



# アルツハイマー型認知症

EUROIMMUN社の研究用試薬キット



## 研究用試薬

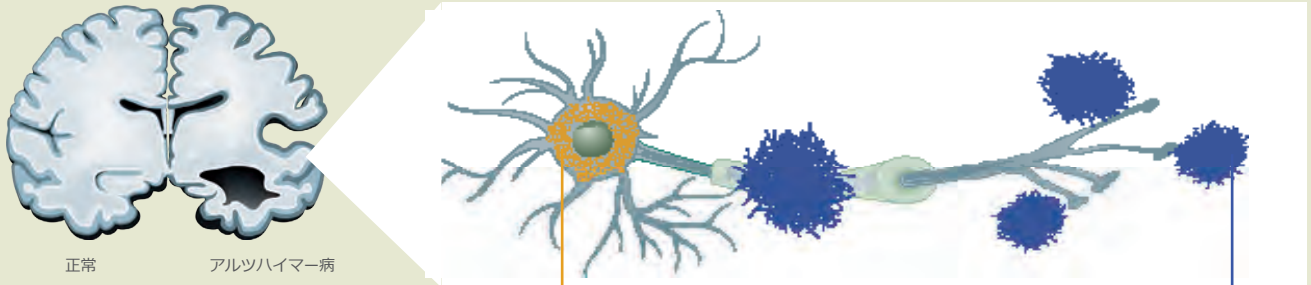
製品は全て研究用試薬です。診断目的およびその手続き上での使用はできません。  
For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.

# アルツハイマー型認知症

アルツハイマー型認知症は老年期の認知症の約60～70%を占める最も一般的な疾患です。それは進行性かつ不可逆的な認知能力の低下によって特徴づけられます。

## アルツハイマー型認知症の病理

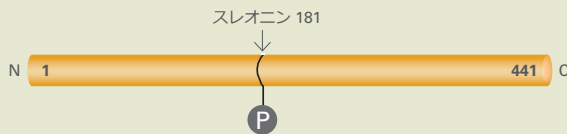
アルツハイマー型認知症患者の脳では神経細胞の内外にタンパク質の沈着物が形成され、神経細胞の破壊につながります。



### タウタンパク質

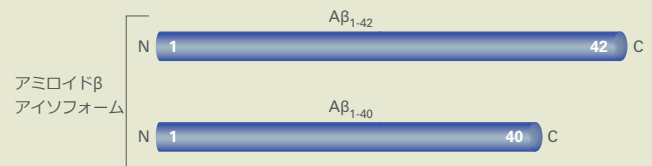
タウタンパク質は、細胞骨格の微小管を安定化させる働きを持ちます。このタンパク質が過剰にリン酸化され蓄積されることにより、神経原線維が形成され、軸索輸送が妨げられると考えられています。

リン酸化タウ (P-tau)  
(181番目のアミノ酸)



### アミロイドβ

ニューロンの膜ベースのアミロイド前駆体タンパク質 (APP) のプロセスにより、アミロイドβのアイソフォーム (Aβ<sub>1-42</sub> 及び Aβ<sub>1-40</sub> を含む) が形成されます。アルツハイマー型認知症では、これらのペプチドの分解が妨げられると考えられています。アミロイドβアイソフォームは、ニューロンの外側に凝集しプラークを形成します。



## アルツハイマー型認知症の鑑別について

アルツハイマー型認知症が疑われた際の検査は主に臨床症状の特定に基づいています。鑑別をサポートするためにPETイメージングやCSF分析を行い、アミロイドβ (A) とタウタンパク質 (T) の蓄積および神経変性 (N) に関する検査結果を参照し包括的に評価されます。(ATN system)

### ATN system

アルツハイマー型認知症の鑑別に関連するバイオマーカーは、病理的意義に基づいて3つのカテゴリに分類されます。

Amyloid pathology (A) : アミロイドβ蓄積 : アミロイドPETまたはCSF中のAβ<sub>1-42</sub>濃度、Aβ<sub>1-42</sub>とAβ<sub>1-40</sub>の比率等により評価

Tauopathy (T) : タウ蓄積 : タウPETやCSF中のリン酸化タウ (p-tau) 濃度等により評価

Neurodegeneration (N) : 神経変性 : [18F]-fluorodesoxyglucose PET, MRTまたはCSF中の総タウ (total-tau) 濃度等により評価

(注) 国内では一部の項目のみが保険適用となっており、各バイオマーカー検査においては適正な使用が求められている。

参考 : 厚生労働省科学研究費研究班 (池内 健 班長) 「認知症に関する脳脊髄液・血液バイオマーカーの適正使用指針」

### IWG recommendations

国際ワーキンググループにより、臨床所見およびバイオマーカー所見による診断について右表のように提案されている。

	Aβ negative	Aβ unknown	Aβ positive
Tau negative	highly unlikely / excluded	unlikely	probable
Tau unknown	unlikely	non-assessable	probable
Tau positive	possible	possible	Highly probable / established

Probability of Alzheimer's disease as primary diagnosis in persons with typical Alzheimer's disease image (modified from Dubois et al., 2021)

Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, Bejanin A, Bombois S, Epelbaum S, Teichmann M, Habert MO, Nordberg A, Blennow K, Galasko D, Stern Y, Rowe CC, Salloway S, Schneider LS, Cummings JL, Feldman HH. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021 Jun;20(6):484-496.

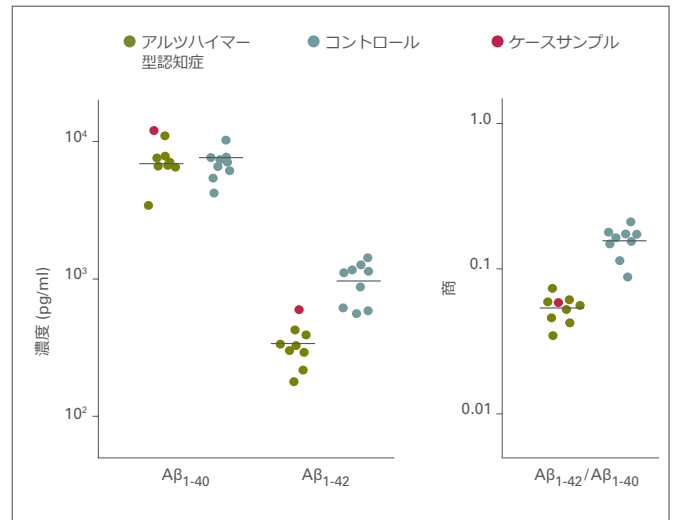
# アミロイド比 (Aβ1-42/Aβ1-40) 算出の有用性

## アミロイドβ濃度とアミロイド比の算出

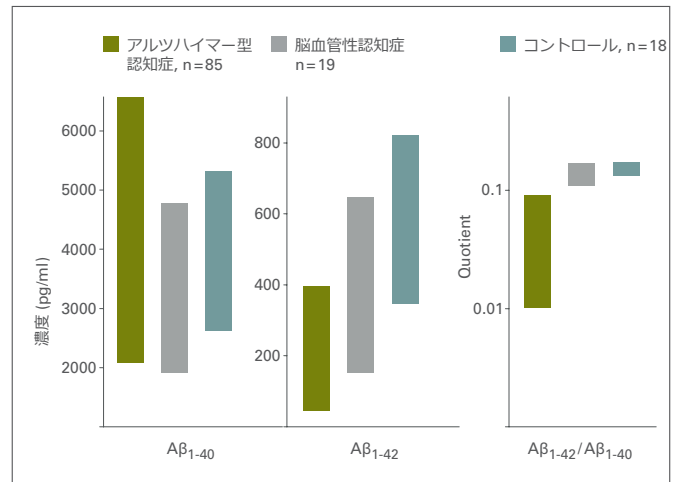
Aβ<sub>1-42</sub>/Aβ<sub>1-40</sub>比は、Aβ<sub>1-42</sub>濃度のみに基づく検査よりもアルツハイマー型認知症との相関性を改善させることができます。Aβ<sub>1-40</sub>は個々のアミロイド発現の尺度であり、アルツハイマー病によって変化しません。ケーススタディはアミロイドβの基礎発現が高い患者からのCSFの結果を示しています。Aβ<sub>1-42</sub>のみを観察した場合、患者を明確に識別することはできません。濃度比を算出することにより、検査結果の有用性を向上させることができます。研究によりAβ<sub>1-42</sub>/Aβ<sub>1-40</sub>比に基づく検査は、Aβ<sub>1-42</sub>濃度のみに基づく検査よりもアミロイド-PETの結果と相関が高いことが示されています (93%対83%の一致)。

Janelidze et al. Ann Clin Transl Neurol. 2016 Jan 1;3(3):154-65.

この図は、アミロイド比 (Aβ<sub>1-42</sub>/Aβ<sub>1-40</sub>) の算出がアルツハイマー病と血管性認知症の鑑別に有用となる可能性を示しています。Aβ<sub>1-42</sub>/Aβ<sub>1-40</sub>比のカットオフは0.1です (EUROIMMUN ELISAの場合)



Aβ<sub>1-42</sub>/Aβ<sub>1-40</sub> < 0.1: Aβ異常値, Aβ<sub>1-42</sub>濃度の減少  
 Aβ<sub>1-42</sub>/Aβ<sub>1-40</sub> > 0.1: Aβ正常値

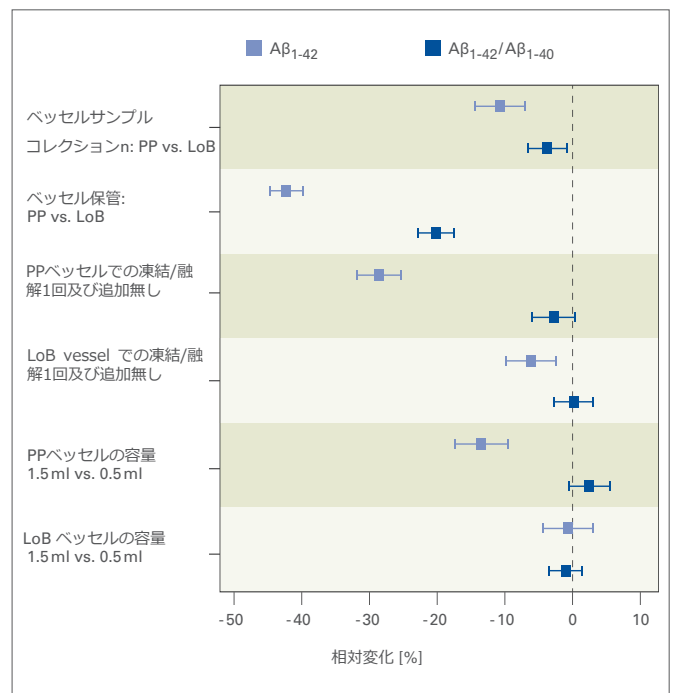


## Aβ<sub>1-42</sub>における外部要因の影響

CSF中のAβ<sub>1-42</sub>濃度は、実験条件における様々な外部要因によって影響されます。特に反応容器の材料と容量、および凍結/解凍サイクルの数は、アミロイドβの量に大きな影響を与える可能性があります。アイソフォームAβ<sub>1-42</sub>およびAβ<sub>1-40</sub>は、これらの影響 (例えばポリプロピレン容器による吸着) の影響を受けます。またこの理由によりAβ<sub>1-42</sub>/Aβ<sub>1-40</sub>比の決定は、外部の影響因子による変化に対してより耐性があるため、より適切な分析方法と考えられます。

ある研究では、Aβ<sub>1-42</sub>の濃度およびAβ<sub>1-42</sub>/Aβ<sub>1-40</sub>比に対するさまざまなパラメータの影響が調査されました。パラメータの変動からそれぞれ生じる濃度または比の変化が計算されました。例えばCSFサンプルがポリプロピレン容器に集められた場合、Aβ<sub>1-42</sub>の収率は、低結合容器の使用と比較して11%低くなります。アミロイド比を使用することにより、反応容器の影響を4%に低減できました。

Vanderstichele et al. J Alzheimers Dis. 2016 May 31;53(3):1121-32.



PP ポリプロピレンベッセル (ザルスタット); LoB: 低結合ベッセル (エッペンドルフ)

## アミロイドβ ELISAアッセイの特長



- ADx Neurosciences (ADx) 社の技術を採用  
ADx社との技術提携によりELISAアッセイを確立  
ELISAアッセイによる血漿中の全長アミロイドβの検出\*3
- アッセイに必要な全ての試薬が含まれます  
キャリアプレート(6本)、コントロール(2本)、発色試薬等

対象	製品番号	サンプル	感度	定量下限
アミロイドβ (1-40)	EQ 6511-9601-L	CSF	41 pg/ml	153 pg/ml (CV <20%)
	EQ 6511-9601	EDTA血漿	0.9 pg/ml (LoB) 1.5 pg/ml (LoD)	2.2 pg/ml (LoQ)
アミロイドβ (1-42)	EQ 6521-9601-L	CSF	8.4 pg/ml	19.7 pg/ml (CV <20%)
	EQ 6521-9601	EDTA血漿	0.6 pg/ml (LoB) 1.6 pg/ml (LoD)	2.3 pg/ml (LoQ)

LoB: Limit of Blank / LoD: Limit of Detection / LoQ: Limit of Quantitation / CLSI (<https://clsi.org/>) ガイドラインEP17-Aに準拠

\*3: Thijssen EH, Verberk IMW, Vanbrabant J, et al. Highly specific and ultrasensitive plasma test detects Abeta(1-42) and Abeta(1-40) in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2021;11(1):9736.

## APOE遺伝子

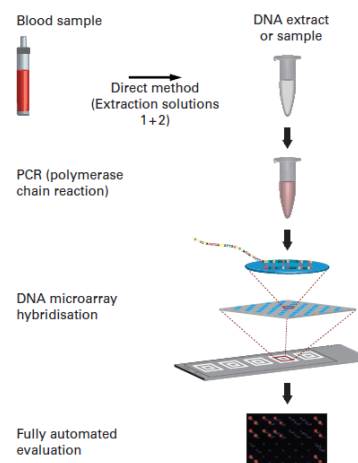
APOE遺伝子のε4対立遺伝子はアルツハイマー型認知症の患者では、健常者の約3倍の頻度で発生しますが（36.7%対13.7%）、ε2対立遺伝子はまれにしか発生しません（3.9%対8.4%）。同様に、APOEのε4対立遺伝子の保因者はアルツハイマー病を発症するリスクが高く、ε2対立遺伝子はリスクが低くなります。

EUROArray\*1 APOE Directは、APOE対立遺伝子ε2、ε3、およびε4を迅速かつ簡単に検出できます。DNA抽出をせずに、全血サンプルを直接使用することも可能です。

\*1 EUROArrayには専用スキャナーシステムおよび専用ソフトウェアが必要です。詳細はお問い合わせください。



EUROArray Scanシステム



EUROArray測定ステップの概要

## 製品情報

製品番号	製品名	サンプル
EQ 6511-9601	beta-amyloid (1-40) determination in plasma	EDTA血漿
EQ 6511-9601-L	beta-amyloid (1-40) determination in CSF	CSF (脳脊髄液)
EQ 6521-9601	beta-amyloid (1-42) determination in plasma	EDTA血漿
EQ 6521-9601-L	beta-amyloid (1-42) determination in CSF	CSF (脳脊髄液)
EQ 6541-9601-L	BACE-1 determination in CSF	CSF (脳脊髄液)
EQ 6551-9601-L	neurogranin determination in CSF	CSF (脳脊髄液)
EQ 6562-9601	neurofilament (pNF-H) highly sensitive determination in serum and plasma	血清または血漿
MN 5710-0803 / 0505 / 1005 / 2005-V	EUROArray APOE Direct	DNA

製品は全て研究用試薬です。診断目的およびその手続き上での使用はできません。  
For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.