

## 創発的研究センター

## テーマ: 鼻腔粘膜スミアを用いるアルツハイマー病診断薬

## ■ 背景

アミロイド $\beta$  ( $A\beta$ )とリン酸化タウは、それぞれアルツハイマー型認知症(AD)に見られる老人斑と神経原線維変化の主要構成たんぱく質である。まず、発症の20年以上前から $A\beta$ の重合・凝集が進行する無症状期を経た後に、タンブルが出現して脳内に広がっていくと、認知機能の低下が生じ(軽度認知障害)やがて認知症を発症する(アミロイド仮説)。昨年、 $A\beta$ 抗体であるレカネマブ(レケンビ®)が軽度認知障害(MCI)の治療薬として承認されたが、投与対象患者の選択には脳脊髄液やPET画像によるアミロイド診断が必要である。

アミロイド診断は①診断可能な施設が限られている、②費用が高額である、③患者にとっては肉体的負担がある、などの課題がある。鼻腔は球神経が存在し、脳底の骨に存在する小さな穴を介して脳と直接につながっており、脳と鼻腔は血液を介さずに物質の行き来が存在する。そのためアルツハイマー病患者の鼻腔粘膜には、 $A\beta$ とリン酸化タウタンパクが蓄積していることが報告されている。そこで我々は、綿棒で鼻粘膜をこすることで得られる鼻腔粘膜スミア中の $A\beta$ やリン酸化タウを測定することで、アルツハイマー病を診断する方法を開発した。

本方法は、ほとんど侵襲がなく、安価にADを診断できる事に役立つ。

■ 鼻腔粘膜スミアを用いる $A\beta$ /リン酸化タウ測定法の開発

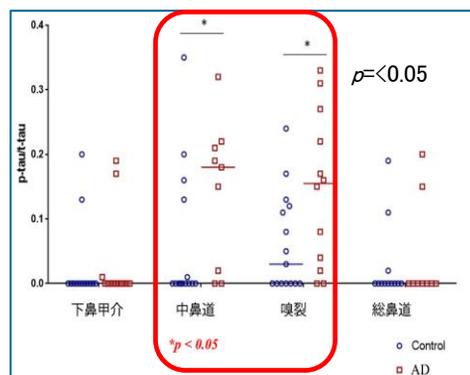
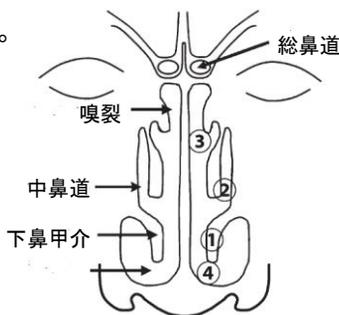
鼻腔粘膜スミアは脳脊髄液や血液よりも遥かに侵襲性低く検体採取が可能である。我々は鼻腔粘膜スミアを用いる $A\beta$ およびリン酸化タウの同時測定系確立に向けて検討を行った。

鼻腔粘膜スミア採取した綿棒をギ酸処理して凝集 $A\beta$ をモノマー体へと変換した後、濾過工程を工夫することにより鼻腔洗浄液から $A\beta$ とタウを同時に測定可能な検出系を構築した。AD患者25名、および高齢の非AD被験者25名よりサンプリングを行い、その結果は下図に示したように $A\beta$ およびタウ共にAD患者の方が高齢の非AD被験者より優位に高濃度であることがわかる。更に検討を重ねた結果、ギ酸ではなくグアニジン塩酸塩を可溶化剤として用いることで $A\beta$  42、 $A\beta$  40、タウ蛋白、及びリン酸化

タウ蛋白の同時測定がすべて可能になった。

鼻の嗅裂方向あるいは中鼻道方向よりサンプル採取することでリン酸化タウ/タウはAD患者で、有意に高値を示した。

(J. Alzheimer Dis. 62(2):737-744, 2018)



## ■ 共同研究

我々が確立してきた方法は非侵襲的に $A\beta$ およびタウを測定でき、ADを診断する上で有用である(特許第6883847)。しかしながらバラツキが大きい等、改良が必要である。我々と協働して鼻腔洗浄液を用いる $A\beta$ /タウ測定法の実用化に取り組んで下さる企業を求めています。

## ■ 創発的研究センターのホームページ

<https://shiga-mirc.jp>