



2025 年 6 月 12 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

慶應義塾大学病院

従来のアミロイド PET 検査より早期に診断可能な血液検査の開発 — 症状が現れる前の前臨床(プレクリニカル)アルツハイマー病スクリーニン グへの応用の可能性 —

このたび、みんなの在宅クリニック国分寺の窪田真人医師（研究当時：慶應義塾大学医学部（臨床実習）助教）、慶應義塾大学医学部内科学（神経）／同大学病院メモリーセンターの伊東大介特任教授らを中心とする慶應義塾大学病院メモリーセンターの研究チームは、簡便な血液検査である High Sensitivity Chemiluminescence Enzyme-immunoassay (HISCL®) を用いたアミロイド β 42/40 比で、アミロイド PET 検査の視覚読影よりも早期にアルツハイマー病（以下、AD）（注 1）の中心的病理である脳内アミロイド β ($A\beta$)（注 2）沈着を高精度に判別可能であることを示しました。この血漿 $A\beta$ 42/40 は、前臨床（プレクリニカル）AD のスクリーニングに有用であると期待されます。

本研究成果は 2025 年 6 月 7 日、国際医学雑誌 *Alzheimer's Research & Therapy*（オンライン版）に掲載されました。

1. 研究の背景

厚生労働省の推計によれば、2025年には65歳以上の認知症患者（472万人）および軽度認知障害（MCI）患者（564万人）が合わせて1,000万人を超えるとされており、認知症は医療や介護の枠組みを超えて、日本社会の持続可能性に関わる重要な政策課題となっています。この中でも、アルツハイマー病（AD）は最も頻度の高い認知症原因であり、脳内に異常に蓄積するアミロイド β ($A\beta$) が発症に深く関与しています。 $A\beta$ の蓄積は神経細胞の変性を引き起こし、認知機能の低下をもたらします。

2023年末に、ADの進行を抑制する疾患修飾薬（抗アミロイド β 抗体）（注3）が国内で承認され、日本のAD治療は大きな転換点を迎えました。本薬剤は、日常生活機能の低下を抑制する初の治療薬として期待されますが、現時点では「軽度認知障害（MCI）」および「軽症AD」に限って投与が認められており、早期の治療開始が重要とされています。また、近年のAD疾患修飾薬の多くは治験対象を認知症の治療から、症状の出現する前の前臨床AD（注4）へとシフトし、二次予防への取り組みが注目されています。その際、前臨床ADをできるだけ早期かつ正確なスクリーニング方法が求められます。

現在、ADの疾患修飾薬の適応診断には、腰椎穿刺による脳脊髄液検査およびアミロイドPET（視覚読影）（注5）が保険適用されていますが、前者は侵襲性が高く、後者は費用や設備の面での制約があります。また、保険収載されているアミロイドPETの判読方法である視覚読影では、早期のアミロイド沈着を正確に判別することが困難であるとされています。一方で、血液バイオマーカー（注6）による非侵襲的かつ簡便な評価法の開発が進んでおり、2025年5月には米国で初の承認も得られました。しかし、早期診断の精度、コストや検査体制の課題が残り、わが国の日常診療への本格導入には更なる検証が必要です。

2. 主な研究成果

本研究では、日本人認知症コホート（注7）を対象に、血漿バイオマーカーによるADの診断および病期評価の有用性を検討しました。評価したバイオマーカーは、 $A\beta$ 42/40比、リン酸化タウ（p-tau181およびp-tau217）、グリア線維性酸性タンパク質（GFAP）、およびニューロフィラメント軽鎖（NfL）で、いずれも簡便な血液検査であります。

被験者は以下のとおりです：・健常対照：69例、前臨床AD：13例、AD-MCI：38例、AD軽度（早期）認知症（AD-D）：44例、非AD性認知症（CI）：79例

ROC解析では、 $A\beta$ PET陽性（アルツハイマー病病理を有する）を予測するAUC（注8）は、 $A\beta$ 42/40で0.937、p-tau217で0.926といずれも高精度でした。感度はp-tau217（0.905）、特異度は $A\beta$ 42/40（0.947）が最も高く有望な指標であることがわかりました。病期評価において、 $A\beta$ 42/40は前臨床期から有意に異常値を示し、p-tau217は疾患の進行に応じて直線的に上昇しました。特に、 $A\beta$ 42/40はカットオフ値0.096で二峰性の分布を示し、アミロイドPETの定量値19.3 centiloid（CL）の段階で $A\beta$ 沈着を判別可能でありました。これは現在保険収載されているアミロイドPET視覚読影の閾値（32.9 CL）よりも早期の病理変化を捉えていることを示しています（図）。

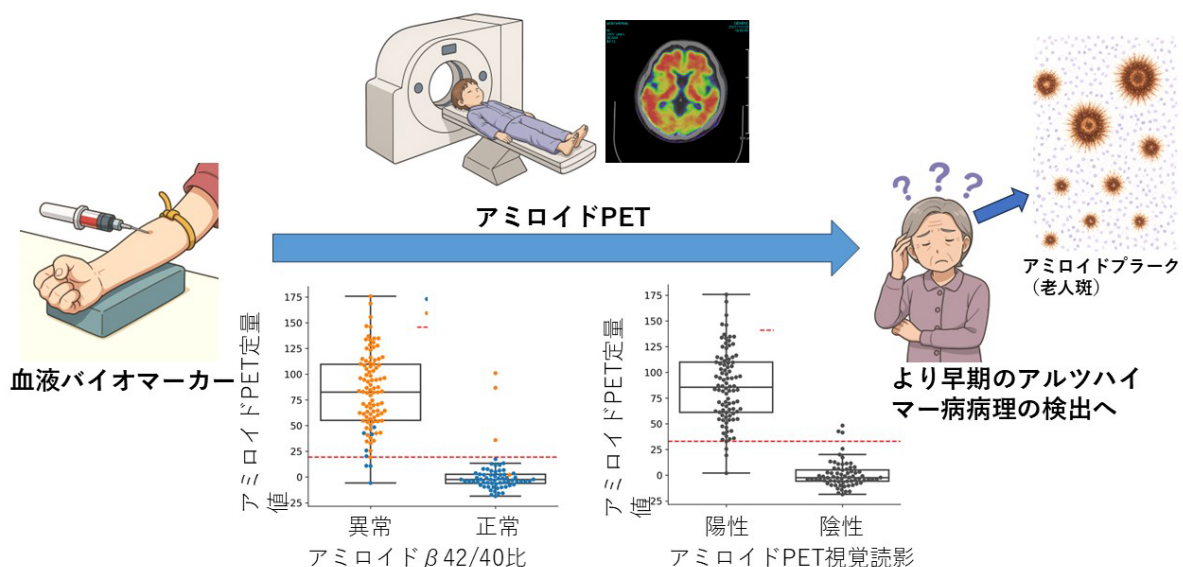


図.アミロイド β 血液検査による早期アルツハイマー病病理検出の可能性

アミロイド β 42/40比血液バイオマーカーはPET定量値20を判別できました。これは保険収載されている視覚読影の定量値33より低値でありより早期にアルツハイマー病病理を検出できる可能性があります。

3. 研究の意義と今後の展開

現在、血液バイオマーカーのみでアルツハイマー病の診断や抗アミロイド抗体治療の適応判断をすることは出来ません。今回の研究により、血漿A β 42/40およびp-tau217、特にその比率（p-tau217/A β 42）は、AD診断におけるアミロイドPETの代替となる高精度な指標として有望であることが明らかになりました。とくに、HISCL®を用いたA β 42/40測定は、既存のPET検査視覚読影よりも早期にA β 蓄積を検出できると期待されます。

抗アミロイド抗体治療は、現在「軽度認知障害」および「軽症AD」に限定されていますが、その病態特性から認知機能障害の出現前、すなわち前臨床AD段階での先制的介入にもっとも効果を発揮すると期待されています。全自動免疫測定装置HISCL®を用いたA β 42/40測定は、簡便かつ多数の検体処理が可能で、来るべきAD先制医療（二次予防）における有用なスクリーニングマーカーとなり得ると考えられます。

4. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医療研究開発革新基盤創成事業（CiCLE）「産医連携拠点による新たな認知症の創薬標的創出」の支援を受けて行われました。

5. 論文

英文タイトル：Plasma Biomarkers for Early Detection of Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study in a Japanese Cohort

タイトル和訳：アルツハイマー病の早期発見に向けた血漿バイオマーカー：日本人コホートを対象とした横断研究

著者名：窪田真人、文鐘玉、高畑圭輔、黒瀬心、百田友紀、岩渕雄、手塚俊樹、田渕肇、関守信、山本保天、色本涼、三村悠、星野貴行、下濱祥、鈴木菜摘、森本綾香、大角梓、星野結花、田井 健二、青柳浩史、佐藤義明、黒光 淳郎、中原仁、三村將、伊東大介

掲載誌：Alzheimer's Research & Therapy（オンライン版）

DOI：10.1186/s13195-025-01778-8

【用語解説】

（注1） アルツハイマー病（Alzheimer's Disease, AD）：1906年にドイツの精神科医アロイス・アルツハイマーにより初めて報告された神経変性疾患で、認知症の中で最も頻度が高い疾患です。記憶障害をはじめとする認知機能障害が徐々に進行し、日常生活に支障をきたすようになります。脳内ではアミロイド β やタウタンパク質の異常な蓄積がみられ、それに伴う神経細胞の脱落が病態の中心と考えられています。

（注2） アミロイド β （A β ）：脳内で自然に生成されるタンパク質の一種ですが、通常は適切に分解・排出されます。加齢や遺伝的要因などにより過剰に蓄積すると、神経細胞への毒性を持つオリゴマーやプラークを形成し、神経変性を引き起こすと考えられています。アルツハイマー病では最も初期の病理変化とされており、診断

や治療標的として注目されています。

- (注3) 抗アミロイドβ抗体薬：アミロイドβに特異的に結合する抗体を用いたアルツハイマー病の疾患修飾治療薬です。2023 年末に日本国内で初めて承認されました。この薬剤は、脳内に蓄積したアミロイドβを除去することにより、認知機能の低下を遅らせる効果が期待されています。現時点では「アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI）」および「軽度アルツハイマー型認知症」に限って保険適用されています。
- (注4) 前臨床アルツハイマー病（Preclinical AD）：明らかな認知機能障害や記憶障害などの症状が現れる前の段階で、すでに脳内ではアミロイドβやタウの蓄積が始まっている状態を指します。現在の研究では、臨床的な発症の10年以上前からこのような病的変化が進行していると考えられており、疾患の「早期診断」や「予防的介入」の対象として注目されています。
- (注5) PET（Positron Emission Tomography, 陽電子放出断層撮影）：微量の放射性物質を体内に投与し、その分布を画像として可視化する高度な医用画像診断技術です。脳のPET検査では、アミロイドβやタウなどの病的タンパク質の蓄積を捉えることができ、アルツハイマー病の早期診断や病期評価に用いられます。現在、日本ではアミロイドPETの視覚読影が保険適用となっています。
- (注6) 血液バイオマーカー：アルツハイマー病などの認知症の兆候や進行を、血液検査で検出できる指標。「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用ガイドライン」（第3版 2025年3月31日）では、血液バイオマーカーは、抗アミロイド抗体薬の事前検査として行われる脳脊髄液検査やPET検査のプレスクリーニング検査として実施されることが推奨されています。その際には、認知症に関する十分な経験と知識を有する認知症関連学会の専門医等の医師が実施すべきとされています。また、実臨床での血液バイオマーカーの活用は、認知機能低下を示す症候者に対して行い、無症候者に対して血液バイオマーカーを測定すべきではないと記載されています。
- (注7) コホート（Cohort）：疫学研究で用いられる集団を指し、特定の共通の属性（例：年齢、生活習慣、遺伝的背景など）を持つ人々を一定期間追跡して、疾患の発症やその要因を調査する研究手法です。アルツハイマー病の発症要因や進行過程を明らかにするうえで重要な役割を担います。
- (注8) AUC（Area Under the Curve）：「曲線下面積」と訳され、診断検査の性能（感度と特異度のバランス）を評価する指標です。ROC曲線上でのAUCは0～1の範囲を取り、1に近いほど検査の判別精度が高いことを示します。AUCが0.90を超えると「非常に高精度」と見なされます。

※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（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：飯塚・岸

〒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