様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　７ 年　 ６ 月　 ６ 日現在

機関番号：３２６６６
研究種目：挑戦的研究（萌芽）
研究期間：2019～2024
課題番号：１９Ｋ２２８９８

研究課題名（和文）振動工学におけるモード解析の概念を取り入れた認知症の新規血清診断法の開発

研究課題名（英文）Development of a new serum diagnostic method for Alzheimer's disease incorporating the concept of modal analysis in vibration engineering

研究代表者

山崎　峰雄（Yamazaki, Mineo）

日本医科大学・医学部・教授

研究者番号：１０２７７５７７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　4,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、早期診断に加え、神経心理検査の代替として症状や重症度の判定にも利用可能なバイオマーカーの可能性を検討した。AD、軽度認知障害（MCI）および自覚的認知機能障害を有する被験者に対し、血清・髄液の採取とMMSEなどの認知機能検査を行い、血清を用いたNMRモード解析による評価を実施した。
髄液Aβ42/40、リン酸化タウ、MRI、脳血流SPECT、神経心理検査を行った37例についてPLS-DA解析（NMRモード解析）を実施した結果、血清NMRモード解析でも髄液バイオマーカーと同等の診断精度が得られることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
アルツハイマー病（AD）の疾患修飾薬であるLecanemabやDonanemabが国内でも使用可能となり、その診断にはアミロイドPETや脳脊髄液検査によるAβ病理の確認が必要とされている。しかし、これらの検査は高額または侵襲的であるため、より簡便で精度の高い血液検査法の開発が強く求められている。現在、血漿を用いたAD診断技術の進展が著しいが、全く異なる手法であるNMRモード解析が髄液検査と同等の識別能力を有することが示された点は重要であり、非侵襲的かつ有用な診断手法としての可能性が期待される。

研究成果の概要（英文）：This study explored the potential of biomarkers not only for early diagnosis but also as alternatives to neuropsychological assessments for evaluating symptoms and disease severity. Serum and cerebrospinal fluid (CSF) samples were collected from participants with Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment (MCI), and subjective cognitive decline (SCD), along with cognitive function tests such as the Mini-Mental State Examination (MMSE). Evaluation using NMR-mode analysis of serum was conducted.

In 37 cases where CSF Aβ42/40, phosphorylated tau, MRI, cerebral blood flow SPECT, and neuropsychological tests were performed, partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) based on NMR-mode analysis was carried out. The results confirmed that serum-based NMR-mode analysis achieved diagnostic accuracy comparable to that of established CSF biomarkers.

研究分野：脳神経内科

キーワード：認知症　アルツハイマー病　血液マーカー　NMRモード解析　髄液

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

１．研究開始当初の背景

（１）　臨床上の課題と研究背景

認知症の高齢者は今年2025年には471万人にのぼると推定され、医療・介護・生活支援を包括的に行う環境整備は社会的な急務である。アルツハイマー型認知症(AD)の疾患修飾薬が2剤登場したが、その効果は十分とは言えず、費用対効果の点で問題があると議論されている。この点への対策として、この抗アミロイドβ抗体薬は、ほぼ完成したADの臨床症状が出現する段階から開始しても効果が得られないことが問題であると考えられており、より早期診断をするためのマーカー検索が熱心に行われている。アミロイドβの血液での計測方法は急速に進歩・確立し、すでに実用段階にほぼ到達しているが、より早期に診断するため、現在既に有しているマーカーとは異なる簡便・廉価で精度の高い新規のADの診断マーカー開発が依然として求められている。

（２）　NMRモード解析法と、本研究への応用に関する着想

医療の現場で日常的に用いられる血清には膨大な種類の物質が存在し、メッセージ物質・代謝や物質間相互作用の情報が満ちあふれている。しかし、現在の血清検査ではその一部しか利用されていない。血清中の物質を個々に調べる検査法は精力的に開発されているが、もし、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、引き出せる検査法が開発されれば、世界の医療の向上に大きく貢献すると考えられる。

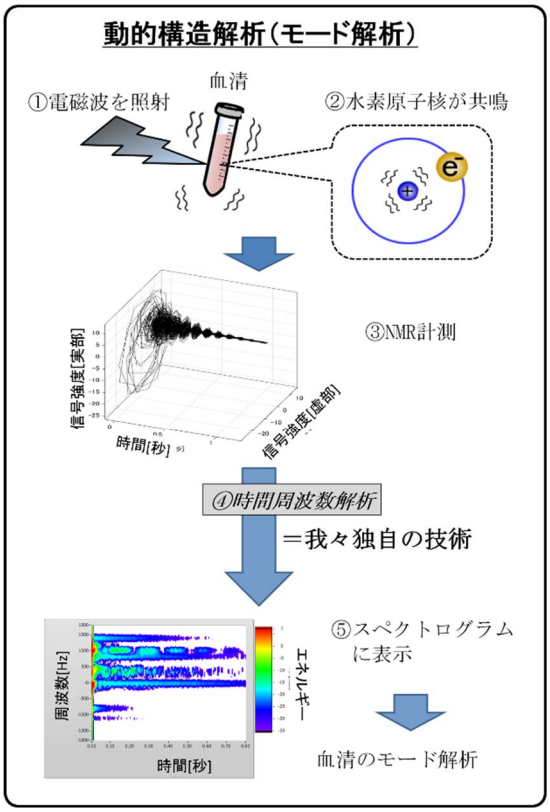

図１

振動工学の分野では、橋やトンネル等の耐震性や劣化を評価する際、加振検査を用いて建造物固有の動的性質（モード）を決定する。分担者である平川らは、振動工学の概念を取り入れ、「血清は超分子的構造を持つ液体」と捉える「核磁気共鳴（NMR）モード解析法」の基礎技術を開発した（特許第6281973号）。血清中には多数の原子や分子が存在するが、水素原子は分子内/分子間相互作用における中心的な役割を果たし、血清の動的性質と密接に関係する。血清をプロトンNMR計測して得られる信号は、血清中の水素原子の多様な存在状態を反映しており、血清の動的構造特性をNMRモードとして決定し、このNMRモードをADの新たな血清診断マーカーとして使用できるかという点で、本計画の着想に至った（図1）。本法はNMRメタボロミクスなどの化学分析とは全く異なる概念の検査法であり、上記（１）の既存のマーカーとは異なる簡便・廉価・高精度のAD診断マーカーとして、NMRモード法の活用が期待できるところであった。

２．研究の目的

従来の AD のバイオマーカーでは、アミロイド PET 陽性、脳脊髄液リン酸化タウ増加を伴う

脳脊髄液Aβ42の低下が、最も信頼すべきマーカーとして用いられてきたが、多くの高齢者において実施するには、高価で侵襲性が高く、実用的ではない点が問題となっている。そこで、従来のバイオマーカーとは異なる早期診断が可能な、簡便かつ精度の高い検査法を開発することを目標とした。

３．研究の方法

（１）　対象

日本医大千葉北総病院にて、倫理委員会での承認のもと、脳神経内科外来およびもの忘れ外来を受診した認知症患者の血清を中心に前向きに採取した。今回、脳脊髄液マーカーとの相関を検討したため、健常高齢者のデータが解析に足る数を得ることができず、ADおよびAD以外の認知症、軽度認知障害（MCI）を識別することを目標に単施設で前向きに集めた37例（男性21例、女性16例、平均年齢　70.57歳）に血清採取を行い、血液生化学データ、頭部MRIおよびSPECT画像所見、MMSEなどの神経心理検査、臨床経過などから作成したデータベースを作成した。

（２）　臨床診断

全例で血液検査、頭部MRI（VSRAD）、脳血流SPECT検査、神経心理検査（MMSE）および脳脊髄液マーカー（Aβ42、リン酸化タウ）を測定して、ADおよびAD以外の認知症、MCIの臨床診断を行った。脳脊髄液β-アミロイド1-42/1-40比(CLEIA法)は0.067未満でAβ蓄積あり、脳脊髄液リン酸化タウは59.0（pg/mL）以上でリン酸化タウ蓄積ありと判断した。

なお、ADの診断はNINCDS-ADRDA診断基準(Probable AD)（1984)、MCIの診断はPetersenの基準(2011)に基づいて行った。

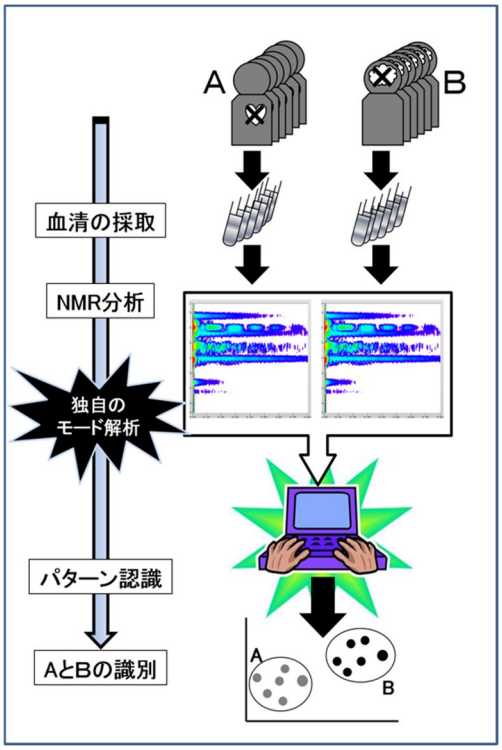

図２

（３）　NMR分析、解析

①血清のNMR計測は、9.4（400MHz）FT-NMR装置（JEOL）にてプロトン測定を行った。

②NMR信号をテキスト形式（ASCII形式）に変換し、独自に作成した時間周波数解析用プログラムに取り込み、解析を行った。

③解析結果をスペクトログラム表示した後、数値列として出力し、PLS-DA法などパターン認識による解析を実施した（図2)。

４．研究成果

（１）解析結果

①　脳脊髄液Aβ蓄積（図3）

脳脊髄液β-アミロイド1-42/1-40比の凝集あり群となし郡はそれぞれクラスター化し、両者の識別が可能であった。

②　脳脊髄液リン酸化タウ蓄積（図4）

脳脊髄液リン酸化タウの凝集あり群となし郡はそれぞれクラスター化し、両者の識別が可能であった。

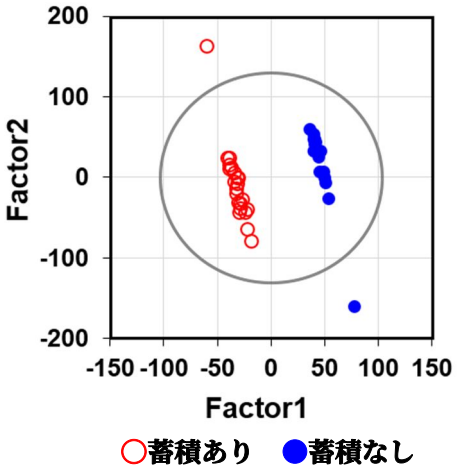

図 3

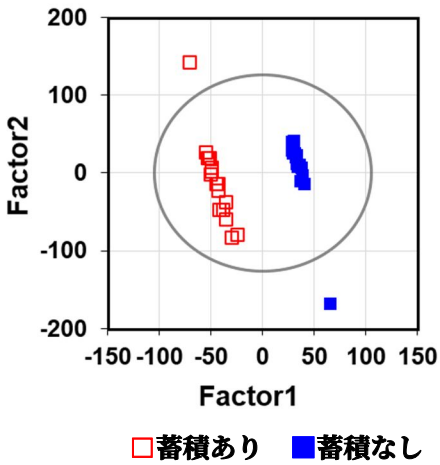

図 4

（２）考察

頭部MRI（VSRAD)、脳血流SPECT、神経心理検査（MMSE）を実施して診断した認知症およびMCIの37例を対象に、脳脊髄液中のβ-アミロイド1-42/1-40比およびリン酸化タウを測定し、その血清を用いてPLS-DA解析（NMRモード解析）を行った。その結果、血清NMRモード解析においても、髄液バイオマーカーと同等の精度でアルツハイマー病（AD）の診断が可能であることが確認された。

本手法は、AD診断におけるサロゲートマーカーとなる可能性があり、侵襲的な脳脊髄液検査や高額なアミロイドPETに代わる検査法として、今後も検討を継続する必要がある。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計1件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 戸田諭補、平川慶子、金涌佳雅、 沖原 香、今田トモ子、木村和美、山崎峰雄
２．発表標題 NMR モード解析法を用いたパーキンソン病の新規血清診断法の開発
３．学会等名 第63回日本神経学会学術大会
４．発表年 2022年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

―

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	小池　薫 (Koike Kaoru) (10267164)	京都大学・医学研究科・名誉教授 (14301)	
研究分担者	平川　慶子 (Hirakawa Keiko) (30165162)	日本医科大学・医学部・非常勤講師 (32666)	
研究分担者	葛谷　聡 (Kuzuya Satoshi) (30422950)	京都大学・医学研究科・准教授 (14301)	
研究分担者	柚木　知之 (Yunoki Tomoyuki) (50639094)	京都大学・医学研究科・准教授 (14301)	

６．研究組織（つづき）

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	金涌　佳雅 (Kanawaku Yoshimasa) (80465343)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授 (32666)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関