

令和元年8月7日現在

機関番号：32666

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15343

研究課題名（和文）血清NMRデータを用いた新たなアルツハイマー病診断法の開発

研究課題名（英文）Newly established diagnostic method for Alzheimer's disease using serum NMR data

研究代表者

山崎 峰雄（Yamazaki, Mineo）

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10277577

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：患者血清を用いて、我々が独自に開発した「核磁気共鳴（NMR）計測とパターン認識によるデータ解析」を行うことにより、アルツハイマー病（AD）患者と、認知正常例および軽度認知障害（MCI）例との識別が可能か否かを検討した。3病院のものを忘れ外来の受診患者血清を採取し、血液生化学データ、頭部MRI・SPECT所見、病期診断、臨床経過から作成したデータベースを作成、これを基にAD以外の疾患合併を除外した131例でプロトンNMR再計測・解析を行った、スコアプロット上でAD、MCIおよび認知正常例はクラスター化し、3者の識別が可能であった。本法はこれまでに無い「ADの早期診断法」となる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本検査法が確立すれば、一回の計測で、血清中の各物質や物質間相互作用に関する多様な情報を、簡便に、迅速に、精度よく、引き出せるようになり、アルツハイマー型認知症、さらにはその前段階であるMCIの早期診断が可能となる。

さらなる技術革新が必要であるが、3群を識別する変数から識別可能な新規の病因候補物質および構造変化の探索することも理論的には可能であり、これが物質として同定された場合、新たなサロゲートマーカーが誕生する事となり、診断面だけでなく、治療面で従来とは異なる仮説に基づく新しい治療法を提案する事が可能となる。

研究成果の概要（英文）：We established the new method of data analysis by NMR measurement using the concept of the pattern recognition, and then examined the patient serum to clarify whether it is possible to distinguish from Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment (MCI) and cognitive normal cases.

We gathered the consultation patient serum of the forgetfulness outpatient clinic of the three hospitals, and established the database of AD, MCI and cognitive normal cases which contained their clinical course, the blood chemistry data, the head MRI/SPECT findings and so on. Based on this, we excluded the combination cases with more than two pathologies, and remeasured NMR data on the selected 131 cases.

AD, MCI and cognitive normal cases clustered on the score plot and it was possible to distinguish the three groups. This method has the possibility of becoming "surrogate maker for early AD" which has never existed before.

研究分野：神経内科学

キーワード：アルツハイマー病 核磁気共鳴 早期診断 パターン認識

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) の原因としてアミロイド仮説が提唱され、この仮説に基づき、抗アミロイド抗体薬やアミロイドを切り出すセクレターゼに対する修飾薬などが創薬され、全世界で治験が行われている。しかし、いまだ有効な治療薬の開発には至っていない。抗体薬は脳内からアミロイドを除去する知見は得られているものの、認知症を発症してからでは効果はなく、より早期からの投与が必須である。アミロイドイメージングや髄液 A β は早期診断マーカーとして有用だが十分ではなく、より低侵襲で低コストの新規バイオマーカーの確立が疾患修飾薬の創薬の観点からもきわめて急務である。一方、疾患修飾薬の開発が不調な原因はアミロイド仮説を元にしたデザインにあるという意見もあり、従来とは異なる視点からの検索の重要性が増している。

我々はこれまでに、生体試料の計測値を「ひとつのデータとして一括処理する」解析技術を開発した。本技術では、従来のように検体中の個々の物質を同定・定量するのではなく計測値全体を単一データとして診断指標とするため、検体から得られるすべての情報を活用できる。我々はこの手法を用いて、早期の識別がむずかしい急性脳症と熱性けいれん (複雑型) において、発症直後に採取した患児の髄液を本手法を用いて解析し、両者を識別することに成功した (Pediatr Res. 2014 Sep 30. doi: 10.1038/pr.2014.141.)

2. 研究の目的

本研究の目的は、患者血清を用いて、我々が独自に開発した「核磁気共鳴 (NMR) 計測とパターン認識によるデータ解析」を行うことにより、AD 患者と、認知正常例および軽度認知障害例との識別が可能か否かを検討し、将来的には、これまでに無い「AD の早期診断法」の開発を目指すものである。

3. 研究の方法

AD 患者と非 AD 患者を識別できるか検討する目的で以下の研究を行った。
日本医科大学付属病院、日本医科大学千葉北総病院および京都大学医学部附属病院にて、倫理委員会での承認のもと、もの忘れ外来を受診した AD 患者と非 AD 患者の血清を中心に採取した。平成 27 年度は 110 症例 (日本医科大学付属病院 36、日本医科大学千葉北総病院 28、京都大学医学部附属病院 46)、平成 28 年度は 112 症例 (日本医科大学千葉北総病院 92、京都大学医学部附属病院 20) の血清採取を行い、血液生化学データ、頭部 MRI および SPECT 画像所見、病期診断、臨床経過などから作成したデータベースを作成、これを基に AD 以外の疾患合併の可能性を可能な範囲で除外した症例 131 例 (日本医科大学付属病院 36、日本医科大学千葉北総病院 76、京都大学医学部附属病院 19) でプロトン NMR 再計測を行い、解

析を行った

4. 研究成果

患者血清および健常対照者血清に関してプロトン NMR 計測を行い、解析を行ったところ、スコアプロット上で、AD 患者、軽度認知障害例および認知機能正常例はクラスター化し、3 者の識別が可能であることを示す結果を得ることができた。

(1) 2 次元スコアプロット上: AD vs MCI、AD vs 認知機能正常例、MCI vs 認知機能正常例はクラスター化し、それぞれ 2 者の識別が可能であった (図 1, 2, 3)。

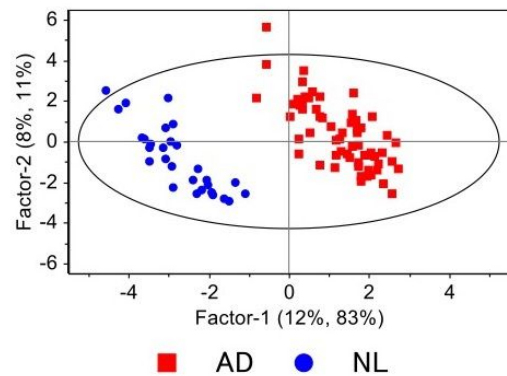


図 1. AD と認知機能正常例 (変数 204)

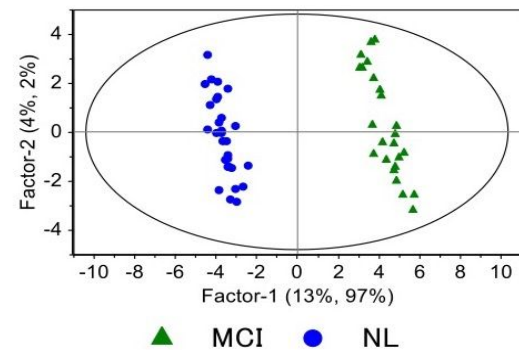


図 2. MCI と認知機能正常例 (変数 542)

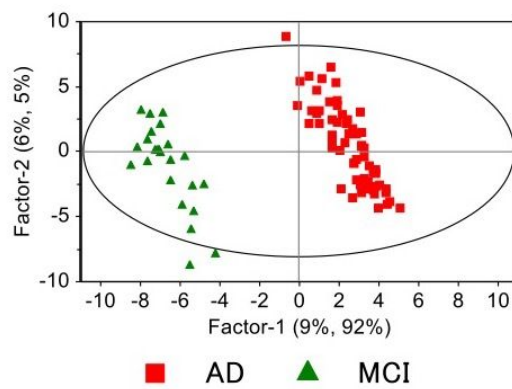
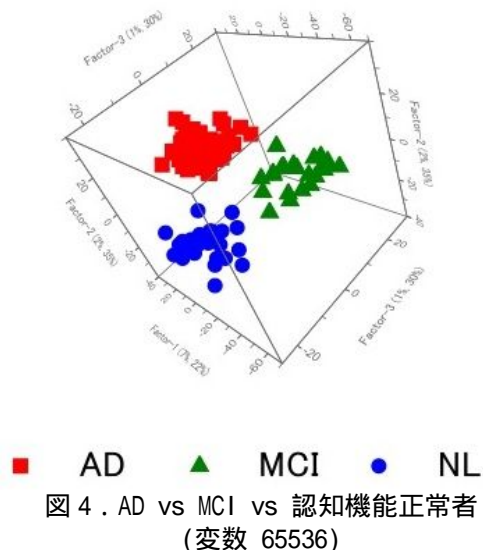


図 3. AD と MCI (変数 929)

(2)3次元スコアプロット上:MMSE 点数ごとに3群でも、AD vs MCI vs 認知機能正常例の3群比較でも、それぞれクラスター化し、3者の識別が可能であった(図4)



(3)AD、MCI および認知機能正常例の検討からは、背景病理を含めた識別を行っている可能性がある。一方、MMSE 点数による識別結果からは、「認知機能を含めた個体の状態」を識別している可能性も示唆される(図5, 6)

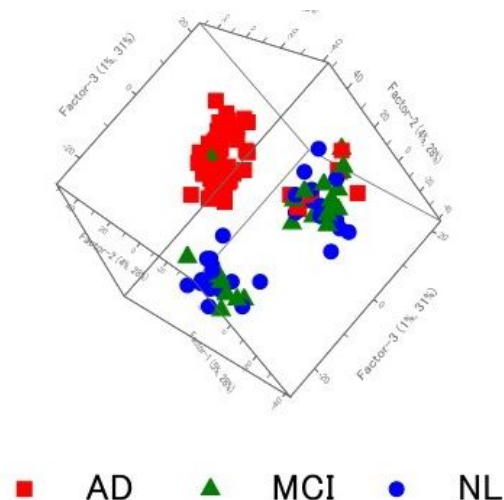
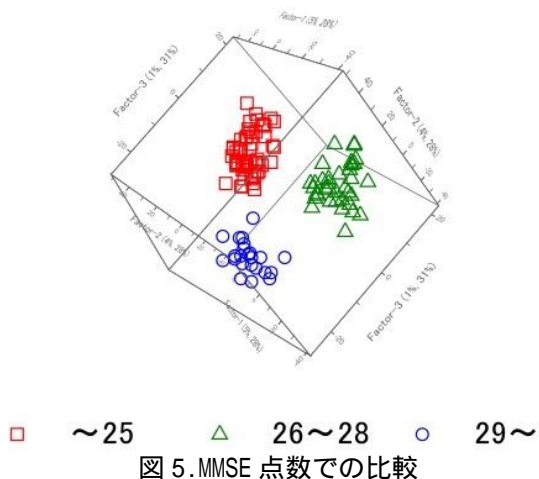


図6.MMSE 点数と AD,MCI,認知機能正常例3群の比較

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Hirakawa K, Koike K, Kanawaku Y, Moriyama T, Sato N, Suzuki T, Furihata K, Ohno Y.

Short-time Fourier Transform of Free Induction Decays for the Analysis of Serum Using Proton Nuclear Magnetic Resonance. J Oleo Sci. 2019 Apr 1;68(4):369-378. DOI: 10.5650/jos.ess18212

〔学会発表〕(計 2 件)

山崎峰雄, 葛谷聡, 平川慶子, 金涌佳雅, 小池薫, 血清 NMR データを用いた新たなアルツハイマー病診断法の開発, 第 37 回日本認知症学会学術集会 (2018.10、札幌)

山崎峰雄, 葛谷聡, 平川慶子, 金涌佳雅, 木村和美, 小池薫, 血清 NMR データを用いた新たなアルツハイマー病診断法の開発, 第 60 回日本神経学会学術大会 (2019.5、大阪)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

山崎 峰雄 (YAMAZAKI, Mineo)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 1 0 2 7 7 5 7 7

(2)研究分担者

平川 慶子 (HIRAKAWA Keiko)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号: 3 0 1 6 5 1 6 2

小池 薫 (KOIKE Kaoru)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号: 1 0 2 6 7 1 6 4

佐藤 格夫 (Sato Norio)
愛媛大学・医学研究科・教授
研究者番号：30409205

(3)連携研究者
なし

(4)研究協力者
なし