プレスリリース

慶應義塾大学

2026 年 11 月 25 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

血液中タンパク質とアルツハイマー病の病期ステージおよび認知機能との関連を解明

―早期は炎症、後期はシナプス障害：血液プロテオミックウェーブが描くアルツハイマー病の「脳地図」―

慶應義塾大学医学部放射線科学教室（診断）・予防医療センターの渡辺芽美助教、同大学病院メモリーセンター／医学部内科学教室（神経）の伊東大介特任教授らの研究チームは、認知機能が正常な方からアミロイド PET で診断されたアルツハイマー病（AD）認知症の方まで 161 名を対象に、血漿中の多数のタンパク質（血液バイオマーカー）と、MRI で測定した各 Braak 病期（注 1）に変化を生じる脳領域の体積、および認知機能検査結果との関連を解析しました。

その結果、早期（Braak I - II）に変化を生じる嗅内皮質・海馬を中心とする領域とは免疫・炎症関連タンパク質が、中間期（Braak III - IV）に変化を生じる辺縁系・側頭葉を含む領域とは神経栄養・シナプス機能に関わるタンパク質が、後期（Braak V -VI）に変化を生じる広範な大脳皮質を含む領域とは、シナプスおよび神経細胞の維持に関わるタンパク質がそれぞれ関連していました。

また、NPTXR、ACHE、PTPRN2、SORT1 などのタンパク質が認知機能検査結果と相関することを見出し、認知機能障害の重症度の予測に有効と考えられます。

本研究は、血漿プロテオーム解析（注 2）と脳 MRI を組み合わせることで、AD に伴う神経変性の（空間的）広がりに伴って、いろいろな血液バイマーカーが次々増減するパターン（プロテオミックウェーブ）が現れる可能性を示したものです。将来は、低侵襲な血液検査による病態の層別化や進行段階の推定、さらに抗アミロイド抗体の選択の参考となることが期待されます。

本研究成果は、11 月 25 日（日本時間）に国際学術誌 *Brain Communications*（オンライン版）に掲載されました。

1. 研究のポイント

- アミロイド PET で診断された認知機能正常者 68 名、前臨床期 AD 10 名、AD による軽度認知障害 40 名、AD 認知症 43 名の計 161 名を対象に、血漿中約 5,000 種類のタンパク質を測定し、品質管理後の 1,813 種類を解析しました。
- 早期の Braak I–II 病期に変化を生じる領域では SIGLEC7、CNDP1、AOC3 などの免疫・炎症関連タンパク質が脳体積と関連し、中間期 Braak III–IV 領域では GFAP と VGF の関連が認められました。

・後期の Braak V–VI 領域では VGF、ADGRB1、LRTM2、NPTXR など、シナプス形成や神経細胞の維持に関わるタンパク質と広範な大脳皮質の体積との関連が示されました。
・認知機能検査と相関する血液タンパク質 NPTXR、ACHE、PTPRN2、SORT1 などを同定し、認知機能障害の重症度を反映する指標となる可能性があります。

2. 研究の背景

アルツハイマー病では、異常なタウタンパク質が嗅内皮質付近から辺縁系、さらに広範な大脳新皮質へと段階的に広がることが知られています。この広がりは Braak 病期として整理され、病態の進行を理解する重要な枠組みです。現在、脳脊髄液検査やアミロイド PET・タウ PET は AD 病理の把握に有用ですが、侵襲性、費用、実施可能な施設などの面で制約があります。一方、少量の血液から多数のタンパク質を同時に測定する血液バイオマーカー解析は、神経変性に伴う分子変化を低侵襲に捉えられる可能性があります。これまでの研究は診断分類や将来の発症リスク予測が中心であり、血液中のタンパク質が AD に特徴的な脳萎縮の広がりとどのように対応するかは十分に分かっていませんでした。

3. 成果と意義

本研究チームは、40～85 歳の 161 名に神経心理学検査、アミロイド PET、構造 MRI、Olink Explore HT®による血液バイオマーカー解析を実施しました。認知機能が正常な方からアミロイド PET で診断されたアルツハイマー病（AD）認知症の方において MRI から算出した脳領域の体積を Braak I–II、III–IV、V–VI に対応する領域群にまとめ、年齢と性別の影響を調整した統計解析を行いました。（図 1）同様に、認知機能検査結果と血液バイオマーカーの関連性も解析しました。（図２）

多数のタンパク質を同時に検定する影響を抑えるため、偽発見率（FDR：注 3）による補正も行いました。

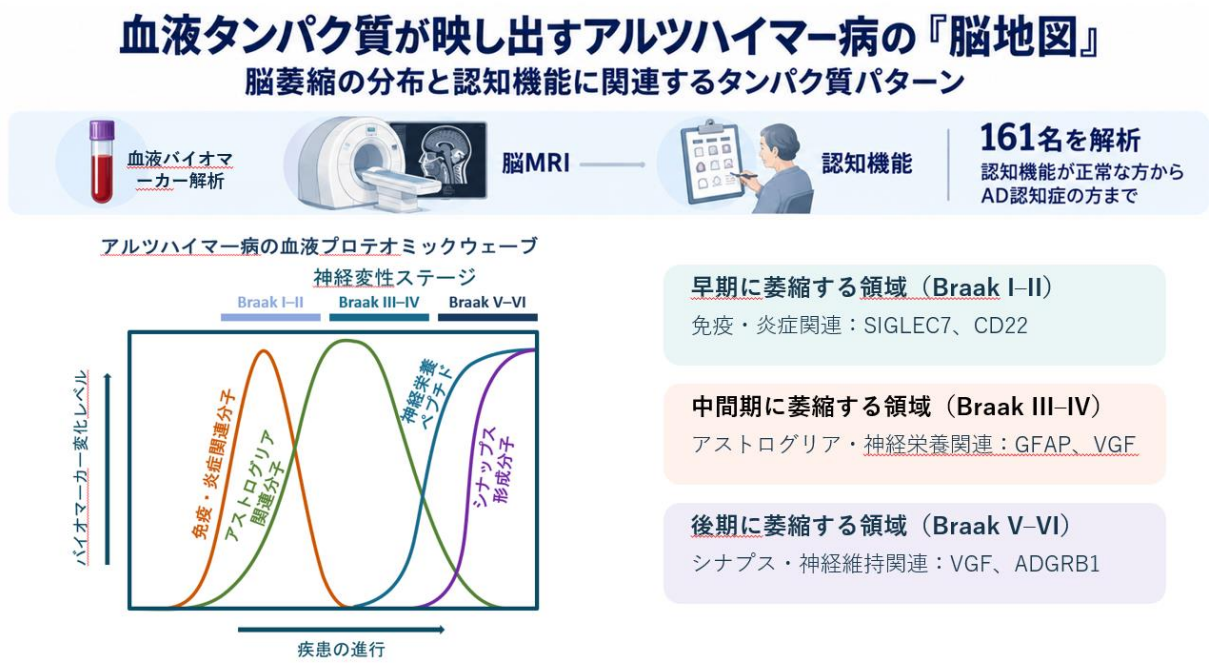


図 1.アルツハイマー病の Braak 病期に対応する脳萎縮と血液バイオマーカーパターンの概要

（1）早期領域では免疫・炎症に関連するタンパク質が特徴

嗅内皮質と海馬を含む Braak I–II 領域では、14 種類のタンパク質が脳体積と有意に関連しました。SIGLEC7、CNDP1、AOC3、CD22 など免疫調節や炎症に関わるタンパク質が多く含まれ、GFAP（注 4）や TIMP4 などは脳体積が小さいほど高い傾向を示しました。これらの結果は、AD に関連する神経変性の早い段階から、免疫恒常性や炎症反応の変化が伴う可能性を示します。

（2）中間期では炎症反応とシナプス機能の両方が関連

辺縁系・側頭葉を中心とする Braak III–IV 領域では、アストロサイトの活性化を反映する GFAP が脳体積と負に関連し、神経栄養・シナプス機能に関わる VGF（注 5）が正に関連しました。炎症反応が持続する一方で、シナプス機能の低下がより目立つ段階へ移行する可能性が示されました。

（3）後期領域ではシナプス・神経維持タンパク質の低下が特徴

広範な大脳新皮質を含む Braak V–VI 領域では、VGF と ADGRB1 が皮質体積と強く関連し、LRTM2、SLITRK1、PTPRN、PTPRN2、NPTXR、PTPRR などのシナプス形成・神経細胞維持に関わるタンパク質も関連しました。

（4）認知機能検査と関連がある血液バイオマーカー

認知機能検査と相関する血液タンパク質 NPTXR、ACHE、PTPRN2、SORT1 などを同定し、認知機能障害の重症度を反映する指標となる可能性があります。(図 2) ACHE や SORT1 は、MRI で測定した局所脳体積との有意な関連が乏しい一方、認知機能検査と関連していました。これらは、肉眼的な脳萎縮とは異なる機能的変化や軸索障害を捉えている可能性があります。

以上より、アルツハイマー病の脳障害の進行過程は、神経変性の（空間的）広がりに伴って、いろいろな血液バイマーカーが次々増減するパターン（プロテオミックウェーブ）から推測できる可能性が示されました。

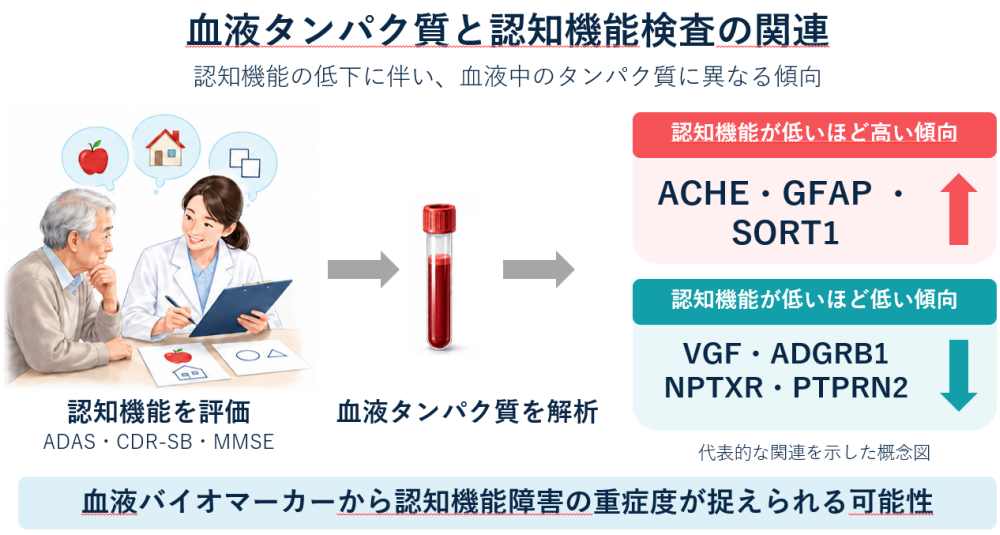


図 2.認知機能検査と関連する血液バイオマーカー

4. 今後の展望

本研究により、AD に関連する脳萎縮の分布に応じて、血漿中に異なるタンパク質パターンが認められることが示されました。すなわち、血液でアルツハイマー病の重症度や空間的情報も得られる可能性があります。血液による病態の段階別評価が可能になれば、患者ごとの病態把握、治療開始時期の検討、治療反応のモニタリングに役立つ可能性があります。一方、本研究は単施設・横断的な観察研究で、病理学的確認や独立した外部検証集団を含みません。今後は、多施設の大規模な縦断研究に加え、タウ PET や遺伝子発現解析を組み合わせ、今回見いだした分子パターンが時間的な病態進行を予測できるかを検証する必要があります。

5. 特記事項

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）の医療研究開発革新基盤創成事業「産医連携拠点による新たな認知症の創薬標的創出」ならびに JSPS 科研費 JP16H06277 の支援を受けて実施されました。JP17pc0101006 は AMED からエーザイ株式会社に交付され、その一部が慶應義塾大学医学部に配分されました。AMED およびエーザイ株式会社は、研究デザイン、データ収集、解析、原稿作成には関与していません。利益相反の詳細は原論文に記載されています。本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認（N20170237）を受け、参加者全員から文書による同意を得て実施されました。

6. 論文情報

英文タイトル：Braak stage-specific plasma proteomic signatures in Alzheimer's disease
タイトル和訳：アルツハイマー病における Braak 病期特異的な血漿プロテオームシグネチャー
著者：Memi Watanabe, Shogyoku Bun, Yu Iwabuchi, Koji Sekiguchi, Susumu Mori, Masahiro Jinzaki, Daisuke Ito
掲載誌：*Brain Communications*（オンライン版）
DOI: 10.1093/braincomms/fcag421

【用語解説】

（注 1）Braak 病期：アルツハイマー病でみられるタウ病理の脳内分布を段階化した分類です。一般に I–II は嗅内皮質・海馬周辺、III–IV は辺縁系・側頭葉、V–VI は広範な大脳新皮質に対応します。本研究では、この分類に対応する MRI 上の脳領域を解析しました。

（注 2）血漿プロテオーム解析：血液の液体成分である血漿に含まれる多数のタンパク質を網羅的に測定・解析するバイオマーカー探索方法です。本研究では近接伸長法を用い、少量の血漿から多数のタンパク質を測定しました。

（注 3）偽発見率（False Discovery Rate：FDR）：多数の項目を同時に統計検定した際、偶然に有意と判定される結果の割合を抑えるための補正方法です。

（注 4）GFAP：グリア線維性酸性タンパク質。脳内のアストロサイトに多く存在し、その活性化や神経炎症を反映する血液バイオマーカーとして研究されています。

（注 5）VGF：神経細胞でつくられる神経分泌タンパク質で、シナプス活動、神経栄養作用エネルギー恒常性などに関わります。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。
※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】
慶應義塾大学医学部　内科学教室（神経）／慶應義塾大学病院　メモリーセンター
特任教授／センター長　伊東　大介（いとう　だいすけ）
TEL：03-3353-1211　E-mail：dito@keio.jp
https://keio-memory-clinic.com/

【本リリースの配信元】
慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：久保・加納
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL：03-5363-3611　FAX：03-5363-3612　E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp
https://www.keio.ac.jp/ja/med/