

News Release



令和7年11月26日

各報道機関文教担当記者 様

レカネマブ治療100例解析 タウマーカー低値が安全性・有効性の向上に関連

金沢大学医薬保健研究域医学系の小野賢二郎教授らのグループは、金沢大学附属病院でレカネマブ（※1）治療を受けた100例の早期アルツハイマー病（※2）患者データを解析しました。タウ蓄積を反映するマーカーである脳脊髄液中リン酸化タウ181（Cerebrospinal fluid phosphorylated tau 181: CSF-ptau181）（※3）濃度とレカネマブの副作用のアミロイド関連画像異常（Amyloid related imaging abnormalities: ARIA）（※4）発現および、治療開始後の認知機能推移との関連を検討したところ、**治療前のCSF-ptau181濃度が低値の方に比べて、高値の方は有意にARIA発現が多く、治療6カ月後、12か月後の認知機能低下が強いこと**を示しました。

レカネマブは、アルツハイマー病による軽度認知障害および軽度認知症の方が対象となる治療薬です。CSF-ptau181はアルツハイマー病において脳内のタウ蓄積を反映して上昇することが知られているタウマーカーです。本研究結果より、レカネマブ治療は脳内のタウ蓄積が少ないアルツハイマー病のより早期の患者で安全性および有効性が高い可能性が示唆されました。

これらの知見より、今後、**CSF-ptau181測定が抗アミロイド抗体薬の治療効果予測および副作用リスクの層別化の促進に活用されることが期待できます。**

本研究は2025年11月24日に国際学術誌『*Alzheimers Res Ther*』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景・目的】

レカネマブは早期アルツハイマー病に対する治療薬で、日本では 2023 年より医療現場で使用されています。レカネマブの副作用として ARIA が問題となっていますが、ARIA 発現を予測するバイオマーカーはこれまで十分明らかになっていませんでした。また、レカネマブは脳内タウ蓄積が少ない患者で、治療効果が高いことが第 3 相臨床試験（※5）のサブグループ解析で示されていますが、医療現場では脳内タウ蓄積を調べるタウ PET は施行できず、治療効果予測ができる検査法の開発が求められていました。

本研究では、レカネマブ治療を実施した 100 例の患者データを解析し、患者属性や Apolipoprotein E (APOE) ε4 保有数（※6）、高血圧症併存の有無、治療前の頭部 MRI 所見、アミロイドマーカーおよびタウマーカーの数値と、治療後の ARIA 発現や認知機能の推移との関連について解析を行いました。

【研究成果の概要】

ARIA 発現群では、非発現群に比べて有意にタウマーカーである CSF-ptau181 濃度が高値でした。ROC 解析（※7）の結果、CSF-ptau181 のカットオフを 78.6 pg/ml としたとき感度 83%、特異度 58%、AUC 0.68 であり、治療前の CSF-ptau181 値が 78.6 pg/ml 以上では、ARIA 発現のオッズ比（※8）がおおよそ 7.8 倍でした。さらに、CSF-ptau181 値が 78.6 pg/ml 以上の CSF-ptau181 高値群は、CSF-ptau181 低値群に比してレカネマブ治療 6 か月後、12 か月後のミニ・メンタルステート検査（MMSE）（※9）のスコアが有意に悪化していました。これらの知見から、レカネマブ治療はタウ蓄積が少ない AD 患者で安全性・有効性が高いことが示唆されました。

【今後の展開】

CSF-ptau181 濃度をレカネマブ治療開始前に測定することで、治療の安全性や有効性を予測する指標として活用できる可能性があります。さらに、CSF-ptau181 濃度と高い相関を示す血液バイオマーカーを開発できれば、非侵襲的に治療の安全性や有効性を予測でき、副作用リスクの層別化や治療効果が期待できる患者の選別に役立ちます。これにより、個別化医療の推進に大きく貢献することが期待されます。

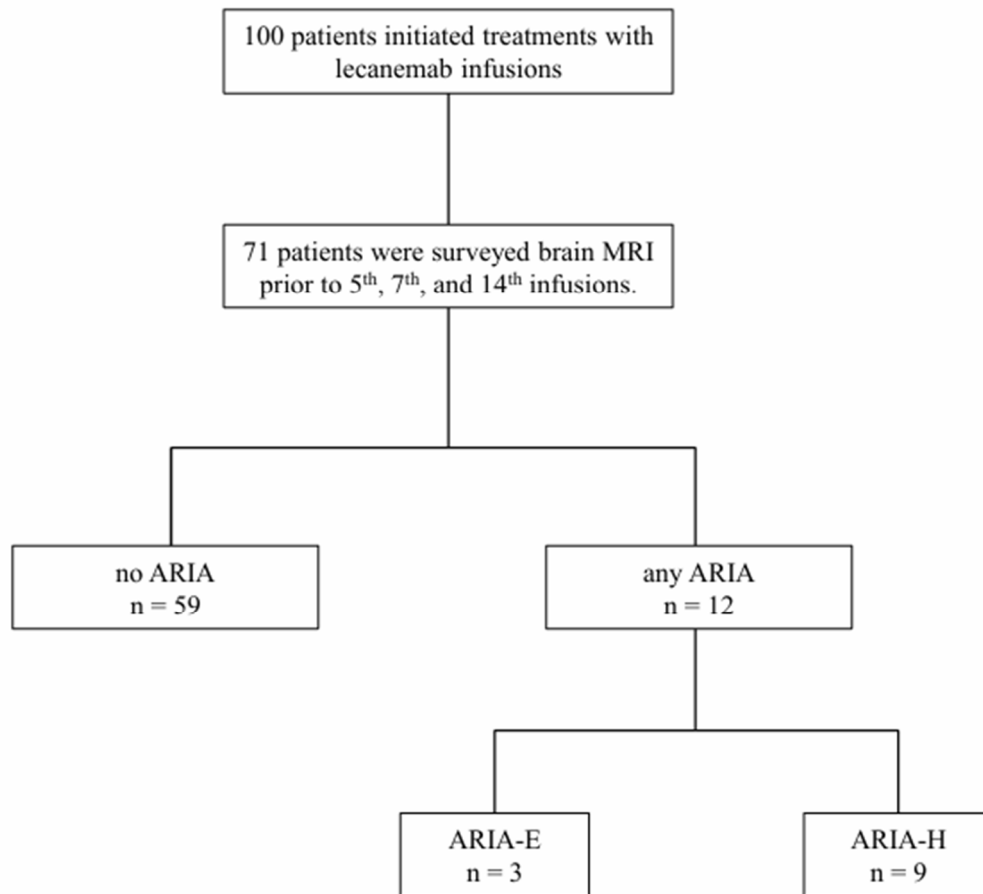


図1 レカネマブ治療を受けた100例のうち、14回目投与前までのARIAの検索を行った71例のフロー図

ARIAは71例中12例（16.9%）に発現しました。

各群の略語：ARIA (amyloid related imaging abnormalities: アミロイド関連画像異常)、ARIA-E (amyloid related imaging abnormalities-edema: アミロイド関連画像異常による脳浮腫)、ARIA-H (amyloid related imaging abnormalities-hemorrhage: アミロイド関連画像異常による脳出血)

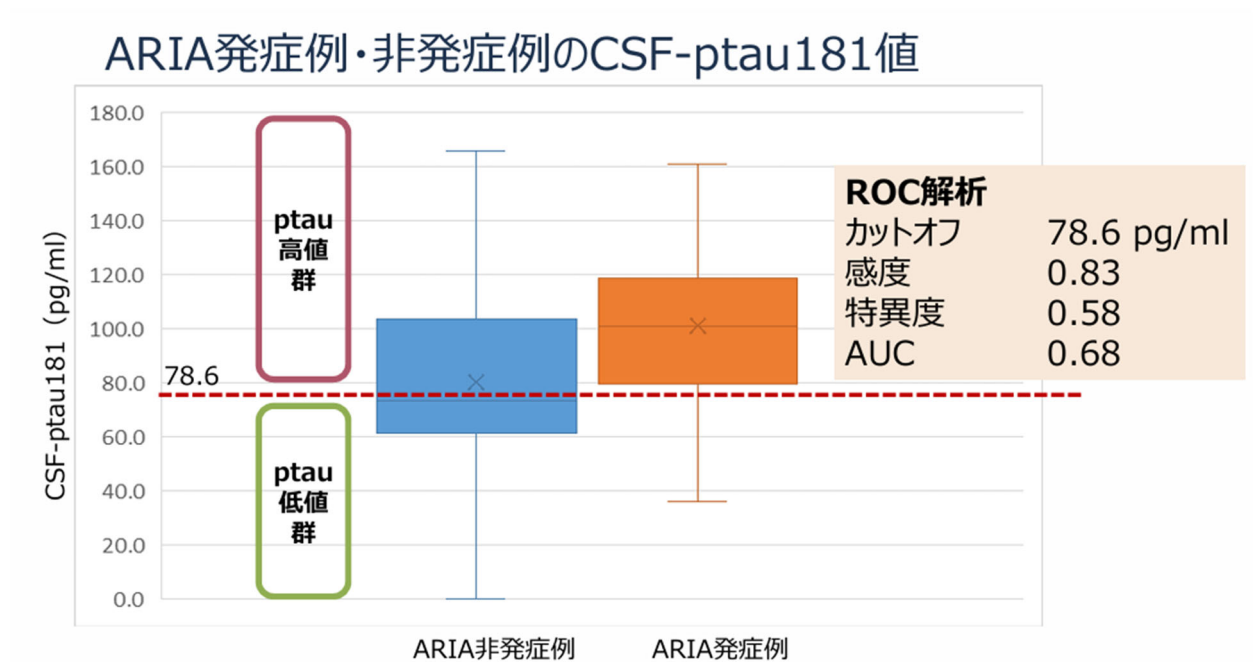


図2 ARIA 非発現群、ARIA 発現群におけるレカネマブ治療前の CSF-ptau181 濃度
 ARIA 発現群では非発現群に比べて有意に CSF-ptau181 濃度が高値でした。ROC 解析では、カットオフを 78.6 pg/ml としたとき感度 83%、特異度 58%、AUC 0.68 でした。
 各群の略語：ARIA (amyloid related imaging abnormalities：アミロイド関連画像異常)、AUC (area under the curve: 曲線下面積)、CSF (cerebrospinal fluid：脳脊髄液)、p-tau 181 (phosphorylated tau protein 181:リン酸化タウ 181)、ROC (receiver operating characteristic: 受信者動作特性)

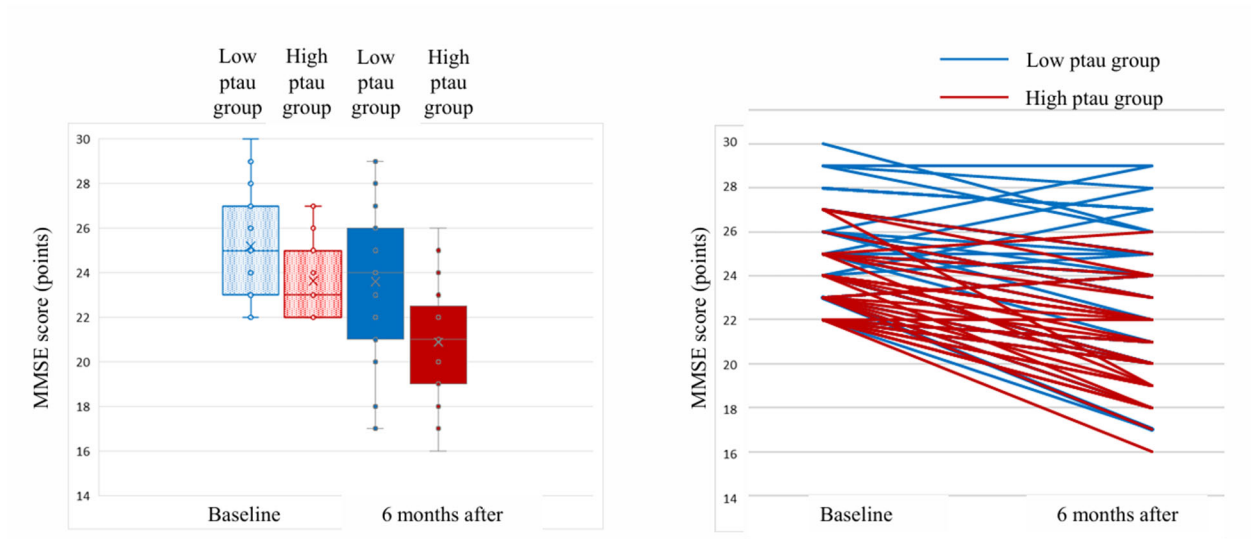


図3 CSF-ptau181 高値群と低値群における6か月間のMMSEスコアの推移

CSF-ptau181 高値群（治療前の CSF-ptau181 値が 78.6 pg/ml 以上の方、赤色）は低値群（治療前の CSF-ptau181 値が 78.6 pg/ml 未満の方、青色）に比してレカネマブ治療6か月後のミニ・メンタルステート検査（MMSE）スコアが有意に悪化している。

略語：CSF (cerebrospinal fluid：脳脊髄液)、MMSE (mini-mental state examination：ミニ・メンタルステート検査)、p-tau 181 (phosphorylated tau protein 181)

【掲載論文】

雑誌名：*Alzheimer's Research & Therapy*

論文名：Higher phosphorylated tau levels predict cognitive decline and amyloid-related imaging abnormalities during Lecanemab treatment: clinical practice data

（リン酸化タウ高値はレカネマブ治療中の認知機能低下およびアミロイド関連画像異常の出現を予測する：実臨床データ）

著者名：Moeko Noguchi-Shinohara, Takahiro Yoshinobu, Taro Ozaki, Daiki Muramatsu, Ayano Shima, Yasuhiro Sakashita, Yasutake Tada, Hiroki Yamaguchi, Junji Komatsu, Tokuhei Ikeda, Kenjiro Ono

（篠原もえ子、吉延貴弘、尾崎太郎、村松大輝、島綾乃、坂下泰浩、多田康剛、山口浩輝、小松潤史、池田篤平、小野賢二郎）

掲載日：2025 年 11 月 24 日

DOI：10.1186/s13195-025-01912-6

【用語解説】

※1 レカネマブ

レカネマブはアルツハイマー病の治療薬で、アミロイドβ凝集体の中でも、神経毒性が特に高いとされるアミロイドβプロトフィブリルに選択的に結合する抗体です。

※2 アルツハイマー病

アルツハイマー病は徐々に進行する脳の疾患で、記憶や思考する能力が徐々に障害され、やがて日常生活に支障をきたす認知症と呼ばれる状態に陥る病気です。アルツハイマー病の患者の脳内には、アミロイドβという物質が溜まってできる老人斑といわれる構造物や、異常な神経線維のもつれ（タウタンパクが異常リン酸化して生じる神経原線維変化）、神経細胞の消失といった変化が見られ、これらの変化が長い時間をかけて進行します。

※3 CSF-ptau181

脳脊髄液中リン酸化タウ 181（Cerebrospinal fluid phosphorylated tau 181: CSF-ptau181）の略語です。アルツハイマー病の病理所見である神経原線維変化は、過剰にリン酸化されたタウタンパク凝集体の蓄積が原因と考えられています。タウタンパクには、多くのリン酸化部位が知られています。特に、181 番目のスレオニン残基がリン酸化されたタウタンパク（ptau 181）は、アルツハイマー病でよく見られます。そのため、CSF-ptau 181

がアルツハイマー病バイオマーカーとして使用されています。

※4 ARIA

アミロイド関連画像異常 (amyloid related imaging abnormalities : ARIA)の略語です。アルツハイマー病治療薬であるレカネマブなどのアミロイド β 抗体療法に関連して生じるMRI所見の異常で、ほとんどの場合は症状を伴いませんが一部で頭痛や錯乱などの症状が起こります。

※5 第3相臨床試験

多数の患者について、新しい治療法の有効性や安全性を最終的に確認するために実施される臨床試験（医学的研究）です。

※6 Apolipoprotein E (APOE) ϵ 4 保有数

APOE ϵ 4 は、アルツハイマー病の疾患感受性遺伝子として有名であり、保有者は、アルツハイマー病の有病率が高く、発症が早くなると考えられています。

※7 ROC 解析

ROC 解析は分類モデルの性能を評価するための手法です。検査マーカーの閾値に応じて感度（陽性率）および特異度（偽陽性率）が変化することをプロットしたものが ROC 曲線であり、その曲線下面積が大きいほど良い識別マーカーとされます。

※8 オッズ比

特定のイベントが発生する確率と発生しない確率（オッズ）の比率のこと。本研究では、ARIA の発現リスクを評価するために使用しました。

※9 ミニ・メンタルステート検査 (MMSE)

国際的に最も広く使用されている認知症のスクリーニング検査で、記憶力、計算力、言語力、見当識などで構成されます。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域医学系

教授 小野 賢二郎（おの けんじろう）

准教授 篠原 もえ子（しのはら もえこ）

TEL : 076-265-2292

E-mail : onoken@med.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係

山田 里奈（やまだ りな）

TEL：076-265-2109

E-mail：t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp