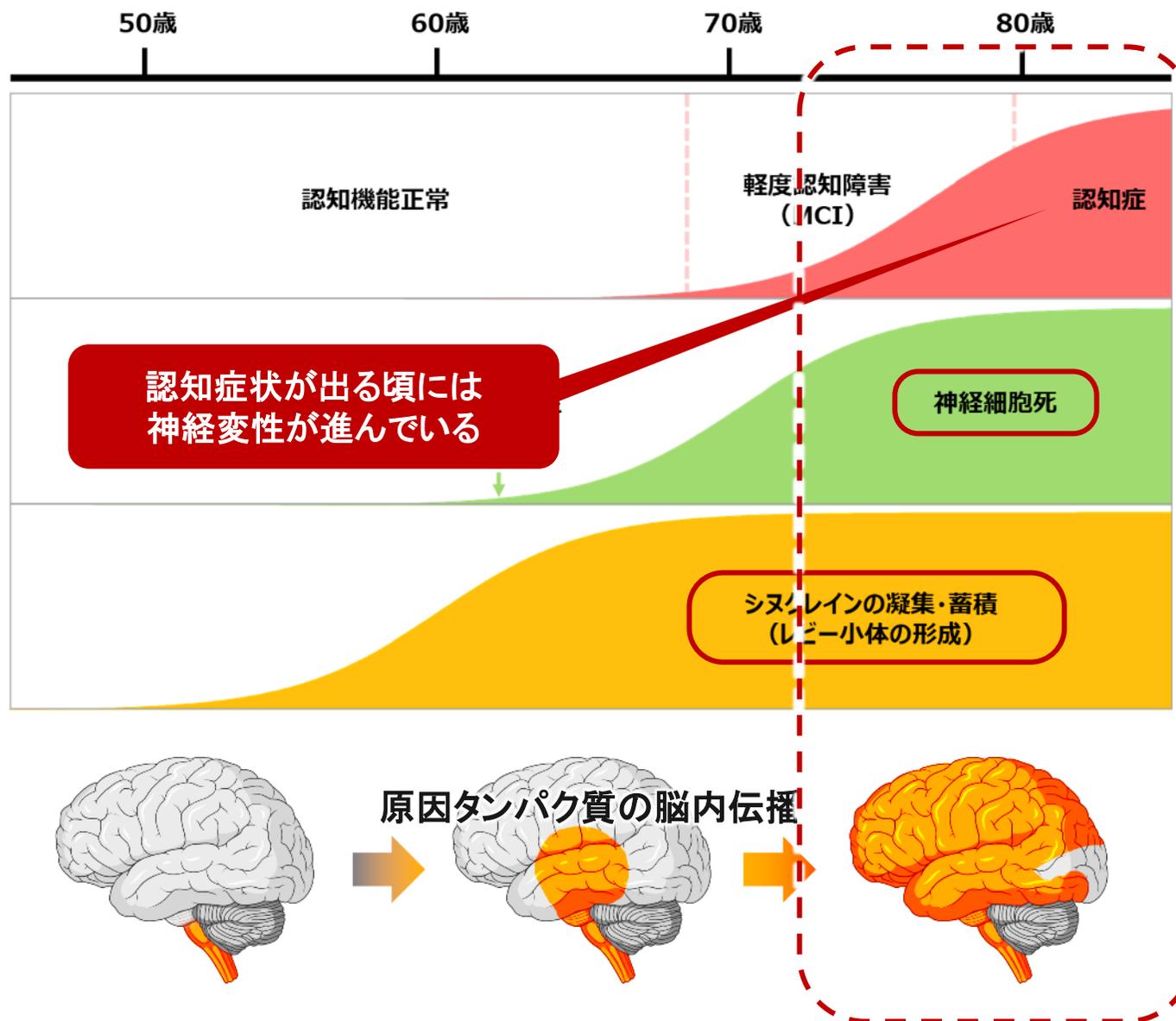
新技術の概要

- 脂肪酸結合タンパク質(FABP)に着目した新しい疾患予測技術
- FABP3, FABP5, α シヌクレイン等の複数バイオマーカーを数値化
- 軽度認知機能障害、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病を検出可能
- これらの神経変性疾患を鑑別可能、現在対象疾患を拡大中

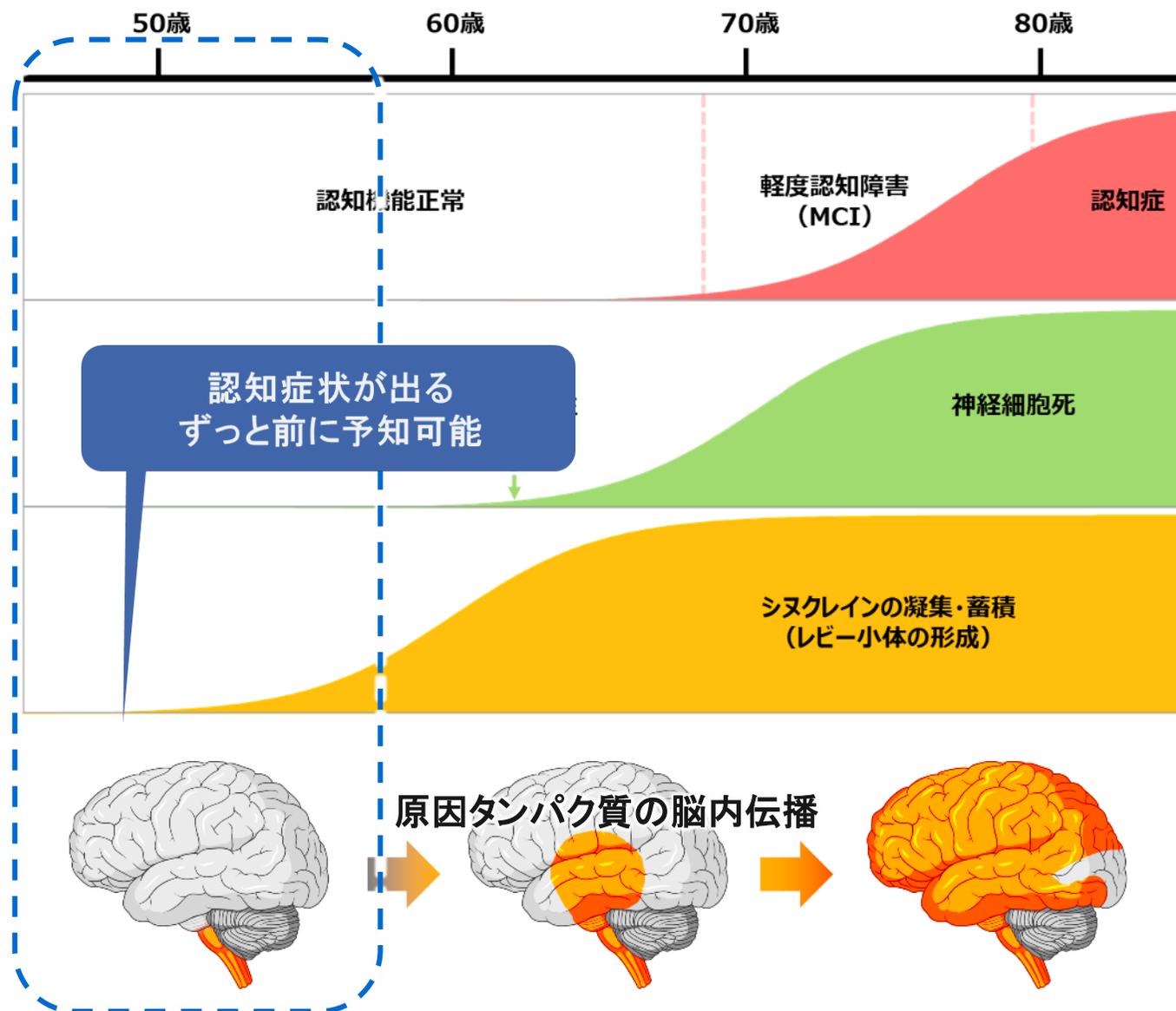
➡ 何の疾患にかかるリスクがあるのかを予測することが可能



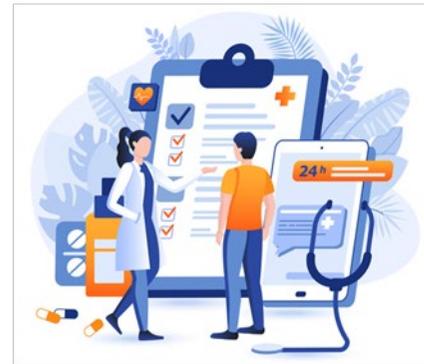
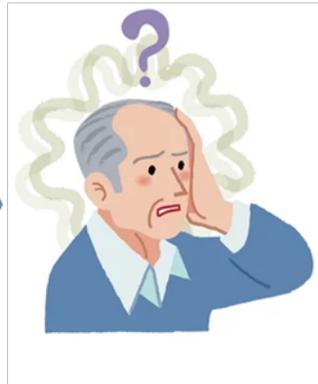
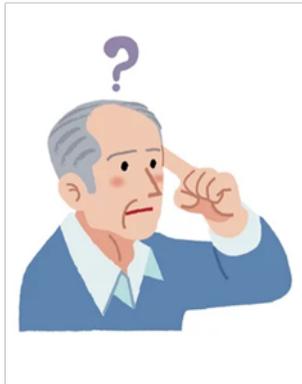
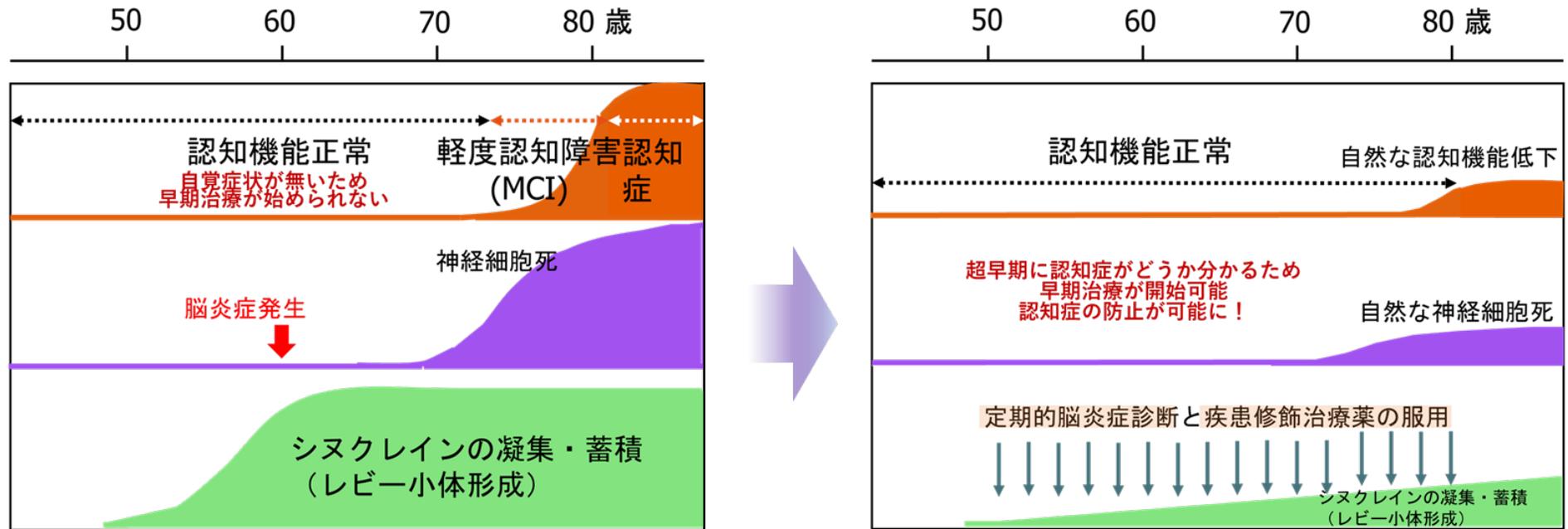
開発技術の需要 – 発症前に「見える化」して早期治療を可能にする



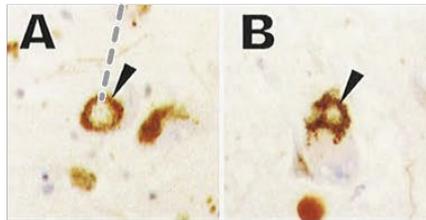
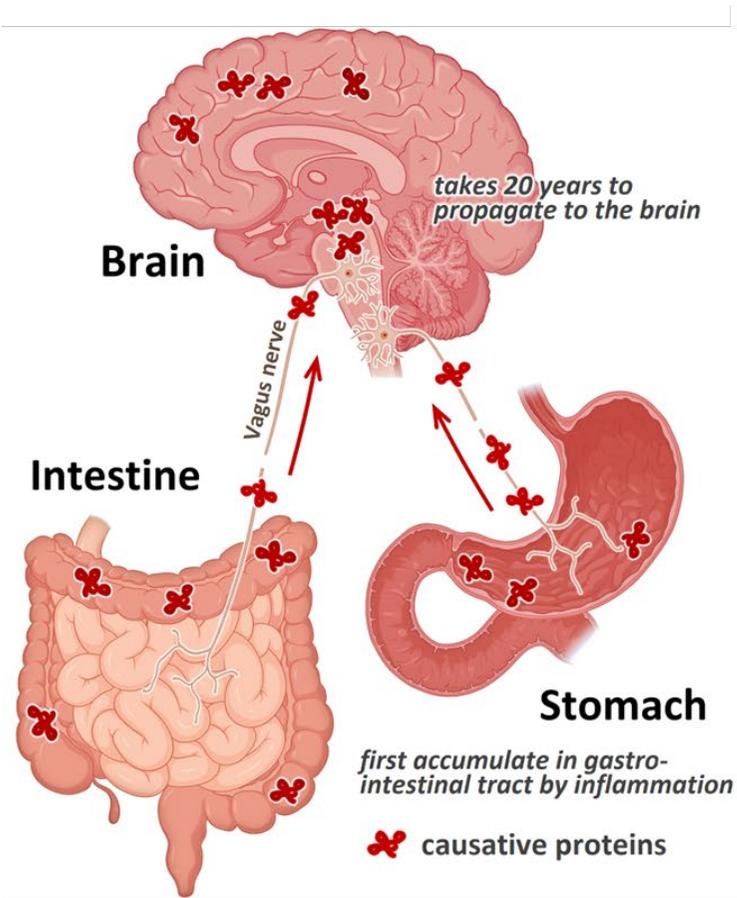
開発技術の需要 – 発症前に「見える化」して早期治療を可能にする



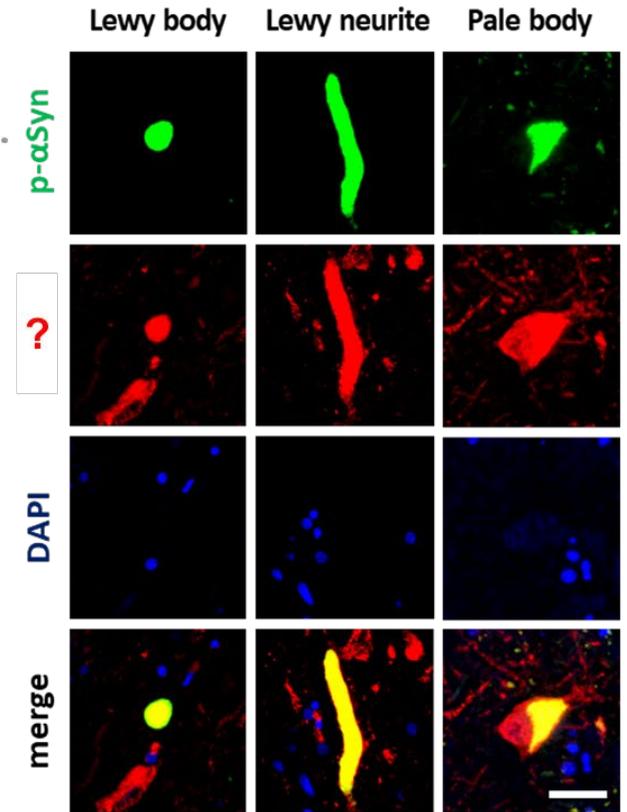
開発技術の需要 – 発症前に「見える化」して早期治療を可能にする



神経変性の原因タンパク質の伝播メカニズム

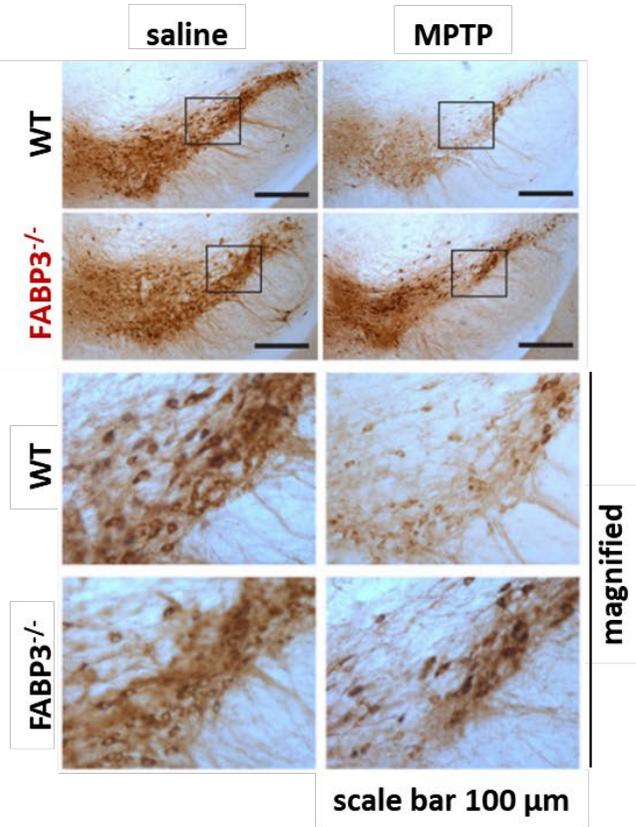


Lewy body is pathological hallmark of Lewy body diseases
(川畑、長谷川、永津 他、2009)

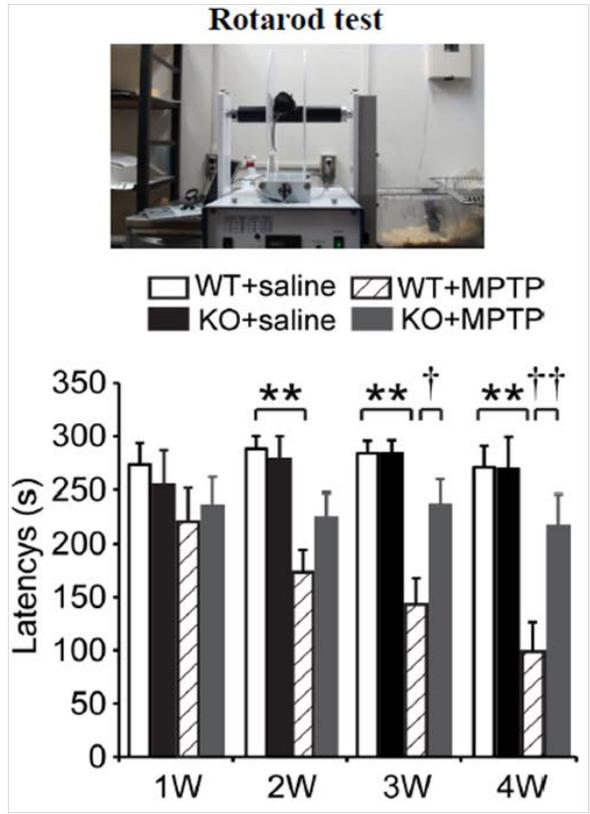


(武田、福永 他、2021)

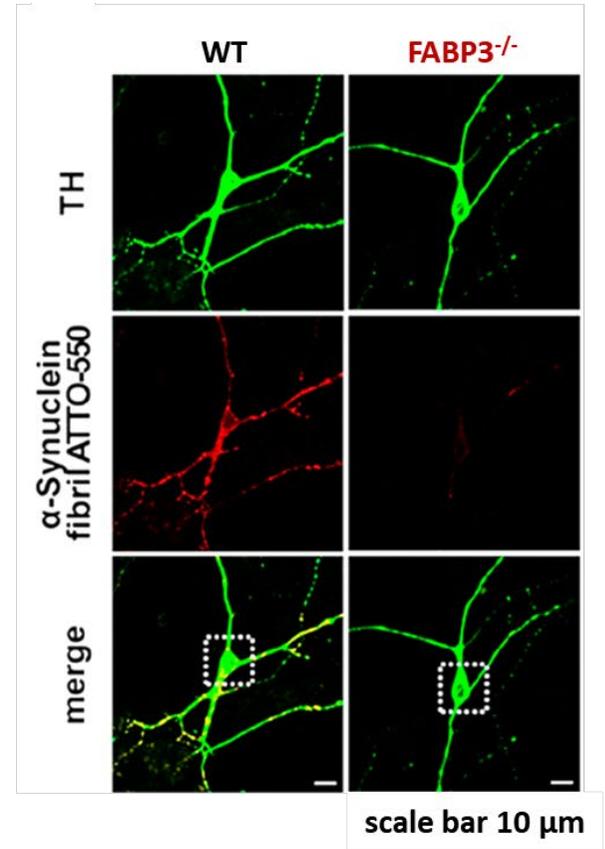
なぜ脂肪酸結合タンパク質なのか



FABP3欠損マウスでは
ドパミン神経脱落が起きない

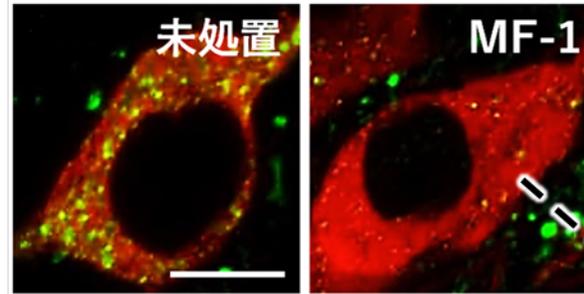


FABP3欠損マウスでは
運動機能が障害されない

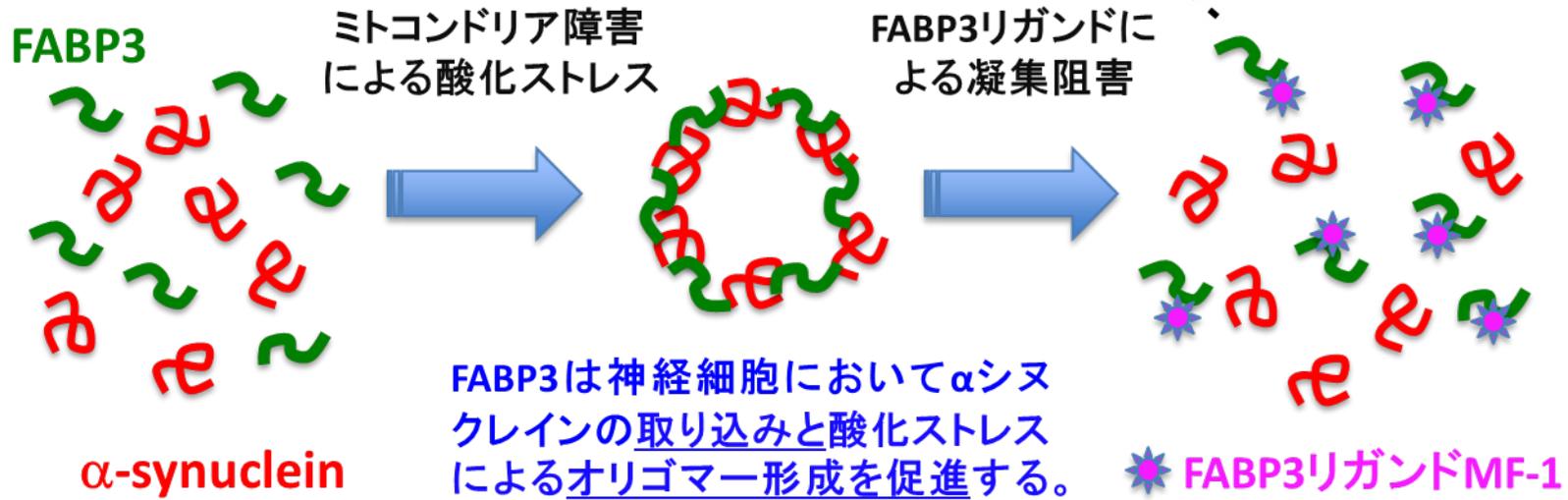


FABP3欠損マウスDA神経では
αシヌクレインが取り込まれない

脂肪酸結合タンパク質は新たな創薬標的である



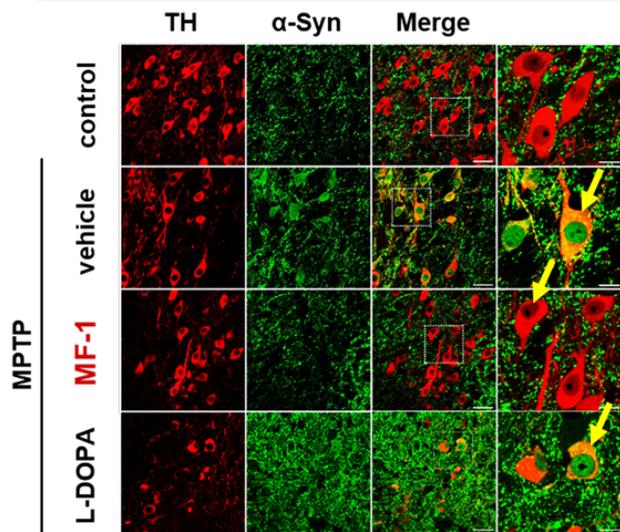
MF-1はPDマウスDA神経へのαシヌクレインの取り込みと凝集体形成を抑制する



αシヌクレイノパチーの発症

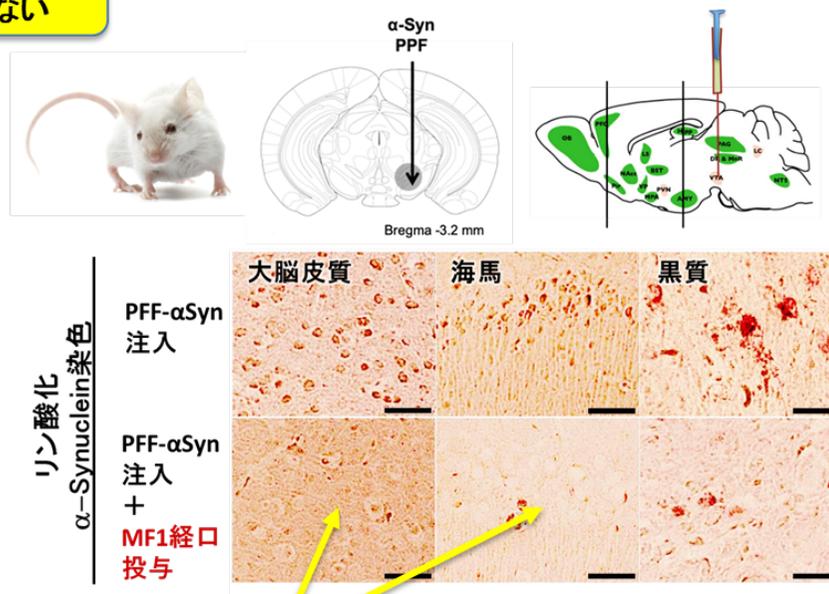
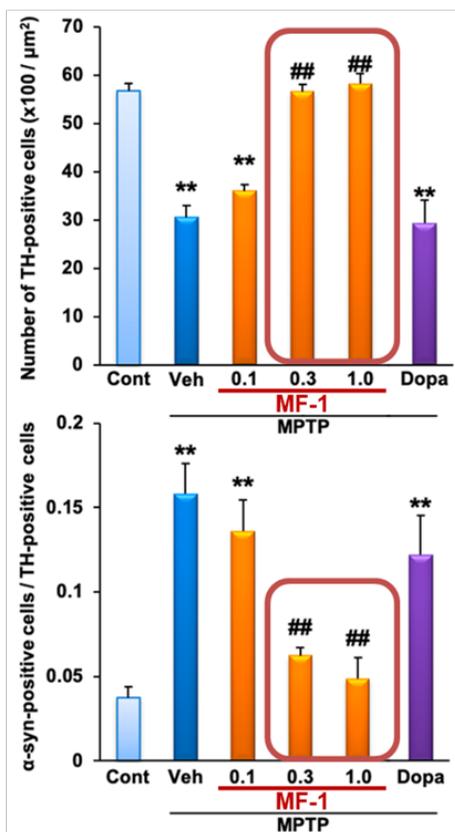
脂肪酸結合タンパク質は新たな創薬標的である

MF-1はドパミン神経の α -Syn蓄積を抑制した
対照薬L-DOPAは蓄積を抑制しない



MF-1は、① ドパミン神経細胞死を抑制可能、② α シヌクレインの細胞内蓄積を抑制可能、③ α シヌクレインの伝播を抑制可能である。

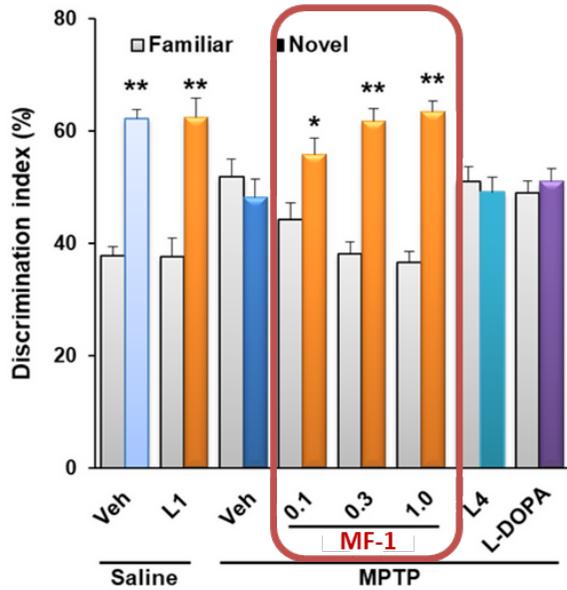
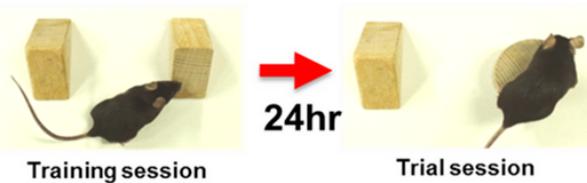
MF-1はドパミン神経細胞死を抑制した
対照薬L-DOPAは細胞死を抑制しない



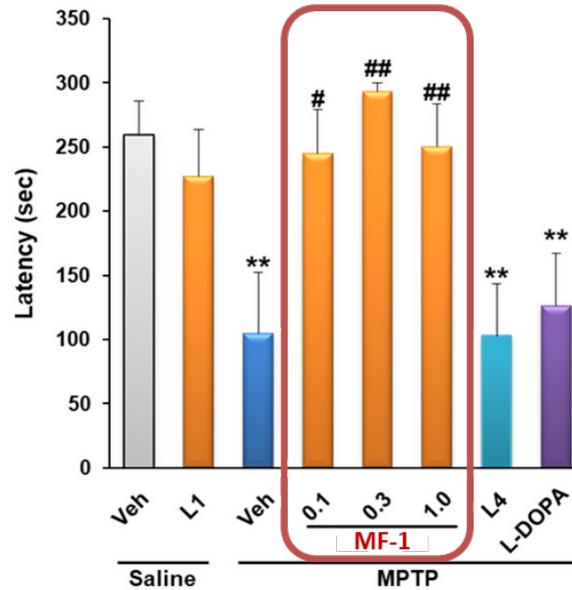
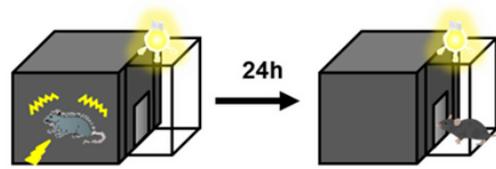
黒質への線維型 α シヌクレイン注入後2カ月後に伝播を測定した。MF-1経口投与は皮質、海馬への α シヌクレインの伝播を完全に抑制した。

脂肪酸結合タンパク質は新たな創薬標的である

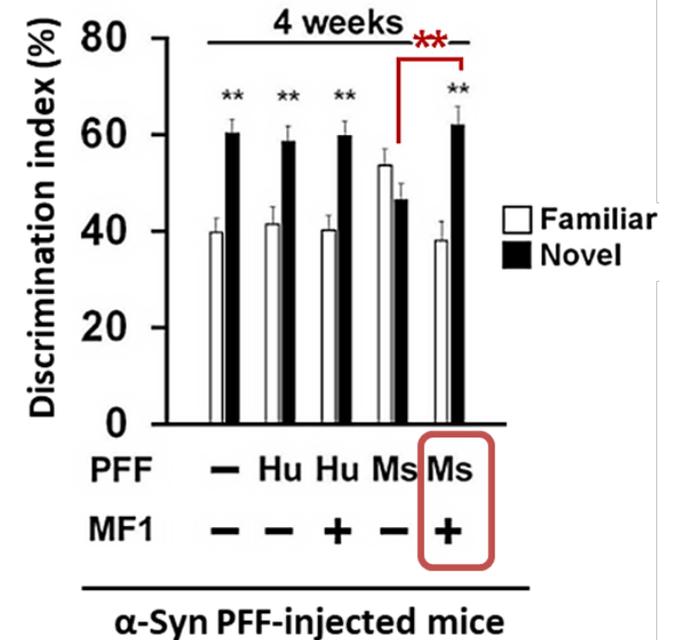
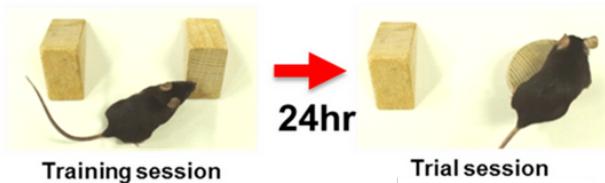
Novel Object Recognition Task



Passive Avoidance Task



Novel Object Recognition Task



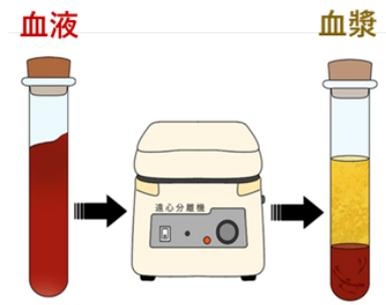
MF-1の2ヶ月経口投与は、MPTP(左)またはαシヌクレイン投与(右)パーキンソン病認知症モデルにおいて低下した記憶学習能力が回復した。一方対象薬L-DOPAでは回復しない。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs Saline Vehicle, # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ vs MPTP Vehicle.

基本的な手法

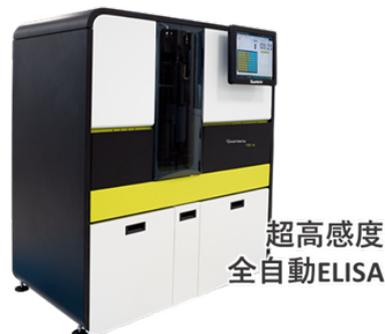


採血



血液

血漿



超高感度
全自動ELISA

検査結果で 予測可能な内容

疾患予測結果

- ・脳炎症リスク
- ・末梢炎症リスク
- ・認知症リスク
- ・運動疾患リスク
- ・認知症タイプ



福永 浩司
1956年12月5日
○×△…

- ・MF-1/FK-101治療候補性

検査結果(例)

αシヌクレイノパチーのリスクがあり、疾患のタイプ別鑑別結果からパーキンソン病が疑われる

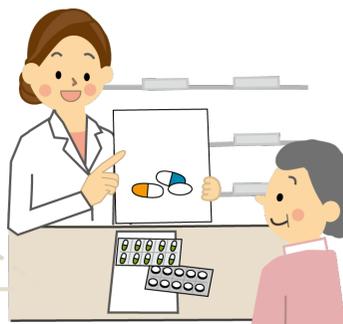
採血

遠心

測定



自己採血



アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症を予知し、どの疾患なのかを鑑別して提示する → 治療対象をスクリーニングし早期治療介入の実現に貢献

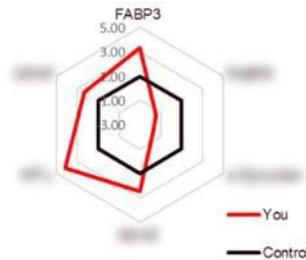
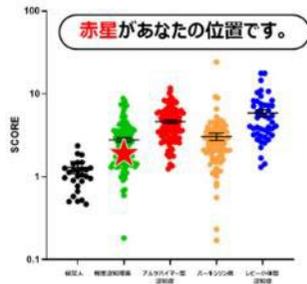
具体的な提示内容

認知症・パーキンソン病リスク検査 結果表

あなたの認知症・パーキンソン病
リスク判定は…

B

リスクSCORE【6.55】



◆なぜ認知症リスクがわかるの？
検査項目となっている血液内の6つ物質は、いずれも認知症やパーキンソン病になると上昇および低下することが分かっているバイオマーカーです。これらの数値を元に、独自の計算方法によりリスクSCOREとして算出しています。

コメント

- あなたは、〇〇の値が高く、△△の値が低い、という典型的な軽度認知症リスクの兆候が認められます。

あなたの情報

名前	〇〇 〇〇 様
生年月日	19〇〇年〇月〇日 (〇〇歳)
性別	男
最新の検査日	20〇〇年〇月〇日

結果の推移

検査日	2023/01/01	2022/01/01	2021/01/01	-
リスクSCORE	次回予約	6.55	4.00	
判定		B	A	
FABP3(ng/mL)		7.98	6.20	
		15.82	14.28	
		1674.14	1021.13	
		13.04	11.19	
		46.74	47.93	
		36.67	27.09	

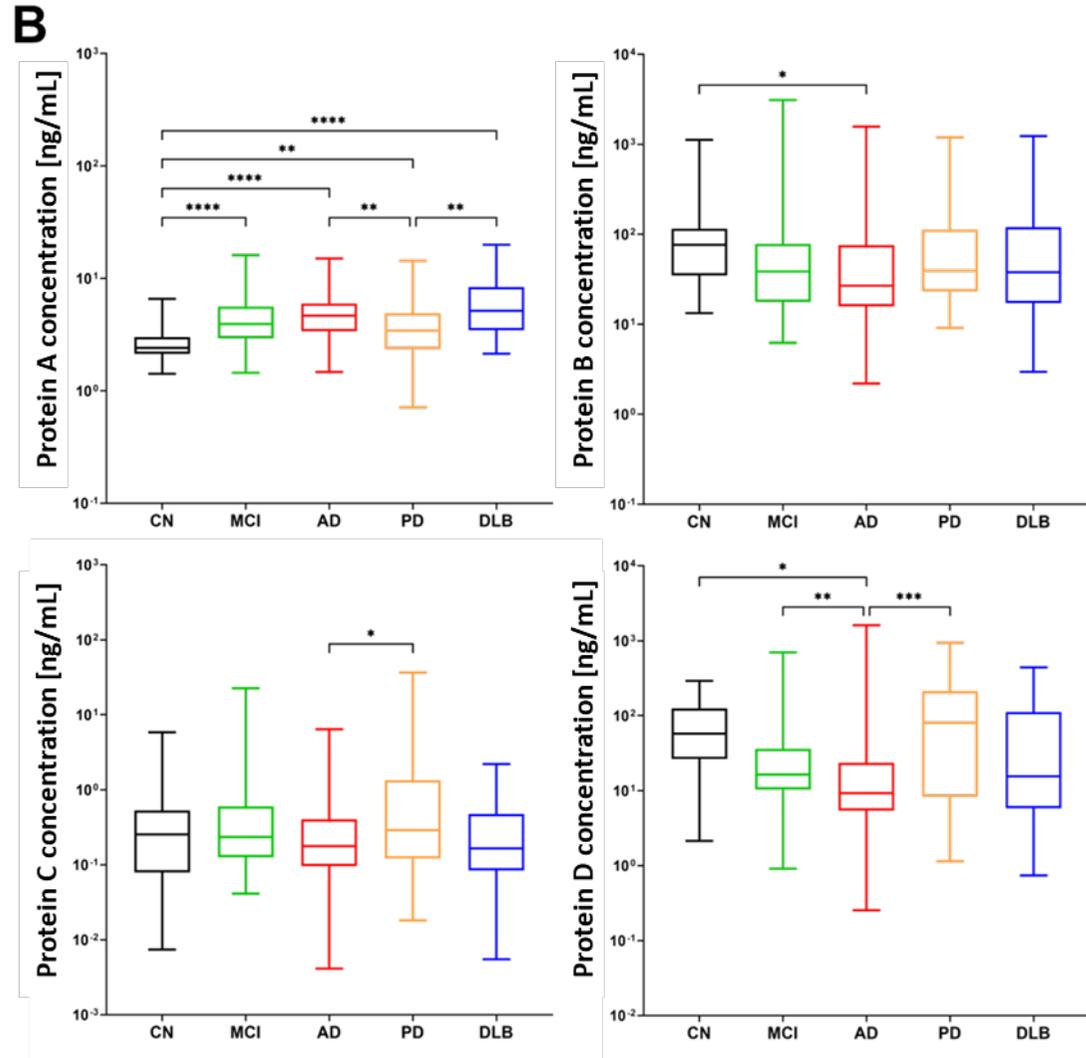
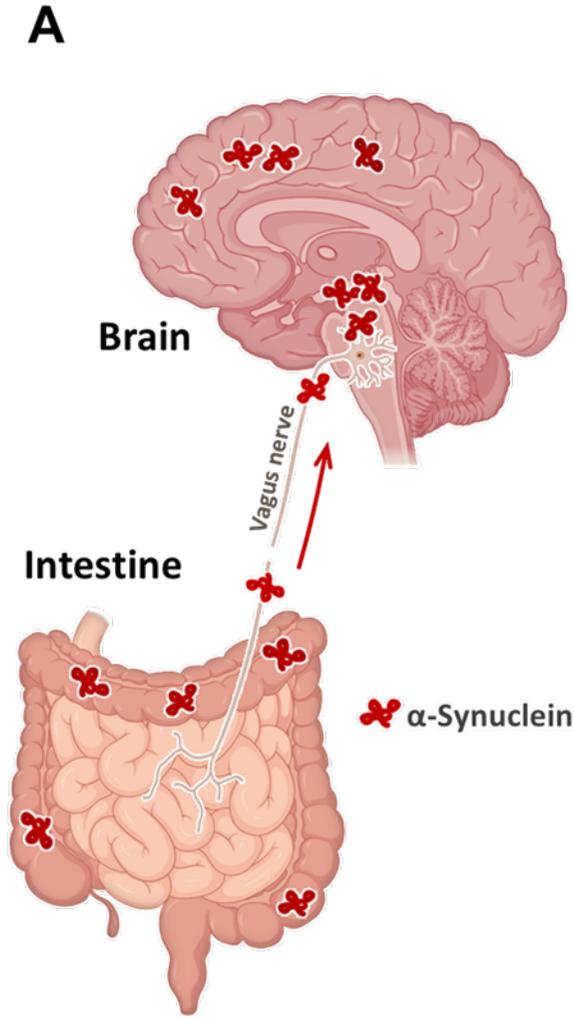
検査結果は、認知症やパーキンソン病疾患になるリスクについて示したものであり、確定診断ではありません。体調に不安がある場合は、医療機関の受診を検討しましょう。お問い合わせは下記へ。



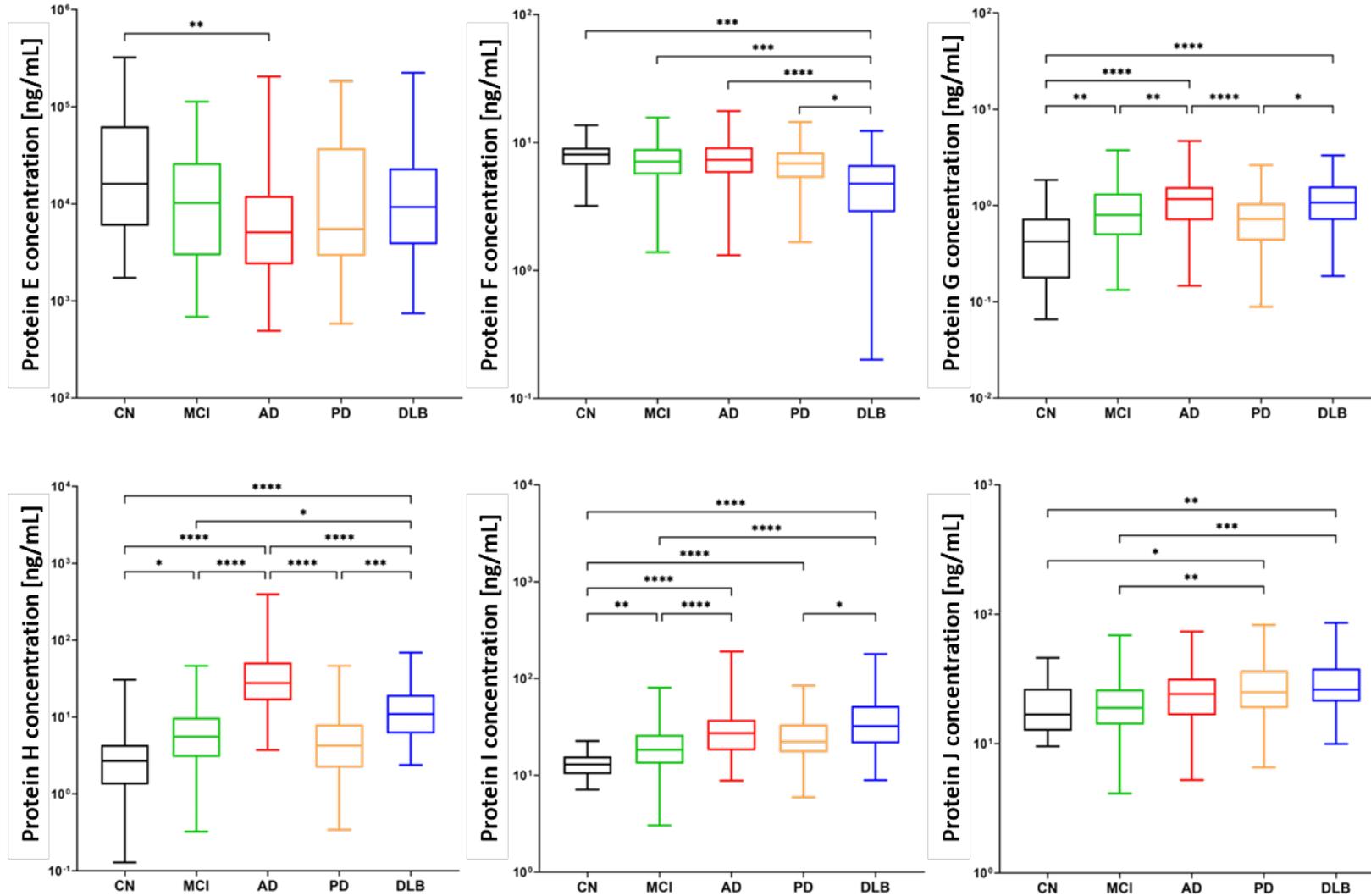
アプリ版もご利用できます！
QRコードをスマホで撮影してください。



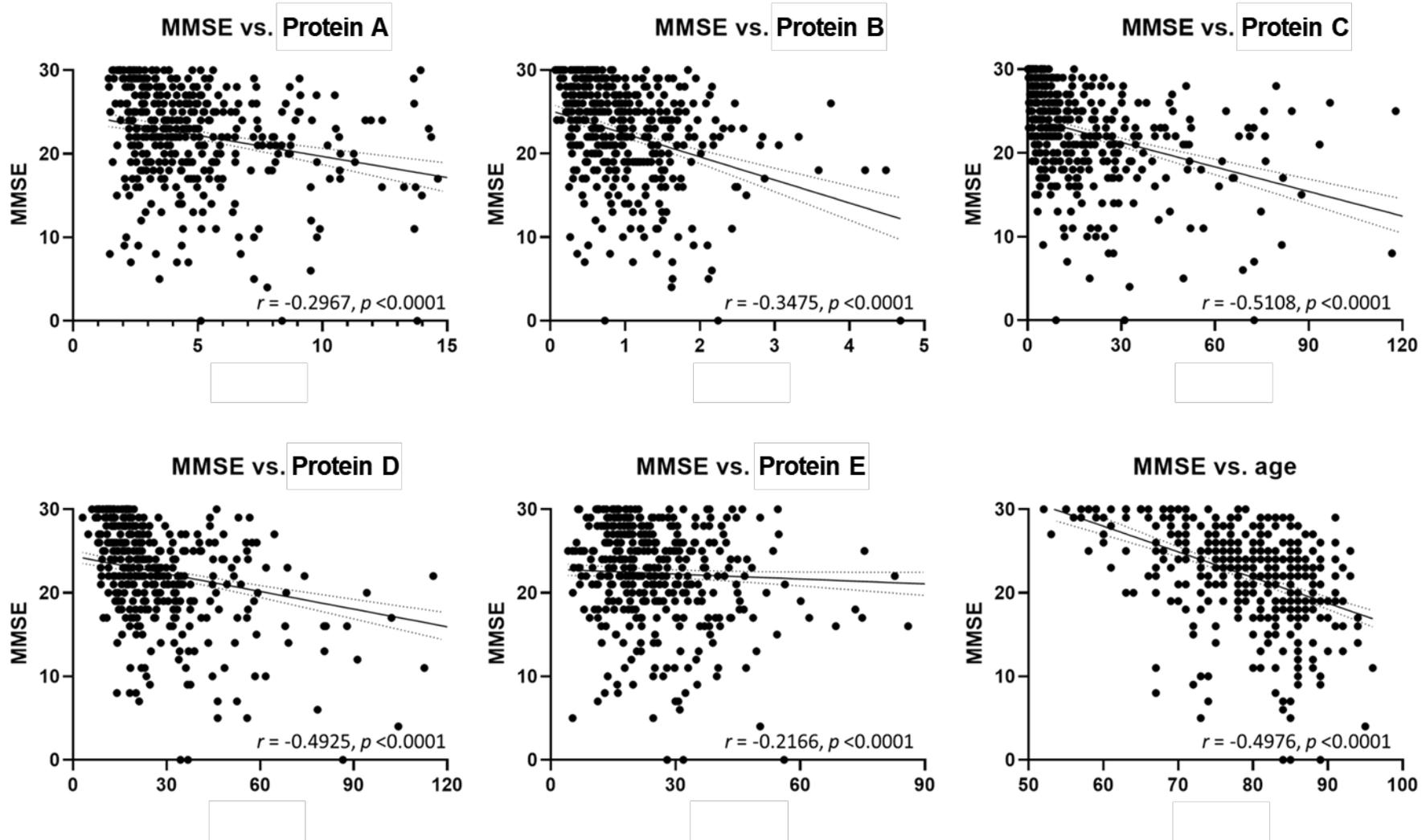
実際の解析結果



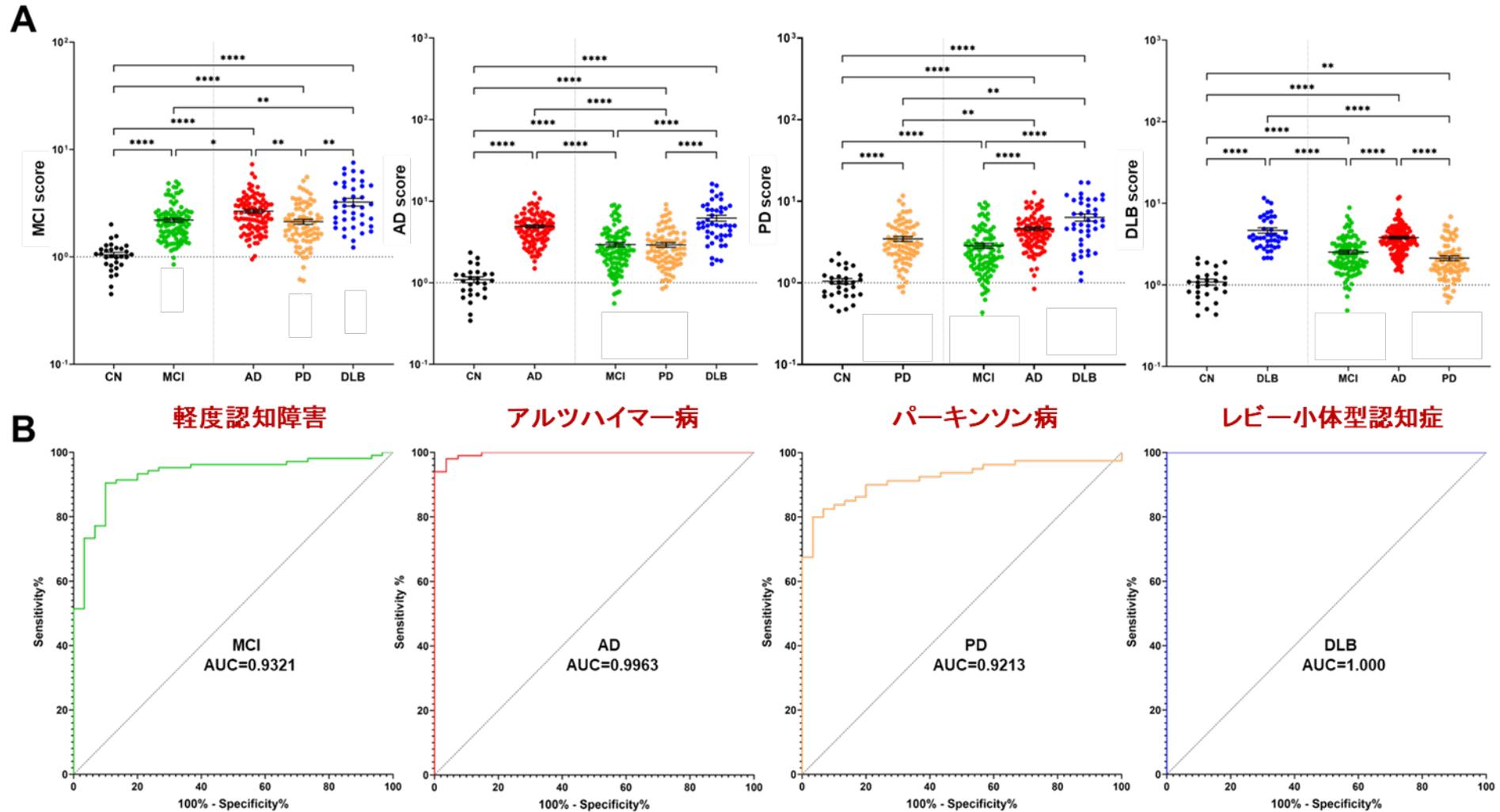
実際の解析結果



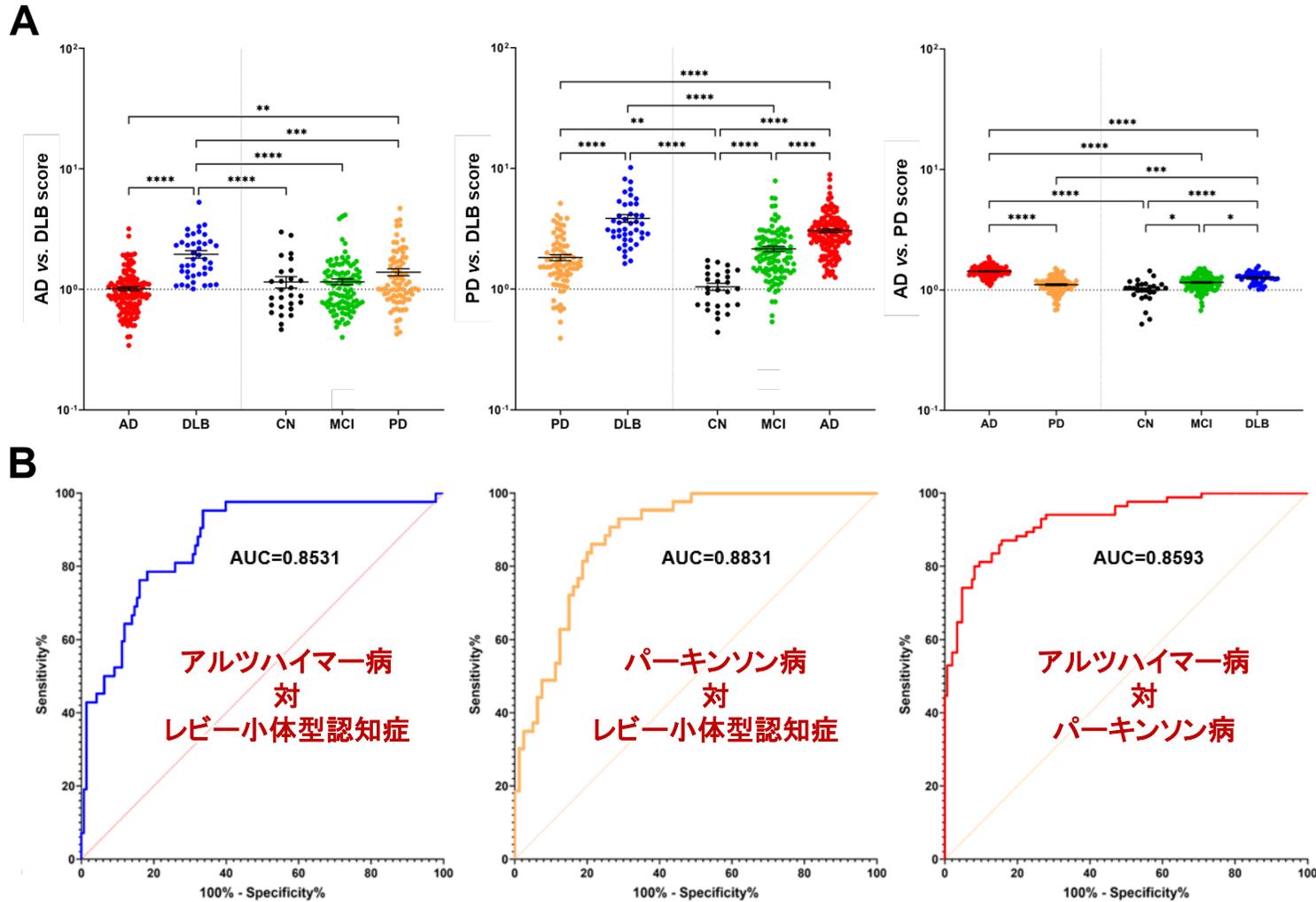
臨床症状との相関性



スコアリングによる疾患リスクの提示



スコアリングによる疾患リスクの提示



新技術の性能と仕様

- 最適なバイオマーカーの組み合わせとスコア化によりアルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症を健常者から識別
- アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症を鑑別
- 神経変性疾患リスク提示の精度はいずれもAUC > 0.9, $p < 0.0001$ 、疾患の鑑別精度はいずれもAUC > 0.85, $p < 0.0001$
- 神経変性疾患の発症リスクを提示し、疾患タイプを鑑別することで、疾患別に治療対象患者をスクリーニング可能



(例)
AD X
PD X
DLB ◎

疾患の鑑別



新技術の特徴と従来技術との比較（他技術との比較）

MRI(磁気共鳴画像)検査

- **高コスト:** MRI検査は高価な機器と設備が必要
- **アクセスの制約:** MRI検査は専用の施設で行われるため地理的な制約や施設の限定性によってアクセスが制約
- **検査の負担:**長時間の静止や騒音による不快感
- **早期診断への限定性:**認知症の初期段階ではMRI画像に明確な異常所見が現れないことがあり他検査・臨床評価との総合的な判断が必要
- **従来技術の問題点であった、コスト、アクセスの制約、検査の負担、早期診断への限定性を改良することに成功した。**
- **MRI画像は高度な解釈技術を必要とし、結果の解釈には専門的な知識と経験が必須であるが、本技術では数値で評価できるため、簡便に疾患リスクを予測することが可能となった。**
- **本技術の適用により、微量採血のみで検査できるため、検査コストが1/10～1/20程度まで削減されることが期待される。**

新技術の特徴と従来技術との比較（同様技術との比較）

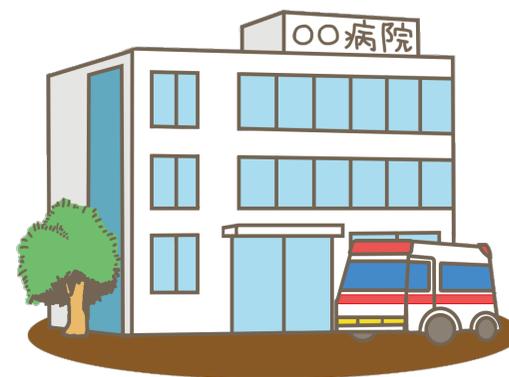
従来技術	バイオマーカー	検出力				鑑別力
		早期認知症	アルツハイマー型 認知症	レビー小体型 認知症	初期脳炎症	各神経疾患*1 の鑑別力
A社	ApoA1 C3 TTR	○	○	-	-	-
B社	Fibrinogen α Fibrinogen β C1 inhibitor	○	○	-	-	-
C社	Amyloid-β	○	○	-	-	-
D社	Amyloid-β 42/40 ratio ApoE4	○	○	-	-	-
本技術	FABP*2 +AI Scoring	◎	○	◎	◎	◎

*1 軽度認知障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、*2 脂肪酸結合タンパク質

想定される用途

病院やクリニックでの使用

- 神経変性疾患が疑われる患者の診断補助に応用（対象：医師）



企業や保険会社での使用

- 健康診断や保険適応のための疾患リスク予測に応用（対象：企業）



個人での使用

- 認知運動機能が気になる方や脳健康に興味のある個人（対象：個人）

製薬企業における臨床試験での使用

- 治療薬開発における定量的薬効評価の指標に応用（対象：創薬）



実用化に向けた課題

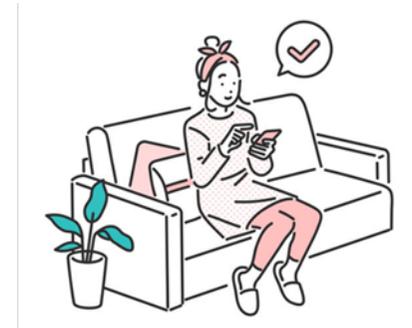
- うつや新型感染症等を含む対象疾患を拡大、検証中である。
- 個人を対象とした自己採血用キットについて開発が進行中である。
- 本技術を実際に使用いただく病院や保険会社、製薬企業とのネットワーク構築が必要である。



自宅採血



病院採血



企業への期待

学術面

- 病理所見との相互連携を加速するため、画像診断技術を持つ企業との共同研究を希望させていただきたい

実用面

- 本技術を使用されてみたい病院、食品会社、保険会社で実際に試用していただきたい(例: 健常者 対 試食群、診断補助)
- 臨床開発における定量的な薬効評価を必要な製薬企業において、本技術の導入が有効と考えられる(例: 健常者 対 投与群)



本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 認知症診断用のバイオマーカー
- 出願番号 : PCT/JP2022/003350
- 公開番号 : WO/2022/163818
- 出願人 : 東北大学
- 発明者 : 福永 浩司、川畑 伊知郎

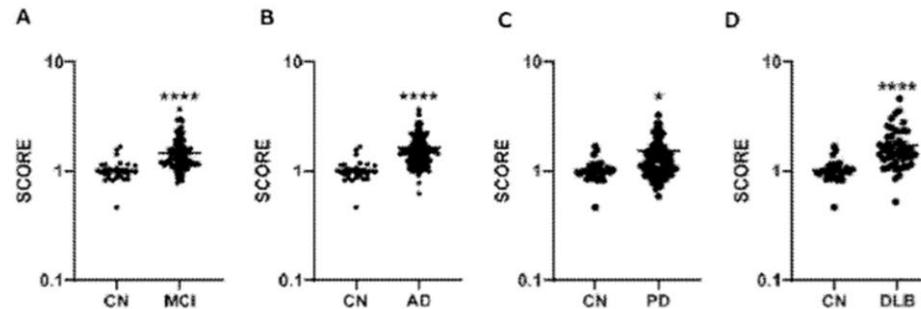


発明の名称

[EN] BIOMARKER FOR DIAGNOSIS OF DEMENTIA

[FR] BIOMARQUEUR POUR LE DIAGNOSTIC DE LA DÉMENCE

[JA] 認知症診断用のバイオマーカー



要約

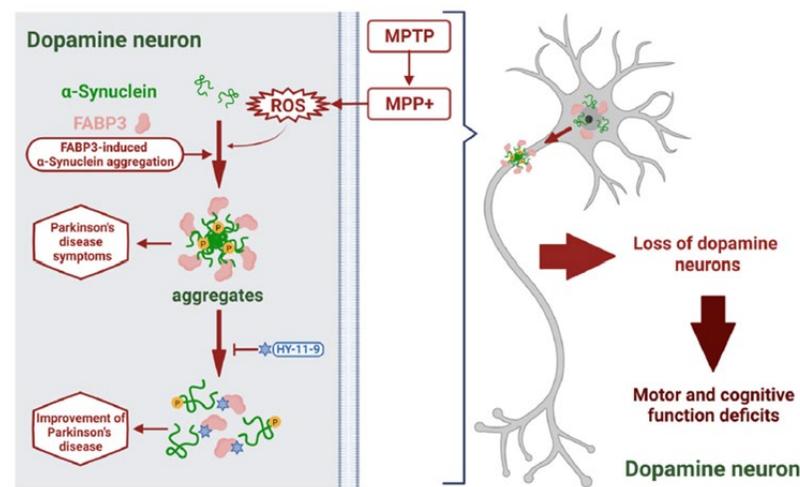
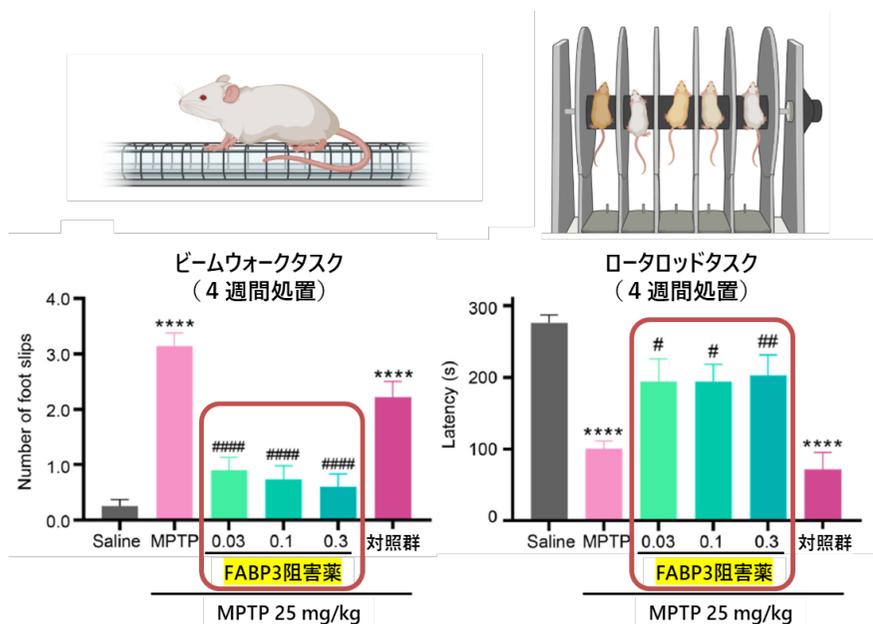
[EN] A method for detecting a neurodegenerative disease in a subject, the method comprising measuring the level of two types of biomarkers including FABP3 and FABP5 in a biological sample from the subject.

[FR] L'invention concerne un procédé de détection d'une maladie neurodégénérative chez un sujet, ce procédé comprenant la mesure du niveau de deux types de biomarqueurs comprenant FABP3 et FABP5 dans un échantillon biologique provenant du sujet.

[JA] 被検者における神経変性疾患の検出方法であって、被検者の生物試料中のFABP3及びFABP5からなる2種のバイオマーカーのレベルを測定することを含む方法。

産学連携の経歴

- 2010年 – A社 と共同研究実施
- 2010年 – B社 と共同研究実施
- 2019年 – 2020年 JST-SCORE事業に採択
- 2021年 – 2022年 A社 との共同研究講座を設置
- 2021年 – 大学発ベンチャー BRIファーマ株式会社設立
- 2023年 – 大学発ベンチャー Bリアイン株式会社設立



Wang, Fukunaga, Kawahata et al. J Pharm Sci 2023より改変

お問い合わせ先

東北大学

産学連携機構 ワンストップ窓口

問い合わせフォーム

<https://www.rpip.tohoku.ac.jp/jp/aboutus/form>

TEL 0 2 2 - 7 9 5 - 5 2 7 5

FAX 0 2 2 - 7 9 5 - 5 2 8 6