

論文の内容の要旨

論文題目 臨床データベース解析を通じた、アルツハイマー病の臨床病態に即したバイオマーカーの再構築

氏名 佐藤 謙一郎

アルツハイマー病（以下 AD）は、主に初老期以降に発症し、記憶障害を主体とする認知機能低下を緩徐進行性にきたす神経変性疾患である。認知症の原因疾患としても、また神経変性疾患としても、最も頻度が高く、認知機能低下のみならず精神症状も呈することが多い。全般的に進行とともに周囲の介護負担が増していくことから、超高齢社会にあっては社会資源的な観点からも、AD の根本的治療薬の開発は急務となっている。これまで AD に対する疾患修飾薬の臨床試験は失敗が相次いできたが、その教訓として、AD 治療薬はアミロイド蛋白の脳内への蓄積が始まっているが症状が明らかになってきていないごく早期に介入することが重要ではないかと考えられるようになってきている。このため、より早期から AD の病態をより確実に検出できるバイオマーカーが望まれている。

AD に対する特異的なバイオマーカーは、髄液/血漿 A β ・アミロイド PET、髄液/血漿 p-tau・タウ PET 等があるが現時点でこれらは安定して利用可能な検査ではない（＝アクセス性が良くない）のが現状である。現在の臨床現場でもよく用いられる頭部 MRI や FDG-PET は AD 病態がある程度進んできて初めて異常を検出できるもので、また他の病態との区別がつきにくい部分もある。また他に血液サンプリングだけで済む血中蛋白・脂質・miRNA などの物質は、これまでの研究では再現性に乏しいという結果であった。このように、早期からの AD に関するバイオマーカーは、AD 病理に直接的に関係するものはアクセス性が十分ではなく、一方でアクセス性の良いもの（A β ・タウ以外の血液検査）は AD 病理との関係性が薄いことから再現性が十分ではない、というように trade-off の関係があった。

これに対して本研究では、大規模な臨床観察データの解析によって、バイオマーカーの目標指標を改良する、あるいはバイオマーカー自体のアクセス性を向上させる構成にすることによって検査・バイオマーカーの位置付けを変化させ、その検査性能を向上させることを目

的として、多角的な検討を行った。具体的には、3つのバイオマーカーそれぞれについて検討している。まず①アミロイド陽性を検出するバイオマーカーのアクセス性を大幅に向上させる目的で、アミロイド陽性だが認知機能が正常な「プレクリニカル AD」を検出する web ベースの簡易スクリーニングモデルを構築し、評価した。また②頭部 MRI データで検出される脳萎縮 (A/T/N 分類で N+) よりもアミロイドカスケードでさらに上流に位置するタウ介在性神経変性 (T+) を検出する目的で、遺伝子発現解析手法を MRI データに適用し、T+の時空間的な拡大の様子を可視化する手法を開発した。最後に、③加齢亢進の指標として血液の methylation clock を導出する。これは今まで血液バイオマーカーとして検討されてきた物質よりも AD 病態に近いものを反映する可能性があり、これを A/T/N 分類に対するマーカーとできるか、検討した。以下にそれぞれの検討結果について具体的に述べる。

- ① プレクリニカル AD の web ベース検出では、現在の AD 臨床研究で重要な介入対象である、発症前だが A β 蓄積が始まっているプレクリニカル AD を web レジストリデータから予測するアルゴリズムを構築した。プレクリニカル AD の治験待機コホートを作る世界的な潮流としての臨床研究「Trial-Ready Cohort」が本邦でも 2019 年から開始されており、その第一段階として web registry である現在進行中の J-TRC webstudy の最初の 9 ヶ月 (2019 年 10 月~2020 年 7 月) の約 3,000 例の中からアミロイド陽性の可能性がより高い被験者を見出すことで、優先的に J-TRC onsite study に招待する自動化が行え、また PET 前のアミロイド陽性事前確率を高め、J-TRC 研究効率化に繋がると期待された。研究実施時点では J-TRC onsite study は始まったばかりであり予測すべき正解である PET 結果が得られていなかったため、同じくプレクリニカル AD を対象とする A4 試験 (solanezumab による第 3 相臨床試験) のスクリーニングデータを予測アルゴリズム構築に用い、それを J-TRC webstudy データに適用した。結果、J-TRC webstudy 参加者のうち、他施設や他研究で既にアミロイド検査結果を受けてその結果を自己申告している少数 (n=37) の参加者に対する予測アミロイド蓄積レベルと、自己申告のアミロイド陰性・陽性の結果との一致は良好であった (AUC

0.806)。予測アルゴリズムにおいては、年齢、認知症の家族歴、CFI スコア、また CogState スコアが重要であった。実際の正当な精度評価は現時点で行えておらずこれからの課題であるが、本モデルは 2020 年 9 月からの onsite 研究への招待における優先順位付において実際に参考活用を開始しており、今後の onsite 研究での PET 結果の蓄積とともに、適時モデルの評価・アップデートを繰り返していくことで、現在進行中の J-TRC 研究の効率化が期待できる。

- ② 遺伝子発現解析の手法を構造 MRI データに転用し、脳萎縮の時間的・空間的拡がりを可視化する手法を考案した。まず AD バイオマーカーの前向き観察研究である J-ADNI 研究の公開データを取得し、このうち軽度認知機能障害 (MCI) の脳 structural MRI の解析ソフトウェア *FreeSurfer* による脳領域別定量化後のデータをも取得し解析に供した。ちょうどアミロイドカスケードにおいてタウ介在性神経変性とともに脳萎縮、また認知機能障害が明らかになってくるタイミングに相当する認知機能状態として、MCI が観察期間の 36 ヶ月中に AD dementia に変化する (convert する) か否かという要素と、その萎縮変化の方向性とで相関が見られる脳領域クラスタを見出した。結果として、ベースラインの時点では側頭葉にあった同程度に萎縮している脳領域 module は、36 ヶ月の変化の差分で見ると側頭葉のみならず頭頂葉にも分布が広がっていた。これはちょうど Braak ステージに規定されているようなタウ病理の進展様式と重複しており、本手法は AD における脳萎縮の背景にあるタウ病理学的変化 (T) の同時的な拡大を間接的に可視化する手法で、MRI で見ている脳萎縮よりも AD 病理のより上流の変化を検出することができると考えられる。
- ③ 加齢亢進に関する指標の一つである Aging Acceleration を用いて、 $A\beta$ のみならず AD 病理に関係したバイオマーカー分類として A/T/N 分類そのものの予測を試みた。データとしては北米 ADNI 研究の公開データを取得し、加齢亢進 (AA) の計算には血液 DNA メチル化情報として Illumina EPIC microarray のデータを用いて、Horvath らの方法に従って AA を計

算で求めた。導出した AA が血液バイオマーカーとして有用であるかどうかについて、AA を A/T/N それぞれの 2 値分類に対する判別モデルに（年齢・性別などに加えて）含めることで予測精度が上がるかどうか、検討した。結果としては、AA を予測モデルに含めても A・T・N いずれに対しても精度は一切改善しなかった。このため、加齢指標としての血液 AA は（第 2 章における生物学的年齢とは異なり）AD 病理バイオマーカーとして有用ではない可能性がある。これは、脳 DNA メチル化は血液 DNA メチル化との関連が弱いこと、などが原因として考察された。

これらの検討結果を概観すると、はじめに述べた各検査・バイオマーカーの位置付けの trade-off については、①での検討によって、A+に対する検査として精度は（*APOE* genotype 情報が含まれないので）おそらく低下するもののアクセス性が大幅に向上することができた。②での検討では、アクセス性は（同じ MRI データを基にしている点で）変わらないものの、より AD 病理の上流に近い状態へ位置付けを転換させることができたと言える。また③での検討では、有用性が示せなかったため特に位置付けに変更なし、という事になる。全体的には、バイオマーカーの位置付けはやや右上に移動しており、既存の AD バイオマーカーの性能を、データ解析を通じてわずかに向上させることができる可能性を示したものと、考えられる。

これらの検討の中では特に、早期の A/T/N の中では①アミロイドカスケードの最上流に位置する A+への web ベースでの SUV_r 予測が、検討結果からは有望であり、また今後の臨床研究における発展可能性も高いと考えられる。特に、血液サンプリングを要せず、専門家による認知機能評価も要せず、web から定期的にアクセスするだけで済むため、参加者が膨大になっても対応可能であり、スケール可能性はかなり高い。さらにこの webstudy の枠組み自体は他の緩徐進行性の神経変性疾患（パーキンソン病など）についても同様に適用可能である。すなわち、広義での未発症の神経変性疾患に対する早期検出デジタルバイオマーカーと位置づけることが可能であり、この観点からの今後の研究の発展が望まれる。