



次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業



体液中マイクロRNA測定技術基盤開発(代表 落谷孝広)

分担研究開発：認知症の血液miRNAマーカー開発

研究開発分担者：新飯田 俊平

研究協力：NCGGメディカルゲノムセンター  
NCGG病院・もの忘れセンター  
東レ・先端融合研究所



**TORAY**



## 認知症の社会特性

国内517万人（'16）・先進国合計4,680万人（'15）

65歳以上の5人に1人

根本的な治療薬はない

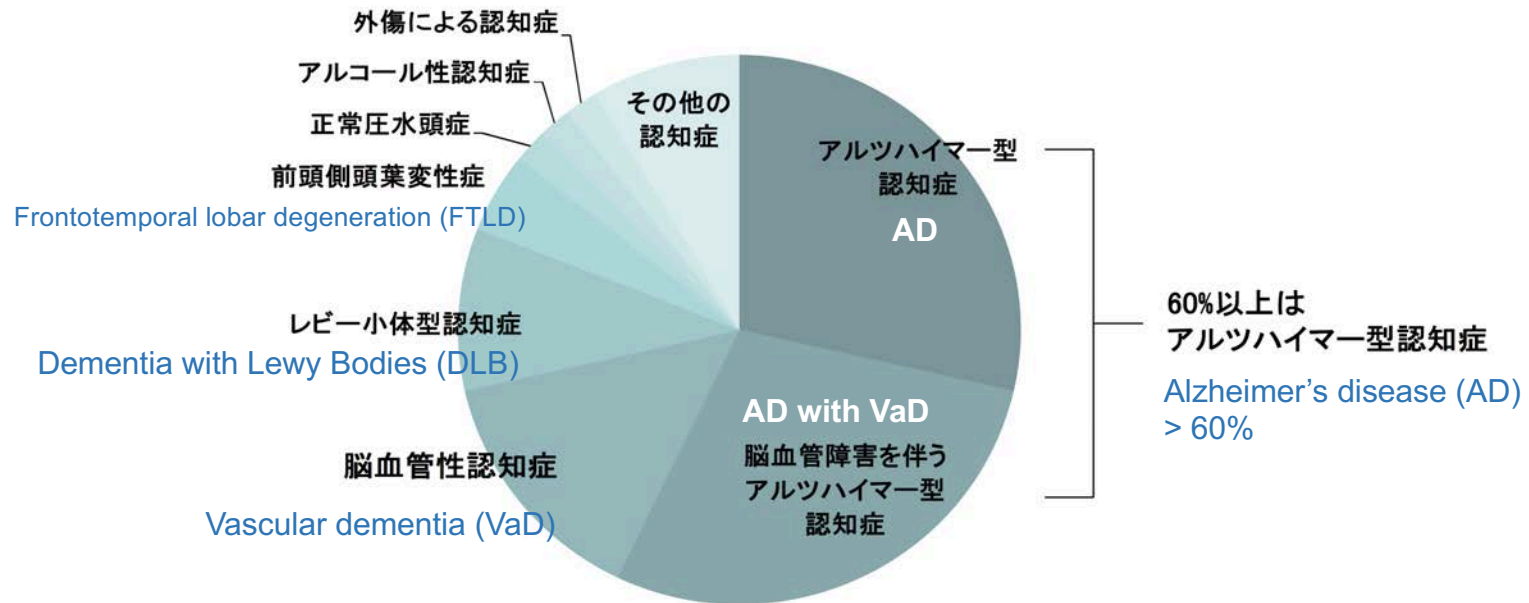
病型は複雑・診断が難しい

家族への負担が極めて重く、経済リスクとなる

医療費1.9兆円、介護費6.4兆円、インフォーマルケア6.2兆円

認知症による行方不明 5年連続増加

# 認知症の割合

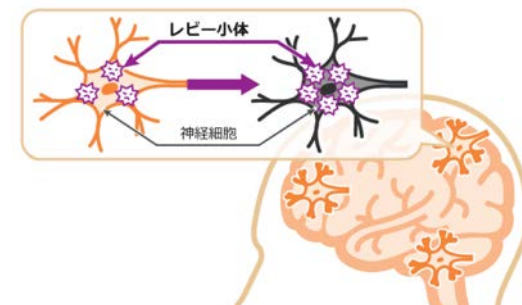
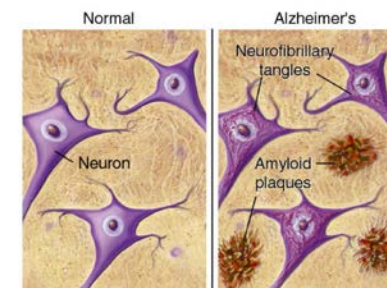


東京都健康長寿医療研究センター, 2014

[https://www.tmg Hig.jp/research/info/cms\\_upload/research\\_attached\\_awata.pdf](https://www.tmg Hig.jp/research/info/cms_upload/research_attached_awata.pdf)

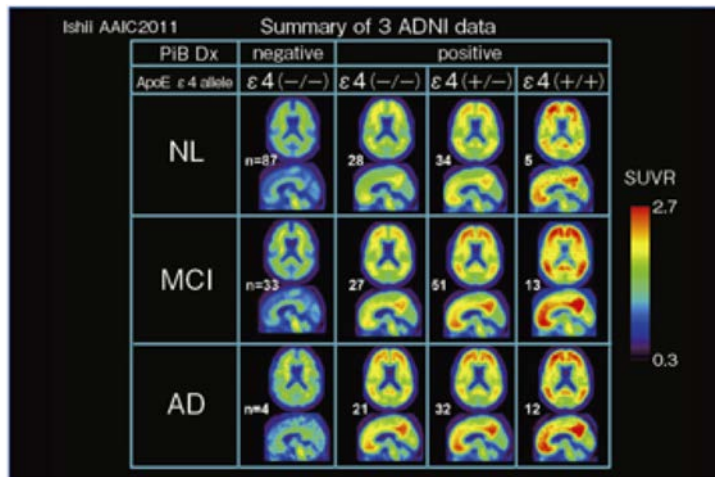
## 三大認知症の特徴

	アルツハイマー型認知症	レビー小体型認知症	血管性認知症
脳の変化	老人斑や神経原線維変化が、海馬を中心に脳の広範囲に出現する。脳の神経細胞が死滅していく	レビー小体という特殊なものができると、神経細胞が死滅してしまう	脳梗塞、脳出血などが原因で、脳の血液循環が悪くなり、脳の一部が壊死してしまう
画像でわかる脳の変化	海馬を中心に脳の萎縮がみられる	はっきりした脳の萎縮はみられないことが多い	脳が壊死したところを確認できる
男女比	女性に多い	男性がやや多い	男性に多い
初期の症状	もの忘れ	幻視、妄想、うつ状態、パーキンソン症状	もの忘れ
特徴的な症状	認知機能障害 (もの忘れ等) もの盗られ妄想 徘徊 とりつくろい など	認知機能障害 (注意力・視覚等) 認知の変動 幻視・妄想 うつ状態 パーキンソン症状 睡眠時の異常言動 自律神経症状 など	認知機能障害 (まだら認知症) 手足のしびれ・麻痺 感情のコントロールがうまくいかない など
経過	記憶障害からはじまり広範囲な障害へ徐々に進行する	調子の良い時と悪い時をくりかえしながら進行する。ときに急速に進行することもある	原因となる疾患によって異なるが、比較的急に発症し、段階的に進行していくことが多い

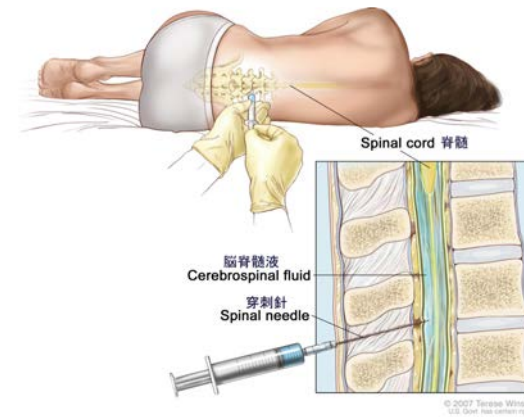


# AD biomarkers

## Amyloid PET imaging



## Lumbar Puncture CSF A $\beta$ , p-tau

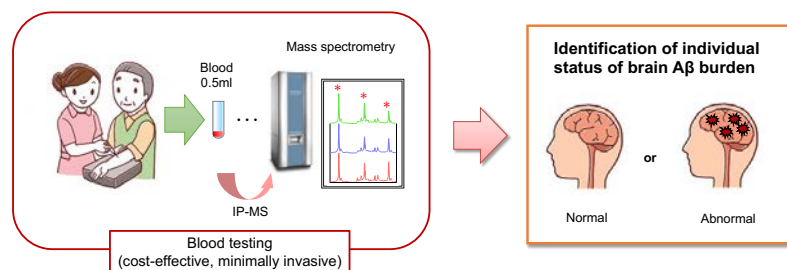


# AD biomarkers

## Plasma amyloid- $\beta$ biomarkers

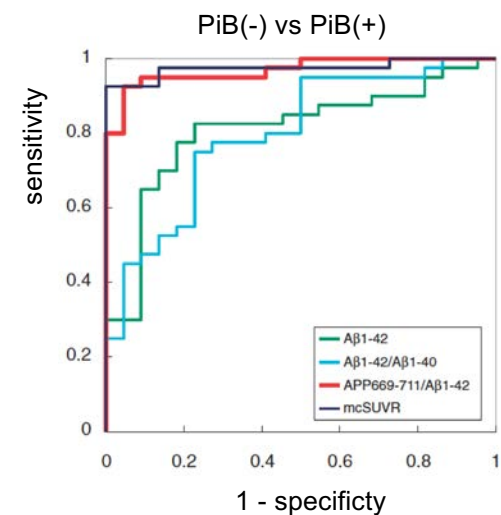
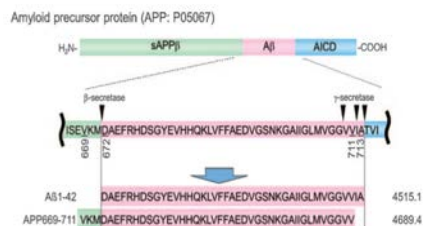
Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition

Kaneko N, et al, 2014 in *Proc J Acad. Ser B* vol.90



High performance plasma amyloid- $\beta$  biomarkers for Alzheimer's disease

Nakamura A, et al, 2018 in *nature* vol.554,



# DLB biomarkers

**ドーパミントランスporter**

**MIBG心筋シンチグラフィ**

**睡眠ポリグラフ**

**CT/MRI**

**SPECT/PET**

**FDG-PET**

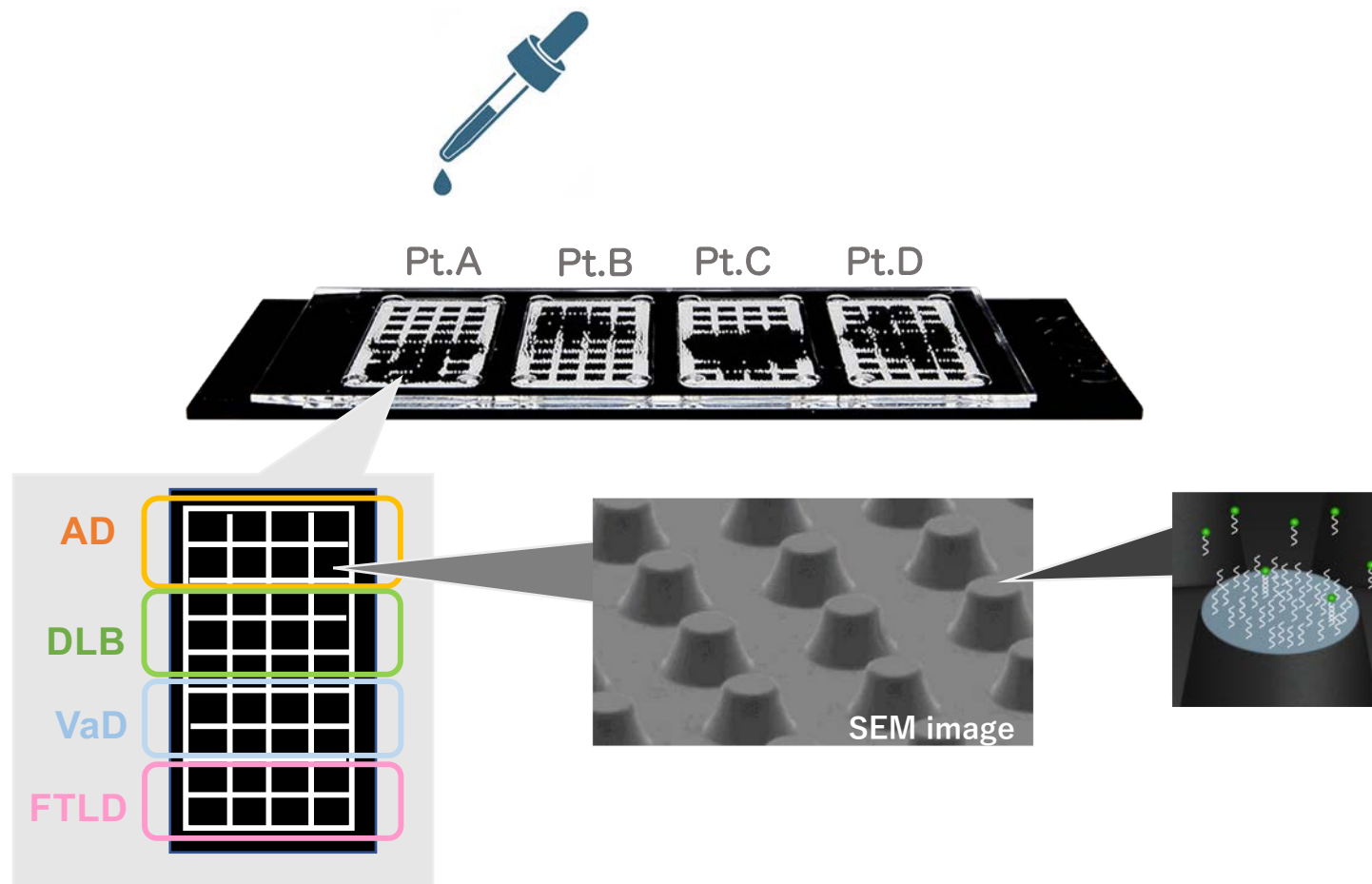
## 一滴の血清で主要な認知症の病型を鑑別する技術



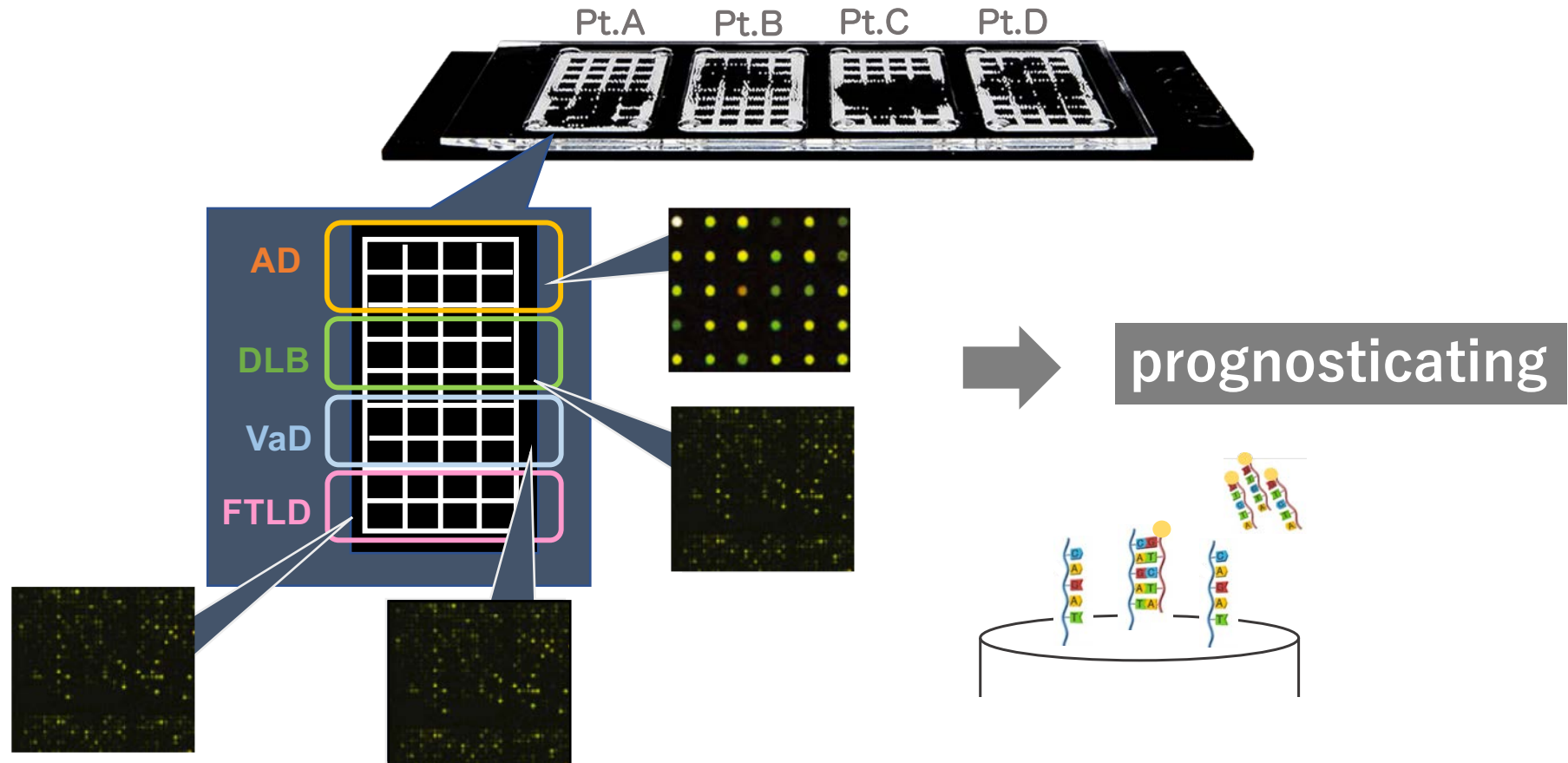
Image提供: **TORAY**



# 一滴の血清で主要な認知症の病型を鑑別する技術



# 一滴の血清で主要な認知症の病型を鑑別する技術

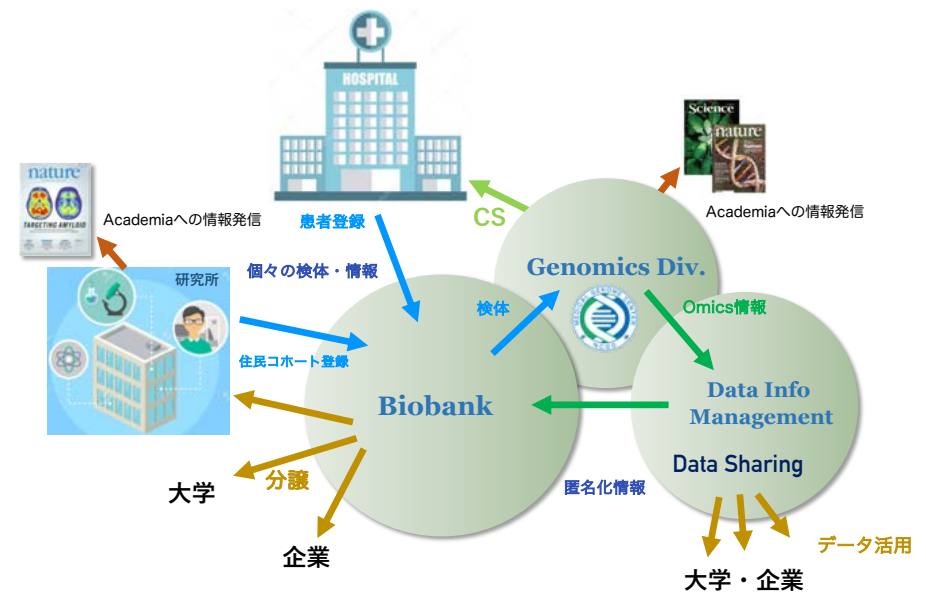


# Exploring circulating miRNA biomarker for dementia

# Exploring circulating miRNA biomarker for dementia

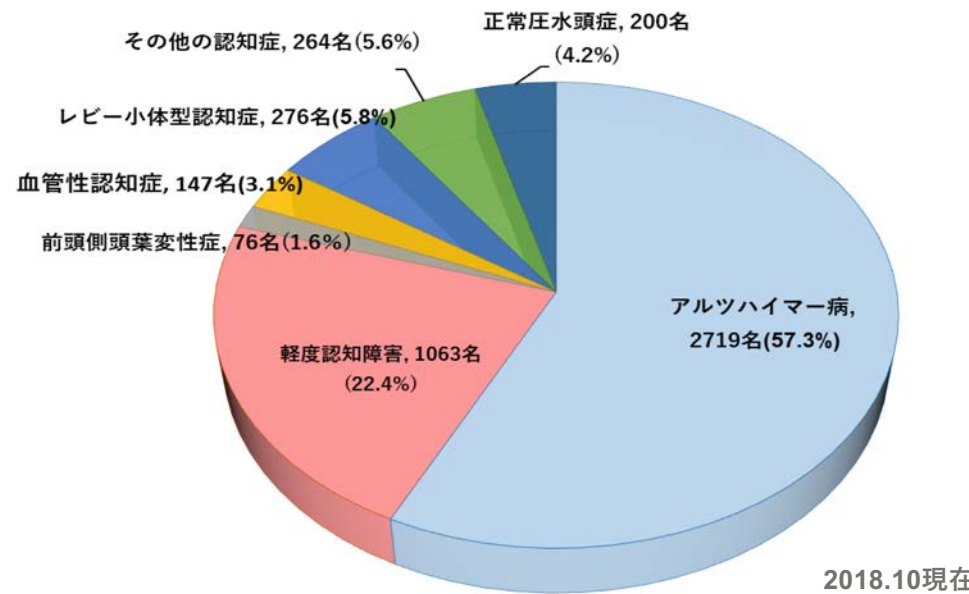


## Biobank



# Exploring circulating miRNA biomarker for dementia

バイオバンクに保存されている認知症サンプルの内訳



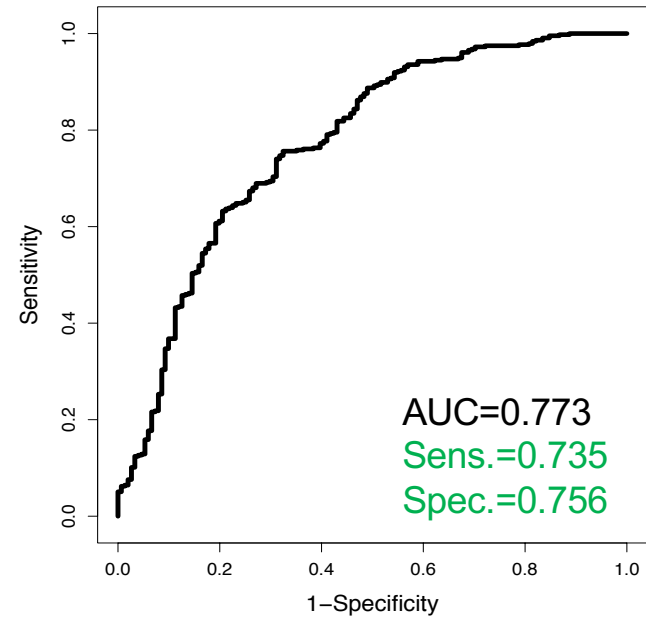
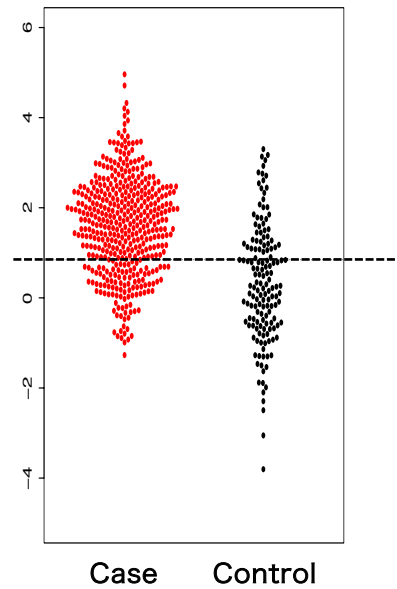
# Exploring circulating miRNA biomarker for dementia

Biomarker検索に使われたサンプルの内訳

	case	CN	total
Sample (male, female)	<b>2,177</b> (1,369, 808)	<b>756</b> (374, 382)	<b>2,933</b> (1743, 1190)
Ave. age	<b>78.6</b>	<b>72.7</b>	<b>75.1</b>
MMSE	<b>18.6±5.3</b>	<b>25.4±5.5</b>	-

CN: cognitive normal

# Dementia vs Cognitive Normal



# Diseases and No. of samples

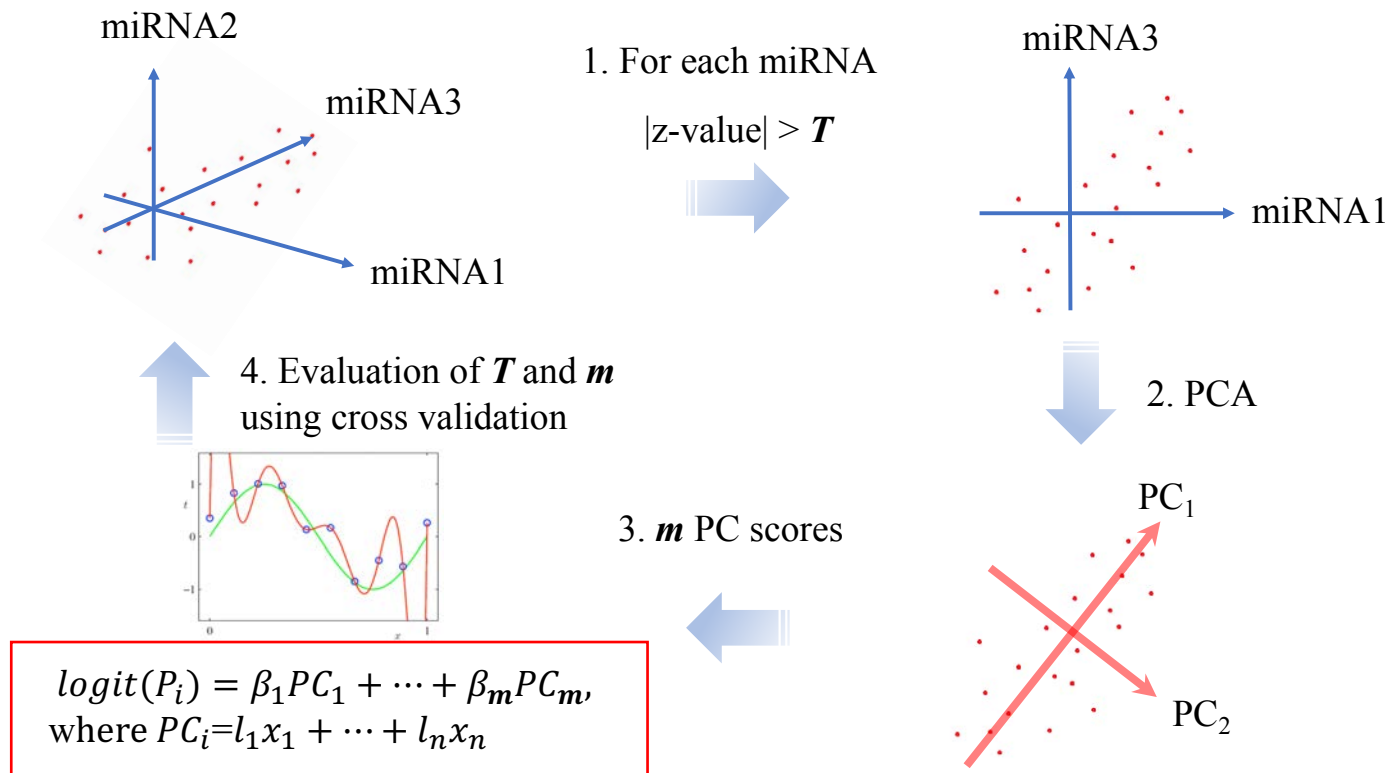
	Disease	#Sample
Case	AD (Alzheimer's disease)	1,021
	VaD (Vascular dementia)	91
	DLB (Dementia with Lewy Bodies)	169
Control	CN (Cognitive normal)	288
	Total	1,569

- Age (>60), Sex, and *APOE* genotype
- +MMSE>23 for Cognitive Normal (CN)



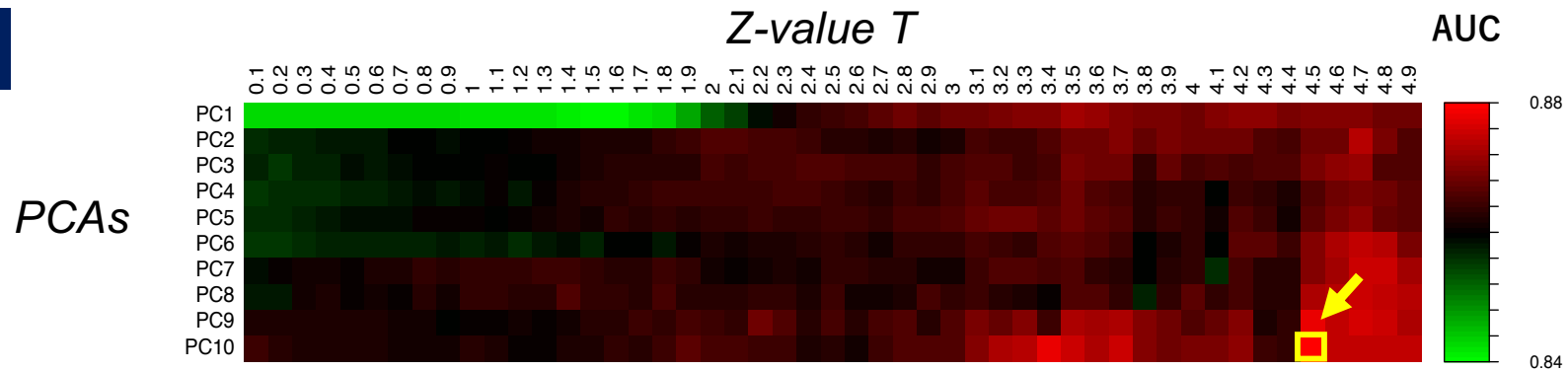
# Supervised PCA method

Selection of optimal  $T$  and No. of PC scores  $m$

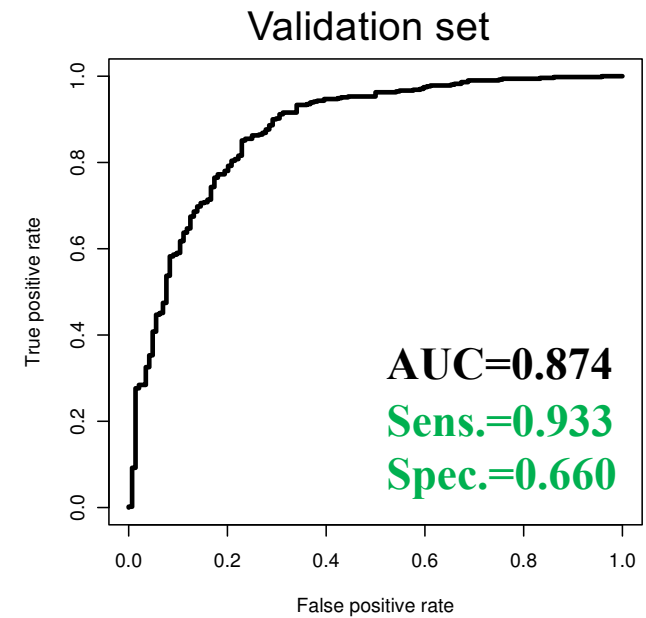


# Optimal T and No. of PC scores search using a discovery set

**AD**

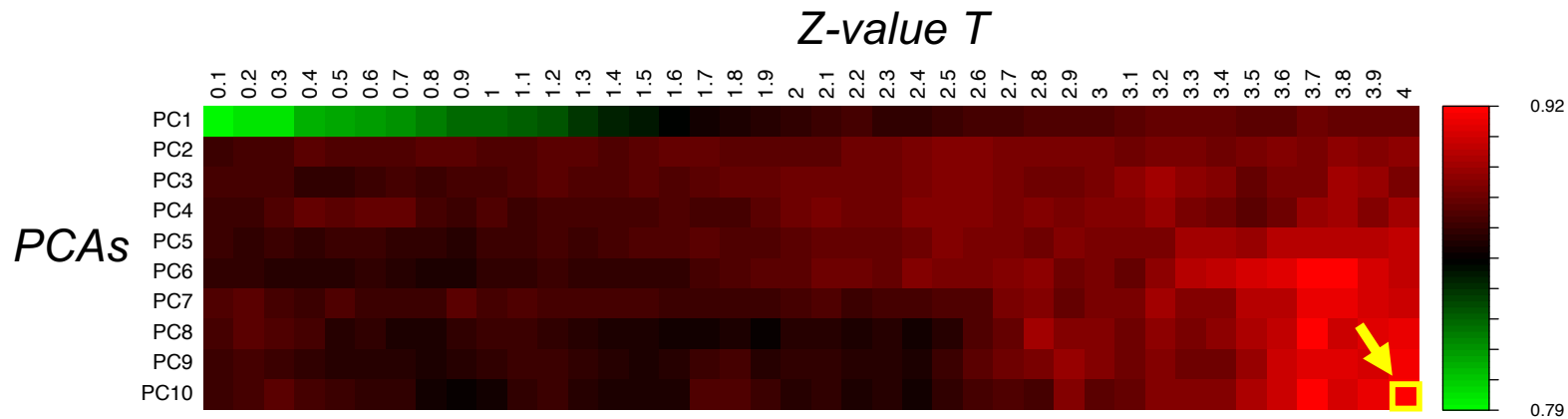


Discovery cohort				
Disease	<i>T</i>	<i>m</i>	#miRNAs	AUC (CV)
AD	4.5	10PCs	78	0.877

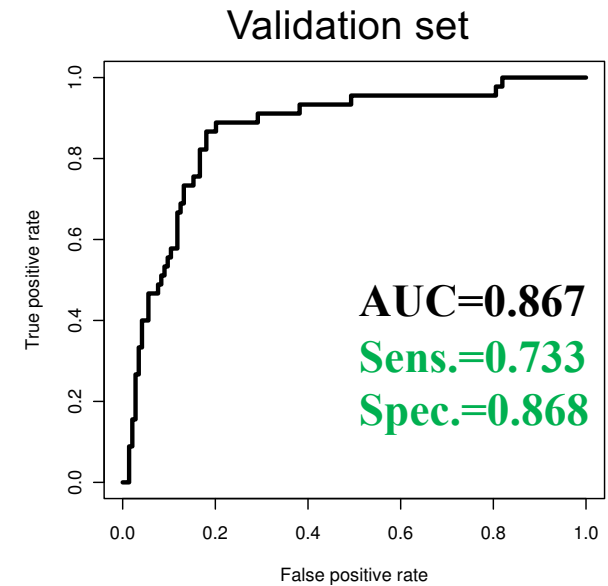


# Optimal T and No. of PC scores search using a discovery set

**VaD**

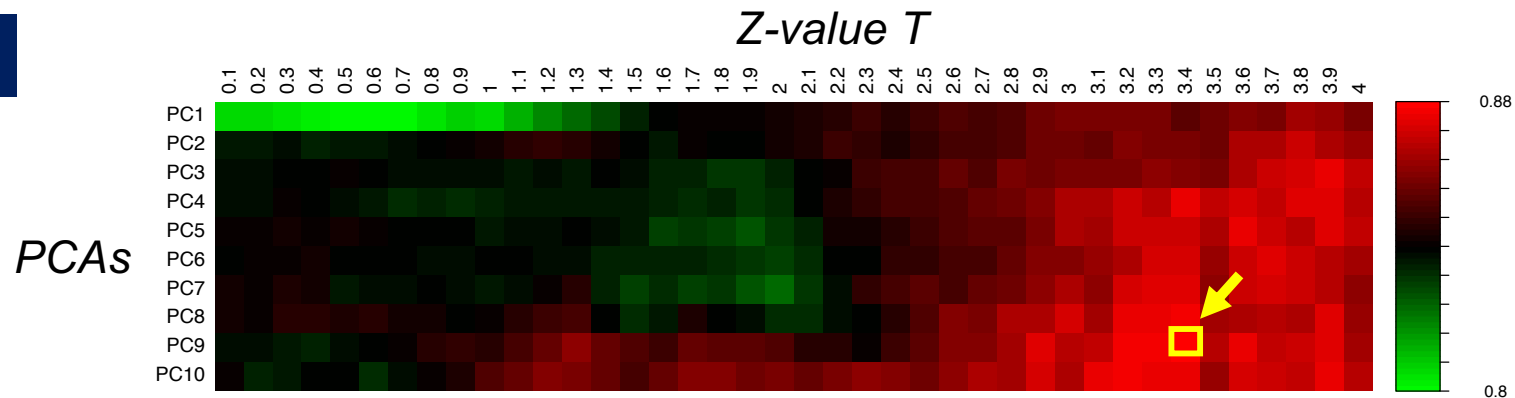


Discovery cohort				
Disease	T	m	#miRNAs	AUC (CV)
VaD	4	10 PCs	86	0.923

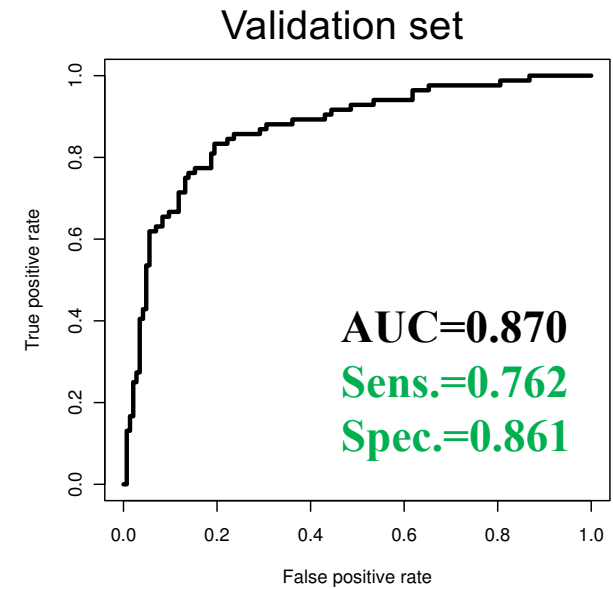


# Optimal T and No. of PC scores search using a discovery set

**DLB**



Discovery cohort				
Disease	T	m	#miRNAs	AUC (CV)
DLB	3.4	9PCs	110	0.885



# Conclusion

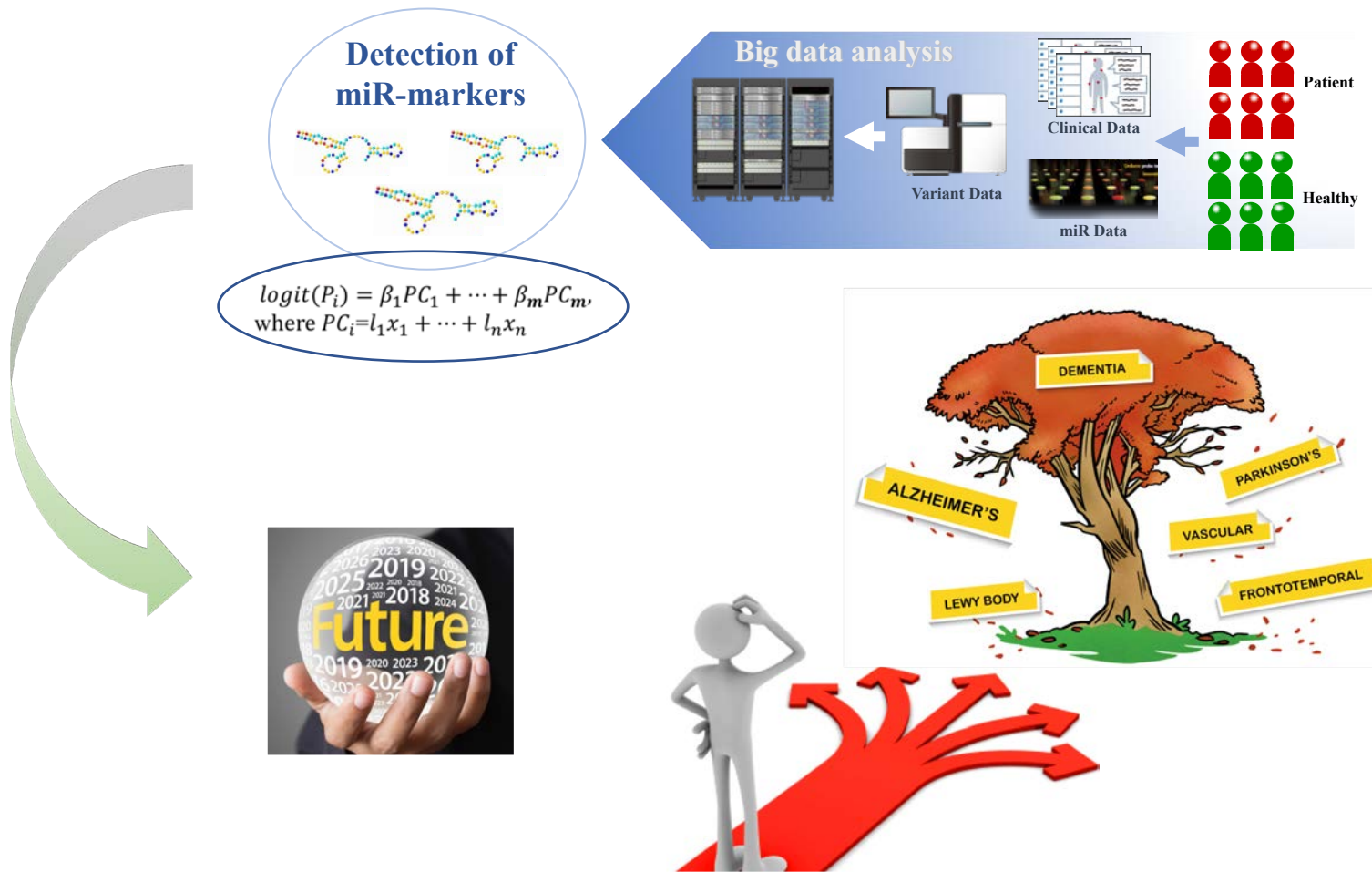
Discovery set			Validation set	
Disease	#miRNAs	AUC (CV)	AUC	
AD	78	0.877	0.874	
VaD	86	0.923	0.867	
DLB	110	0.885	0.870	

	*PI cutoff	Accuracy	Sensitivity	Specificity
AD	0.281	0.873	0.933	0.660
VaD	-0.761	0.836	0.733	0.868
DLB	0.0392	0.825	0.762	0.861

## **Possibility of predictive biomarker**

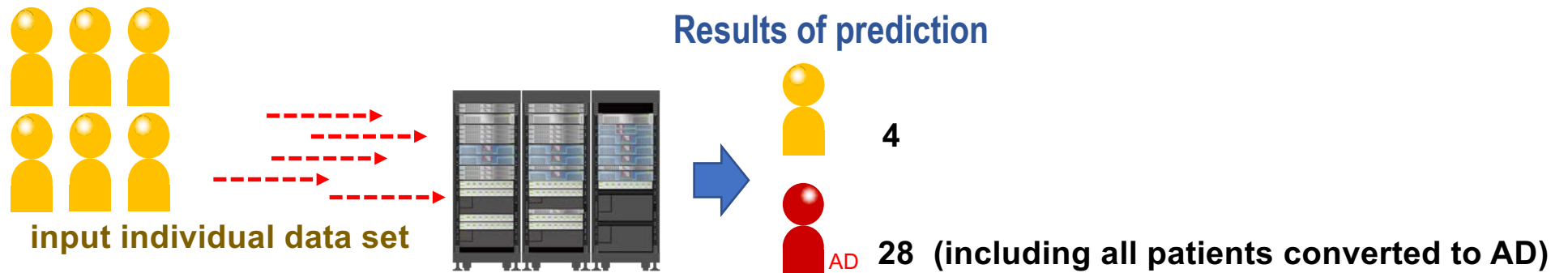
# Possibility of predictive biomarker



# Possibility of predictive biomarker

Diagnosed with MCI at first visit (n=32)

Converted to AD within 1 y (n=10/32)





# Acknowledgements



**TORAY**



**Medical  
Genome  
Center**



**NCGG病院  
もの忘れセンター**