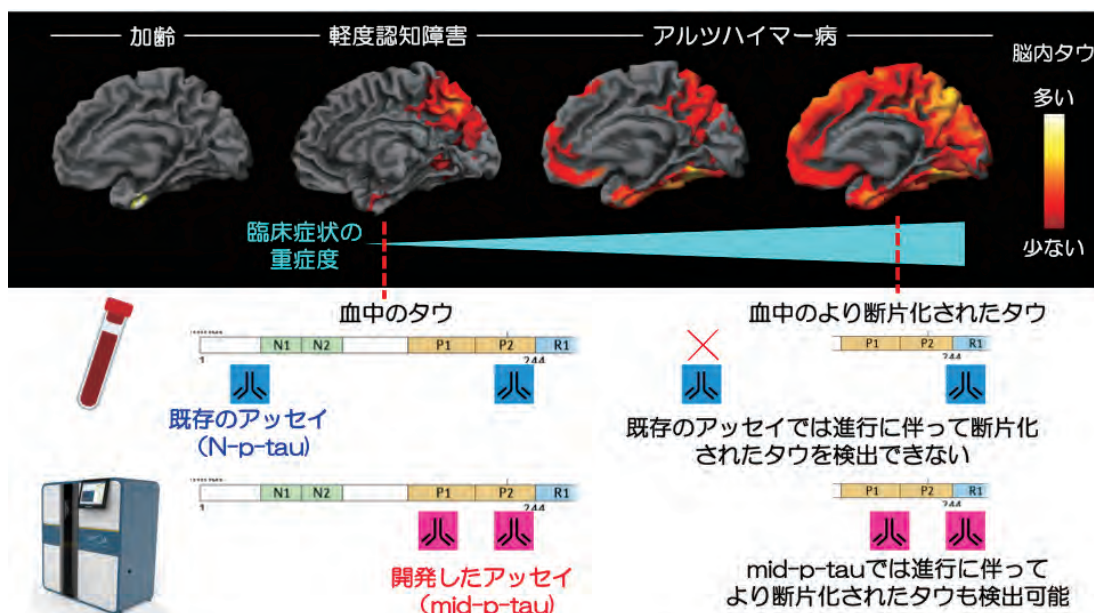


# BIOMEDICAL GERONTOLOGY

## 基礎老化研究

### 特集企画「認知症研究アップデート2025」

|                   |   |
|-------------------|---|
| 特集企画              | 認知症研究アップデート2025   |
| 総説                | 抗A $\beta$ 抗体薬の現在地と展望<br>佐藤 謙一郎、岩坪 威                                |
| 総説                | 認知症におけるタウ関連バイオマーカーの現状と展望<br>大澤 健太、互 健二、遠藤 浩信、徳田 隆彦、樋口 真人            |
| 総説                | 認知症発症のバイオマーカー探索：久山町研究<br>小原 知之、二宮 利治                                |
| 奨励賞受賞者<br>研究トピックス | マッスルメモリーの分子基盤：筋核仮説とエピジェネティック仮説の統合的理解<br>堀居 直希、小野 悠介                 |
| 奨励賞受賞者<br>研究トピックス | 線虫の低温休眠現象を応用した寿命制御遺伝子探索手法の開発<br>堀川 誠                                |
| 奨励賞受賞者<br>研究トピックス | 松果体からのメラトニン分泌に対する間欠的な皮膚冷却刺激の影響<br>渡辺 信博、守屋 正道、堀田 晴美                 |
| 学会見聞録             | American Aging Association (AGE) 53rd Annual Meeting に参加して<br>佐藤 綾美 |
| シンポジウム<br>報告      | 第46回日本基礎老化学会シンポジウム報告<br>木村 展之                                       |



タウPETに基づく血液バイオマーカーmid-p-tauの開発



---

# 基礎老化研究

50 卷 第 1 号 (2026 年)

日本基礎老化学会会誌

---

- 編集委員会委員長： 木村 展之 岡山理科大学 獣医学部 獣医保健看護学科  
〒 794-8555 愛媛県今治市いこいの丘 1 - 3
- 編集委員会委員： 赤木 一考 富山大学 和漢医薬学総合研究所 未病分野  
〒 930-0194 富山県富山市杉谷 2630
- 石井 恭正 東海大学 医学部 分子生命科学  
〒 259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143
- 板倉 陽子 東京都健康長寿医療センター研究所 加齢変容研究チーム  
〒 173-0015 東京都板橋区栄町 35 - 2
- 伊藤 孝 理化学研究所 環境資源科学研究センター  
〒 351-0198 埼玉県和光市広沢 2 番 1 号
- 澁谷 修一 山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部 薬学科 再生医療学分野  
〒 756-0884 山口県山陽小野田市大学通 1 - 1 - 1
- 多田 敬典 至学館大学 健康科学部 栄養科学科  
〒 474-8651 愛知県大府市横根町名高山 55
- 橋本 理尋 旭川医科大学 先端医科学講座  
〒 078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1 番 1 号
- 藤田 泰典 東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム  
〒 173-0015 東京都板橋区栄町 35 - 2
- 

## BIOMEDICAL GERONTOLOGY

vol. 50 No.1 2026

Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology

- Editor-in Chief: Nobuyuki Kimura Department of Veterinary Associated Science, Faculty of Veterinary Medicine, Okayama University of Science 1-3 Ikoinooka, Imabari, Ehime 794-8555, JAPAN
- Editors: Kazutaka Akagi Institute of Natural Medicine, University of Toyama 2630 Sugitani, Toyama-shi, Toyama 930-0194, Japan
- Takamasa Ishii Department of Molecular Life Science Tokai University School of Medicine 143 Shimokasuya, Isehara, Kanagawa 259-1193, JAPAN
- Yoko Itakura Research team for Aging Science, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Takashi Ito RIKEN Center for Sustainable Resource Science 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama, 351-0198, JAPAN

Shuichi Shibuya Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sanyo-Onoda City  
University, Sanyo Onoda, Yamaguchi 1-1-1 Daigakudori,  
Sanyo Onoda, Yamaguchi 756-0884, Japan

Hirobumi Tada Department of Nutrition, Faculty of Wellness, Shigakkan  
University  
55 Nakoyama, Yokonemachi, Obu, Aichi 474-8651,  
JAPAN

Michihiro Division of Advanced Medical Science, Asahikawa Medical  
Hashimoto University  
1-1-1 Midorigaoka Higashi-2-jyo, Asahikawa, Hokkaido  
078-8510, JAPAN

Yasunori Fujita Research Team for Functional Biogerontology, Tokyo  
Metropolitan Institute of Gerontology  
35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo, 173-0015, JAPAN

## 【日本基礎老化学会賛助会員一覧】

下記の諸団体が賛助会員として本学会を支えています。

賛助会員は随時募集しております。事務局にお問い合わせください。

あなたの会社も老化研究を支えてみませんか？入会をお待ちしています。

### 賛助会員

ココロ力株式会社

小林製薬株式会社

大正製薬株式会社

東洋レチン株式会社

日本水産株式会社

(株)ファンケル総合研究所

マルサンアイ株式会社

(50音順)

## 広告掲載のご案内

平素より、賛助会員として本学会の活動を支えていただき、心から感謝申し上げます。  
さて、当学会では、学会運営の活性化を図るべく、会誌「基礎老化研究」の充実を進めて  
おります。

つきましては、賛助会員の皆様の広告掲載を積極的に行っていきたいと考えております。  
ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

広告掲載の要領は以下の通りとなります。

### 『基礎老化研究』（年3回）発行（全号掲載可）

広告原稿は doc. pdf. ppt. jpg. tif. 等のファイルで  
下記の事務局までメールまたは CD-R 等の媒体でお送り下さいますようお願い申し上げま  
す。

〒 100-0003

東京都千代田区一ツ橋 1-1-1 パレスサイドビル 9F

（株）毎日学術フォーラム内（委託）

日本基礎老化学会事務局

TEL：03-6267-4550

FAX：03-6267-4555

E-mail：secretariat@jsbmg.jp

また、何かご質問等ございましたら、  
メールにてご連絡いただけますよう重ねてお願い申し上げます。

今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

日本基礎老化学会事務局

# 高電位の威力

電圧のみをかける「交流高圧電界」で、身体全体を包み込むようにして治療を。

# 1/fゆらぎの可能性

1/fゆらぎの原理を電位治療に応用(特許取得:特許番号4179625号)。

カラダだけでなく、ココロにもやすらぎと癒しを。

「レガシス プラス」は、厚生労働省により登録された認証機関から管理医療機器クラスIIの医療機器として認証を得ています。  
医療機器認証番号:218AGBZX00077000



**LEGACIS** 低周波・電位・温熱組合せ家庭用医療機器

ココロカ株式会社はアスリートの健康管理をサポートします。



ココロカ株式会社 <http://www.cocoroca.co.jp/>

〒140-0001 東京都品川区北品川4-7-35 御殿山トラストタワー11F

お客様センター: 03-6711-9305 FAX: 03-6711-9325 受付時間: 月~金 9:30~18:00 (土・日・祝日・弊社特別休業日を除く)



施術の続きは、ご自宅でも続きます。

## Microcone Care Service

マイクロコーンケア・サービス

マイクロコーンケアとは、微細突起状のマイクロコーンを皮膚に貼ることで刺激が発生し、筋肉や関節の痛みの緩和・改善を目的に作られた治療法です。

予後用

**SOMACEPT<sup>®</sup> myo**



1箱10個入り ソマセプトミオ マイクロコーン拡大写真

医療機器製造販売届出番号 22B3X10002000001  
特許 第4829166号 接触針/ドイツ特許 Patents  
Nr.10 2008 014 503 Akupunkturnadell (接触針)  
27.07.2017 /アメリカ特許 Application No.12053151  
ACUPUNCTURE NEEDLE (接触針)

予防用

**SOMARESON<sup>®</sup> hem**



1箱10個入り ソマレゾンヘム マイクロコーン拡大写真

医療機器製造販売届出番号 22B3X10002000002  
特許 第4829166号 接触針/ドイツ特許 Patents  
Nr.10 2008 014 503 Akupunkturnadell (接触針)  
27.07.2017 /アメリカ特許 Application No.12053151  
ACUPUNCTURE NEEDLE (接触針)

## この雑誌について(投稿される方へ)

「基礎老化研究」(Biomedical Gerontology)は日本基礎老化学会の会誌で、基礎老化研究の振興、ならびに知識創造・統合を目的として、さらに社会一般へのアウトリーチ活動の一環として、年3回：1月(1号)、5月(2号・大会号)、9月(3号)に発行される。内容は、本学会員より投稿された、または、本学会員及び編集委員会より依頼を受けた者からの巻頭言、総説(老化理論を含む)、トピックス、原著論文、随筆、書評、その他で構成される。但し、3号には基礎老化学会シンポジウムの抄録も掲載される。会員は簡易冊子体の配布を受け、かつ無料でオンライン版が学会HPで閲覧できる。

なお、「学会員に幅広く多くの投稿を促したい」との意向を踏まえ、「自由投稿総説・トピックス・原著論文・学会報告・海外便り・書評・ニュースコメント等」欄を設ける。

## 投稿規定

1. 全ての原稿の採用については、編集委員会で決定する。総説、トピックス、および原著論文については、編集委員または編集委員会で依頼した審査委員による査読を行う。
2. 著者による校正は、初校時に1回行う。その際に投稿内容の大幅な追加や変更は認めないものとする。
3. 本誌に掲載された記事の著作権は、日本基礎老化学会に帰属する。但し、自身の著作を使用する場合には、本学会に断り無く自由に使用できる。
4. 目次、総説の要旨、およびトピックスの題目は日本基礎老化学会のホームページに掲載される。発行後2年経過した総説、トピックス等はインターネット上に無料で公開される。
5. 総説、トピックス、および原著論文の著者には、該当PDFファイルを無料で進呈する。別刷り希望の場合は有料(実費)となるので、投稿・原稿提出時にその旨連絡すること。
6. 原稿の執筆に際して、本誌の執筆要領に従うこと。

## 執筆要領

原稿は全てワードプロセッサを使用し、横書きで作成する(原稿はデジタルファイルで提出する)。1)第1頁には、原稿の表題、著者名、所属機関、所在地を和文と英文で、また、電話番号、FAX番号、E-mailアドレスを記載する。著者が複数の場合は、連絡先の著者を明記する。2)第2頁にも初めに、表題、氏名を書き、その後に本文を書く。3)本文に節を設ける場合、1.、2.、3.、・・・を付けて節を示す。以下の項目は1)、2)、3)・・・、a)、b)、c)・・・とする。また、イタリック体、ギリシャ文字、記号が正しく出力されていることに注意する。原稿はテキストファイルまたはMSワードファイル等で作成したデジタルファイルで提出する(欧語・数字は半角を用いる)。同時に提出する図・表および写真は、PDF、PPT、TIFF、JPEG形式等のデジタルファイルで提出する。オンライン版はカラー図も受け付ける。冊子体への印刷は原則、白黒またはグレースケールで行うが、カラー希望の場合は著者の負担とする。図表の挿入部位は本文中に示す。尚、本誌1ページは約1,600字に相当する。図の大きさを考慮して、全体の長さを調節すること。原稿(デジタルファイル)はE-mailに添付して送付するか、USB記憶媒体等で送ることができる。コンピュータファイルについては、印刷所あるいは編集委員会で対応できない場合は、著者に協力を求めることがある。

1. 巻頭言(展望) 刷り上がり1頁に収まるようにする。本文の長さは1,500字以内(タイトルと氏名を除く)。
2. 総説 一つのテーマについて、専門的知識に基づき、関連する多くの研究論文を総括、解説、評価した、所謂ミニレビュー。
  - 1) 本文の長さ：図、表も含めて刷り上がりで6ページ(9,600字)程度を基本とする。
  - 2) 題名：40字以内とし、内容を的確に表したもので、且つ、読者の興味を引くよう工夫する。
  - 3) 要約およびキーワード：要約およびキーワード(5個以内の英語)を必ず付す。要約は日本語(400字以内)、およびその英訳(200 words以内)とする。
  - 4) 用語：本文中の用語はなるべく日本語にする。但し、欧語の方が一般的なもの、解りやすい場合は欧語でよい。外国の人名は原語、地名はカタカナで表記する。  
専門術語：それぞれの専門分野の用語集に従う。動植物の学名、遺伝子名などでイタリック体で印刷されるべきものについては、原稿に下線をつけるなどして区別する。  
略語：初出箇所フルタームの後に括弧で括った略語を記入する。可能なら日本語を入れる。文体：「である」調とする。  
数字・単位：数字はアラビア数字とし、単位は国際単位系を用いる。
- 5) 引用文献：原稿中で引用された文献は、引用文献と見出しをつけて、論文中に引用した順に番号をつけて表示する。本文中では該当する位置に[ ]で括って上付き表示する。1つの事柄に複数の論文を引用する場合

には[1,5,7] または[2-6] のように記述する。著者名を引用する場合で3名以上の連名の時は、それ以下を“ら”を用いて省略する。雑誌名は、略称(ISO 4)をもちいる。末尾文献リストは引用した順とし、記載は以下の通りとする。未発表論文、私信は末尾文献リストには加えず、本文中の該当する位置に[ ]で括って表示する。

1. Shimokawa I, Komatsu T, Hayashi N, *et al.* The life-extending effect of dietary restriction requires Foxo3 in mice. *Aging Cell* 14: 707-709, 2015.
2. Roth GS, Ingram DK and Cutler RG. Primate models for dietary restriction research. In: *Biological Effects of Dietary Restriction*, edited by Fishbein L. Berlin: Wiley, 1991, p. 193-204.
3. 仲村賢一, 下村-泉山七生貴, 田久保海誉 ヒト組織の加齢に伴うテロメア短縮. *基礎老化研究* 24:72-76, 2000.

6) 図、表、写真：そのまま印刷できるものに限る(手書きのものは受け付けない)。文献から引用する場合は、引用を明記すると共に、引用の許可が必要な場合には、著者の責任で許可を取っておくこと(許可証のコピーを原稿と共に提出すること)。白黒またはグレースケールが原則だが、オンライン版はカラー図も受け付ける。

7) 図、写真にはタイトルと説明文を付ける。

3. トピックス 最近の話題性のある研究(または雑誌記事)の紹介。長さは刷り上がり4頁以内(1,600 - 6,400字)。その他は総説に準じる。但し、要旨は不要である。
4. 原著論文 基礎老化研究に関連するオリジナル性の高い研究論文。他誌で公表された内容は受け付けない。内容は、要約、目的、方法、結果、考察、引用文献、図表、およびその説明文からなる。その他は総説に準じる。
5. 学会報告、海外便り 国内外の学術集会の紹介記事。長さは1,600字以内。留学などで滞在しているまたは過去に滞在していた研究室、訪問した研究施設の見聞の紹介記事。
6. 書評 最近出版された書籍の紹介。1,600字以内。
7. 原稿の送付およびその他の問い合わせ、下記宛てにE-mailで。

編集委員会：editor@jsbmg.jp

## 目 次

特集企画「認知症研究アップデート 2025」…………… 1

### 総説

抗 A $\beta$  抗体薬の現在地と展望

佐藤 謙一郎、岩坪 威 …………… 3-10

### 総説

認知症におけるタウ関連バイオマーカーの現状と展望

大澤 健太、互 健二、遠藤 浩信、徳田 隆彦、樋口 真人 …………… 11-16

### 総説

認知症発症のバイオマーカー探索：久山町研究

小原 知之、二宮 利治 …………… 17-23

### 奨励賞受賞者研究トピックス

マッスルメモリーの分子基盤：筋核仮説とエピジェネティック仮説の統合的理解

堀居 直希、小野 悠介 …………… 25-27

### 奨励賞受賞者研究トピックス

線虫の低温休眠現象を応用した寿命制御遺伝子探索手法の開発

堀川 誠 …………… 29-31

### 奨励賞受賞者研究トピックス

松果体からのメラトニン分泌に対する間欠的な皮膚冷却刺激の影響

渡辺 信博、守屋 正道、堀田 晴美 …………… 33-37

### 学会見聞録

American Aging Association (AGE) 53rd Annual Meeting に参加して

佐藤 綾美 …………… 39

### シンポジウム報告

第46 回日本基礎老化学会シンポジウム報告

木村 展之…………… 41-42

表表紙：タウ PET に基づく血液バイオマーカー mid-p-tau の開発

裏表紙：学会ロゴマーク



## 【特集企画】

# 認知症研究アップデート 2025

約2年前、アルツハイマー病の主病変蛋白質であるアミロイド $\beta$  ( $A\beta$ ) を脳内から除去する抗体医薬が薬事承認され、現在は投薬が実施されています。残念ながら現時点ではアルツハイマー病の発症を完全に抑制するまでには至っていませんが、未来への希望を感じさせる大きな一歩になったことは間違いありません。そして何よりも重要なことは、この新たな疾患修飾薬が基礎研究の成果を基にして開発されたという事実です。現実問題として、基礎研究で得られた成果が必ずしも臨床現場にフィードバックできるとは限りませんが、今回の成功事例は多くの基礎研究者を勇気づけたのではないかと個人的には感じております。そこで今号では「認知症研究アップデート 2025」と題しまして、我が国の認知症研究を牽引されている著名な先生方に総説をご寄稿頂きました。東京大学・岩坪先生には、上述した  $A\beta$  に対する疾患修飾薬の開発状況に関する最新情報をまとめて頂きました。量子科学技術研究開発機構・樋口先生には、 $A\beta$  と並ぶアルツハイマー病の主病変蛋白質である Tau をターゲットとした認知症のバイオマーカー開発研究について、最新のトレンドも含めて詳しく解説していただきました。そして九州大学・二宮先生には、本邦における疫学研究の最高峰とも言える久山町研究から得られた最新の認知症研究についてまとめて頂きました。実験室の中＝仮想空間ではなく現実空間を対象とする疫学研究は、得られた成果をダイレクトに現実社会に還元できる極めて強力なツールです。ぜひ、多くの基礎老化学会員の皆様方にも、疫学研究の重要性を認識していただきたいと考えております。そして今回の特集企画が、学会員の皆様方の認知症研究に対する最新アップデートになれば幸いです。

日本基礎老化学会編集委員会 一同



【総説】

## 抗 A $\beta$ 抗体薬の現在地と展望

### Anti-Amyloid Antibodies : Where We Are and What's Next

佐藤 謙一郎、岩坪 威

東京大学医学部附属病院 認知症共生社会創成治療学

#### 要約

本総説は、アルツハイマー病の抗 A $\beta$  抗体薬（レカネマブ、ドナネマブ）を中心に、効果・安全性・実装・価値評価を最新動向とともに概説する。主要試験の CDR-SB 抑制は概ね 27-35% で、“time saved” に換算すれば数か月の進行遅延に相当する。ドナネマブは PET 陰性化で中止し得る有限治療と漸増導入による ARIA 低減が特徴、レカネマブは IV 月 1 回維持療法 / SC 週 1 回投与方法が米国で承認された。実装には A $\beta$  病理の確認、頭部 MRI 監視、APOE 遺伝子検査、治療提供にかかる医療資源対策が重要である。米国での血液バイオマーカー承認により簡便なトリアージ・スクリーニングが実用段階に入った。Brains Shuttle (Trontinemab) など次世代選択肢も有望である。リアルワールドエビデンスの構築が強く望まれている。

#### 1. はじめに

2040 年には本邦の 65 歳以上の高齢者の約 3 割が認知症または軽度認知障害 (MCI) に該当すると推計されており (令和 6 年版高齢社会白書<sup>[1]</sup>)、認知症の主要な原因疾患であるアルツハイマー病 (AD) に対する対策が医療的・社会的に急務である。抗アミロイド  $\beta$  (A $\beta$ ) 抗体薬を中心とする疾患修飾薬 (Disease-Modifying Therapy : DMT) の開発が急速に進展し、特に 2023 年に承認・保険償還され、実臨床で使用可能になったことは、AD 治療における大きな転換点である。本稿では、これまでの著者らの先行総説<sup>[2-4]</sup>も踏まえ、薬剤の臨床実用の現状と課題、そして今後の研究開発の動向について、2025 年 10 月末までの最新情報を概説する。

#### 2. 抗アミロイド $\beta$ 抗体薬の作用機序と初期開発

AD の病態機序を説明する代表的な仮説が「アミロイドカスケード仮説」である<sup>[5]</sup>。そこでは、脳内での A $\beta$  産生と凝集が出发点となり、可溶性オリゴマーやプラークの蓄積を経て、シナプス障害→タウ病理→神経変性へと段階的に進む。抗 A $\beta$  抗体は、特定の A $\beta$  種に選択的に結合して沈着体の除去・集積抑制を図り、ミク

ログリア経路を活性化する。過去の Bapineuzumab、Solanezumab、Crenezumab といった抗 A $\beta$  抗体薬では標的選択や介入時期の不適合から中止例が続いたが、近年は分子種の絞り込みと早期例の層別化により有効性の検出が可能になりつつある<sup>[6]</sup>。

#### 3. これまで承認された抗 A $\beta$ 抗体薬

##### (1) Aducanumab (アデュヘルム™)

Aducanumab は、2021 年 6 月に米国食品医薬品局 (FDA) によって迅速承認され、AD に対する DMT として初の FDA 承認薬となった<sup>[7]</sup>。一方、EMERGE 試験・ENGAGE 試験<sup>[8]</sup>での主要評価の整合性が得られなかったこと、また有効性の解釈と承認判断が議論を呼んだ。米国メディケアにおける保険償還は非常に限定的であった。また欧州や日本では承認に至らなかった。費用対効果分析ではその経済的価値について不利という評価がなされている<sup>[9]</sup>。最終的に、2024 年に開発・販売の中止が決定された。

##### (2) Lecanemab (レケンビ™)

Lecanemab は、AD に対する DMT として 2 番目の承認薬である。早期 AD (MCI due to AD および mild

連絡先：佐藤 謙一郎、岩坪 威

東京都文京区本郷 7-3-1

TEL : 03-3815-5411

E-mail : kenisatou@m.u-tokyo.ac.jp

iwatsubo@m.u-tokyo.ac.jp

Author : SATO Kenichiro, IWATSUBO Takeshi

Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan.

TEL : 03-3815-5411

E-mail : kenisatou@m.u-tokyo.ac.jp

iwatsubo@m.u-tokyo.ac.jp

AD dementia) 患者を対象とした第3相臨床試験 (Clarity AD 試験) では、18ヶ月間でCDR-SB (Clinical Dementia Rating Sum of Boxes) の悪化をプラセボと比べ27%抑制し、主要評価項目を達成した<sup>[10]</sup>。2023年に米国、日本などで早期AD治療薬として承認された<sup>[11]</sup>。その後も欧州連合 (EU)、中国 PRC、台湾、韓国、香港、イスラエル、英国など、多くの国や地域で承認されている。EU、UKでの承認は、APOE-ε4非保有者またはヘテロ接合体でアミロイド病理所が確認された早期AD患者に限定されている (ホモ接合体患者は除外) 点特徴的である。

代表的な副作用としては、治療開始後早期に出現する注入に伴う反応 (infusion reaction) のほか、ARIA (ARIA-E (edema/effusion) および ARIA-H (hemorrhage)) があり、ARIAの発生リスクはAPOEε4アレル保有数と関連する。多くは無症候性だが、頭痛、めまい、視覚異常などを認める場合もあり、定期的なMRIモニタリングを要する。ARIAの発生メカニズムは脳血管アミロイドへの抗体結合とそれによる血管壁の脆弱化、血管外への漏出が機序として考えられているが、必ずしも十分に説明されているわけではない<sup>[12]</sup>。

承認された投与対象者は、アミロイド病理所が確認された早期AD患者であり、使用にあたってのガイドラインが策定されている (本邦：最適使用推進ガイドライン<sup>[13]</sup>)。概ね、MMSE 22-30、CDR-GS 0.5ないし1.0に相当する認知機能段階が投与対象となっている。初めに承認された使用法は18ヶ月、2週間毎IVであるが、Lecanemabの月1回投与のIV維持療法も2025年1月に米国FDAによって承認された<sup>[14]</sup>。初期治療フェーズから移行した維持療法の用法として想定されている。これはphase 2試験のlecanemabオフ期間ではCDR-SB低下の傾きが自然経過と同様であったことから、持続投与の必要性が示唆されていることによる<sup>[15]</sup>。一方でClarity AD試験の3年間の非盲検長期継続投与 (OLE) 試験の結果では、18ヶ月以降の継続投与でも治療効果が延長していることが示唆されており<sup>[16]</sup>、延長投与の継続期間とその臨床的なベネフィットが大いに注目されている。

また、週1回投与の皮下注射 (SC) 製剤も2025年9月に米国FDAによって承認された<sup>[17]</sup>。SC製剤は、IV製剤と同等のバイオアベイラビリティを示し、ARIA発現率も同程度であったという報告があり、静注製剤と比べて通院負担軽減やアクセス改善が期待される。さらに、アミロイド陽性の無症候者 (プレクリニカルAD) を対象とした第3相臨床試験 (AHEAD 3-45 Study: NCT04468659) や、遺伝性AD患者を対象とした抗タウ薬E2814との併用療法の臨床試験 (DIAN-TU: NCT05269394) など進行中で、適応と運用の拡張が進んでいる。

### (3) Donanemab (ケサンラ™)

Donanemabは、ADに対するDMTとして3番目の承認薬である。早期AD患者を対象とした第3相臨床試験

(TRAILBLAZER-ALZ 2試験) では、プラセボと比較して18ヶ月間でiADRS (integrated Alzheimer's Disease Rating Scale) で評価した認知機能・日常生活機能の悪化を35% (タウ低・中程度集団では36%)、CDR-SBの悪化を35% (タウ低・中程度集団では36%) 抑制し、主要評価項目を達成した<sup>[18]</sup>。アミロイド除去効果も高く、投与開始後比較的早期にアミロイド陰性化を達成する患者が多い。一定期間投与後にアミロイドPETで陰性化した場合は投与を終了するという、有限期間治療プロトコル設計になっている。Lecanemabと異なり、投与終了後でも治療効果が持続していることが第3相臨床試験後のLTE (long-term extension) の3年間分の報告で示唆されており<sup>[19,20]</sup>、Donanemabのアミロイド除去効果がより強い場合よりもAD病態の再進行が平均的に抑えられている可能性、などが理由として考えうる。なお投与終了後のアミロイドの再蓄積の速度は約2.8 Centiloid/yearとするモデル推計結果があり<sup>[21]</sup>、陰性化してから数年以上は効果が保たれる可能性があることが示唆される。

本剤は2024年7月に米国FDAによって承認され (ブランド名: Kisunla)、同年9月には日本でも承認されている。中国やオーストラリア (2025年5月) でも承認されている。また2025年9月にはEUでも承認されたが、Lecanemabと同様に、APOE-ε4非保有者またはヘテロ接合体でアミロイド病理所が確認された早期AD患者に限定されている (ホモ接合体患者は除外)。承認されたDonanemabの投与対象はMMSE 20-30 (ただし本邦ではMMSE 20-28<sup>[22]</sup>)、またCDR-GS 0.5ないし1.0に相当するレベルの認知機能段階であり、使用法は1ヶ月に1回のIV投与と、Lecanemabとは若干の違いがある (適正使用ガイドライン<sup>[23]</sup>)。副作用プロファイルはARIA、Infusion reactionが主で、治験での発現率に違いはあるものの基本的にLecanemabと類似している。

また当初承認された方法よりもさらにゆっくりと用量漸増することでARIAリスクを低減するレジメン変更 (modified titration) の有効性が報告された (TRAILBLAZER-ALZ 6試験)：この変更では、ARIA-Eの発現率が24週時点で標準投与群の23.7%から13.7%に有意に低下した<sup>[24]</sup>。このため2025年7月にFDAによって、より緩徐な導入 (titration) を推奨するラベル改訂が行われた。アミロイド減少の達成度を保ちつつ安全域を広げる戦略として、臨床運用上の妥当性が支持されつつある。また無症候者 (プレクリニカルAD) を対象とした第3相試験 (TRAILBLAZER-ALZ 3試験) も進行中である。

## 4. 現在開発中の抗Aβ抗体薬

### (1) Remternetug

Remternetugは、Donanemabと同様にN3pG Aβを標的とする抗体で、Donanemabの後続薬としてより優れた有効性・安全性と投与経路・利便性の改善を目指して開発が進められている。プラークの迅速な減少やPET陰性化の達成といった薬理学的効果が示唆されて

おり<sup>[25]</sup>、投与レジメン最適化による実装上の利点も見込まれる。一方でARIAの発生は報告されており、効果規模と安全性のバランスに関する詳細データの蓄積が今後求められる。

## (2) Trontinemab

Trontinemabは、Roche社の抗Aβ抗体Gantenerumabにブレインシャトル技術を組み合わせ、トランスフェリン受容体経由で血液脳関門通過性を高めた設計である。これにより脳内移行量の増大と投与量の効率化を狙い、プラーク負荷低下の加速や用量設定の柔軟性が期待される。初期成績では有望な結果が示された第1b/2a相Brainshuttle AD試験の2025年3月に発表された中間結果では<sup>[26]</sup>、Trontinemabは、低用量（4週ごとIV投与）で迅速かつ強力なアミロイドプラーク除去効果を示し、28週時点で約8割の患者がアミロイドPET陰性化を達成した。さらに副作用については、ARIA-Eの発生率は5%未満と、既存の抗Aβ抗体薬と比較して特に低い値であった<sup>[27]</sup>。これらの結果を受け、早期症候性ADを対象とする第3相臨床試験（TRONTIER-1/2 [NCT07169578]）、またプレクリニカルADを対象とする試験が計画されている。ADにおける有効性・安全性の最適化のみならず、他の神経疾患への応用可能性も注目される。

## 5. これまでの Real-World Evidence

これまで文献として報告されているLecanemab/Donanemabによる治療経験の報告は、承認時期の影響もあり、以下に示すように、主にLecanemab投与症例に偏っている。

- アメリカ・Lecanemab使用例約4,000例を対象とする診療報酬データ解析<sup>[28]</sup>では、Lecanemab平均年齢75.2歳、神経内科処方率が81.6%、投与は月1.9回（投与間隔中央値14日）、≥90日の治療中断は2.8%と報告された。都市部・白人にアクセスが偏在している結果で、地方・マイノリティにおけるアクセス格差が示唆されている。短期フォローながら添付文書どおりの用法順守が大勢で、モニタリングや有害事象が投与スケジュールに大きな支障を来していないことも示された。
- アメリカ・ワシントン大学の専門クリニックからの前向き報告<sup>[29]</sup>では、234例のLecanemab導入でARIA（E±H）22%／症候性5.7%／重症1.0%、点滴関連反応37%、中止9.8%（ARIA理由4.3%）、死亡や大出血は無し、と報告された。著者らは、専任スタッフによるワークフロー整備が治療の安全な実装の鍵であるとしている。
- アメリカ・地域医療機関の初期71例報告<sup>[30]</sup>では、ARIA（E/Hいずれか）23.5%、症候性7.8%、中止8.5%、重篤な合併症なしとされた。リソースの限界と保険要件への適応が実装上の論点として示されている。
- イスラエルからの報告では<sup>[31]</sup>、承認後初期数か月の実装経験として導入フロー、ARIA監視、体制整備の課題が報告された。実装手順の標準化と人員配置の重

要性が示唆されている。

- また日本全国の認知症専門医および老年精神医学専門医に対して行なったオンラインアンケート結果では<sup>[32]</sup>、311名のLecanemab処方経験のある専門医から回答が得られ、2025年初時点で、初回点滴までの待機1-3か月が多数（約8割）、外来スペース・人員は約1/4が逼迫、ARIA等による投与中断経験者は数%程度であり。また課題としてAPOE検査の保険収載や点滴・管理の包括評価（加算）の必要性などが示唆された。総じて、承認からまもない（1年～程度）の実装経験においては、安全性（ARIAの頻度・重症度）は概ね治験相応かそれよりも好ましい範囲で、医療資源・治療インフラ・保険カバーの制約が国や制度によらず課題として認識されていると考えられる。承認からの経過時間的に治療開始から18ヶ月経過した症例はこれまでのところ世界的にもそこまで多くないため治療効果を検討する段階には至っていないが、今後治療効果についての解析報告が発表されてくるものと期待される。

## 6. 抗Aβ抗体薬の臨床実用上の課題

### (1) 有効性の評価

LecanemabやDonanemabの臨床試験で示された認知機能低下の抑制効果（CDR-SBで約27～35%）が、患者や家族にとってどの程度の「臨床的意義（clinical meaningfulness）」<sup>[33]</sup>を持つのかという点は重要な議論となっている。統計学的な有意差だけでなく、実生活における具体的なベネフィットが求められる。

効果の大きさを評価する枠組みとしてMinimal Clinically Important Difference (MCID) がしばしば用いられる。これは患者・家族や臨床医が「臨床的に意味がある（≒治療による違いを実感できる）」とみなす、治療による最小限の変化量を示す指標である。CDR-SBで言えばMCIで1点、軽症ADで+1.6-2点程度とされることが多い<sup>[34]</sup>。ただADの生物学的および臨床症状の不均一性を考慮すると、集団レベルでの平均的なMCIDと個々人のレベルでのMCIDは必ずしも一致しないと考えられる<sup>[35]</sup>ため、群間平均差をそのまま個人の体感に直結させることには限界があると思われる。

一方、「time-saved（同じ病期に至るまでの時間を遅らせる）」という概念も提唱されており、LecanemabやDonanemabの投与により、無治療の場合と比較して数ヶ月程度、同じ重症度に達するまでの期間を延長できると試算されている<sup>[36]</sup>。ADNIデータを用いたシミュレーションによれば<sup>[37]</sup>、進行抑制は18か月時点で約0.7-1.7か月の“time saved”に相当し、同時点のCDR-SBの群間差は0.08-1.46点に分布した。上記のMCIのMCID（1点/12ヶ月）は約11か月の遅延に相当するのでまだ解釈しやすいが、軽度認知症のMCID（1.6-2点/12ヶ月）は上記群間差より大きいから、仮に18か月ほぼ進行停止を達成したとしてもMCIDとして境界レベル未満の達成でしかないことになってしまう。これは試験群間差（between-group）に個人内MCID（within-person）を当てることが要因であると考えられ、それに比べると

time saved の概念は患者・家族のみならず政策立案者にとっても判断に使いやすい尺度であると考えられる。また、日常生活動作 (ADL) の自立期間延長や生活の質 (QOL) の維持という観点でも同様に試算することができ、これらの複合的な観点からの、リアルワールドデータでの検証が今後重要となる。

## (2) 副作用の管理

抗 A $\beta$  抗体薬に共通する特徴的な副作用は ARIA と Infusion Reaction であり、特に ARIA が重要である。APOE 遺伝子の  $\epsilon$ 4 アレル保有は ARIA の強いリスク因子であり、特にホモ接合体 (2 コピー保有) では発生率が高まる。抗 A $\beta$  抗体薬 RCT のメタアナリシス<sup>[38]</sup> では、APOE  $\epsilon$ 4 ホモ接合体は非保有者と比較して ARIA-E 発症のオッズ比が 5-6、ヘテロ接合体 (1 コピー保有) では 2 程度であった。このようなこともあって、EU ではホモ接合体に対しては Lecanemab は承認されておらず、従って EU 圏では APOE 遺伝子検査を治療開始前に行って遺伝子型を確認する必要がある。米国でも投与前の APOE 遺伝子検査が添付文書で推奨されている。一方、日本では特に推奨や規定はなく、また 2025 年 10 月現在 APOE 遺伝子検査は保険適用外である。この状況に対応するため、国立精神・神経医療研究センター (NCNP) と製薬会社との共同研究として、「AD-DMT 全国臨床レジストリ」(研究代表者：岩坪威) (<https://addmt.ncnp.go.jp>) で APOE 遺伝子検査を実施し、日本人における遺伝子型と薬剤の安全性・有効性の関連を調べる取り組みが開始されている<sup>[39]</sup>。これによって、日本独自のデータ収集、エビデンス蓄積への貢献が期待される。将来的に APOE 遺伝子検査の保険償還が期待される。もっとも、 $\epsilon$ 4 の結果によらず安全性モニタリング方法は同一であるし、治療経過中に画像所見・症状が出てくるかどうか注意しなければならないのは  $\epsilon$ 4 によらず同じであるから、単独の検査としてどれだけ診療アウトカムに違いがでうるものであるかは今後検証していく必要がある。

## (3) 本邦における医療提供体制

抗 A $\beta$  抗体薬の適正使用には、専門的な知識と設備が必要となる。まず、投与対象となるためには、アミロイド PET や脳脊髄液 (CSF) 検査によるアミロイド病理の確認が必須である。これらの検査へのアクセスは地域や施設によって異なり、特に PET 検査は実施可能な施設に限られる。

一方、CSF 検査は実施可能な医療機関は比較的多いが侵襲性を伴う。また薬剤投与については、Lecanemab は現状では 2 週間に 1 回、Donanemab は 4 週間に 1 回の静脈注射であり、定期的な通院と外来での点滴スペースや対応する外来スタッフを要する。また検査、診断、投薬、副作用発生時の対応まで可能な専門医 (脳神経内科、精神科、老年科、脳神経外科) が必要となる。また ARIA モニタリングのために所定の頭部 MRI を定期的に実施する必要があり、また何かしらの症状出現時には

随時、予定外でも頭部 MRI 検査が実施可能である必要がある。

これらの要件を満たす施設は限られているが、2025 年初に Lecanemab 承認後 1 年間の状況について専門医へアンケートを実施した結果<sup>[32]</sup>からは、検査・治療待ちの患者で外来が逼迫するというような状況には全国的にはなっていないと考えられる。しかしながら地域間格差は大きい可能性があり、また将来的に潜在的治療対象者数に対する医療提供キャパシティの不足や、それに伴う治療開始までの待ち時間が長くなっていく可能性はある<sup>[32, 40]</sup>。Lecanemab や Remternetug の皮下注射製剤の承認・導入は、薬剤投与に際しての外来負荷の軽減に一定程度寄与する可能性がある。さらに、治療効果があまり見込まれない症例についてのエビデンスを蓄積しよりの確な症例の絞り込みを行うことも外来治療キャパシティの軽減に役立つかもしれない。

## (4) 経済的負担と持続可能性

抗 A $\beta$  抗体薬の年間薬剤費は (日本では) およそ 300 万円に達し得る。これに診断検査、頭部 MRI モニタリング、静注や外来通院に伴う間接費を加えると、家計および医療保険制度への負荷は小さくない。とくに就労年齢層の若年性 AD では必要性が高い一方、家計に対する“経済毒性”が生じる懸念がある<sup>[41]</sup>。

費用対効果という観点からは、現状の薬剤費は割高であるとする報告がいくつかある。例えば Aducanumab について、2025 年 4 月に、価格を半額にしても費用対効果は依然として低いという報告がされている<sup>[9]</sup>。また 2024 年 3 月の Lecanemab 評価では、ベースケースの ICER が受容可能域を上回る一方、前提 (価格、適応選択、モニタリング頻度、介護費の変化等) により結果は大きく振れ得るとされた<sup>[42]</sup>。また効果と一口に言っても、ADL 維持、医療・介護負担費用の軽減、収入維持などさまざまな観点がありうる。リアルワールドにおける治療の費用対効果のよりの確な検証が重要である。

さらに、高額な薬剤費は、潜在的な投与対象者の多さを考えると、医療保険財政への悪影響も無視できない (例えば米国メディケアでの 3 年間の予算影響額は 40 億ドル程度という試算がある<sup>[43]</sup>)。国民皆保険である本邦の医療保険財政への影響度合いも考慮されなければならないと考えられる。

## 7. 今後の研究開発

### (1) プレクリニカル期への介入

認知機能障害が明らかになるかなり前から AD の病理変化が始まっていることが知られている。そのため、プレクリニカル期 (アミロイド陽性の無症候期) に介入することで、発症を遅延させる、あるいは発症を抑止することが目標の一つとして挙げられる。プレクリニカル AD を対象とした臨床試験としては AHEAD 3-45 Study (Lecanemab) や TRAILBLAZER-ALZ 3 Study (Donanemab) などがあり、その結果は今後数年以内に明らかになると予想される。もしこれらの試験が成功す

れば、ADの疾患定義や診断基準、さらには公衆衛生戦略にも大きな影響を与える可能性がある。

## (2) バイオマーカーの開発とその活用

ADの早期診断、病期分類、治療効果モニタリングにおいて、簡便・低侵襲に測定できる血液バイオマーカー（血漿A $\beta$ 42/40比、リン酸化タウ（p-tau181, p-tau217）、またp-tau217/A $\beta$ 42比など）の役割はますます重要になっている。特に血漿p-tau217は、脳内アミロイド病理の検出において高い精度（AUC 0.95）を示し、CSFバイオマーカーとの相関も良好であることが複数の研究で確認されている<sup>[44]</sup>。治験レベルではp-tau217をプレスクリーニングとして用いる運用がなされている例が既にある。A $\beta$ 42/40はアミロイド沈着の有無、p-tau217はA $\beta$ 依存に早期から立ち上がる上流のタウ変化を示すマーカーとして解釈できるが<sup>[45]</sup>、さらにごく近年報告されたMTBR-tauはタウ凝集そのもの（NFT）により近い下流のシグナルに相当するマーカーであり<sup>[46]</sup>、より正確なtau-PET陽性予測や症状進行予測、層別化が可能になると期待される。

2025年5月には、米国FDAによりアルツハイマー関連アミロイド病理の評価を補助する目的で承認され（Lumipulse G pTau217/A $\beta$ 42比）<sup>[47]</sup>、また2025年10月にはプライマリケアでアミロイド病理を除外（rule-out）する目的でRoche/LillyのElecsys血液検査（ptau-181）が承認され<sup>[48]</sup>、血液バイオマーカーの実用化が現実のものとなった。具体的な血液バイオマーカーの使用法としては、例えばptau217の場合、明らかに値が低く可能性が低いものはPET/CSFなしでADの可能性を除外、明らかに値が高く可能性が高いものもPET/CSFなしでADと判定、その中間域に該当する症例についてはPET/CSFでアミロイド蓄積状態を確認する、という2段階法が有用とする報告がよく知られている<sup>[49]</sup>。ただこれは血液バイオマーカーにスクリーニング（triage）の役割のみならず確定診断（confirmatory test）の役割も付与するアプローチであるので、どこまで現実の医療制度に適合するかは難しいところもある。あくまで初期段階でADらしからぬ症例を除外するためのスクリーニングツールとして用い（rule-out）、さらなるPETやCSF検査を省力化するのに役立てる、という使用法は臨床実装の文脈では一つの現実的な方向性であるかもしれない。血液バイオマーカーの臨床導入には、標準化、多様な人種・集団での検証、併存疾患の影響評価（特に腎機能の影響）、カットオフ値設定といった課題も残されている。

## 8. 結語

抗A $\beta$ 抗体薬の承認・臨床実用はAD治療における質的転換をもたらした。しかしリアルワールドにおける臨床的意義や副作用管理、医療体制整備、費用持続性などの論点が山積している。リアルワールドでのデータ収集を進めるAD-DMT全国臨床レジストリが本邦におけるエビデンス構築の鍵になると考えられる。

## 参考文献

1. 令和6年版高齢社会白書 ([https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2024/zenbun/06pdf\\_index.html](https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2024/zenbun/06pdf_index.html)) : 2025年11月1日閲覧
2. 佐藤謙一郎、岩坪威。「認知症治療薬の展開：疾患修飾薬の臨床実用とその課題」最新精神医学 30/3 2025年
3. 佐藤謙一郎、岩坪威。「アルツハイマー病疾患修飾薬の現状」BRAIN and NERVE・第76巻第9号
4. 佐藤謙一郎、岩坪威。「抗A $\beta$ 抗体薬の登場と今後の新薬開発動向」認知症と類縁疾患 update・日本臨床 2025年6月号特集
5. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med. 2016 Jun 1;8(6):595-608. doi:10.15252/emmm.201606210.
6. Kim BH, Kim S, Nam Y, et al. Second-generation anti-amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: current landscape and future perspectives. Transl Neurodegener. 2025 Jan 27; 14(1):6.
7. Cummings J, Rabinovici GD, Atri A, et al. J Prev Alzheimers Dis. 2022;9(2):221-230.
8. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. J Prev Alzheimers Dis. 2022;9(2):197-210.
9. Xiong X, Lv G, King JJ, et al. Cost-effectiveness analysis of aducanumab versus placebo for patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. BMJ Open. 2025 Apr 17;15(4):e090403.
10. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2023 Jan 5;388(1):9-21.
11. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. J Prev Alzheimers Dis. 2023;10(3):362-377.
12. Honig LS, Barakos J, Dhadda S, et al. ARIA in patients treated with lecanemab (BAN2401) in a phase 2 study in early Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (N Y). 2023 Mar 20;9(1):e12377.
13. 厚生労働省. レカネマブ（製品名：レケンビ）最適使用推進ガイドライン (<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001178607.pdf>) : 2025年11月1日閲覧
14. AJMC. FDA Approves New Maintenance Dosing for Lecanemab to Treat Early-Stage Alzheimer Disease (<https://www.ajmc.com/view/fda-approves-new-maintenance-dosing-for-lecanemab-to-treat-early-stage-alzheimer-disease>) : 2025年11月1日閲覧
15. Eisai. New Clinical Data Demonstrates Three

- Years of Continuous Treatment with Dual-Acting LEQEMBI® (lecanemab-irmb) Continues to Significantly Benefit Early Alzheimer's Disease Patients Presented at AAIC 2024 (<https://www.eisai.com/news/2024/news202456.html>) : 2025年11月1日閲覧
16. PR Newswire. Eisai Presents Data on Benefits of Long-Term Administration of Dual-Acting Lecanemab at the 17th Clinical Trials for Alzheimer's Disease (CTAD) Conference (<https://www.prnewswire.com/news-releases/eisai-presents-data-on-benefits-of-long-term-administration-of-dual-acting-lecanemab-at-the-17th-clinical-trials-for-alzheimers-disease-ctad-conference-302292163.html>) : 2025年11月1日閲覧
  17. Patient Care Online. Eisai Announces Completion of Rolling BLA for SQ Autoinjector-Delivered Lecanemab (<https://www.patientcareonline.com/view/eisai-announces-submission-of-rolling-bla-for-sq-autoinjector-delivered-lecanemab>) : 2025年11月1日閲覧
  18. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Aug 8;330(6):512-527.
  19. BiotechReality. Lilly's Kisunla (Donanemab) Shows Long-Term Benefit in Treating Early Alzheimer's Disease (<https://www.biotechreality.com/2025/07/lillys-kisunla-donanemab-shows-long-term-benefit-in-treating-early-alzheimers-disease.html>) : 2025年11月1日閲覧
  20. PR Newswire. Lilly's Kisunla (donanemab-azbt) showed growing benefit over three years in early symptomatic Alzheimer's disease (<https://www.prnewswire.com/news-releases/lillys-kisunla-donanemab-azbt-showed-growing-benefit-over-three-years-in-early-symptomatic-alzheimers-disease-302516488.html>) : 2025年11月1日閲覧
  21. FDA. DONANEMAB FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH EARLY SYMPTOMATIC ALZHEIMER'S DISEASE SPONSOR BRIEFING DOCUMENT. (<https://www.fda.gov/files/advisory%20committees/published/20240610-pcns-background-eliililly.pdf>) : 2025年11月1日閲覧
  22. 厚生労働省. ドナネマブ (製品名: ケサンラ) 最適使用推進ガイドライン (<https://www.mhlw.go.jp/content/10808000/001330899.pdf>) : 2025年11月1日閲覧
  23. Rabinovici GD, Selkoe DJ, Schindler SE, et al. Donanemab : Appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2025 May;12(5):100150.
  24. Wang H, Serap Monkul Nery E, Ardayfio P, et al. Modified titration of donanemab reduces ARIA risk and maintains amyloid reduction. *Alzheimers Dement*. 2025 Apr;21(4):e70062.
  25. NeurologyLive. Phase 3 TRAILRUNNER-ALZ 3 to Test Effects of IgG1 Monoclonal Antibody Remternetug in Early Alzheimer Disease (<https://www.neurologylive.com/view/phase-3-trailrunner-alz-3-test-effects-igg1-monoclonal-antibody-remternetug-early-alzheimer-disease>) : 2025年11月1日閲覧
  26. Psychiatric Times. Positive Interim Results on Trontinemab Validate Brainshuttle Technology for Alzheimer Disease Treatment (<https://www.psychiatrictimes.com/view/positive-interim-results-on-trontinemab-validate-brainshuttle-technology-for-alzheimer-disease-treatment>) : 2025年11月1日閲覧
  27. Roche. Roche presents novel therapeutic and diagnostic advancements in Alzheimer's at AD/PD 2025 (<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2025-04-03>) : 2025年11月1日閲覧
  28. Brixner DI, Zhao C, Toyosaki H, Frech FH, Rosenbloom MH. Initial Real-World Evidence for Lecanemab in the United States. *Drugs Aging*. 2025 Oct 29. doi: 10.1007/s40266-025-01261-x. Epub ahead of print. PMID:41160347.
  29. Paczynski M, Hofmann A, Posey Z, Gregersen M, Rudman M, Ellington D, Aldinger M, Musiek ES, Holtzman DM, Bateman RJ, Long JM, Ghoshal N, Carr DB, Dow A, Namazie-Kummer S, Jana N, Xiong C, Morris JC, Benzinger TLS, Schindler SE, Snider BJ. Lecanemab Treatment in a Specialty Memory Clinic. *JAMA Neurol*. 2025 Jul 1;82(7):655-665. doi: 10.1001/jamaneurol.2025.1232. Erratum in: *JAMA Neurol*. 2025 Jul 1;82(7):754. doi: 10.1001/jamaneurol.2025.2446. PMID: 40354064; PMCID : PMC12070285.
  30. Shields LBE, Hust H, Cooley SD, Cooper GE, Hart RN, Dennis BC, Freeman SW, Cain JF, Shang WY, Wasz KM, Orr AT, Shields CB, Barve SS, Pugh KG. Initial Experience with Lecanemab and Lessons Learned in 71 Patients in a Regional Medical Center. *J Prev Alzheimers Dis*. 2024;11(6):1549-1562. doi:10.14283/jpad.2024.159. PMID: 39559868 ; PMCID:PMC11573839.
  31. Bregman N, Nathan T, Shir D, Omer N, Levy MH, David AB, Aizenstien O, Lotan E, Alcalay Y, Awad AA, Gadoth A, Ash E, Shiner T. Lecanemab in clinical practice: real-world outcomes in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2025 May 28;17(1):119. doi: 10.1186/s13195-025-01763-1. PMID : 40437535; PMCID : PMC12117801.
  32. Sato K, Niimi Y, Ihara R, Iwata A, Nemoto K, Arai T, Higashi S, Igarashi A, Kasuga K, Akiyama

- H, Awata S, Ikeda M, Iwatsubo T. Real-world lecanemab adoption in Japan 1 year after launch: Insights from 311 specialists on infrastructure and reimbursement barriers. *Alzheimers Dement*. 2025 Oct;21(10):e70652. doi : 10.1002/alz.70652. PMID: 41114448; PMCID:PMC12536362.
33. Hartz SM, Schindler SE, Streitz ML, et al. Assessing the clinical meaningfulness of slowing CDR-SB progression with disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2025 Feb 13;11(1):e70033.
  34. Muir RT, Hill MD, Black SE, et al. Minimal clinically important difference in Alzheimer's disease : Rapid review. *Alzheimers Dement*. 2024 May;20(5):3352-3363.
  35. Shen C, Platt RW, Belachew S, et al. Disentangling minimum clinically important difference for an individual and a population in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2025 May 13;11(2):e70093.
  36. Dickson SP, Haaland B, Mallinckrodt CH, et al. "Time Saved" Calculations to Improve Decision-Making in Progressive Disease Studies. *J Prev Alzheimers Dis*. 2024;11(3):529-536.
  37. Lancot K, Jönsson L, Atri A, Paulsen R, Mattke S, Hahn-Pedersen JH, Polavieja P, Maltesen T, León T, Gustavsson A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Measuring time saved in Alzheimer's disease: What is a meaningful slowing of progression? *Alzheimers Dement (N Y)*. 2025 Apr 11;11(2):e70081. doi : 10.1002/trc2.70081. PMID: 40225240; PMCID:PMC1192356.
  38. Jeong SY, Suh CH, Lim JS, et al. Incidence of Amyloid-Related Imaging Abnormalities in Phase III Clinical Trials of Anti-Amyloid- $\beta$  Immunotherapy: An Updated Meta-Analysis. *Neurology*. 2025 Apr 22;104(8):e213483.
  39. Iwatsubo T. A Japanese registry for optimizing the safe use of anti-amyloid therapies for Alzheimer's disease in Japan. *Nat Aging*. 2025 Oct;5(10):1917-1919. doi : 10.1038/s43587-025-00980-5. PMID : 41006631.
  40. Aye S, Johansson G, Hock C, et al. Point of view : Challenges in implementation of new immunotherapies for Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2025 Jan;12(1):100022.
  41. Sato K, Ihara R, Niimi Y, et al. Disparities in out-of-pocket costs for disease-modifying therapy under Japan's universal health insurance system. *J Prev Alzheimers Dis*. 2025 Apr 15:100170.
  42. Nguyen HV, Mital S, Knopman DS, et al. Cost-Effectiveness of Lecanemab for Individuals With Early-Stage Alzheimer Disease. *Neurology*. 2024 Apr 9;102(7):e209218.
  43. Sanogo V, Saud Almutairi RD, Diaby V. Budget impact of lecanemab for medicare beneficiaries with early Alzheimer's disease in the United States : a subgroup analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2025 May 22:1-6.
  44. Martínez-Dubarbie F, Guerra-Ruiz A, López-García S, et al. Diagnostic performance of plasma p-tau217 in a memory clinic cohort using the Lumipulse automated platform. *Alzheimers Res Ther*. 2025 Mar 27;17(1):68.
  45. Raket LL, Pichet Binette A, Mattsson-Carlgrén N, Janelidze S, Zetterberg H, Ashton NJ, Blennow K, Stomrud E, Palmqvist S, Hansson O. Estimating the time course of biomarker changes in Alzheimer's disease. *Brain*. 2025 Nov 3 :awaf413. doi : 10.1093/brain/awaf413. Epub ahead of print. PMID : 41178353.
  46. Horie K, Salvadó G, Koppiseti RK, Janelidze S, Barthélemy NR, He Y, Sato C, Gordon BA, Jiang H, Benzinger TLS, Stomrud E, Holtzman DM, Mattsson-Carlgrén N, Morris JC, Palmqvist S, Ossenkoppele R, Schindler SE, Hansson O, Bateman RJ. Plasma MTBR-tau243 biomarker identifies tau tangle pathology in Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2025 Jun;31(6):2044-2053. doi : 10.1038/s41591-025-03617-7. Epub 2025 Mar 31. PMID : 40164726; PMCID : PMC12176612.
  47. Alzheimers Association. Alzheimer's Association Statement on First Blood Test Used in Diagnosing Alzheimer's Disease Cleared for Use by FDA (<https://www.alz.org/news/2025/fda-clears-blood-test-alzheimers-diagnosis>) : 2025年11月1日閲覧
  48. Roche. Roche's Elecsys®pTau181 becomes the only FDA-cleared blood test for use in primary care to rule out Alzheimer's-related amyloid pathology. (<https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2025-10-13b>) : 2025年11月1日閲覧
  49. Brum WS, Cullen NC, Janelidze S, Ashton NJ, Zimmer ER, Therriault J, Benedet AL, Rahmouni N, Tissot C, Stevenson J, Servaes S, Triana-Baltzer G, Kolb HC, Palmqvist S, Stomrud E, Rosa-Neto P, Blennow K, Hansson O. A two-step workflow based on plasma p-tau217 to screen for amyloid  $\beta$  positivity with further confirmatory testing only in uncertain cases. *Nat Aging*. 2023 Sep;3(9):1079-1090. doi : 10.1038/s43587-023-00471-5.

# Anti-Amyloid Antibodies : Where We Are and What's Next

Kenichiro Sato, Takeshi Iwatsubo

Dementia Inclusion and Therapeutics, The University of Tokyo Hospital

## Abstract

This narrative review describes recent advances in anti-amyloid monoclonal antibodies for Alzheimer's disease with a focus on lecanemab and donanemab. Across pivotal trials, cognitive decline was slowed by approximately 27-35% on CDR-SB. Translating effect sizes into the "time saved" framework renders group differences as months of delayed progression, improving validity for patients and policymakers. Donanemab enables a treat-to-clear strategy (cessation upon PET negativity) and, with titrated initiation, reduces ARIA while preserving amyloid clearance. Lecanemab has established maintenance regimens (monthly IV or weekly SC). Implementation depends on biomarker-confirmed diagnosis, brain MRI safety monitoring, and *APOE*-informed counseling. Blood-based biomarkers (a p-tau217/amyloid- $\beta$ 42 plasma ratio and plasma p-tau181) make triage/prescreening more feasible. Real-world evidence highlights capacity and access constraints, informing cost-effectiveness considerations and service design. Looking ahead, home SC delivery and next-generation brain-shuttle antibodies (e.g., trontinemab) may expand options. A pragmatic framework is needed to integrate efficacy, safety, workflow, and value to support individualized, sustainable deployment of disease-modifying therapy.

**Keywords** : Alzheimer's disease; anti-amyloid-  $\beta$  antibody drug; disease-modifying therapy.

【総説】

## 認知症におけるタウ関連バイオマーカーの現状と展望

### Current status and perspectives of tau-related biomarkers in dementia

大澤 健太<sup>1,2</sup>、互 健二<sup>1</sup>、遠藤 浩信<sup>1</sup>、徳田 隆彦<sup>1,3</sup>、樋口 真人<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 脳機能イメージング研究センター

<sup>2</sup>千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

<sup>3</sup>大阪公立大学大学院医学研究科 病因診断科学

#### 要約

世界的な長寿化に伴い認知症患者は増加しており、その対策が急務となっている。認知症の多くは異常タンパク質 ( $A\beta$ 、Tau など) の蓄積を背景とするアルツハイマー病 (AD) などの神経変性疾患が占めており、これらは疾患修飾療法 (DMT) の主要な標的となる。 $A\beta$  を標的とした DMT の開発・承認が進む中で、認知機能障害の重症度や進行速度と密接に対応する Tau 病変の可視化・定量化が極めて重要になっており、進行性核上性麻痺 (PSP) やピック病 (PiD) といった非 AD タウオパチーの病変も高いコントラストで検出可能な PET リガンドが開発されている。また、PET 検査に代わる低侵襲な手法として超高感度技術 Simoa による血液バイオマーカーが注目されており、既に臨床応用への移行が現実のものとなっている。今後、PET と血液バイオマーカーを含む複合的なバイオマーカーを統合的に活用することで、認知症の層別化、早期診断、および個別化された病態修飾的介入の確立が期待される。

#### はじめに

世界的な長寿化に伴い認知症を有する患者数は増加傾向にあり、世界における有病者数は約 5,000 万人にのぼる。2030 年には 8,200 万人、2050 年には 1 億 5,200 万人に達するとも推計され、その対策は急務である<sup>[1]</sup>。認知症の原因の多くを脳内異常蛋白の蓄積を背景とする神経変性疾患が占め<sup>[2,3]</sup>、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD)、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB)、前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTLD) などに大別される。各疾患は、アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ )、タウ、 $\alpha$  シヌクレイン、TDP-43 といった蛋白が脳内に異常蓄積することによって特徴付けられ、これら異常蛋白は疾患修飾療法 (disease-modifying therapy: DMT) の開発における、主要な標的となっている。なかでも  $A\beta$  は AD を特徴づける異常蛋白の一つであり、 $A\beta$  の蓄積に続いてタウ病理が進展し、神経変性へとつながる、アミロイドカスケード仮説がその病態の首座として考えられてきた<sup>[2]</sup>。近年、PET 検査や髄液検査によって脳内  $A\beta$  病変の有無を検

出する画像・体液バイオマーカーが確立され、 $A\beta$  を標的とした抗体医薬レカネマブやドナネマブの開発・国内外における医薬品承認へとつながった。タウ病変もまた AD や FTLD の一部を特徴付ける異常蛋白の一つであり、その蓄積量や分布が認知機能障害の重症度や進行速度と密接に対応することが示されている<sup>[2]</sup>。よってタウ病変を生体内で検出・定量化可能なバイオマーカーを確立することによって、認知症診断・鑑別や病態解明、さらには新たな DMT の開発を大きく進展させうる。そこで本稿では、タウ病理を検出する画像・体液バイオマーカーの開発状況と今後の展望について概説する。

#### 1. タウ蛋白の構造と神経変性疾患における役割

タウ蛋白は、ヒト染色体 17q21 上の MAPT 遺伝子にコードされる微小管結合タンパク質であり、神経細胞で高発現し、主に軸索に局在している。タウは、微小管に結合してその重合と安定化を促進し、軸索内での物質輸送を維持するという重要な役割を担っている<sup>[3]</sup>。選択的スプライシングにより 6 種類のアイソフォームが生じ、微小管結合配列の繰り返し数によって 3 リピートタウ (3R) と 4 リピートタウ (4R) に大別される<sup>[4]</sup>。

神経変性疾患におけるタウの異常は、過剰なリン酸化に伴い構造変化を起こすことから始まる。過剰にリン酸化されたタウは微小管への結合性が低下し、本来の

連絡先：大澤 健太<sup>1,2</sup>、互 健二<sup>1</sup>、  
遠藤 浩信<sup>1</sup>、徳田 隆彦<sup>1,3</sup>、  
樋口 真人<sup>1,3</sup>

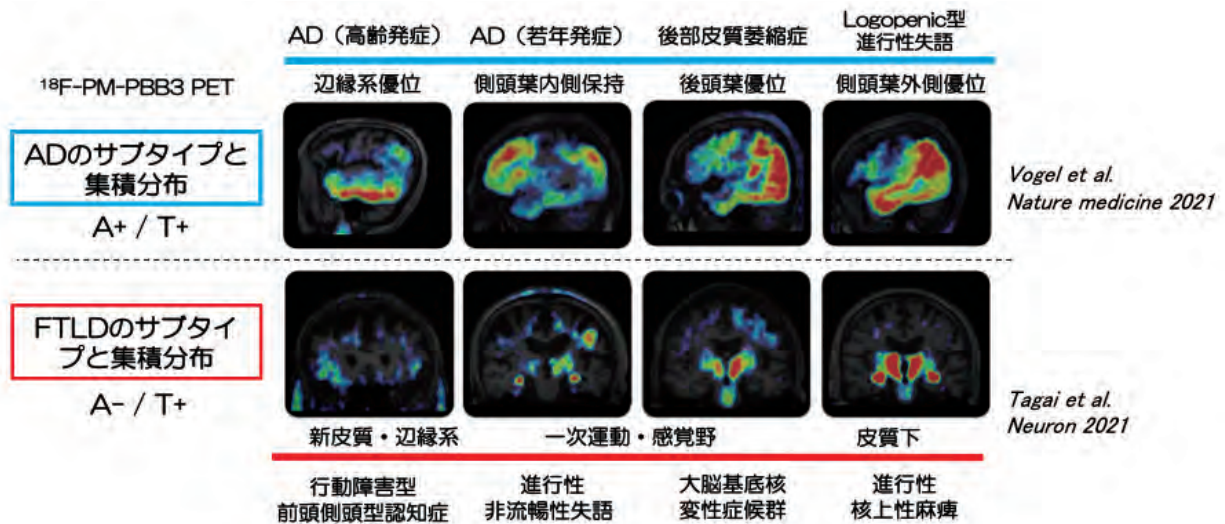


図1 タウ PET を用いた AD/FTLD 症候群の層別化

タウ PET ( $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3) を集積パターンによる分類と症候学的な分類との関連。概ね症候の責任病巣と思われる部位での集積が亢進している。

可溶性構造を失い線維状の凝集体を形成し、細胞内に蓄積する。これらの異常タウが AD では神経原線維変化 (neurofibrillary tangle: NFT) を形成し、シナプス機能障害ひいては神経細胞死を引き起こす<sup>[5]</sup>。FTLD の一種であるピック病 (Pick's disease: PiD) ではピック小体 (Pick bodies)、進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy: PSP) では tufted astrocyte や globose 型 NFT などのタウ封入体が蓄積した特徴的な病理所見を呈する。これら異常なタウの蓄積を特徴とする疾患群をタウオパチーと総称する。タウオパチーは、病変を構成するタウアイソフォームの違いにより分類され、AD では 3R および 4R タウの両方が蓄積するのに対し、PiD では 3R タウ、PSP や大脳皮質基底核変性症 (Corticobasal degeneration: CBD) では 4R タウが蓄積の主体である。AD では、タウ沈着は嗅内皮質や海馬から始まり、大脳辺縁系の広い領域、さらには大脳新皮質へと広がる進展パターン (Braak ステージ) を示すが、PSP などでは主として中脳や視床下核などの皮質下構造に病変が局在する。タウ病変の局在性と症候も密接に関わっており、AD における新皮質でのタウ集積は、認知機能低下の程度と強く相関し、PSP における大脳基底核でのタウ蓄積は運動症状と相関する。このようにタウオパチーの病態や症状の多様性は、凝集体を構成するタウアイソフォームの組成やタウ蛋白質自体の構造的特性、病変が影響する脳領域の選択性などにより生じると考えられ<sup>[6]</sup>、その病態を可視化・定量化する手法の確立が、各種認知症の病態機序解明や診断・治療法開発において極めて重要である。

## 2. 画像バイオマーカータウ PET の開発

近年、ポジトロン断層撮影 (positron emission tomography: PET) と放射性リガンドにより脳内のタウ病変をヒト生体で可視化する、タウ PET の開発が大き

な進展を見せている。放射線総合医学研究所 (現: 量子科学技術研究開発機構, QST) が開発した  $^{14}\text{C}$  PBB3、東北大学による  $^{18}\text{F}$  THK シリーズ、および Siemens 社の  $^{18}\text{F}$  flortaucipir (T807/AV-1451) が第一世代タウ PET リガンドとして創出され、 $^{18}\text{F}$  flortaucipir は AD の診断薬として 2020 年 5 月に米国食品医薬品局 (FDA) により臨床使用が承認された。一方で、脈絡叢や大脳基底核、メラニン神経細胞、モノアミン酸化酵素 (MAO-A/B) などへのオフターゲット結合や<sup>[7]</sup>、非 AD タウオパチー病変の高感度検出が困難であることも示唆された<sup>[8,9]</sup>。

こうした課題を克服するため、第二世代リガンドが開発された。代表的なものとして、QST が開発し、Aprinolia 社がライセンスを有する  $^{18}\text{F}$  PM-PBB3 ( $^{18}\text{F}$  florzolotau)、Merck 社の  $^{18}\text{F}$  MK-6240、Roche 社の  $^{18}\text{F}$  RO-948、Piramal 社の  $^{18}\text{F}$  PI-2620 などが挙げられる。第一世代に認められたオフターゲット結合を低減し、どのリガンドも共通して AD に伴うタウ病変を検出する画像コントラストがより改善した。一方、非 AD タウ病変への有用性を示した PET リガンドは限定的である。 $^{18}\text{F}$  PI-2620 は、AD のみならず非 AD タウオパチーに対する親和性が報告され<sup>[10]</sup>、 $^{18}\text{F}$  PM-PBB3 を用いた検討では、PSP、CBD および PiD におけるタウ病変を高いコントラストで検出し、撮像した一部の症例における病理組織学的検証によって、その有用性が実証された<sup>[11]</sup>。

さらにタウ PET から得られたタウ病変の分布多様性はタウオパチーの多様性も明らかとした (図 1)。多様な症状を呈する FTLD 症候群において、タウ PET の集積はそれぞれ症状に合わせて、責任病巣と思われる部位で上昇した。さらに AD における多様性も明らかとなり、Braak ステージに従う病変拡大のみならず、Vogel らの 2021 年の大規模解析では、タウ PET の分布に基づき、

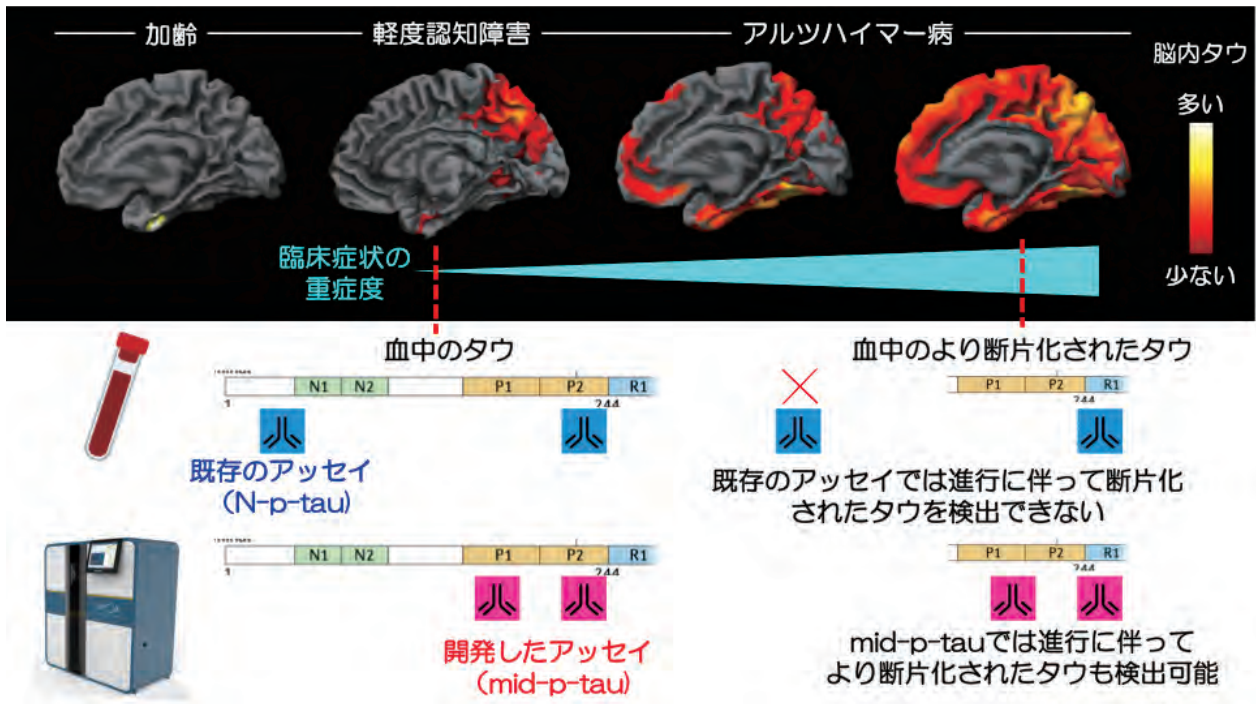


図2 タウ PET に基づく血液バイオマーカー mid-p-tau の開発

辺縁系優位型 (32.7%)、内側側頭葉温存型 (17.8%)、後方優位型 (30.5%)、外側側頭優位型 (19.0%) の4つの臨床的サブタイプが同定された<sup>[12]</sup>。これらの知見は、タウ PET が単なる診断ツールにとどまらず、臨床表現型の層別化や予後予測を可能にする分子指標であることを示唆している。

このように、タウ PET は AD におけるタウ病理を生体内で可視化する強力なツールとして確立しつつある。一方で、病初期ではタウ集積が軽度であるため検出感度が低いこと<sup>[13]</sup>、定量解析手法や読影法の標準化が未確立であることが課題として残されている<sup>[14, 15]</sup>。また、AD ではしばしばレビー小体病理や TDP-43 病理が併存し、このことが画像所見や臨床像にどのような影響を及ぼすかを明らかにする必要がある。今後は、タウ PET を中心とした病理評価に加え、混合病理を評価するバイオマーカーを組み合わせた評価系の構築も求められる。

### 3. タウ関連血液バイオマーカーの進展

PET 検査は費用や施設設備、さらに被曝の制約からより低侵襲な脳内病理を評価するバイオマーカーの開発が望まれる。近年、Simoa (single molecule array) に代表される超高感度デジタル ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) の技術革新に伴い、血中の微量異常タンパク質の検出が可能となり、なかでもタウ関連バイオマーカーは、AD の早期診断と病期評価の両面で最も注目される指標の一つとなっている。

共著者の徳田らの研究グループは、世界で初めてヒト血液中の p-tau181 (181 番目のスレオニン残基がリン酸化されたタウ分子) を高感度に定量可能な測定系を確立し、AD で p-tau181 が増加していることを実証し

た<sup>[16]</sup>。さらに p-tau を標的としたバイオマーカー研究が活発化し、現在では p-tau217 がより優れた AD 診断の精度を示すことが明らかとなっている<sup>[17, 18]</sup>。特に血漿 p-tau217/Aβ42 比は髄液検査に匹敵する精度でアミロイド病理を反映することも示されており<sup>[19]</sup>、2025 年 5 月には富士レビオの血漿中 p-tau217/Aβ42 比の測定系が髄液検査と実質的に同等の精度を有するとして AD の血液バイオマーカーとしては初めて FDA に販売承認され、研究段階から臨床応用への移行が現実のものとなりつつある。

一方で、これら p-tau181 や p-tau217 は脳内タウ病変よりもアミロイド病変を反映することが明らかになった<sup>[20]</sup>。すなわち、p-tau181 や p-tau217 はアミロイド病理の存在を高精度に示す指標である一方で、タウ病理の量的重症度を直接反映するとは限らない。そのため、アミロイドの影響を受けない純粋に脳内タウ病変を反映するバイオマーカーの開発が重要であると考えられた。

この課題を受けて、QST ではアミロイドの影響を受けずにタウ集積量を反映する新たな血液バイオマーカー「mid-p-tau181」を開発・報告した<sup>[21]</sup>。従来の p-tau を標的とした血液バイオマーカーは N 末端が未切断のタウ分子 (N-p-tau) を検出可能なアッセイを用いている。しかしながら、脳内タウ病変の成熟化に伴ってタウの断片化も進行し、従来法では特に N 末端が切断されたタウを検出しえない可能性が示唆された (図2)。mid-p-tau181 計測は、従来のアッセイと比較して、N 末端が切断されたタウなど短い断片を検出可能である。結果として、アミロイド PET とは独立してタウ PET で評価した大脳皮質タウ集積量と良好な相関を示し、タウ病理そのものを血液バイオマーカーで定量的に測定できる可

能性が示された。さらなる検証が必要ではあるが、これらの血液タウバイオマーカーを組み合わせることで、アミロイド病理の出現からタウ病理の進展に至る一連の病態過程を、PETを用いずに効率的に評価できる可能性がある。今後、疾患修飾療法が本格化する時代において、タウ関連血液バイオマーカーは病期評価や治療効果判定、スクリーニングの最前線を担う指標として臨床および研究の両面で不可欠な役割を果たすと考えられる。

#### おわりに

本稿では、タウ蛋白の構造と病態生理、さらにタウPETおよび血液バイオマーカーの開発とその臨床的意義について概説した。タウ病理は神経変性過程の中核病態の一つであり、その可視化と定量化の進展は、ADをはじめとする認知症研究に大きな変革をもたらしている。

2024年に改訂されたNIA-AA Research Frameworkでは、ADの診断とステージングを生物学的基盤に基づいて再定義し、アミロイド(A)、タウ(T)、神経変性(N)に加え、炎症(I:inflammation)、血管病変(V:vascular brain injury)、 $\alpha$ シヌクレイノパチー(S: $\alpha$ -synuclein)などを包括的に評価するATNIVSモデルと呼ばれる拡張的枠組みが提案され<sup>[22]</sup>、認知症は単一疾患としてではなく、複数の分子病態が重層的に関与するスペクトラム疾患として理解されつつある。

このような流れの中で、PETおよび体液バイオマーカーを統合的に活用することで、疾患の層別化や個別化医療の実現が期待される。今後は、アミロイド・タウのみならず多様な分子病態を包括的に理解し、複合的なバイオマーカーを組み合わせることで、認知症の早期診断と病態修飾的介入の確立へとつなげていくことが求められる。

#### 参考文献

1. 認知機能低下と認知症のリスク軽減:WHOガイドライン[Internet]. World Health Organization; 2019 [cited 2025 Oct 27]. Available from:https://www.who.int/publications/i/item/risk-reduction-of-cognitive-decline-and-dementia
2. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease:the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992 Apr 10; 256(5054):184-5.
3. Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 June 1;12(6):609-22.
4. Goode BL, Chau M, Denis PE, Feinstein SC. Structural and functional differences between 3-repeat and 4-repeat tau isoforms. Implications for normal tau function and the onset of neurodegenerative disease. *J Biol Chem*. 2000 Dec 8;275(49):38182-9.
5. Rajmohan R, Reddy PH. Amyloid-beta and phosphorylated tau accumulations cause abnormalities at synapses of Alzheimer's disease neurons. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(4):975-99.
6. Chung D-EC, Roemer S, Petrucelli L, Dickson DW. Cellular and pathological heterogeneity of primary tauopathies. *Mol Neurodegener*. 2021 Aug 23;16(1):57.
7. Lemoine L, Leuzy A, Chiotis K, Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A. Tau positron emission tomography imaging in tauopathies:The added hurdle of off-target binding. *Alzheimers Dement(Amst)*. 2018 Feb 23;10:232-6.
8. Marquié M, Normandin MD, Meltzer AC, Siao Tick Chong M, Andrea NV, Antón-Fernández A, et al. Pathological correlations of [F-18]-AV-1451 imaging in non-alzheimer tauopathies. *Ann Neurol*. 2017 Jan;81(1):117-28.
9. Ono M, Sahara N, Kumata K, Ji B, Ni R, Koga S, et al. Distinct binding of PET ligands PBB3 and AV-1451 to tau fibril strains in neurodegenerative tauopathies. *Brain*. 2017 Mar 1;140(3):764-80.
10. Kroth H, Oden F, Molette J, Schieferstein H, Capotosti F, Mueller A, et al. Discovery and preclinical characterization of [18F]PI-2620, a next-generation tau PET tracer for the assessment of tau pathology in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Sept;46(10):2178-89.
11. Tagai K, Ono M, Kubota M, Kitamura S, Takahata K, Seki C, et al. High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer's and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies. *Neuron*. 2021 Jan 6;109(1):42-58.e8.
12. Vogel JW, Young AL, Oxtoby NP, Smith R, Ossenkoppele R, Strandberg OT, et al. Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2021 May 29;27(5):871-81.
13. Leuzy A, Smith R, Ossenkoppele R, Santillo A, Borroni E, Klein G, et al. Diagnostic performance of RO948 F 18 tau positron emission tomography in the differentiation of Alzheimer disease from other neurodegenerative disorders. *JAMA Neurol*. 2020 Aug 1;77(8):955-65.
14. Tian M, Civelek AC, Carrio I, Watanabe Y, Kang KW, Murakami K, et al. International consensus on the use of tau PET imaging agent 18F-flortaucipir in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Feb;49(3):895-904.
15. Leuzy A, Pascoal TA, Strandberg O, Insel P, Smith R, Mattsson-Carlsson N, et al. A multicenter comparison of [18F] flortaucipir, [18F]RO948, and [18F] MK6240 tau PET tracers to detect a common target ROI for differential diagnosis. *Eur*

- J Nucl Med Mol Imaging. 2021 July;48(7):2295-305.
16. Tatebe H, Kasai T, Ohmichi T, Kishi Y, Kakeya T, Waragai M, et al. Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology:pilot case-control studies including patients with Alzheimer's disease and down syndrome. *Mol Neurodegener.* 2017 Sept 4; 12(1):63.
  17. Thijssen EH, La Joie R, Strom A, Fonseca C, Iaccarino L, Wolf A, et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration:a retrospective diagnostic performance study. *Lancet Neurol.* 2021 Sept;20(9):739-52.
  18. Janelidze S, Bali D, Ashton NJ, Barthélemy NR, Vanbrabant J, Stoops E, et al. Head-to-head comparison of 10 plasma phospho-tau assays in prodromal Alzheimer's disease. *Brain.* 2023 Apr 19;146(4):1592-601.
  19. Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, He Y, Janelidze S, Collij LE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. *Nat Med.* 2024 Apr 21;30(4):1085-95.
  20. Therriault J, Vermeiren M, Servaes S, Tissot C, Ashton NJ, Benedet AL, et al. Association of phosphorylated tau biomarkers with amyloid positron emission tomography vs tau positron emission tomography. *JAMA Neurol.* 2023 Feb 1; 80(2):188-99.
  21. Tagai K, Tatebe H, Matsuura S, Hong Z, Kokubo N, Matsuoka K, et al. A novel plasma p-tau181 assay as a specific biomarker of tau pathology in Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener.* 2024 Sept 3;13(1):44.
  22. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024 Aug;20(8):5143-69.

# Current status and perspectives of tau-related biomarkers in dementia

Kenta Osawa<sup>1,2</sup>, Kenji Tagai<sup>1</sup>, Hironobu Endo<sup>1</sup>, Takahiko Tokuda<sup>1,3</sup>, Makoto Higuchi<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Advanced Neuroimaging Center (ANC), Institute for Quantum Medical Science, National Institutes for Quantum Science and Technology (QST)

<sup>2</sup> Department of Neurology, Chiba University Graduate School of Medicine

<sup>3</sup> Department of Neuroetiology and Diagnostic Science, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

## Abstract

Increasing global longevity has led to a substantial rise in the number of individuals living with dementia, creating an urgent need for effective countermeasures. Most dementia cases arise from neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD), which are neuropathologically characterized by the accumulation of abnormal proteins, including amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) and tau. These aggregates represent the principal targets of disease-modifying therapies (DMTs). Following recent advances and regulatory approvals of  $A\beta$ -targeted DMTs (e.g., lecanemab and donanemab), the visualization and quantification of tau pathology have become particularly important because tau burden closely correlates with both the severity and progression rate of cognitive impairment. Significant progress has been made in diagnostic technologies, as PET ligands now allow high-contrast detection of tau lesions associated with non-AD tauopathies such as progressive supranuclear palsy (PSP) and Pick's disease (PiD). In parallel, ultra-sensitive blood biomarkers, which have been enabled by technologies such as Simoa, are attracting increasing attention as less invasive alternatives to PET, and their clinical implementation is already advancing. Looking ahead, the integrated use of composite biomarker approaches that combine PET imaging with blood-based assays is expected to offer more precise disease stratification, facilitate earlier diagnosis, and ultimately support the development of personalized disease-modifying interventions for dementia.

**Keywords** : Biomarker, PET, Tau, Simoa

【総説】

認知症発症のバイオマーカー探索：久山町研究

Identification of biomarkers for incident dementia : the Hisayama Study

小原 知之<sup>1,2</sup>、二宮 利治<sup>2</sup>

<sup>1</sup>九州大学大学院医学研究院 精神病態医学

<sup>2</sup>九州大学大学院医学研究院 衛生・公衆衛生学

要約

地域高齢住民を対象に血液バイオマーカーや頭部 MRI に基づく脳構造変化と認知症発症の関係を検討した研究は少ない。久山町研究における追跡調査の成績から、血漿アミロイドβ (Aβ) 42/40 の低下、血漿リン酸化タウ (pTau)、glial fibrillary acid protein (GFAP)、および neurofilament light chain (NfL) と血清 soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (sTREM2) の上昇に伴い、認知症の発症リスクはいずれも有意に上昇した。また、内側側頭葉、海馬、島、扁桃体の灰白質容積低下と白質病変の増加は認知症発症の有意な危険因子だった。さらに、前述した4領域のうち脳容積低下を認めた領域数と白質病変容積が認知症発症に及ぼす複合的な影響を検討したところ、脳容積低下領域数と白質病変容積の複合的な増加に伴い、認知症の発症リスクは相加的に上昇した。これらの知見は日本人地域高齢住民において認知症発症の有益な血液・脳画像マーカーであることが示唆される。

キーワード：血液バイオマーカー、灰白質萎縮、白質病変容積、認知症、前向き追跡研究

はじめに

抗アミロイドβ抗体薬がアルツハイマー病 (AD) の新規治療薬として厚生労働省から承認されたことにより、認知症のハイリスク群を同定するための低侵襲で低コストな測定法の特定が急務となっている。AD 診断のための確立されたバイオマーカーとして、脳脊髄液 (CSF) 中および PET 上のアミロイドβ (Aβ) がある。しかし、CSF 中または PET でこれらのバイオマーカーを測定することは侵襲的、高価な検査であるため、容易に実施できないという問題がある。2022年、Teunissenらはシステムティックレビューにおいて、信頼できる認知症の血液バイオマーカーとして血漿アミロイドβ (Aβ)、リン酸化タウ (p-tau)、glial fibrillary acid protein (GFAP)、および neurofilament light chain (NfL) を挙げている<sup>[1]</sup>。また、近年の基礎研究により、soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (sTREM2) と認知症の関

係も注目されるようになった<sup>[2]</sup>。一方、脳の灰白質萎縮は認知症に特徴的な形態学的変化であり、認知症の病態進行に伴い海馬や扁桃体など複数の領域の灰白質容積が低下する。また、脳小血管病の一つである白質病変も認知症患者に高頻度で認められる所見である。しかし、これまで地域高齢住民を対象に血液バイオマーカーレベルと認知症発症の関連や<sup>[2,3]</sup>、脳部位別の灰白質容積低下および白質病変の増大が認知症発症に及ぼす影響を包括的に検討した追跡研究はほとんどない<sup>[4,5]</sup>。

そこで本稿では、福岡県久山町で生活習慣病の疫学調査 (久山町研究) の一環として1985年から行われている認知症の疫学研究の成績を用いて血漿 Aβ 42/40、p-tau181、GFAP、および NfL や血清 sTREM2 の濃度と認知症発症の関連、および脳部位別の灰白質容積低下と白質病変容積増加が認知症発症に及ぼす複合的な影響を検討した。

連絡先：小原 知之、二宮 利治  
福岡市東区馬出 3-1-1  
TEL : 092-642-5622  
FAX : 092-642-5644  
E-mail : ohara.tomoyuki.287@m.kyushu-u.ac.jp

Tomoyuki Ohara, Toshiharu Ninomiya  
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan  
TEL : +81-92-642-5622  
FAX : +81-92-642-5644  
E-mail : ohara.tomoyuki.287@m.kyushu-u.ac.jp

## 1. 久山町研究とは

福岡県久山町では、40歳以上の住民を対象とした生活習慣病の疫学調査（久山町研究）が1961年から継続中である<sup>[6]</sup>。久山町住民は過去60年以上にわたり、年齢・職業構成および栄養摂取状況がわが国の平均レベルにあることから、町民は隔たりの少ない標準的な日本人の集団といえる。認知症の疫学研究は1985年に開始された。1985年に久山町在住の65歳以上の全高齢住民を対象にした認知症の有病率調査が実施され、887人（受診率95%）が受診した。その後、同様の調査が1992年、1998年、2005年、2012-2013年、2017-2018年、2022-2023年にも実施され、各調査の受診者はそれぞれ1,189人（97%）、1,437人（99%）、1,566人（92%）、1,996人（94%）、2,202人（94%）、2,302人（95%）であり、受診率はいずれも92%以上と高かった。さらに、2012-2013年、および2017-2018年の調査では、受診者の約70%に頭部MRI検査を実施し、脳の形態学的評価も行った。

久山町研究では、この有病率調査を受診した者を全員追跡し、非認知症例からの認知症の発症率や危険因子・防御因子、その時代的变化を検討している。具体的には、毎年実施している住民健診、および上述の5-7年毎の包括的な認知症の有病率調査に加え、定期的な町の開業医、近隣の病院、および町の健康福祉課の訪問や健診未受診者や町外に転出した者に対する手紙や電話による調査を行うことにより、疾患の発症イベント情報を収集している。さらに、この追跡調査により認知症発症が疑われた場合、病院における診療録情報を収集するだけでなく、必要に応じて精神科医や脳卒中専門医が往診を行い、認知症の有無を判定している。また、認知症例では、頭部CT/MRIおよび剖検（剖検率70%、2023年3月31日まで）によって脳を形態学的に調べ、その病型を再評価している。このように徹底した追跡調査システムを構築していることからコホートの脱落率は0.2%以下と極

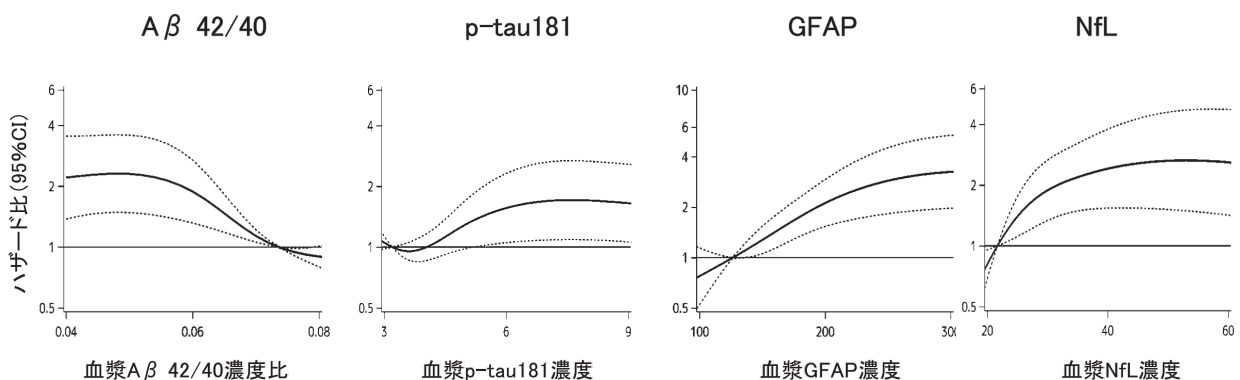
めて低い。我々はこれまでに追跡調査の成績を用いて、認知症の危険因子（高血圧、糖尿病、喫煙習慣、短時間睡眠・長時間睡眠など）や防御因子（定期的な運動習慣、筋力の維持・向上、和食・野菜・牛乳を中心とした多様性に富む食習慣など）を明らかにしてきた<sup>[6]</sup>。

以上のように、久山町研究は精度の高い追跡調査の成績を用いて日本人における認知症の危険因子や防御因子を明らかにしてきた。その成果は、認知症が単一要因の疾患ではなく、生活習慣病や生活習慣などが相互に影響を及ぼす多因子疾患であることを示している。

## 2. 血漿Aβ42/40、p-tau181、GFAP、およびNfL濃度と認知症発症の関係

地域高齢住民を対象に血漿Aβ42/40、p-tau181、GFAP、およびNfLの濃度と認知症発症リスクとの関連を包括的に評価した追跡研究は殆どない。そこで、追跡開始時に認知症がなく保存血漿のあった65歳以上の高齢住民1,346人を5年間追跡した成績を用いて両者の関係を検討した<sup>[3]</sup>。なお、本解析は日本の8地域に在住の高齢者を対象とした認知症の前向き研究であるJapan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD) 研究の一環として、福岡県久山町コホートの追跡調査のデータを使用したサブ解析として実施した。2023年にポリプロピレンチューブに冷凍保存していた血漿を解凍し、SimoaTM HD-X アナライザー（クアンテリクス社、レキシントン、ケンタッキー州）を用いてAβ42、Aβ40、p-tau181、GFAP、NfLの血漿レベルを定量化した。

その結果、認知症の発症リスクは、血漿Aβ42/40が低下するにつれて、血漿p-tau181、GFAP、およびNfLの濃度上昇とともに増加し、その後は増加が緩やかになってプラトーに達した（制限付き3次スプライン解析、図1）。さらに、既知の危険因子で構成されたモデ



CI: 信頼区間、Aβ: アミロイドβ、p-tau: リン酸化タウ、GFAP: glial fibrillary acidic protein、NfL: neurofilament light chain

図1 血漿バイオマーカの血漿濃度と認知症発症の関係

久山町男女 1,346人（非認知症者）\*、65歳以上、2012-2017年、多変量調整（制限付き3次スプラインモデル）

\*: アミロイドβ42/40は1名測定出来なかったため、1,345人

調整因子: 性別、年齢、学歴、高血圧、糖尿病、eGFR、BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>、脳卒中の既往、喫煙習慣、日中の低活動、APOE-ε4

表 1 血漿バイオマーカーレベル別にみた病型別認知症発症の関係

福岡県久山町男女 1,346人(非認知症者)\*、65歳以上、2012-2017年

| 血漿バイオマーカーレベル                                 | 対象者数 | アルツハイマー型認知症 |                              | 非アルツハイマー型認知症 |                              |
|--|------|-------------|------------------------------|--------------|------------------------------|
|  |      | 発症数         | ハザード比(95%信頼区間) <sup>a)</sup> | 発症数          | ハザード比(95%信頼区間) <sup>a)</sup> |
| <b>アミロイドβ 42/40</b>                          |      |             |                              |              |                              |
| Q4 (0.0736-0.2172)                           | 336  | 20          | 1.0 (基準)                     | 8            | 1.0 (基準)                     |
| Q3 (0.0652-0.0735)                           | 337  | 15          | 0.8 (0.4-1.6)                | 11           | 1.4 (0.5-3.8)                |
| Q2 (0.0569-0.0651)                           | 336  | 30          | 1.5 (0.8-2.7)                | 12           | 1.4 (0.6-3.6)                |
| Q1 (0.0068-0.0568)                           | 336  | 43          | 2.2 (1.3-3.9)                | 12           | 1.6 (0.6-4.2)                |
| 傾向性P   |      |             | <0.01                        |              | 0.35                         |
| <b>リン酸化タウ181 (pg/mL)</b>                     |      |             |                              |              |                              |
| Q1 (0.381-3.198)                             | 336  | 17          | 1.0 (基準)                     | 8            | 1.0 (基準)                     |
| Q2 (3.199-4.124)                             | 337  | 19          | 0.9 (0.5-1.9)                | 11           | 0.5 (0.2-1.5)                |
| Q3 (4.125-5.465)                             | 337  | 31          | 1.2 (0.7-2.3)                | 12           | 0.6 (0.3-1.5)                |
| Q4 (5.466-44.946)                            | 336  | 41          | 1.7 (0.9-3.0)                | 12           | 0.7 (0.3-1.7)                |
| 傾向性P   |      |             | 0.04                         |              | 0.60                         |
| <b>Glial fibrillary acid protein (pg/mL)</b> |      |             |                              |              |                              |
| Q1 (29.723-126.538)                          | 336  | 9           | 1.0 (基準)                     | 3            | 1.0 (基準)                     |
| Q2 (126.539-165.624)                         | 337  | 16          | 1.6 (0.7-3.8)                | 8            | 2.7 (0.7-10.3)               |
| Q3 (165.625-227.046)                         | 337  | 30          | 2.6 (1.2-5.9)                | 9            | 2.2 (0.6-8.7)                |
| Q4 (227.047-1095.508)                        | 336  | 53          | 3.7 (1.7-8.4)                | 23           | 5.5 (1.5-20.5)               |
| 傾向性P   |      |             | <0.01                        |              | <0.01                        |
| <b>Neurofilament light chain (pg/mL)</b>     |      |             |                              |              |                              |
| Q1 (7.131-21.681)                            | 336  | 6           | 1.0 (基準)                     | 3            | 1.0 (基準)                     |
| Q2 (21.682-28.780)                           | 337  | 19          | 3.2 (1.2-8.6)                | 7            | 2.1 (0.5-8.7)                |
| Q3 (28.781-39.271)                           | 337  | 34          | 5.1 (1.9-13.3)               | 8            | 2.5 (0.6-9.9)                |
| Q4 (39.272-675.691)                          | 336  | 49          | 4.6 (1.7-12.4)               | 25           | 4.8 (1.3-18.2)               |
| 傾向性P   |      |             | <0.01                        |              | 0.01                         |

\*: アミロイドβ 42/40は1名測定出来なかったため、1,345人

a)調整因子: 性別、年齢、学歴、高血圧、糖尿病、eGFR、BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup>、脳卒中の既往、喫煙習慣、日中の低活動、APOE-ε 4

(文献3より和訳して引用改変)

ルにこれら4因子を追加した結果、C統計量は0.727から0.765と認知症発症の予測能は有意に改善した(p<0.01)。

次に、各血漿バイオマーカーと病型別認知症の関連を検討した(表1)。ADの発症リスクは血漿Aβ42/40比の低下、および血漿p-tau181レベルの上昇に伴い有意に上昇した。しかし、これらの関連は非アルツハイマー型認知症(non-AD)では認めなかった。一方、血漿GFAPおよびNFLレベルの上昇に伴い、ADおよびnon-ADの発症リスクはいずれも有意に上昇した。

臨床研究や前向き研究において、血漿Aβ42/40濃度の低下に伴い(アミロイド病理の進展に伴い)血漿p-tau181濃度が上昇することに加え、本研究のように血漿p-tau181濃度の上昇とAD発症の間に有意な関連があることが示されている<sup>[3,7]</sup>。一方、GFAPはアストロサイト活性の指標として、NFLは神経変性や神経軸索傷害の指標として知られており<sup>[3,7]</sup>、これらがADおよびnon-AD発症にいずれも関連するという結果は生物学的機序からも矛盾しないと考えられる。

以上より、血漿Aβ42/40とp-tau181はAD発症の特異的マーカーとなる可能性がある一方、血漿GFAPとNFLは非AD型を含む全ての認知症に共通するバイオマーカーなのかも知れない。

### 3. 血清sTREM2濃度と認知症発症の関係

近年の基礎研究により、sTREM2は脳内炎症におけるミクログリア活性化の指標であり、脳脊髄液中のsTREM2は認知症の初期から上昇することが報告されている<sup>[2]</sup>。一方、sTREM2は脳脊髄液中のみならず血清中でも検出できることが知られているが、血清sTREM2値と認知症発症の関係について検討した研究は殆どない。そこで、認知症のない60歳以上の高齢住民1,349人において血清sTREM2を酵素免疫測定法(ELISA法)にて測定し、この集団を10年間前向きに追跡して血清sTREM2濃度と認知症発症の関係を検討した<sup>[2]</sup>。

その結果、血清sTREM2濃度の上昇に伴い、性・年齢調整した認知症の累積罹患率は有意に上昇した(傾向性p<0.01)。この関連は、既知の危険因子で多変量調整しても変わらず、sTREM2の第4分位群における全認知症の発症リスクは、第1分位群に比べ2.0倍有意に高かった。また、認知症の病型別に検討してもAD発症、および血管性認知症(VaD)発症との関連でも同様の有意な関連が認められた(図2)。さらに、既知の危険因子に血清sTREM2値を組み合わせることで、認知症発症の予測精度は有意に改善した。

本研究結果は、血清sTREM2は認知症発症の血液バイオマーカーの一つであり、ミクログリアを主体とした脳内炎症が認知症発症に関与することを示唆するものと考えられる。

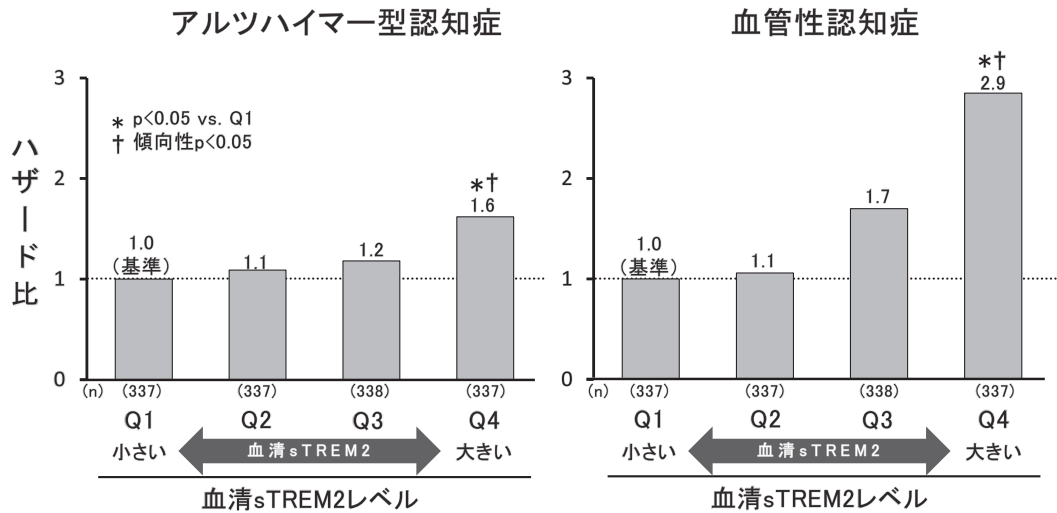


図2 血清 sTREM2 レベル別にみた病型別認知症発症のハザード比

久山町男女 1,349 人 (非認知症者)、60 歳以上、2002-2012 年、多変量調整  
sTREM2: soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2

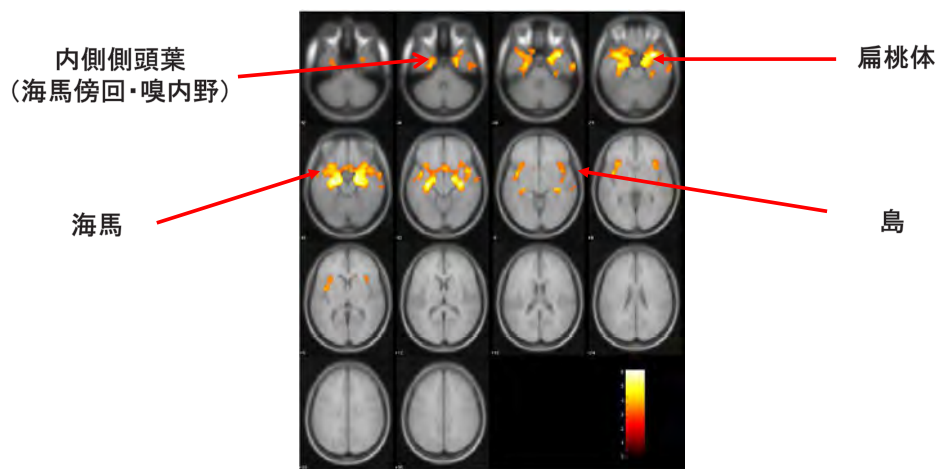
調整因子: 性別、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬の服用、糖尿病、血清総コレステロール、BMI、心電図異常、脳卒中既往歴、喫煙、飲酒、運動習慣、高感度 CRP

#### 4. 脳の灰白質萎縮および白質病変と認知症発症の関係

高血圧や糖尿病などの生活習慣病や喫煙などの生活習慣は認知症の発症リスクを修飾する因子として知られている。これらの因子はいずれも血管障害の危険因子であり、脳においては灰白質萎縮や脳小血管障害である白質病変といった認知症者に特徴的な脳の形態学的変化に影響を与えることも明らかになっている。しかし、地域住民を対象に脳萎縮および白質病変の増大が認知症発症に及ぼす影響を包括的に検討した研究は僅かである。そこで、脳部位別の灰白質容積低下や白質病変容積の増大

が認知症発症に及ぼす影響を検討するために、追跡開始時に認知症がなく頭部 MRI 検査を受けた 65 歳以上の男女 1,158 名を 5 年間前向きに追跡した<sup>[4, 5]</sup>。画像解析では、脳部別灰白質容積は VBM8 を、白質病変容積は Lesion Segmentation Tool を用いて算出した。

脳部位別の灰白質容積と認知症発症の関係を検じた結果、内側側頭葉、島、海馬、および扁桃体の 4 領域において、灰白質容積低下と認知症発症の間に有意な関連が認められた (図 3)<sup>[4]</sup>。また、これら 4 つの認知症関連脳部位の萎縮を有する合計数と認知症発症の関係を検



追跡期間中の認知症発症群と非発症群を比較した追跡開始時における脳灰白質萎縮部位

図3 認知症発症と脳灰白質萎縮パターンの関連

久山町住民 1,158 名 (非認知症者)、65 歳以上、男女、2012-2017 年、多変量調整

調整因子: 性別、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬の服用、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、心電図異常、画像上の脳血管障害、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、頭蓋内容積

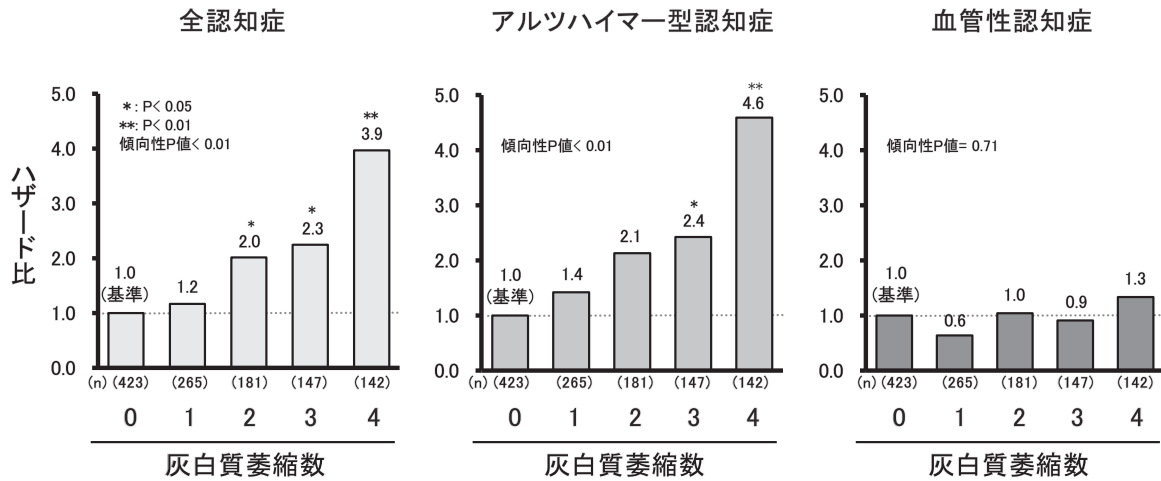


図4 認知症関連灰白質萎縮領域数と病型別にみた認知症発症リスク

久山町住民 1,158 名 (非認知症者)、65 歳以上、男女、2012-2017 年、多変量調整

調整因子：性別、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬の服用、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、心電図異常、画像上の脳血管障害、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、全脳容積 / 頭蓋内容積

討した。その結果、認知症と AD の発症リスク (多変量調整後) は、灰白質萎縮を示す領域数の増加に伴い有意に上昇した (図 4)。一方、VaD 発症との関連は明らかでなかった。さらに、白質病変容積と認知症発症の関係を検討したところ、認知症の発症リスクは白質病変容積の増加に伴い有意に関連した (制限付き 3 次スプライン解析、図 5) [5]。

続いて、前述した認知症関連 4 領域における灰白質萎縮部位数と白質病変容積の程度が認知症の発症に及ぼす相互的影響を検討した (図 6) [5]。認知症の発症リスク (多

変量調整後) は、萎縮部位 < 2 か所 + 白質病変容積低値 (< 中央値) の群に比べ、萎縮部位 ≥ 2 か所 + 白質病変容積低値の群で 3.5 倍、萎縮部位 < 2 か所 + 白質病変容積高値 (≥ 中央値) の群で 2.6 倍有意に上昇し、さらに萎縮部位 ≥ 2 か所 + 白質病変容積高値の群では 5.9 倍と相加的に上昇した。

以上の成績から、灰白質萎縮によるシナプス障害に白質病変に伴う脳小血管障害が加わることで、皮質 - 皮質下神経ネットワーク障害が生じ、認知症の発症リスクが相加的に上昇することが示唆される [6]。認知症の発症

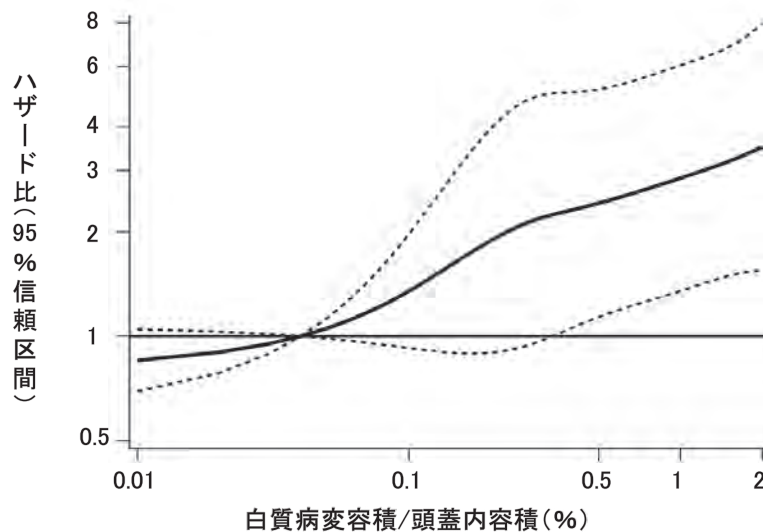


図5 白質病変容積と認知症発症の関係 (制限付き 3 次スプライン曲線)

久山町住民 1,158 名 (非認知症者)、65 歳以上、男女、2012-2017 年、多変量調整

調整因子：性別、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬の服用、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、心電図異常、画像上の脳血管障害、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣

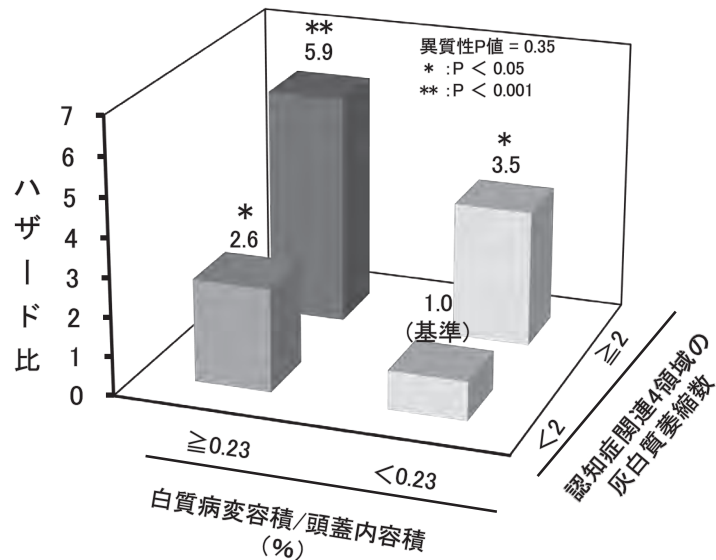


図6 白質病変の増大と認知症関連4領域の萎縮数別にみた認知症発症の関係

久山町住民 1,158 名(非認知症者)、65 歳以上、男女、2012-2017 年、多変量調整

調整因子：性別、年齢、学歴、収縮期血圧、降圧薬の服用、糖尿病、血清総コレステロール値、BMI、心電図異常、画像上の脳血管障害、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣

リスクを低減するためには、血管障害の危険因子の予防とその適切な管理が重要と考えられる。

#### おわりに

認知症の発症には、生活習慣病だけでなく生活習慣も深く関与し、複数の危険因子が相互に作用して認知症の発症リスクを高めると考えられている。Lancet Commission (2024年)は、複数の危険因子を適切に管理することで、認知症の発症リスクを最大で45%低減できる可能性を示した<sup>[8]</sup>。本研究では、血漿 Aβ42/40、p-tau181、GFAP、NFL、血清 sTREM2 といった血液バイオマーカーや、海馬や扁桃体などの認知症関連脳領域の灰白質萎縮や白質病変の増大という脳画像バイオマーカーが認知症発症と関連することを明らかにした。これらの情報を生活習慣病や生活習慣の情報と統合することで、臨床的に有用な認知症のハイリスク群同定モデルの構築に寄与し得ると考えられる。今後は、血液・脳画像バイオマーカーと生活習慣病・生活習慣関連因子を組み合わせ、認知症の早期発見・介入を可能にする予測モデルを構築・発展させ、個別化された認知症の発症リスク低減戦略を社会実装することが求められる。

#### 引用文献

1. Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol* 21:66-77, 2022.
2. Ohara T, Tatebe H, Tanaka M, et al. Serum

soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 as a biomarker for incident dementia: the Hisayama Study. *Ann Neurol* 85, 47-58, 2019.

3. Ohara T, Tatebe H, Hata J, et al. Plasma biomarkers for predicting the development of dementia in a community-dwelling older Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci* 78:362-371, 2024.
4. Nakazawa T, Ohara T, Hirabayashi N, et al. Multiple-region grey matter atrophy as a predictor for the development of dementia in a community: the Hisayama Study. *Psychiatry Clin Neurosci* 93, 263-271, 2022.
5. Nakazawa T, Ohara T, Hirabayashi N, et al. Association of white matter lesions and brain atrophy with the development of dementia in a community: the Hisayama Study. *Psychiatry Clin Neurosci* 77, 330-337, 2023.
6. 小原知之、二宮利治. 久山町研究における認知症の疫学研究. *精神科* 41:543-552, 2022.
7. 小原知之、二宮利治. 地域高齢住民における血漿バイオマーカーと認知症発症の関係. *精神神経学雑誌* 127:291-298, 2025
8. Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care:2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet* 404:572-628, 2024.

# Identification of biomarkers for incident dementia: the Hisayama Study

Tomoyuki Ohara<sup>1,2</sup>, Toshiharu Ninomiya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

<sup>2</sup>Department of Epidemiology and Public Health, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

## Abstract

There is a limited number of population-based studies that have examined the associations between plasma/serum biomarkers or brain structural changes on MRI and risk of dementia in community-dwelling older adults.

Using prospective data from the Hisayama Study, we found that lower plasma amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) 42/40 ratios and higher levels of plasma phosphorylated tau (pTau181), glial fibrillary acidic protein (GFAP), and neurofilament light chain (NfL) and higher serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (sTREM2) were significantly associated with an increased risk of dementia. In addition, reduced gray matter volumes in the medial temporal lobe, hippocampus, insula, and amygdala, as well as greater white matter lesion volume, were significant risk factors of incident dementia. Furthermore, the risk of dementia increased additively both in participants with a higher number of brain regions with gray matter atrophy and higher white matter lesions volume.

These findings suggest that, among older Japanese adults without dementia, plasma A $\beta$  42/40, pTau181, GFAP, and NfL and serum sTREM2 levels, together with regional gray matter atrophy and increased white matter lesion volume, are useful blood and neuroimaging markers for predicting dementia.

**Keywords** : blood biomarker, grey matter atrophy, white matter lesion, dementia, prospective cohort study



## 【奨励賞受賞者研究トピックス】

# マッスルメモリーの分子基盤：筋核仮説とエピジェネティック仮説の統合的理解

堀居 直希<sup>1</sup>、小野 悠介<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>熊本大学発生医学研究所 筋発生再生分野

<sup>2</sup>東京都健康長寿医療センター研究所 筋老化制御研究室

キーワード：Muscle memory, Myonucleus, Epigenetics, Sarcopenia

### 1. はじめに

超高齢化社会を迎えた我が国では、国民医療費や介護費の増大の観点から健康寿命の延伸が喫緊の課題となっている。運動トレーニングや身体活動量の増大による有益な健康増進効果は多岐にわたり、全身の代謝恒常性を維持するとともに、加齢性筋脆弱症(サルコペニア)や生活習慣病の予防・改善に寄与する<sup>[1]</sup>。持久性運動(ランニングや水泳など)は、心肺機能や持久力の向上に加え、体脂肪の減少や高血圧・動脈硬化の予防・改善に有効である<sup>[2,3]</sup>。一方で、筋力トレーニングは筋量・筋機能を増大させ、日常生活動作(ADL)の維持や転倒・骨折リスクの低下に寄与することが示されている<sup>[4]</sup>。しかし、運動トレーニングによる適応効果には個人差が存在し<sup>[5]</sup>、その分子基盤を明らかにすることは、健康維持・増進ならびに疾病予防・治療の観点からも極めて重要である。

骨格筋は、運動トレーニングなどの刺激に対してサイズや代謝を柔軟に適応変化させる優れた可塑性を有した組織である。加えて、骨格筋は過去に経験した運動刺激やトレーニング効果を記憶して、再びトレーニングを実施した際に速やかに適応することが知られている<sup>[6,7]</sup>。この現象は「マッスルメモリー(Muscle memory)」と呼ばれ、運動適応のトレーナビリティを規定する重要な要素と考えられる。本稿では、マッスルメモリーの分子基盤について、近年の研究動向を中心に概説する(表1)。

### 2. マッスルメモリーの分子基盤

#### 2-1. 筋核仮説(Myonuclear permanence hypothesis)

マッスルメモリーの本体として最も古くから提唱されているのが「筋核仮説」である<sup>[8-10]</sup>。骨格筋線維は多核構造を有する細胞であり、筋力トレーニングなどの機械

的負荷刺激によって、骨格筋幹細胞(サテライト細胞)が活性化し、増殖・分化・融合を経て新たな筋核が筋線維に付与される<sup>[11]</sup>。筋核は筋タンパク質合成や代謝調節の中心的役割を担うため、その数は筋線維サイズを規定する重要な構成要素と考えられる<sup>[12,13]</sup>。事実、遺伝学的に全身のサテライト細胞を枯渇させたマウスに運動トレーニングを行うと、新生筋核の供給が阻害され、トレーニングによる筋肥大効果が減弱することが明らかとなっている<sup>[14]</sup>。動物実験において、過負荷刺激によって一度獲得した筋核が筋萎縮後も長期間残存し、再トレーニング時の迅速な筋肥大応答を誘導することが示されている<sup>[8-10]</sup>。加えて、アンドロゲン補充療法により筋核数を増加させると、その後の過負荷刺激に対する筋肥大効果を増強させることも報告されている<sup>[10]</sup>。これらの結果を踏まえ、運動トレーニングによって増大する筋核数の保持は、マッスルメモリーの分子基盤を説明する主要な仮説の一つとして位置づけられてきた。一方で近年、筋核数は必ずしも永久的に維持されるわけではなく、筋萎縮の程度や期間、さらには加齢に伴い減少することも報告されている<sup>[15]</sup>。したがって、マッスルメモリーにおける筋核の寄与は単なる「筋核数の保持」とどまらず、転写能やエピゲノム制御状態を含む「筋核の質的な記憶」として再定義されつつある。最近では、サテライト細胞由来の新生筋核が既存核とは異なる転写プロファイルを持ち、運動適応の獲得に寄与する可能性も報告されている<sup>[16]</sup>。

#### 2-2. エピジェネティック仮説(Epigenetic memory hypothesis)

近年、「筋核の質的な記憶」として新たに注目されているのが、エピジェネティック修飾による遺伝子発現の

連絡先：堀居 直希  
〒860-0811 熊本県熊本市中央区本荘2-2-1  
TEL：096-373-6637  
E-mail：horii-n@kumamoto-u.ac.jp

Correspondence：Naoki Horii  
〒860-0811 2-2-1 Honjo, Kumamoto  
TEL：096-373-6637  
E-mail：horii-n@kumamoto-u.ac.jp

表1 マッスルメモリー研究の年次表

| 年代                | 主な研究・発見          | 研究内容・意義  | 主な文献  |
|-------------------|------------------|--|---|
| 1990s 前半          | 観察研究の始まり         | トレーニングで筋肥大後、再トレーニング時に迅速な適応が見られる。筋核やサテライト細胞は未解析。  | Staron et al. 1991. J Appl Physiol.   |
| 1990s 後半～2000s 初期 | 筋核数と筋量の関連        | 筋肥大誘発時に筋核数が増大することが組織学的に報告される。ただし、核が保持される機軸は明らかではない。  | Allen DL et al. 1999. Muscle Nerve.   |
| 2006～2010         | 「筋核仮説」の提唱        | 筋肥大後に萎縮しても筋核が残存することをin vivoイメージングで観察。筋核保持がマッスルメモリーを説明する主要な要因であることを提唱。                                | Bruusgaard JC and Gundersen K. 2008. J Clin Invest. Bruusgaard JC & Gundersen K, 2010, PNAS |
| 2013～2022         | 筋核仮説の検証          | 一度肥大した筋は再トレーニング時に迅速に適応する。筋核保持と再肥大の関連性を動物モデルで実証。一方で、筋核数が永久的に残るわけではない可能性が指摘される。                        | Egner IM et al. 2013. J Physiol. Rahmati M et al. 2022. J Cachexia Sarcopenia Muscle.       |
| 2018～2021         | 「エピジェネティック仮説」の提唱 | ヒト介入試験および動物実験で、運動トレーニング後の休止期間を経ても、骨格筋のDNAメチル化パターンの一部が持続することを発見。エピジェネティックな変化がマッスルメモリーを説明する新たな仮説として提唱。 | Seaborne et al. 2018. Sci Rep. Wen Y et al. 2021. Function.                                 |

持続的変化である。骨格筋では、運動トレーニングなどの刺激によってDNAメチル化やヒストン修飾、非コードRNA(miRNA)発現などの変動が分子レベルで記憶され、これらが再トレーニング時の迅速な筋肥大応答に寄与する可能性が示唆されている<sup>[17-19]</sup>。ヒトの介入研究では、筋力トレーニング後の休止期間を経ても、一部のDNAメチル化状態が持続し、再トレーニング時に初回トレーニングよりも迅速かつ顕著な筋肥大反応が誘導された<sup>[17]</sup>。具体的には、骨格筋のAXIN1, GRIK2, CAMK4, TRAF1遺伝子におけるDNA低メチル化が、エピジェネティックな記憶として保持されることが示されている<sup>[17]</sup>。さらに動物実験においても、運動トレーニングに応じて筋核におけるDNAメチル化(Pkd2l1, Gdf10, Eif1a, Pitx1, Sun2, Usp43, Ski)が変動し、再トレーニング時の筋肥大応答性に寄与する可能性が報告されている<sup>[18]</sup>。これらの知見は、マッスルメモリーの形成には、筋核数の増加という数の原理のみならず、エピジェネティックな「分子記憶」を伴う可能性が示されている。しかし、これらの変動遺伝子がマッスルメモリーの形成や維持に直接的に関与するかは、未だ十分に解明されていない。加えて、エピジェネティックな変化が骨格筋組織内のどの細胞種(筋線維やサテライト細胞、血管内皮細胞など)において保持され、どの程度の期間持続するかは未解明であり、今後の時系列かつ細胞特異的な解析が求められる。

### 3. おわりに

マッスルメモリーの実体的基盤は、筋核数の保持とエピジェネティック記憶の双方にまたがる多面的な現象であると考えられる。筋核の量的な変化に加え、DNAメチル化やヒストン修飾、miRNAなどによる質的な分子記憶機構が相互に関与している可能性が高い。今後は、シングルセル解析を駆使することで、運動経験がどの細胞集団に、どの程度、持続的に保持されるかを明らかにすることが重要である。また、加齢に伴いサテライト細胞の数や機能<sup>[20]</sup>、エピゲノム応答性が変化することから<sup>[21]</sup>、老化した骨格筋ではマッスルメモリー獲得形成・維持機構が破綻し、サルコペニア発症リスクを高める可能性がある。これらの知見の蓄積は、個人の運動経験やライフステージを考慮したオーダーメイドの運動処方の確立や健康長寿社会の実現に貢献することが期待できる。

### 引用文献

- Hakim AA, Petrovitch H, Burchfiel CM, et al. Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. N. Engl. J. Med. 338: 94-99, 1998.
- Pedersen BK and Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. Scand. J. Med. Sci. Sports. 25:1-72, 2015.
- Cornelissen VA and Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J. Am. Heart Assoc. 2:e004473, 2013.
- Phillips SM and Winett RA. Uncomplicated resistance training and health-related outcomes: evidence for a public health mandate. Curr. Sports Med. Rep. 9:208-213, 2010.
- Hubal MJ, Gordish-Dressman H, Thompson PD, et al. Variability in muscle size and strength gain after unilateral resistance training. Med. Sci. Sports Exerc. 37:964-972, 2005.
- Staron RS, Leonardi MJ, Karapondo DL, et al. Strength and skeletal muscle adaptations in heavy-resistance-trained women after detraining and retraining. J. Appl. Physiol. 70:631-640, 1991.
- Taaffe DR and Marcus R. Dynamic muscle strength alterations to detraining and retraining in elderly men. Clin. Physiol. 17:311-324, 1997.
- Bruusgaard JC and Gundersen K. In vivo time-lapse microscopy reveals no loss of murine myonuclei during weeks of muscle atrophy. J. Clin. Invest. 118:1450-1457, 2008.
- Bruusgaard JC, Johansen IB, Egner IM, et al. Myonuclei acquired by overload exercise precede hypertrophy and are not lost on detraining. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 107:15111-15116, 2010.
- Egner IM, Bruusgaard JC, Eftestøl E, et al. A cellular memory mechanism aids overload hypertrophy in muscle long after an episodic exposure to anabolic steroids. J. Physiol. 591:6221-6230, 2013.
- Zammit PS, Golding JP, Nagata Y, et al. Muscle satellite cells adopt divergent fates: a mechanism for self-renewal? J. Cell Biol. 166:347-357, 2004.

12. Conceição MS, Vechin FC, Lixandrão M, et al. Muscle Fiber Hypertrophy and Myonuclei Addition: A Systematic Review and Meta-analysis. *Med. Sci. Sports Exerc.* 50:1385–1393, 2018.
13. Borowik AK, Murach KA and Miller BF. The expanding roles of myonuclei in adult skeletal muscle health and function. *Biochem. Soc. Trans.* 52:1-14, 2024.
14. Englund DA, Figueiredo VC, Dungan CM, et al. Satellite Cell Depletion Disrupts Transcriptional Coordination and Muscle Adaptation to Exercise. *Function.* 2:zqaa033, 2020.
15. Rahmati M, McCarthy JJ and Malakoutinia F. Myonuclear permanence in skeletal muscle memory: a systematic review and meta-analysis of human and animal studies. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 13:2276–2297, 2022.
16. Sun C, Swoboda CO, Morales FM, et al. Lineage tracing of nuclei in skeletal myofibers uncovers distinct transcripts and interplay between myonuclear populations. *Nat. Commun.* 15:9372, 2024.
17. Seaborne RA, Strauss J, Cocks M, et al. Human Skeletal Muscle Possesses an Epigenetic Memory of Hypertrophy. *Sci. Rep.* 8:1898, 2018.
18. Wen Y, Dungan CM, Mobley CB, et al. Nucleus Type-Specific DNA Methyloomics Reveals Epigenetic “Memory” of Prior Adaptation in Skeletal Muscle. *Function.* 2:zqab038, 2021.
19. Murach KA, Mobley CB, Zdunek CJ, et al. Muscle memory: myonuclear accretion, maintenance, morphology, and miRNA levels with training and detraining in adult mice. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 11:1705–1722, 2020.
20. Sousa-Victor P, Gutarra S, García-Prat L, et al. Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence. *Nature.* 506:316–321, 2014.
21. Voisin S, Jacques M, Landen S, et al. Meta-analysis of genome-wide DNA methylation and integrative omics of age in human skeletal muscle. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 12:1064–1078, 2021.



【奨励賞受賞者研究トピックス】

## 線虫の低温休眠現象を応用した寿命制御遺伝子探索手法の開発

堀川 誠

奈良県立医科大学 医学部生化学講座

キーワード：Caenorhabditis elegans, cold-inducible diapause, longevity genes, genetic screen

### 1. はじめに

線虫 (*Caenorhabditis elegans*) は抗老化研究における代表的モデル生物であり、寿命制御遺伝子 *age-1*/PI3K の発見<sup>[1]</sup> を契機に、今日でも幅広く利用されている。また、線虫は発生生物学においても代表的なモデル生物であり、発生休眠現象などは一世紀以上の長きにわたって研究が続けられている。興味深い事に、線虫の発生休眠現象は抗老化研究の萌芽期においても重要な役割を担った事が分かっている。線虫は、飢餓や高温といった不利な環境条件において発生を停止して Dauer (耐性幼虫) とよばれる休眠状態に移行する事が古くから知られており、*daf* (abnormal DAUER Formation) とよばれる Dauer 休眠制御に関わる遺伝子群が多数同定されてきた<sup>[2]</sup>。抗老化研究に携わる方々にはなじみ深いインスリン受容体ホモログ *daf-2*/IR やインスリンシグナル転写因子ホモログ *daf-16*/FOXO などの寿命制御遺伝子は、もともと Dauer 休眠の制御因子として発見された歴史がある。加えて、Dauer 休眠形成能と寿命表現型の間には高い関連性がある事も分かっており、Dauer 休眠を形成しやすい変異株は長寿を示す傾向に、逆に Dauer 休眠形成が阻害される変異株では短命傾向にある事がわかっている<sup>[3]</sup>。近年は、Dauer 休眠以外にも L1 幼虫休眠や ARD (adult reproductive diapause) などの新しい休眠状態が発見され、これらの休眠形成においても様々な寿命制御メカニズムが関与している事が明らかにされている<sup>[4,5]</sup>。一方、これまでに発見されてきた線虫の休眠現象はいずれも栄養応答的な制御を受けているものであり、哺乳類の冬眠に代表される低温で誘導されるような休眠現象については報告がなかった。

近年、筆者らはこれまでに知られていなかった線虫の低温応答的な発生休眠現象である『低温休眠 (CID: Cold-inducible diapause)』を発見し<sup>[6]</sup>、さらに低温休

眠と寿命制御メカニズムの間に相互作用がある事を明らかにした。また、低温休眠形成を指標とする事で寿命制御遺伝子の遺伝学的スクリーニングが可能である事なども明らかにしている。本稿では、低温休眠現象の発見に至る経緯、筆者らがこれまでに明らかしてきた低温休眠の制御メカニズム、および新しく開発した低温休眠を用いた寿命制御遺伝子のスクリーニング手法に関して概説する。

### 2. 低温休眠現象の発見

筆者は以前の研究において Dauer 休眠を利用した長寿遺伝子の探索に取り組み、線虫のコシャベロン p23 ホモログ *daf-41* 遺伝子が新規の寿命制御遺伝子である事を明らかにした<sup>[7]</sup>。不思議な事に、*daf-41* 遺伝子は熱ショックタンパク質であるにもかかわらず、高温環境だけでなく低温環境においても寿命制御に重要な役割を担っていた。この事実から、熱ショック応答機構には高温だけでなく低温にも応答して寿命を制御するメカニズムが存在するのではないかと仮説を立て、低温環境における熱ショック応答機構の機能解析を進めたところ、野生株線虫の発生下限温度 (9°C) において熱ショック応答機構の中核的転写因子である *hsf-1* (熱ショック転写因子 heat shock factor 1) の変異株の発生が停止する事を発見した。この低温 (9°C) における *hsf-1* 変異株の発生停止は餌がある状態でも誘導される栄養非依存的な現象であり、さらに低温から通常の飼育環境 (20°C) に戻す事で休眠状態が解除される、可逆的な発生停止、すなわち低温で誘導される新しいタイプの線虫の発生休眠現象であった。筆者らはこの新しい低温誘導的な線虫の休眠現象を『低温休眠 (Cold-inducible diapause)』と命名し、その制御メカニズムの解明に挑むとともに、Dauer 休眠などの従来の休眠と同様に寿命制御メカニズムと相互作用するかどうかに関しても解析を進めた。

### 3. 低温休眠制御メカニズムと寿命制御メカニズムの相互作用

はじめに、低温休眠と Dauer 休眠などの栄養応答的な休眠に関して様々な比較解析を行った結果、それぞれの休眠は全く別のメカニズムによって休眠を形成・維

---

連絡先：堀川 誠

〒634-8521 奈良県橿原市四条町 840

TEL : 0744-22-3051 ext. 2228

E-mail : makoto.horikawa@naramed-u.ac.jp

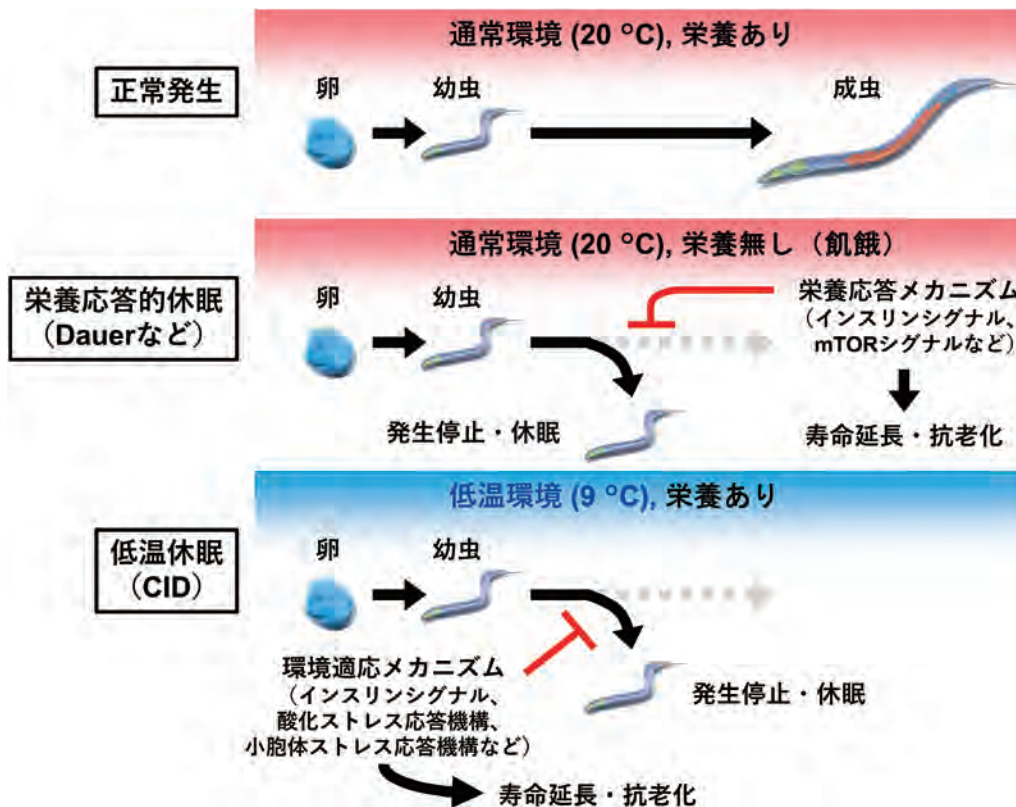


図1 寿命制御メカニズムと栄養応答的休眠および低温休眠の相互作用

栄養応答的休眠では抗老化・寿命延長に関わる分子メカニズムが休眠を誘導する。一方、低温休眠では抗老化・寿命延長メカニズムが休眠誘導を阻害する。

持っている事が明らかになった。例えば、Dauer 休眠形成に必須の遺伝子である *daf-12*/LXR を欠損させても低温休眠形成には影響が見られず、逆に *daf-2* 変異株など Dauer 休眠が誘導されやすい変異株を低温環境 (9°C) に暴露しても低温休眠は誘導されなかった。次に、既知の寿命制御メカニズムと低温休眠の相互作用を解析したところ、熱ショック応答に関わる *hsf-1* 遺伝子に加え、インスリンシグナル転写因子 *daf-16*/FOXO、酸化ストレス応答制御因子 *skn-1*/Nrf2、小胞体ストレス応答制御因子 *xbp-1*/XBP1、オートファジー活性化因子 *hlf-30*/TFEB など、進化的に保存された様々な抗老化・長寿遺伝子の導入により低温休眠形成が抑制される事を発見した。前述のように、Dauer 休眠などの栄養応答的な休眠現象では休眠形成を誘導するような遺伝子変異・遺伝子導入が寿命延長に寄与していたのに対し、低温休眠においては休眠形成を阻害するような遺伝子変異・遺伝子導入が寿命延長に寄与するという、全く正反対の結果となった (図1)。この結果は予想外であったものの、低温休眠と寿命制御には相互作用がある事、この相互作用は Dauer 休眠と寿命制御の相互作用と異なっている事、などから、低温休眠現象を利用する事により、Dauer 休眠を用いたアプローチでは見つけれなかった新しい寿命制御メカニズムを発見できる可能性があるのではないかと考え、低温休眠を利用した長寿変異株スクリーニングの開発に挑んだ。

#### 4. 低温休眠現象を利用した長寿変異株スクリーニング

前述したように、低温休眠では長寿遺伝子が休眠を抑制する傾向にある事から、寿命延長に寄与するような遺伝子変異は低温休眠を抑制すると仮説を立て、図2に示すような長寿変異株スクリーニングシステムを考案した。そして、実証実験により新規の低温休眠制御因子として NMD 機構 (ナンセンス変異依存 mRNA 分解機構) の *smg-1* 遺伝子やストレス応答に関わる MAPK 経路の *nsy-1*, *mtk-1*, *sur-2* 遺伝子などを同定する事に成功した。これら同定された低温休眠制御遺伝子のうち、*smg-1* のノックダウンは寿命延長に寄与するという報告があり<sup>[8]</sup>、仮説通りに低温休眠を抑制するような遺伝子変異は寿命延長にも寄与する事が明らかとなった。一方、寿命制御における *sur-2*/MED23 の機能に関しては過去に報告が無かったため、筆者ら自身で解析を行ったところ、新規の寿命制御遺伝子であることが明らかとなった。すなわち、低温休眠現象を利用したスクリーニングより新規の寿命制御遺伝子を単離する事に成功した。

#### 5. おわりに

本稿では、筆者が発見した新しい種類の線虫における発生休眠現象である低温休眠に関して、寿命制御メカニズムとの相互作用を中心に紹介するとともに、低温休眠を利用した長寿変異株スクリーニングの概要についても紹介した。また、これまでに明らかとなった低温休眠を

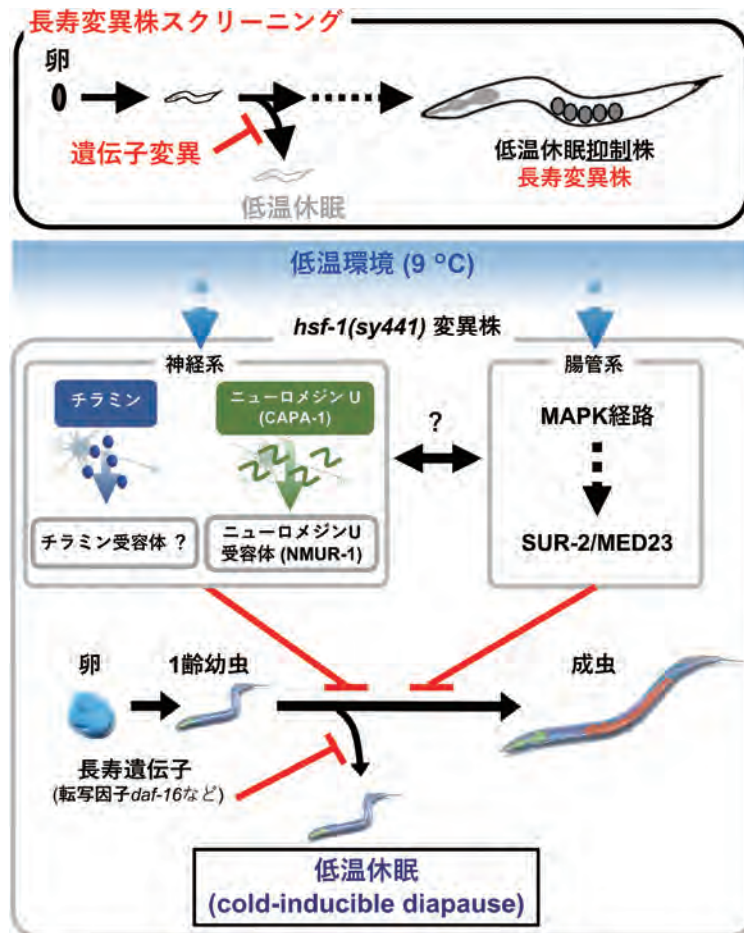


図2 低温休眠を利用した長寿変異株スクリーニングおよび低温休眠制御メカニズムの概要図  
 (上) 低温休眠を抑制する遺伝子変異は寿命延長に寄与する。(下) 低温休眠制御に関わる神経経路および制御因子 (文献6をアップデート)

制御する神経経路や分子メカニズムについても概説した(図2下)。従来の Dauer 休眠など栄養応答的休眠を抗老化研究に応用するアプローチにより、これまでに様々な寿命制御遺伝子・寿命制御メカニズムが発見されてきた。筆者らが発見した低温休眠現象およびそれを抗老化研究に応用するアプローチからも、新しい寿命制御遺伝子・寿命制御メカニズムの発見につながる事が期待される。今後は低温休眠の制御メカニズムをより詳細に解明するとともに、低温休眠制御メカニズムと寿命制御メカニズムの相互作用についても解析を進める事で、例えば、低温環境を利用した抗老化などの新しい抗老化アプローチの開発につなげたいと考えている。

#### 引用文献

1. Friedman DB, Johnson TE. A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility. *Genetics* 118 (1):75-86, 1988.
2. Riddle DL, Swanson MM, Albert PS. Interacting genes in nematode dauer larva formation. *Nature* 290(5808):668-671, 1981.
3. Fielenbach N, Antebi A. *C. elegans* dauer formation and the molecular basis of plasticity. *Genes Dev* 22(16):2149-2165, 2008.
4. Rashid S, Wong C, Roy R. Developmental plasticity and the response to nutrient stress in *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol* 475:265-276, 2021.
5. Carranza-Garcia E, Navarro RE. Insights into the hypometabolic stage caused by prolonged starvation in L4-adult *Caenorhabditis elegans* hermaphrodites. *Front Cell Dev Biol* 8:124, 2020.
6. Horikawa M, Fukuyama M, Antebi A, Mizunuma M. Regulatory mechanism of cold-inducible diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Nat Commun* 15 (1):5793, 2024.
7. Horikawa M, Sural S, Hsu A-L, Antebi A. Co-chaperone p23 regulates *C. elegans* lifespan in response to temperature. *PLoS Genet* 11 (4): e1005023, 2015.
8. Masse I, Molin L, Mouchiroud L, *et. al.* A novel role for the SMG-1 kinase in lifespan and oxidative stress resistance in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One* 3 (10):e3354, 2008.



## 【奨励賞受賞者研究トピックス】

# 松果体からのメラトニン分泌に対する間欠的な皮膚冷却刺激の影響

渡辺 信博、守屋 正道、堀田 晴美

東京都健康長寿医療センター研究所、自律神経機能研究

キーワード：松果体、メラトニン、交感神経、皮膚、冷却刺激

### 1. はじめに

メラトニンは頭蓋内に位置する松果体から分泌されるホルモンで、睡眠覚醒リズム調節のほか、体温や生殖など種々の生理機能の調節に関与する。メラトニン分泌は、日中(明期)に低く夜間(暗期)に増加するという概日リズムがある。加齢に伴って夜間のメラトニン分泌が減弱する。この夜間のメラトニン分泌増加の減弱は、高齢者の睡眠障害に関わると考えられている<sup>[1]</sup>。そのため、減少したメラトニンを補い睡眠の質を向上させるため、メラトニン受容体作動薬(一般名:ラメルテオン)が用いられている。

著者らの研究室では、皮膚や筋などに対する刺激(体性感覚刺激)が、反射性に自律神経活動や臓器機能に与える影響とそのメカニズムを麻酔動物で調べている。自律神経活動は情動の影響を強く受けるため、麻酔薬で情動の影響を除外することにより、情動による二次的影響ではなく、体性感覚刺激が自律神経活動に作用する反射のしくみがあることが明らかにされてきた。例えば、皮膚への温度刺激では、副腎髄質に分布する交感神経活動が増加し、カテコールアミン分泌が増加する<sup>[2]</sup>。同様に、心臓<sup>[3]</sup>や膀胱<sup>[4]</sup>の機能についても温度刺激により影響を受けることが報告されている。松果体は自律神経の支配を受ける内分泌器官である。もし体性感覚刺激によってメラトニン分泌を調節することができるならば、高齢者の睡眠の質を向上させる非薬物的手法に応用できるのではないかと著者らは考え、研究を進めている。本稿では、皮膚への冷却刺激が松果体からのメラトニン分泌を抑制することを見出した著者らの最近の研究<sup>[5]</sup>を中心に概説する。

### 2. 交感神経による松果体からのメラトニン分泌調節

メラトニンは、松果体を構成する松果体細胞におい

て、トリプトファンからセロトニンを経て合成される<sup>[6]</sup>。松果体細胞の $\beta$ アドレナリン受容体が活性化すると、cAMPが増加し、メラトニン合成の律速酵素とされるアシルアルキルアミン-N-アセチルトランスフェラーゼ(AA-NAT)が合成される。AA-NATはセロトニンをN-アセチルセロトニンにし、さらにヒドロキシインドール-O-メチルトランスフェラーゼ(HIOMT)によってメラトニンが合成される。脂溶性が高いメラトニンは、合成されて分泌小胞に蓄えられているのではなく、合成されると松果体細胞膜を透過し脳脊髄液や血液に放出される<sup>[6]</sup>。そのため、 $\beta$ アドレナリン受容体の活性化からの一連の合成過程を経ると、メラトニンが松果体細胞の外に遊離するまで約20分かかると推定されている<sup>[7]</sup>。

松果体に分布する交感神経は、第1~3胸髄レベルの脊髄・中間外側核より起始し、節前線維は頸部交感神経幹を経て上頸神経節で節後線維にシナプスする<sup>[8,9]</sup>。節後線維は内頸動脈とともに頭蓋内に入った後、小脳テント内を走行して松果体に至る<sup>[10]</sup>。松果体に分布する交感神経系の経路である頸部交感神経を切断したラットでは松果体でのメラトニン合成が夜間に増加しなくなる<sup>[11]</sup>。加えて、頸部交感神経を電気刺激すると松果体内のAA-NATやHIOMT量や血中メラトニン濃度が増加する<sup>[12,13]</sup>。松果体には副交感神経なども分布する<sup>[9,14]</sup>が、上述の交感神経を切断・刺激した実験結果などから、頸部交感神経がメラトニンの合成に特に重要な神経とされている。

### 3. メラトニン分泌に対する体性感覚刺激の影響に関する知見

これまでさまざまな臓器において体性感覚刺激の影響が検討されてきたが、松果体からのメラトニン分泌に対

連絡先：渡辺 信博  
〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2  
TEL : 03-3964-3241  
E-mail : watanobu@tmig.or.jp

Correspondence : Nobuhiro Watanabe  
35-2 Sakaecho, Itabashi-ku Tokyo 173-0015 Japan  
TEL : 03-3964-3241  
E-mail : watanobu@tmig.or.jp

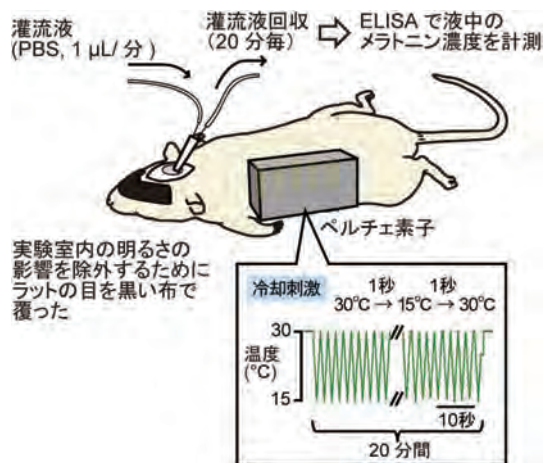


図1 実験のセットアップ。文献 [5] を改変。

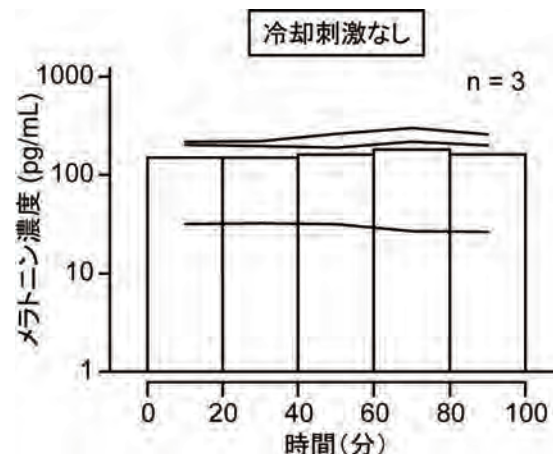


図2 松果体灌流液中のメラトニン濃度。皮膚冷却刺激を与えずに灌流液を20分毎に連続5回採取。カラムは平均値、各線は各例のデータを示す。文献 [5] を改変。

する作用についてほとんど報告がなかった。著者らが調べた限りでは、Chaoらの研究により<sup>[15]</sup>、ラットの頸部から背部にかけての鍼通電刺激が60分間の刺激中に血中メラトニン濃度を増加させることが報告されているのみである。ただし、Chaoらの研究は薬剤誘発性てんかん発作の実験モデルを用いたものであるため、健常な個体でも鍼通電刺激で同様の作用が生じるのかは不明である。

頸部交感神経の活動を記録した研究によると、橈骨神経や坐骨神経を電気刺激することにより反射性反応が記録されることが報告されている<sup>[16]</sup>。さらに、ラットの体幹部皮膚に冷却刺激を与えると、頸部交感神経の活動が抑制される<sup>[17]</sup>ことが報告されている。したがって、皮膚への温度刺激が松果体からのメラトニン分泌に影響する可能性が考えられた。ただし、頸部交感神経幹は松果体だけでなく、頭部の皮膚や筋、甲状腺や脳血管なども支配するため、メラトニン分泌を調べる必要がある。

#### 4. 松果体からのメラトニン分泌に対する皮膚冷却刺激の影響

著者らは先行研究での報告を踏まえ、松果体からのメラトニン分泌に対して皮膚への冷却刺激が及ぼす影響を麻酔ラットで調べた<sup>[5]</sup>。松果体からのメラトニンの分泌は、マイクロダイアリシス法を用い、20分毎に繰り返し採取した灌流液中のメラトニン濃度をELISA法で測定することにより調べた(図1)。まずメラトニン分泌の安定性を確認するため、冷却刺激を与えずに、繰り返し灌流液を連続5回(計100分間)採取した(n=3匹)。なお、メラトニン分泌には概日リズムがあるため、著者らの研究では明期間に灌流液を採取した。その結果、3匹とも液中のメラトニン濃度の変動は小さく、メラトニン分泌は安定していることが分かった(図2)。

そこで同実験条件でラットの左側の側背部に冷却刺激を与えて、灌流液中のメラトニン濃度の変化を調べた。一般に温度刺激は、温・冷ともに、痛みを起こすか起こす付近の温度の時に臓器機能に影響を及ぼす<sup>[24]</sup>。しか

し近年著者らは、マイルドな温度(25°C-35°C)でも繰り返し変動させることで尿道機能に影響することを見出した<sup>[18]</sup>。温度の刺激に应答する皮膚の感覚求心性神経は、温度が一定の時よりも温度が変化するとき特に強く应答することが知られている<sup>[19-21]</sup>。これらの先行研究を基に、著者らはペルチェの温度を30°Cと15°Cの間で変動させる間欠的な冷却刺激を20分間繰り返しおこなった。なおこれらの温度は、痛みを起こさない範囲であることが報告されている<sup>[22]</sup>。刺激温度を正確に制御するため、ペルチェ素子を備えた温度刺激装置を用いた。

ラットの皮膚に冷却刺激を与えると、20分間の刺激中は灌流液中のメラトニン濃度に影響は見られなかったが、刺激終了直後の20分間および次の20分間(計40分間)において有意に減少することが分かった(図3A)。最大に変化した時点(図3Bの横軸の40-60分の時点)の変化率は約23%であった。なお、麻酔下の動物は環境温の影響を受けやすいため、著者らは温熱マットとランプで深部温(直腸温)を生理的なレベル(37.5°C付近)に維持して実験をおこなっている。温熱マットとランプのヒーターが一定のパワーでオンになっている状態で冷却刺激を与えたところ、刺激中に直腸温は0.1°C-0.2°C低下するのみで著しい変化はなかった。したがって著者らの研究で用いた間欠的に冷却刺激を与える手法は、深部温にほとんど影響することなく、松果体からのメラトニン分泌を抑制することが示された。

#### 5. 皮膚冷却刺激のメラトニン分泌抑制作用に関する機序

著者らは皮膚冷却刺激の作用への頸部交感神経の関与を検討した。松果体に分布する交感神経を含む頸部交感神経幹を、鎖骨の吻側で両側切断した状態で冷却刺激の作用を調べた。その結果、自律神経が無傷のラットとは対照的に、灌流液中のメラトニン濃度の有意な変化は見られなかった(図3C, D)。冷却刺激後のメラトニン濃

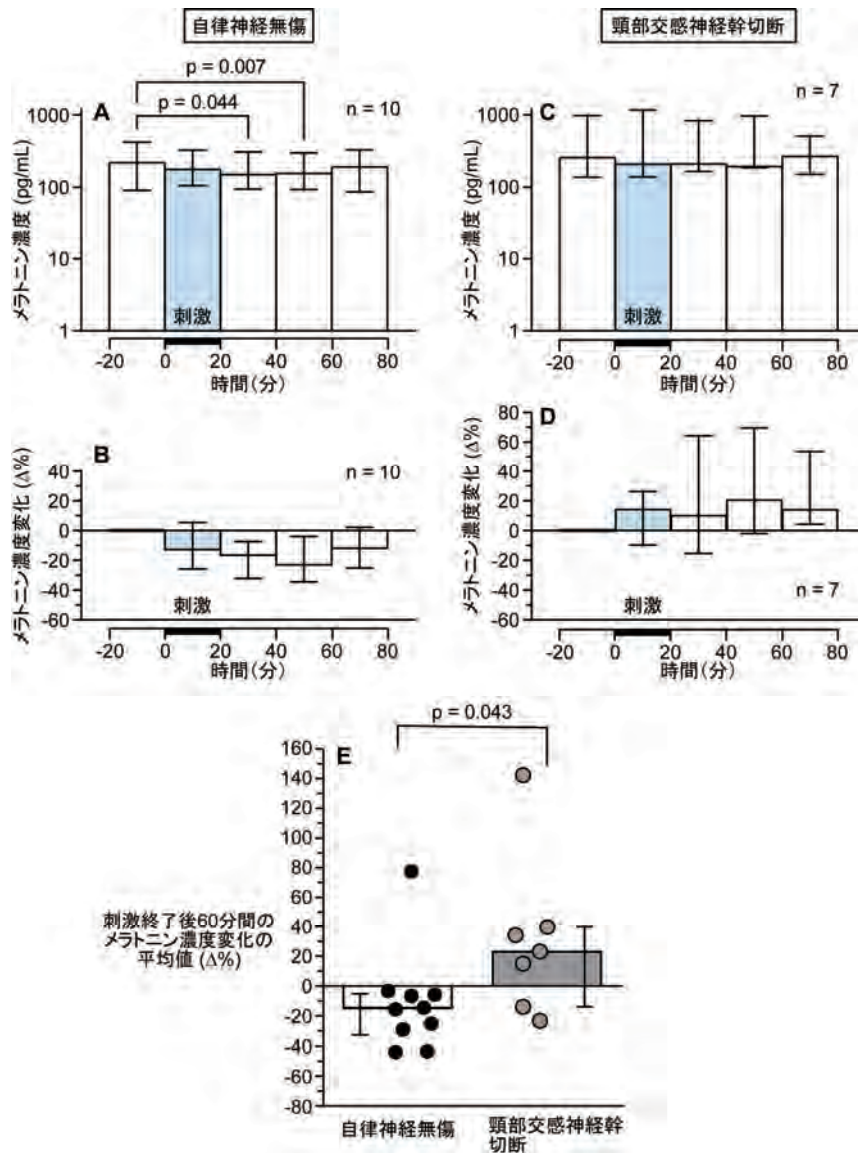


図3 松果体灌流液中のメラトニン濃度に対する皮膚冷却刺激の作用。自律神経無傷 (A, B) および頸部交感神経幹切断 (C, D) のグループデータ。A および C は計測したメラトニン濃度、B および D は刺激前に対するメラトニン濃度変化を示す。刺激終了後 60 分間のメラトニン濃度変化の平均値を自律神経無傷のラットと頸部交感神経幹切断のラットとで比較した (E)。カラムは中央値、エラーバーは 25% および 75% 四分範囲を示す。文献 [5] を改変。

度変化は、自律神経無傷のラットと頸部交感神経を切断したラットとでは有意に異なることが示された (図 3 E)。つまり、皮膚への冷却刺激によるメラトニン分泌の抑制作用には、頸部交感神経が関与することを示唆する (図 4、実線矢印)。

刺激を与えた体幹部の皮膚からの感覚情報は、2つの神経経路(脳を経由する経路と脊髄内で処理される経路)を介して自律神経機能に影響を及ぼす<sup>[23-25]</sup>。皮膚に与えた冷却刺激の情報と交感神経系が連絡する脳領域のひとつとして、メラトニン合成の調節に不可欠な視床下部・室傍核<sup>[26]</sup>が考えられる。室傍核は、概日リズムの中樞性ペースメーカーとして機能する視交叉上核からの入力を受け、脊髄・中間外側核にある交感神経節前ニューロンに出力する<sup>[8, 27]</sup>。さらに、低温 (10℃以下) に曝露

した動物では室傍核のニューロンが活性化することが報告されている<sup>[28-30]</sup>。ただし、深部温の変化を伴わない皮膚の冷却刺激の影響は調べられていない。室傍核を含めて、冷却刺激がメラトニン分泌を抑制する中枢経路(図 4、破線矢印)を今後明らかにしていく必要がある。

## 6. おわりに

本稿では、皮膚への間欠的な冷却刺激が頸部交感神経を介して松果体からのメラトニン分泌を反射的に抑制したことを示した著者らの最近の研究<sup>[5]</sup>を紹介した。メラトニン分泌を抑制する感覚刺激として光刺激がよく知られており<sup>[31-35]</sup>、日中の光照射は夜間のメラトニン分泌増加を促進することが報告されている<sup>[36]</sup>。さらに高照度の光照射は、睡眠障害に対する非薬物療法として用

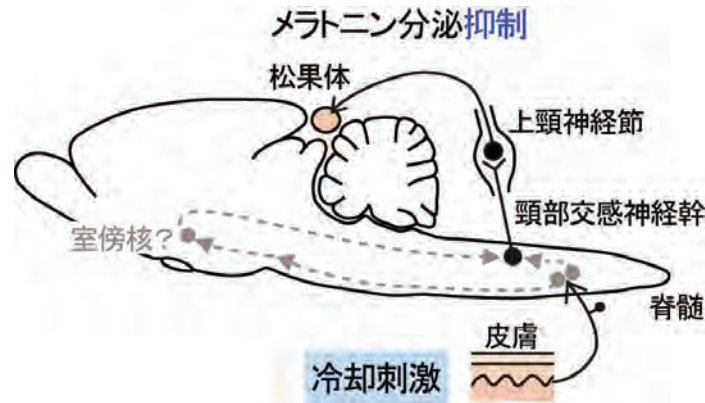


図4 松果体からのメラトニン分泌に対する皮膚冷却刺激の作用と推測される中枢経路。著者らの研究 [5] で明らかにした箇所は、黒の実線矢印で示す。推測される中枢経路はグレーの破線矢印で示す。

いられている<sup>[37, 38]</sup>。温度を用いた刺激として、冷水浴が睡眠の質を向上させることがメタアナリシスにより示されている<sup>[39]</sup>。著者らが見出した皮膚冷却刺激の作用は、冷水浴の作用メカニズムの一端を説明するかもしれない。さらに皮膚への冷却刺激がメラトニン分泌を抑制することを踏まえると、光刺激の補完的あるいは代替的な方法として冷却刺激が睡眠ケアに応用されることが期待される。高齢者の睡眠の質を向上させる非薬物的手法の開発に向けて、さらに研究を進めていきたい。

#### 文献

1. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Exp Gerontol*; 39(11-12):1723-9. 2004.
2. Kurosawa M, Saito H, Sato A, *et al.* Reflex changes in sympatho-adrenal medullary functions in response to various thermal cutaneous stimulations in anesthetized rats. *Neurosci Lett*; 56(2):149-54. 1985.
3. Kaufman A, Sato A, Sato Y, *et al.* Reflex changes in heart rate after mechanical and thermal stimulation of the skin at various segmental levels in cats. *Neuroscience*; 2(1):103-9. 1977.
4. Sato A, Sato Y, Sugimoto H, *et al.* Reflex changes in the urinary bladder after mechanical and thermal stimulation of the skin at various segmental levels in cats. *Neuroscience*; 2(1):111-7. 1977.
5. Watanabe N, Moriya M, Hotta H. Intermittent mild skin cooling stimulation inhibits pineal melatonin secretion in urethane-anesthetized rats. *Neurosci Lett*; 870:138444. 2026.
6. Reiter RJ. Pineal melatonin: Cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev*; 12(2):151-80. 1991.
7. Lewczuk B, Ziółkowska N, Prusik M, *et al.* Adrenergic activation of melatonin secretion in ovine pineal explants in short-term superfusion culture occurs via protein synthesis independent and dependent phenomena. *Biomed Res Int*; 2014: 715708. 2014.
8. Larsen PJ. Tracing autonomic innervation of the rat pineal gland using viral transneuronal tracing. *Microsc Res Tech*; 46(4-5):296-304. 1999.
9. Simonneaux V, Ribelayga C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: A review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev*; 55(2):325-95. 2003.
10. Gregory K, Warner T, Cardona JJ, *et al.* Innervation of pineal gland by the nervus conarii: A review of this almost forgotten structure. *Anat Cell Biol*; 56(3):304-7. 2023.
11. Klein DC, Weller JL, Moore RY. Melatonin metabolism: Neural regulation of pineal serotonin: Acetyl coenzyme A N-acetyltransferase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 68(12):3107-10. 1971.
12. Chan YS, Cheung YM, Pang SF. Elevation of pineal melatonin secretion by electrical stimulation of the cervical sympathetic trunk in rabbits. *Neurosci Lett*; 105(1-2):107-12. 1989.
13. Lumsden SC, Clarkson AN, Cakmak YO. Neuromodulation of the pineal gland via electrical stimulation of its sympathetic innervation pathway. *Front Neurosci*; 14:264. 2020.
14. Korf HW. Innervation of the pineal gland. In: Unsicker K, editor. *Autonomic-endocrine interactions*. v. 10: Harwood Academic Publishers; 1996. p. 129-80.
15. Chao DM, Chen G, Cheng JS. Melatonin might be one possible medium of electroacupuncture anti-seizures. *Acupunct Electrother Res*; 26(1-2):39-48. 2001.

16. Kirchner F, Sato A, Weidinger H. Central pathways of reflex discharges in the cervical sympathetic trunk. *Pflügers Arch*;319(1):1-11. 1970.
17. Bartsch T, Jänig W, Häbler HJ. Reflex patterns in preganglionic sympathetic neurons projecting to the superior cervical ganglion in the rat. *Auton Neurosci*;83(1-2):66-74. 2000.
18. Iimura K, Watanabe N, Hotta H. Mild thermal stimulation of the buttock skin increases urinary voiding efficiency in anesthetized rats. *Auton Neurosci*;242:103022. 2022.
19. Campero M, Serra J, Bostock H, *et al.* Slowly conducting afferents activated by innocuous low temperature in human skin. *J Physiol*;535(Pt 3):855-65. 2001.
20. Darian-Smith I, Johnson KO. Thermal sensibility and thermoreceptors. *J Invest Dermatol*;69(1):146-53. 1977.
21. Teliban A, Bartsch F, Struck M, *et al.* Responses of intact and injured sural nerve fibers to cooling and menthol. *J Neurophysiol*;111(10):2071-83. 2014.
22. Kashio M, Tominaga M. TRP channels in thermosensation. *Curr Opin Neurobiol*;75:102591. 2022.
23. Sato A, Sato Y, Schmidt RF. The impact of somatosensory input on autonomic functions. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*;130:1-328. 1997.
24. Uchida S, Suzuki A, Hotta H, *et al.* The effects of morphine on supraspinal and propriospinal somatocardiac reflexes in anesthetized rats. *Neurosci Lett*;269(3):161-4. 1999.
25. Dembowsky K, Lackner K, Czachurski J, *et al.* Tonic catecholaminergic inhibition of the spinal somato-sympathetic reflexes originating in the ventrolateral medulla oblongata. *J Auton Nerv Syst*;3(2-4):277-90. 1981.
26. Klein DC, Smoot R, Weller JL, *et al.* Lesions of the paraventricular nucleus area of the hypothalamus disrupt the suprachiasmatic → spinal cord circuit in the melatonin rhythm generating system. *Brain Res Bull*;10(5):647-52. 1983.
27. Teclemariam-Mesbah R, Ter Horst GJ, Postema F, *et al.* Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus-pineal pathway. *J Comp Neurol*;406(2):171-82. 1999.
28. Bachtell RK, Tsivkovskaia NO, Ryabinin AE. Identification of temperature-sensitive neural circuits in mice using c-Fos expression mapping. *Brain Res*;960(1-2):157-64. 2003.
29. Bratincsák A, Palkovits M. Activation of brain areas in rat following warm and cold ambient exposure. *Neuroscience*;127(2):385-97. 2004.
30. Cano G, Passerin AM, Schiltz JC, *et al.* Anatomical substrates for the central control of sympathetic outflow to interscapular adipose tissue during cold exposure. *J Comp Neurol*;460(3):303-26. 2003.
31. Drijfhout WJ, van der Linde AG, de Vries JB, *et al.* Microdialysis reveals dynamics of coupling between noradrenaline release and melatonin secretion in conscious rats. *Neurosci Lett*;202(3):185-8. 1996.
32. Honma S, Kanematsu N, Katsuno Y, *et al.* Light suppression of nocturnal pineal and plasma melatonin in rats depends on wavelength and time of day. *Neurosci Lett*;147(2):201-4. 1992.
33. Kanematsu N, Honma S, Katsuno Y, *et al.* Immediate response to light of rat pineal melatonin rhythm: analysis by in vivo microdialysis. *Am J Physiol*;266(6 Pt 2):R1849-55. 1994.
34. Vidafar P, McGlashan EM, Burns AC, *et al.* Greater sensitivity of the circadian system of women to bright light, but not dim-to-moderate light. *J Pineal Res*;76(2):e12936. 2024.
35. Wurtman RJ, Axelrod J, Fischer JE. Melatonin synthesis in the pineal gland: Effect of light mediated by the sympathetic nervous system. *Science*;143(3612):1328-30. 1964.
36. Mishima K, Okawa M, Shimizu T, *et al.* Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J Clin Endocrinol Metab*;86(1):129-34. 2001.
37. Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev*;90(3):1063-102. 2010.
38. Zhao C, Li N, Miao W, *et al.* A systematic review and meta-analysis on light therapy for sleep disorders in shift workers. *Sci Rep*;15(1):134. 2025.
39. Cain T, Brinsley J, Bennett H, *et al.* Effects of cold-water immersion on health and wellbeing: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*;20(1):e0317615. 2025.



【学会見聞録】

## American Aging Association (AGE) 53rd Annual Meeting に参加して

佐藤 綾美

東洋大学 健康スポーツ科学部 栄養科学科 食理学ユニット

2025年5月11日から14日まで、米国アラスカ州アンカレッジ（AnchorAGE）にて American Aging Association (AGE) 53<sup>rd</sup> Annual Meeting が開催された。アラスカといえど、5月のアンカレッジは東京の冬のような気温であった。日が長く、夜11時を過ぎてはまだ夕焼けに染まっていた。そのためか、学会は1日のプログラムが長く生まれ、朝7時から夜9時までの日もあった。運営も大変だろう。一方、会場には常に多くの参加者が集まっており、バーチャルでの参加者も合わせると、434名と盛会に終わったと言えるだろう。

最初のシンポジウムでは、米国の基礎老化研究を牽引する Nathan Shock Centers 8カ所から各エキスパートが集まりプレゼンテーションが行われた。どの話も興味深かった。その他にもシンポジウムのテーマとして、霊長類における老化研究や、ホルモン、食事、redox biology、ミトコンドリア、細胞外マトリックス、環境などと老化について、さらには老化治療に関する再評価というセッションや、出産年齢と子供の寿命に関するトピックスなどが展開された。印象的だったのは、筆者にとっては高額でなかなか手の出せないような解析手法が、多くの演題で存分に用いられていた点だ。全体的に、エピジェネティック年齢の解析もn数が多かった。羨ましい。



シンポジウム会場の様子

ポスターセッションでは、つたない英語力で、発表者とディスカッションして回った。そのうちの何名かは、翌日の私のポスター発表にも来てくれた。人情深い。なお、筆者の積極性は、会場で提供された hard seltzer から力を借りたものである。特に心に残った思い出は、サルでのカロリー制限と健康寿命の研究で有名な Wisconsin 大学の Rozalyn Anderson 先生が私の発表を聞いてくださり、熱いトークができたことだ。著名な先生が言ってくださった「興味深い結果ね。今後の研究成果も楽しみにしているわ。」は、どんなに背中を押してくれるだろう。嬉しかった。

また、本学会では、参加者が広く交流できるビンゴゲームや若手の座談会などの企画が催された。ちなみにビンゴカードには、線虫を対象に研究する者、ミトコンドリアを研究する者、初めてこの学会に参加した者、次の大会長、熊を見たことがある者などのマスがあり、参加者間での出会いによってビンゴを目指すシステムだった。昨今、米国では政権交代により科学界が揺らぐ中、研究者同士の結束力を高めようと意気込みが感じられた。

最後に、今回の学会参加は、公益財団法人 長寿科学振興財団 長寿科学関連国際学会派遣事業に採択されたものである。円安の影響で海外出張の費用が高騰する中、貴重な経験を得られた。深く感謝したい。



会場にて。左から近藤先生、著者、石神先生

連絡先：佐藤 綾美

〒115-8650 東京都北区赤羽台 1-7-11

TEL：03-5924-2821

E-mail：sato190@toyo.jp



## 【シンポジウム報告】

### 第 46 回日本基礎老化学会シンポジウム報告

木村 展之

幼少期から大切なイベントの日には必ず雨が降る「筋金入りの雨男」である私が世話人をお引き受けした時から覚悟はしておりましたが、完璧なる雨天の中で第46回日本基礎老化学会シンポジウムが岡山理科大学・今治キャンパスにて開催されました。岡山理科大学・今治キャンパスは2018年に設置された日本で最も新しい獣医学部が所在しており、獣医学科と獣医保健看護学科の2学科を合わせて約1,000人以上の学生が獣医師や愛玩動物看護師を目指して日々学んでおります。今回は会場の使用条件もあり、岡山理科大学・獣医学部が毎月開催しております、今治市民を対象とした市民公開講座とのジョイント企画として日本基礎老化学会シンポジウムを開催いたしました。四国、しかも今治という少々アクセスに難のある場所で開催したためか日本基礎老化学会員の参加者数は20人にも満たず、結果的に今治市民の皆様にご参加いただいたことで、なんとかシンポジウムとしての体裁が整ったといえる会になりました。

今回のシンポジウムでは近年注目を増しつつある「フ

レイル」をテーマにとりあげ、ヒト医学と獣医学領域の双方で2演題ずつ講演を企画しました。まずは和歌山県立医科大学・牟礼佳苗先生にフレイルのオーバービューをしていただくとともに、フレイルのバイオマーカーに関する最新の研究成果をご発表頂きました。市民公開講座とのジョイント企画であることを事前をお願いしていたこともあり、非常にわかりやすく丁寧な解説をしていただけたことで、一般市民からの質問も数多く寄せられておりました。続いて、愛媛大学・吉野祐太先生には精神科医の観点から精神性フレイルに関する講演をして頂きました。フレイル研究の多くはサルコペニアやロコモティブシンドロームに代表される身体性フレイルに焦点が置かれていますが、近年のゲノム解析研究ではフレイルと相関性のある遺伝子多型の多くは脳神経系の遺伝子であることが明らかになっています (Ye et al., Geroscience 2023)。「病は気から」というフレーズの通り、フレイルもまた気=精神と深い関りがあってもおかしくないと私は考えます。また、精神疾患は基礎研究が



左から、水野先生、牟礼先生、吉野先生、杉本理事長、木村

難しい疾患の1つですが、講演の中で吉野先生が仰られていたように、臨床に繋げることを意識した基礎研究の組み立てが重要であると私も考えます。途中休憩をはさみ、後半は獣医学領域の演題に進みました。まずは、岡山理科大学・獣医薬理学研究室の水野理介先生に、小動物臨床におけるフレイルの現状と予防・改善に向けた取り組みをご紹介いただきました。おそらく、日本基礎老化学会員の先生方は「動物にフレイルなんてあるわけない」と考えておられる方がほとんどだと存じますが、近年は伴侶動物のフレイルや老年性疾患が大きな問題となっています。これは獣医療と栄養学の発展によって伴侶動物の寿命が延びたことが一番の理由ですが、ヒト社会と同じ現象が伴侶動物の世界にも生じていると言えます。発表時間の関係もあり、今回はかなり少なめのご発表でしたが、水野先生が現在取り組まれているフレイル対策の結果には目を見張るものがありますので、ぜひ今後キャッチアップして頂ければ幸いです。最後の演題

は私自身が近年取り組み始めた伴侶動物を対象とするフレイルバイオマーカーの探索研究の途中経過を紹介させていただきました。会場の先生方からもご指摘頂いたように、現実社会での実装性を鑑みると不十分な点が多い研究であることは否めませんので、今後は新たな観点で動物たちのフレイルをいち早く発見する方法の開発に取り組みたいと考えております。

今回のシンポジウムを終えて感じましたのは、やはりアクセスに難のある場所では、なかなか参加者が集まりにくいということです。もう二度と今治で日本基礎老化学会のイベントを開催することはないと思いますが、今後シンポジウムの世話人や学術大会の大会長を担当される先生方には、今回のシンポジウムを反面教師にして頂ければ幸いです。最後になりますが、はるばる今治の地まで足をお運びいただいた先生方に、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

## 複写される方へ

本誌に掲載された著作物を複写されたい方は、日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の従業員以外は、著作権者から複写権等の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。  
尚、著作物の転載・翻訳のような複写以外許諾は、直接本会へご連絡ください。

107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 9F 学術著作権協会  
TEL : 03-3475-5618 ; FAX : 03-3475-5619 ; E-mail : itaku@jaacc.jp

## Notice about photocopying(In the USA)

In order to photocopying any work from this publication, you or your organization must obtain permission from the following organization which has been delegated for copyright for clearance by the copyright owner of this publication.

Copyright Clearance Center, Inc.  
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA  
TEL : 978-750-8400 ; FAX : 978-750-4744 ; URL : <https://www.copyright.com>

## 基礎老化研究 第50巻 第1号

令和8年(2026)3月31日

発行者 日本基礎老化学会  
〒100-0003 東京都千代田区一ツ橋 1-1-1  
パレスサイドビル9F  
(株)毎日学術フォーラム内(委託)  
日本基礎老化学会事務局  
TEL : 03-6267-4550 FAX : 03-6267-4555  
E-mail : secretariat@jsbmg.jp

編集 編集委員会

印刷所 コロニー印刷



日本基礎老化学会

Japan Society for Biomedical Gerontology