

## PRESS RELEASE

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、  
名古屋教育医療記者会、名古屋市政記者クラブと同時発表

令和元年11月5日  
名古屋市立大学事務局企画広報課広報係  
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1  
TEL:052-853-8328 FAX:052-853-0551  
MAIL: ncu\_public@sec.nagoya-cu.ac.jp  
HP URL : <http://www.nagoya-cu.ac.jp/>

### アルツハイマー病の早期血液診断マーカーを発見

(—血液1滴で診断できる可能性がある—)

研究成果は、米国科学誌「Journal of Alzheimer's Disease  
(ジャーナル・オブ・アルツハイマー・ディゼイズ)」に2019年10月29日(米国東部時間)掲載

最近の研究によれば、アルツハイマー病(AD)は発症の20年以上前からアミロイドβ(Aβ)凝集体が沈着した老人斑の形成が始まり、発症時には既に老人斑が脳内に広く存在していることが明らかになった。米国国立老化研究所(NIA; National Institute on Aging)とアルツハイマー病協会は、2011年診断基準の改定を行い、脳病理変化はあっても症状のない段階を「発症前アルツハイマー病(Preclinical AD)」と提唱するに至った(Alzheimer's Dementia 7:263-269, 2011)。また、ワクチン療法などアミロイドを標的にした根本治療法は、発症後には効果が限定されることが明らかになり、老人斑が既に完成している発症後よりもアミロイド病理が進行する発症前に治療すべきであると考えられるようになった。こうした背景のもと、髄液検査や陽電子放出断層撮影(PET)画像を用いたアミロイドイメージング法などで、アルツハイマー病を発症前や軽度認知障害(MCI)の段階で診断して治療をしようという試みがなされており、技術的には可能な段階に入った。しかしながら、PETは機器も試薬も高価であり、放射線障害の可能性を完全には否定できない。また、脳髄液検査についても、侵襲による患者への負担が大きいため、臨床現場で行われることは稀である。こうした背景から、もっと簡便で侵襲が少なく安価な診断法の開発が期待されている。

この度、名古屋市立大学大学院医学研究科の道川誠教授(神経生化学)らの研究グループは、大分大学の松原悦朗教授(脳神経内科)、福祉村病院の橋詰良夫愛知医科大学名誉教授らのグループと共同で、ヒトの血清を用いた研究により、血清1マイクロリッター(血液1滴以下)を使用した生化学的解析(フロチリンというたんぱく質をウエスタンブロットという方法で検出することにより)によって、アルツハイマー病、あるいはその前段階である軽度認知症の診断が可能であることを発見した。

道川教授らの研究グループは、細胞膜のリポドラフト・神経由来エクソソームに局在するタンパク質であるフロチリンが、剖検時に採取した脳室液に存在し、その挙動がADで著しく低下することを、PET検査で診断したADと健常者の血清で確認した。また、PET検査でA $\beta$ 沈着が陽性の軽度認知症の方と陰性のMCIの方の血清でも検討したところ、PET陽性者では、陰性者に比べて有意に低下していた。血清フロチリンの値は、PETによるA $\beta$ 沈着の程度(SUVR値)と逆相関していた。また、血清フロチリンの値は、認知機能障害(MMSE値)と正の相関を示した。

以上の結果から、血清フロチリンレベルは、脳内A $\beta$ 沈着と逆相関し、MCI-due to ADならびにADの早期診断に使用できることが示された。

#### ポイント

- アルツハイマー病(AD)の簡便で安価な早期診断法の確立が望まれている。
- 血清フロチリンレベルは、ADでは非ADに比べて有意に低下することを明らかにした。
- 血清フロチリンレベルは、MCI-due to ADでは非ADやMCI-due to non-ADに比べて有意に低下することを明らかにした。
- PETで検出評価された脳内A $\beta$ 沈着レベルと血清フロチリンレベルは有意に逆相関することが明らかになった。すなわち、血清フロチリン測定は、PET検査の代替検査法になる可能性がある。

#### 今後の発展性

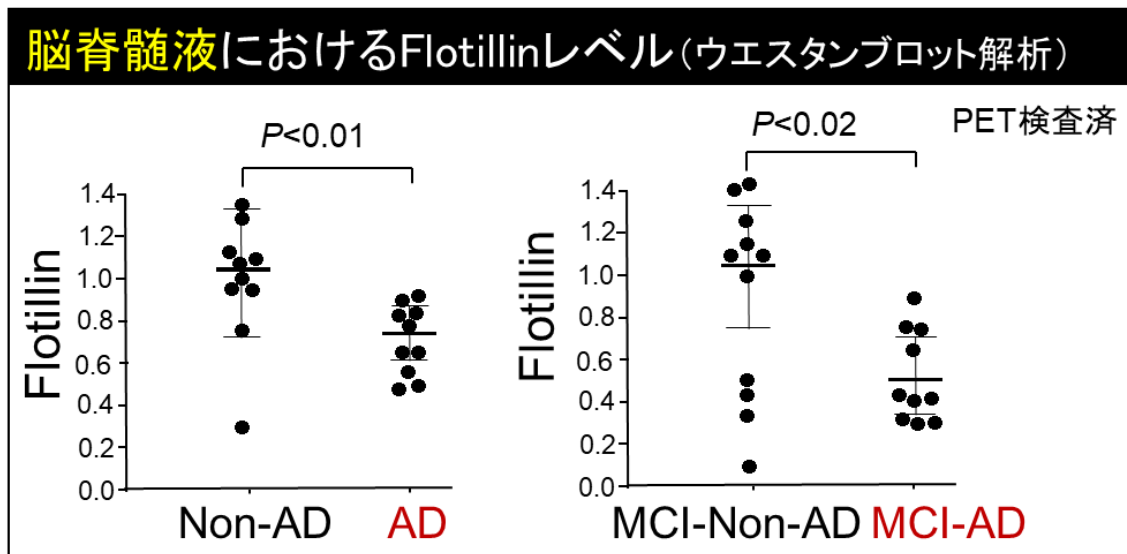
- 単一分子マーカー(フロチリン)によって、血液診断を可能にする本発明は、簡便、安全、安価な診断法になる可能性がある。
- ADに対する疾患特異性が高いことが確実になれば、他の認知症やうつ病との鑑別診断が可能になり、患者にとっては、適切な治療がすぐに受けられるメリットがある。
- AD治療薬の開発において、被験者コホート構築に利用できる可能性がある。また治療薬の効果の判定に客観的なマーカーとして利用できる可能性がある。
- 発症前診断(少なくともMCI段階)が可能となれば、健康診断などでのスクリーニングに利用できる可能性がある。

## 【研究成果の概要】

名古屋市立大学大学院医学研究科の道川誠教授（神経生化学）らの研究グループは、大分大学の松原悦朗教授（脳神経内科）、福祉村病院の橋詰良夫愛知医科大学名誉教授らのグループと共同で、ヒトの血清を用いた研究により、血清 1 マイクロリッター（血液 1 滴以下）を使用した生化学的解析（フロチリンというたんぱく質をウエスタンブロットという方法で検出することにより）によって、アルツハイマー病、あるいはその前段階である軽度認知症の診断が可能であることを発見した。

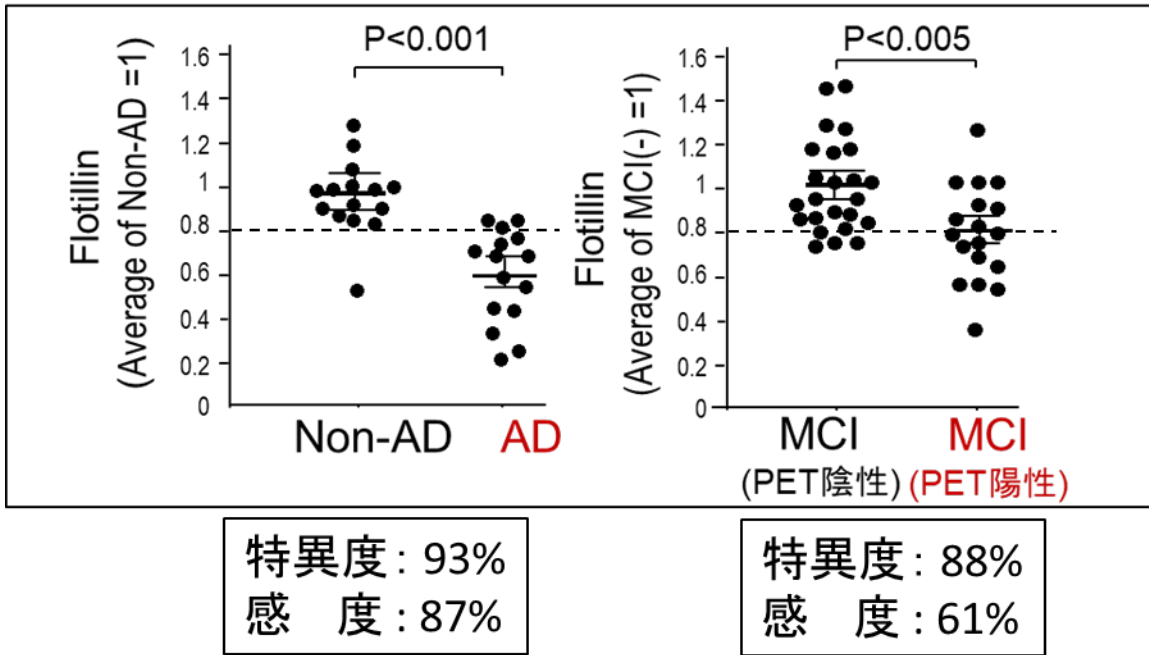
道川教授らの研究グループは、細胞膜のリポドラフト・神経由来エクソソームに局在するタンパク質であるフロチリンが、剖検時に採取した脳室液に存在し、その挙動がアルツハイマー病(AD)で著しく低下することを明らかにした。

また、生体から採取した脳脊髄液においても、AD で著しく低下していること、さらに、MCI-due to non-AD に比し、MCI-due to AD でも有意に低下していることを確認した（**下図：脳脊髄液**）。この事実は、フロチリンを標的にした早期診断薬開発が可能であることを強く示唆している。

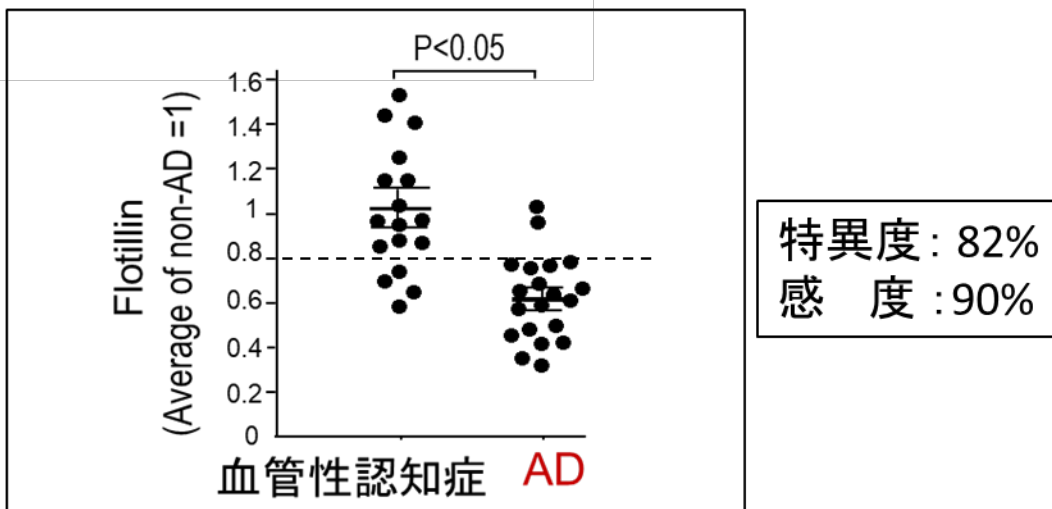


さらに、血清の解析から、血清においてもフロチリンの検出が少量の血清検体（1  $\mu$ l 以下）で可能であることを確認した。また AD の血清におけるフロチリンレベルが、非 AD に比べて有意に低下することを確認した（**次ページ図左：血清**）。これらの結果から、血清フロチリン測定によってアルツハイマー病を早期に診断できる技術として知財確保を行った。この発明は、すでに国際特許出願済み（PCT/JP2018/018849）である。

また、アルツハイマー病発症前段階（MCI）での測定においても、MCI-due to AD（PET でアミロイド沈着が陽性：MCI(+)）では、MCI-Due to Non-AD（PET でアミロイド沈着陰性：MCI(-)）に比べてフロチリンレベルが有意に低下していた（**次ページ図右：血清**）。これは、アルツハイマー病発症前診断が可能であることを示している。



更に、同じ認知症であっても、原因が異なる疾患（血管性認知症とアルツハイマー病）の鑑別が可能であることも、剖検で確定診断がついた患者血清で明らかにした（下図）。



#### 【研究助成】

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラム「医工連携を基盤としたオープン・イノベーション・プラットフォーム構築」の助成ならびに奨学寄附金などにより行われました。

## 【掲載された論文の詳細】

### 【論文タイトル】

Flotillin is a novel diagnostic blood marker of Alzheimer's disease

「フロチリタンパク質は、新しいアルツハイマー病の血液診断マーカーである」

### 【著 者】

Mohammad Abdullah 1), 木村成志 2), 赤津裕康 3) 4), 橋詰良夫4), Taslima Ferdous 1), 立田卓登 5), 飯田真介5), Kun Zou 1), 松原悦朗 2), 道川 誠 1) \*

(\*Corresponding author)

名古屋市立大学医学研究科神経生化学分野<sup>1</sup>, 大分大学脳経内科学<sup>2</sup>, 名古屋市立大学医学研究科地域医療教育学分野<sup>3</sup>, 福祉村病院神経病理研究所<sup>4</sup>, 名古屋市立大学医学研究科血液腫瘍内科学分野<sup>5</sup>

### 【掲載学術誌】

「Journal of Alzheimer's Disease (ジャーナル・オブ・アルツハイマー・ディジーズ)」

### 【お問い合わせ先】

《研究全般に関するお問い合わせ先》

道川 誠 (みちかわまこと)

名古屋市立大学大学院医学研究科 教授

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

E-mail : [michi@med.nagoya-cu.ac.jp](mailto:michi@med.nagoya-cu.ac.jp)