

# 研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : (株) セラバリュース

研究責任者 : 大阪大学 里直行

研究開発課題名 : 血中ベータ・アミロイド測定最適化に注目したアルツハイマー病診断法の開発

## 1. 研究開発の目的

高齢化が進む現代社会において認知症の治療法および予防法の開発は解決されるべき重要課題である。特に予防法の開発の為に早期の診断が必須と言える。認知症の大半を占めるアルツハイマー病 (AD) の診断方法に関しては AD の原因の最有力候補と考えられている A $\beta$  を脳内で検出するアミロイド PET を中心に進んでいる。しかし、国内で実施可能な施設は限られており、安全で簡便な診断方法の開発が求められている。そこで、我々は AD における血中 A $\beta$  測定条件の最適化の途上で明らかになった糖負荷によって惹起される血中 A $\beta$  に注目し、AD 診断法としての開発を目指す。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

糖負荷によって惹起される血中 A $\beta$  の上昇のメカニズムを明らかにして、AD 診断法としての最適化を行うこととヒトの AD 診断に本シーズを応用できるよう糖負荷を含む負荷方法の最適化と血中 A $\beta$  の安定した測定方法の最適化を行うことを目標とした。ヒトにおける糖負荷後の血中 A $\beta$  値測定の臨床研究を行った。その結果、ヒトにおける糖負荷後の血中 A $\beta$  の変動パターンが AD と非 AD で異なることが明らかになった。しかし、その変動パターンの差は有意ではあるもののその差の絶対値がマウスの結果より予期された程度より小さい為、スクリーニング法として普及するには十分でないと判断される。よってその差異を顕在化させることによる本法のさらなる最適化が必要と考えられた。

### ②今後の展開

アルツハイマー病モデル動物では糖負荷後の血中 A $\beta$  値の変動が顕著であった。その A $\beta$  のソースをモデル動物と独自開発したマイクロダイアリシスを用いて解明する。さらに、糖負荷後の血中 A $\beta$  値の増加の機序に関して糖・エネルギー代謝の観点から明らかにしていく。そして得られた機序から再度、ヒトにおける負荷方法を検討し直す。また、ヒトでは血中 A $\beta$  値の変動が何らかの作用により、抑えられている可能性も存在すると仮説を立てることもできる。ヒトにおける糖負荷後のサンプルを用いて分解酵素の活性などを調べ、その機序を明らかにする。その機序から、本法を改良する突破口を見出すことが可能となると考える。また、ヒトにおける糖負荷後の血中 A $\beta$  値とアミロイド PET によるアミロイド量との相関を検討する。最終的にヒトにおけるアルツハイマー病診断スクリーニング法としての本法の確立を目指す。

## 3. 総合所見

概ね目標とする成果は得られた。ヒトにおける糖負荷後の血中 A $\beta$  の変動パターンが AD と非 AD で有意に異なることが分かった点は成果と考えられる。しかしながら、その変動パターンの差をもってスクリーニング法とするには不十分との印象をもった。今後、本プロジェクトの成果でもある AD モデル動物を用いたメカニズムの解析や、検体からの A $\beta$  の抽出法、測定法の改良を行うことにより、新しい診断法を開発し、イノベーション創出に繋げることを期待する。