

## 「事業成果報告会&第5回認プロシンポジウム」を開催

2019年2月2日

2月2日に、ANAクラウンプラザホテル金沢 3F鳳[東]において、『北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン（認プロ）－事業成果報告会&第5回認プロシンポジウム』を開催しました。はじめに事業推進代表者の山崎光悦金沢大学長より開会挨拶があり、続いて認プロプロジェクトリーダー 山田正仁教授による認プロの「事業成果報告」がありました。引き続き、「アルツハイマー病の診断・治療法開発の最前線」をメインテーマとして、第5回認プロシンポジウムが開催されました。シンポジウムでは、一国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部長の中村昭範先生より「アルツハイマー病の血液マーカー開発と臨床応用の可能性」と題して、また東京大学大学院医学系研究科神経病理学教授/J-ADNI主任研究者の岩坪威先生より「ADNI研究の成果とアルツハイマー病治療薬開発の展望」と題してご講演いただきました。最後に中村裕之金沢大学医薬保健学域長の挨拶で閉会しました。

認知症研究の第一線で活躍する先生方のご講演では、活発な質疑応答や討論が行われ、最新の研究成果や知見を得ることができる貴重な機会となり、参加者にとって大変有意義なシンポジウムとなりました。医師、研究者、教育コース履修者等を含め45名の参加がありました。



会場のANAクラウンプラザホテル金沢玄関付近



開会挨拶  
山崎 光悦 金沢大学長



事業成果報告  
プロジェクトリーダー 山田 正仁 教授





演者：中村 昭範 先生  
(国立長寿医療研究センター脳機能  
画像診断開発部 室長)



座長：中辻 裕司 先生  
(富山大学附属病院脳神経内科 教授)



演者：岩坪 武 先生  
(東京大学大学院医学系研究科神経  
病理学 教授/J-ADNI主任研究者)



座長：山田 正仁 先生  
(金沢大学大学院医薬保健学総合研  
究科 脳老化・神経病態学 教授)



質疑応答の様子



閉会挨拶  
中村 裕之 金沢大学医薬保健学域長

# 北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン(認プロ)

# 事業成果報告会 & 第5回認プロシンポジウム



## ■ 事業成果報告会

山田正仁 | 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学) 教授  
認プロプロジェクトリーダー

## ■ 第5回認プロシンポジウム

テーマ『アルツハイマー病の診断・治療法開発の最前線』

### 1. アルツハイマー病の血液マーカー開発と臨床応用の可能性

中村昭範 | 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター  
認知症先進医療開発センター  
脳機能画像診断開発部 脳機能診断研究室長

### 2. ADNI研究の成果とアルツハイマー病治療薬開発の展望

岩坪 威 | 東京大学大学院医学系研究科  
脳神経医学専攻 神経病理学分野 教授  
J-ADNI 主任研究者

日時 / 2019年 2月2日(土) 10:00~11:40

場所 / ANAクラウンプラザホテル金沢 3F 鳳「東」

〒920-8518 石川県金沢市昭和町16-3 (JR金沢駅東口前) TEL:076-224-6111



《参加無料》  
事前申し込み不要

主催:北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン(認プロ)/(金沢大学・富山大学・福井大学・金沢医科大学)

文部科学省・課題解決型高度医療人材養成プログラム  
北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン（認プロ）  
事業成果報告会 & 第5回認プロシンポジウム

プログラム

日 時：平成31年2月2日(土) 10:00～11:40

場 所：ANAクラウンプラザホテル金沢 3階 鳳[東]

10:00～10:05

**開会挨拶**

山崎 光悦 金沢大学長  
認プロ 事業推進代表者

10:05～10:25

**事業成果報告会**

認プロ事業成果報告  
山田 正仁 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科  
脳老化・神経病態学（神経内科学）教授  
認プロ プロジェクトリーダー

10:25～11:35

**第5回認プロシンポジウム**

テーマ：アルツハイマー病の診断・治療法開発の最前線

1. アルツハイマー病の血液マーカー開発と臨床応用の可能性（10:25～11:00）

中村 昭範 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター  
認知症先進医療開発センター  
脳機能画像診断開発部 脳機能診断研究室長

2. ADNI 研究の成果とアルツハイマー病治療薬開発の展望（11:00～11:35）

岩坪 威 東京大学大学院医学系研究科  
脳神経医学専攻 神経病理学分野 教授  
J-ADNI 主任研究者

11:35～11:40

**閉会挨拶**

中村 裕之 金沢大学医薬保健学域長  
認プロ 事業推進責任者

# 北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン(認プロ)

## 事業成果報告

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学（神経内科学） 教授

認プロ プロジェクトリーダー

山田 正仁

### <略歴>

- 昭和 55 年 3 月 東京医科歯科大学医学部 卒業
- 昭和 59 年 3 月 東京医科歯科大学大学院医学研究科修了（神経内科学）（医学博士）
- 昭和 63 年 7 月 カリフォルニア大学サンディエゴ校 博士研究員
- 平成 11 年 4 月 東京医科歯科大学大学院脳機能病態学（神経内科学） 助教授
- 平成 12 年 1 月 金沢大学医学部神経内科 教授
- 平成 13 年 4 月 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学） 教授

平成 26 年度からスタートした文部科学省の事業「課題解決型高度人材養成プログラム」に採択されたプログラム「北陸認知症プロフェッショナル医養成プラン」(認プロ)は、平成 30 年度で 5 年目を迎えました。認プロは、①認知症医療の最先端の知識・診療技能、②地域において認知症の人や家族に対して幅広い支援ができる多職種連携力、③未来の認知症医療（予防を含む）を創造する研究力を備えた“認知症の真のプロフェッショナル”の育成を目標とし、北陸医科系 4 大学（金沢大学、富山大学、福井大学、金沢医科大学）の拠点ネットワークを中核に関連医療機関等が連携して取り組んでおります。

本プランの背景には社会の高齢化に伴う認知症の人の急増があります。認知症診療のみならず、介護・福祉等、認知症に関わる全ての領域においてリーダーとして活躍できる人材の育成が急務です。おかげさまで、多くの関係者のご指導・ご支援を得て、認プロは順調に発展してきました。

教務関係では、実践的な臨床力を鍛え、最新の情報を得る重要な機会として、テレビ会議システムを用いたデメンシアカンファレンス（症例検討会、毎月）、認プロ FD 講演会、各種セミナー（認知症チーム医療・ケアセミナー、認知症地域医療・多職種ワークショップ、キャリアアップ支援セミナー）を開催し、熱心な討論を行いました。さらに、平成 29 年度からデメンシアカンファレンスは Web 会議システムを併用することで全国どこからでも Web 上で視聴・参加が可能となりました。平成 28 年度に開講した「認知症メディカルスタッフ e-learning 講座」は全国から受講者を受け入れており、平成 30 年 11 月末日現在、約 1,700 名の方が受講しています。

教務関係以外の活動では、平成 26 年度のキックオフシンポジウムをはじめとし、その後認プロ・NGSD プロジェクト合同シンポジウム、第 36 回日本認知症学会学術集会ジョイント企画国際シンポジウムなど、年度毎にシンポジウムを開催、最先端の研究者を招待し、最新の研究成果に関する講演を頂戴しました。また年 1 回、計 4 回にわたり一般の方の啓発のため認知症市民公開講座を開催し、多くの一般市民の方にご参加いただきました。

この 5 年間の認プロ事業成果・実績について、ご報告いたします。

# アルツハイマー病の血液マーカー開発と臨床応用の可能性

国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部室長

中村 昭範

## <略歴>

医師（神経内科）、医学博士

昭和 60 年 鹿児島大学医学部卒業

同第三内科及び関連病院にて臨床神経学を研鑽

平成 7 年 国立長寿医療研究センター 研究員

平成 13 年 Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences 研究員

平成 17 年～国立長寿医療研究センター 現職

アルツハイマー病(AD)の根治療法を目指した疾患修飾薬の開発が苦戦するのに伴い、臨床試験のターゲットは、より早期の Prodromal あるいは Preclinical 段階での介入にシフトしてきており、早期診断の重要性がこれまで以上に強く認識されている。AD の病理学的特徴のひとつである脳内 Amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ )の蓄積は、認知症症状が発症する 20-30 年も前から始まることが知られているため、この脳内  $A\beta$  蓄積状態を正確に把握することが早期診断のカギとなる。しかし、現状ではそれができる手段は PET によるアミロイドイメージング検査、もしくは髄液検査といった高コストあるいは侵襲性が高い方法に限られており、より低侵襲で簡便な血液検査による方法の開発が強く望まれている。最近我々は、島津製作所・田中耕一記念質量分析研究所と共同で高精度な血液バイオマーカーの開発に成功した。これは、免疫沈降と質量分析を組み合わせた IP-MS 法によって血漿中の微量な  $A\beta$  関連ペプチド (APP669-711,  $A\beta$  1-40,  $A\beta$  1-42) を測定し、その比 (APP669-711/ $A\beta$  1-42,  $A\beta$  1-40/ $A\beta$  1-42) や、それらの比を更に数学的に組み合わせたもの (Composite biomarker) をバイオマーカーとするものである。これらのバイオマーカーが脳内アミロイド異常蓄積の有無を推定する能力を、長寿医療研究センター、及びオーストラリアの大規模コホート研究 (AIBL) の独立したデータセット (対象は 60-90 歳の認知機能正常高齢者、軽度認知障害、及び AD) を用いて検証したところ、いずれもアミロイド PET 検査の結果と高い一致率が認められ、特に Composite biomarker は 90%近い推定精度を有することが示された。

もしこの血液バイオマーカーが実用化されれば、脳内アミロイド病理を有する軽度認知障害や無症候段階の高齢者を効率的にスクリーニングすることができ、AD 治療薬の開発に貢献することが期待される。また、日常的な臨床診療の場面においても、血液バイオマーカーは認知症の鑑別診断に有用な情報を提供できると考えられる。更に将来的には高齢者検診にも応用し、予防医療の場面でも貢献することが期待される。ただし、アミロイド蓄積は非常に強いインパクトがある情報のため、その取り扱いには慎重に行われなければならない、それには倫理的・社会的なコンセンサスの熟成が必須である。また、効果的な治療法や予防法が開発されていることも、高齢者検診応用の前提条件として重要と考えられる。

# ADNI 研究の成果とアルツハイマー病治療薬開発の展望

東京大学大学院医学系研究科神経病理学 教授

J-ADNI 主任研究者

岩坪 威

## <略歴>

昭和 59 年 3 月 東京大学医学部卒業  
平成元年 12 月 東京大学医学部脳研病理助手  
平成 10 年 9 月 東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室教授  
平成 19 年 9 月 東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野教授  
同年 J-ADNI 主任研究者 現在に至る

アルツハイマー病 (AD) の病因分子を標的とする疾患修飾療法 (disease-modifying therapy; DMT) の臨床開発が本格化しつつあるが、現時点では有効性の実証された治療法はまだ存在しない。AD 患者脳に生じる病理学的変化は、神経細胞の脱落、老人斑などの形態をとる  $\beta$  アミロイド蓄積、タウタンパク質よりなる神経原線維変化の出現を 3 主徴とする。このうち AD のみで生じることから特異性が高いと考えられてきた  $\beta$  アミロイドについては、凝集しやすい「A $\beta$  42」分子種の蓄積が AD 脳に最も初期に生じる変化であること、家族性 AD の病因遺伝子 APP とプレセニリンの変異により A $\beta$  42 の産生が高まることなどから、 $\beta$  アミロイドを AD の病因分子と考えるアミロイド仮説は現在も強く支持され、DMT の治療標的として有望視されている。A $\beta$  の産生酵素セクレターゼの阻害薬による A $\beta$  の産生抑制、抗体療法による A $\beta$  除去の促進などの大規模治験の結果が公表されつつあるが、認知症期の被験者を対象とする治験ではいまだ成功は得られていない。アミロイドの蓄積は、認知機能障害の発症よりも 15 年以上先行して生じることも分かり、AD の病因過程に作用する DMT は、認知症症状が完成する以前の軽度認知障害 (MCI) 期、さらにそれに先行するプレクリニカル AD 期 (病理変化陽性だが無症候の時期) に開始するのが理想的と考えられるに至っている。これを実現するためには、画像・バイオマーカーを含めた AD の客観的な評価法の確立が重要となる。脳内の  $\beta$  アミロイドを PET スキャンで検出するアミロイドイメージングや、脳脊髄液の A $\beta$  (1-42) などの体液バイオマーカーを指標に取り入れ、AD の進行過程を厳密に測定することを目標とする臨床研究 AD Neuroimaging Initiative (ADNI) が米国で行われ、本邦でも J-ADNI 研究が成功裡に終了し、DMT 創薬の基盤が確立された。さらに「A4 研究」など、プレクリニカル AD に対する抗 A $\beta$  薬を用いた大規模な予防治験も開始されている。今後、AD の根本治療薬を一刻も早く実用化するためには、多くの高齢ボランティアに協力を頂き、治療薬治験への参加に適格な条件を満たす方を主体とする「トライアルレディコホート」を作り、治験を精密・効率的に進めてゆくことが重要と考えられる。本講演では日米 ADNI の成果に基づき、AD の DMT 開発成功への道程を論じたい。