

報道解禁日時

テレビ・ラジオ・WEB 令和5年6月28日(水) 午前9時以降
新聞 令和5年6月28日(水) 夕刊以降

公立大学法人 名古屋市立大学

文部科学記者会、科学記者会、
名古屋教育医療記者会と同時発表

アルツハイマー病のバイオマーカー研究は著者を中心とした ネットワークにて推進されていることを示唆

Drug Discovery Today、2023年6月28日午前0時(GMT)公開

研究成果の概要

今まで**アルツハイマー病 (AD)** ^{※1}に有効な治療法は限定されていましたが、近年βアミロイドを標的とする抗体医薬が発売され有用な臨床結果を出しています。しかし、この医薬品を投与するためには病態を反映する検査・診断は効果的に薬物投与を決定し、効果をモニタリングすることが重要です。現在、様々なバイオマーカーが探索されていますが、そのトレンドは明確ではありませんでした。

今回の研究では、ADバイオマーカーの傾向を、計量書誌学的手法を用いて分析しました。研究が最も活発なのは米国であることが明らかになりましたが、CiteSpaceを用いて近年頻出しているバイオマーカーを分析したところ、国間のネットワークではなく著者を中心としたネットワークが新しい研究動向を推進していることが明らかになりました。

【背景】

アルツハイマー病 (AD) は最も一般的な認知症であり、世界の公衆衛生に大きな影響を与えています。ADの重要な病理学的特徴は、認知機能低下などの症状が表れる約20年前に始まる脳でのb-アミロイド蛋白の蓄積です。そのため、AD診断では早期のアミロイド病理の検出が重要であり、ADの臨床試験への患者の採用を容易にします。正確な診断のためには、バイオマーカーを確立する必要があります。その探索と評価の研究が世界中で行われています。

バイオマーカー定義ワーキンググループは、正常な生物学的プロセス、病理学的プロセス、または治療介入に対する薬理学的反応の指標として客観的に測定および評価される特性をバイオマーカーと定義しています。一般的に、これらには日常診療で使用されるバイタルサインのほか、生化学検査、血液検査、腫瘍マーカーなどの様々な臨床検査および画像データが含まれています。これらのバイオマーカーを測定するために、遺伝子(DNA、RNA)、タンパク質、ペプチド、および画像(CT、PET、MRI等)が使用されています。既にADに関連してPubMedの検索文献の**ネットワーク分析**^{※2}から、最も生産性の高いジャーナルとトピックの傾向を特定されていますが、この研究では近年大きな活動が見られるバイオマーカーには焦点を当てていませんでした。今回の研究で用いた計量書誌学は、定量的な尺度を用いて書誌資料を分析し、図書館情報学を研究する分野です。簡便な方法としては、データベースや文献の特徴を分析することで、科学的なファイルの中から発展傾向を推定し、主要な研

究方向を明らかにすることができます。さらに、実験戦略と資金調達の決定を導く効果的な証明を提供することもできます。

本研究では、AD バイオマーカーに関する科学的研究の基礎と実装について可視化するため、過去 20 年間の AD 科学におけるバイオマーカー研究のホットスポットと育成の動向を調査し、CiteSpace および VOSviewer を使用して科学的知見をマッピングしました。

【研究の成果】

近年、**アデュカヌマブ**^{※3}を中心にβアミロイドを標的とした抗体医薬が新発売され、有用な臨床結果をもたらしています。バイオマーカーは薬物投与の決定や効果のモニタリングに有効ですが、多くは研究中であり、次々に新たなバイオマーカーが報告され続けています。

現在、アミロイドの病理は、Ab 1 e 42 (Ab 42) のレベルと Ab 42 から Ab 1 e 40 (Ab 40) の組成構成比を測定するアミロイドポジトロン断層法 (アミロイド PET) と、脳脊髄液 (CSF) 検査によって確認されています。アミロイド PET および CSF 検査は、Aβの状態を評価するための研究環境で広く受け入れられています。しかし、検査へのアクセス、費用、侵襲性の問題を考えると、日常的な臨床診療での使用は負担が大きく、一方で、Aβの状態を予測するために開発されている血液ベースのバイオマーカーは、これらの制限を回避できます。最近の研究では、血漿 Aβ1-42 (Aβ42) ~Aβ1-40 (Aβ42/Aβ40) の構成比は、アミロイド PET または CSF 検査で定義される Aβの状態を予測する可能性があることが明らかになっています。

本研究では、ネットワーク解析を用いて、AD バイオマーカー研究の中心を明らかにしました。ネットワーク分析の結果と全体の論文数から、この分野で最も活発に活動しているのはアメリカで、次いで中国であることが示唆されました。これらの結果は5つのクラスターに分類され、米国、英国、ドイツ、イタリア、スウェーデンで相互にネットワーク化されていました。組織ネットワーク分析では、イギリス (UCL) とスウェーデン (“univ gothenburg”) の研究所が中心となって研究が進められていました。アメリカの研究機関 (“washington univ,” “UCSF”) もネットワークとして密接に関係していました。

最も中心的な著者は“Zetterberg, henrik” (イギリス) で、近接して“Blennow, kai” (スウェーデン) が位置します。しかし、米国のセンターの“Morris, john c.”(米国) は遠縁であり、“Tan, ian”や“Yu, jin-tan”のような中国の著者とはさらに遠い関係でした(図 1)。

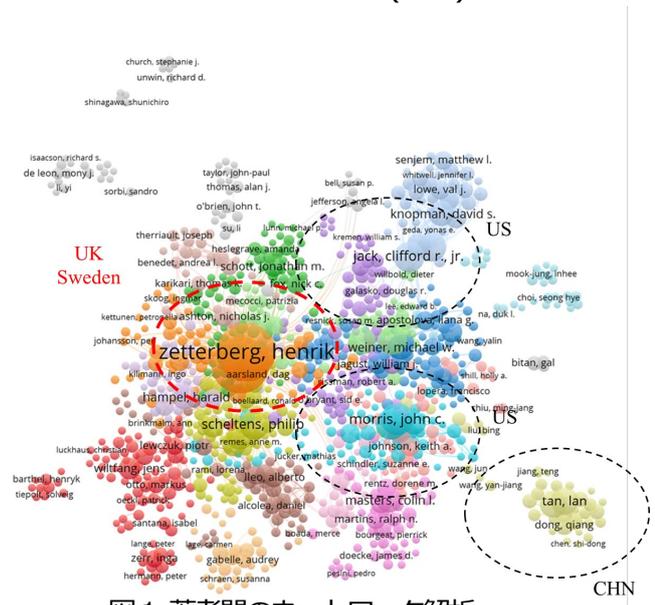


図 1 著者間のネットワーク解析

Citation burst (頻出するキーワード) の分析結果では、Neurofilament light chain (NfL) がバイオマーカーとして出現していました(図 2)。

Top 25 Keywords with the Strongest Citation Bursts

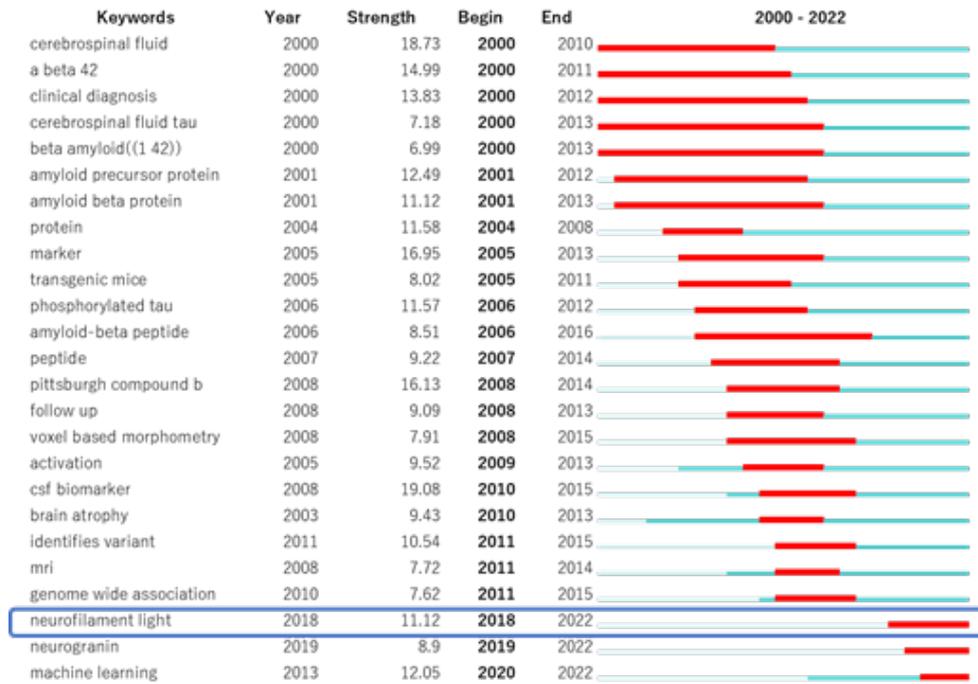


図 2 頻出キーワード(Citation burst)解析

CiteSpace を利用したバイオマーカーのキーワード分析と「バースト」バイオマーカーの分析により、新しい研究の傾向は、国家間のネットワークではなく、著者を中心としたネットワークによって推進されていることが明らかになりました。実際の「Citation burst」バイオマーカーの傾向から、報告数が最も増加したのは米国ではなく、主要な研究著者らが居住していたイングランドとスウェーデンであったことが示されました。

【研究のポイント】

- AD バイオマーカーに関する分野の研究報告の数は指数関数的に増加しており、最も活発な研究は米国で行われていることが明らかになりました
- しかし、Citespace を用いたバイオマーカーのキーワードの分析と、「Citation Burst」バイオマーカーの分析から、新たな研究の傾向は、国家間のネットワークではなく、著者を中心としたネットワークによって推進されていることが明らかになりました
- この分野の開発者が新しいバイオマーカーを迅速に検証し、世界中で実装する場合には、主要なオピニオンリーダー (KOL) などの中心的な著者にアクセスできることが重要です

【研究の意義と今後の展開や社会的意義など】

この研究で示された知見は、国や機関間のネットワークよりも、主要なオピニオンリーダー (KOL) との関係が研究を促進する上で重要であることを示唆しています。これは、この分野では長

期的な追跡調査が必要であり、そのようなコホート研究をリードする研究者へのアクセスが特に重要であるためと考えられます。したがって、新しいバイオマーカーは、国や機関間のネットワークを介して直ちに世界的に広がるのではなく、最初は著者ネットワークの中心から広がっています。各国がこれまでの研究やガイドラインに従ってコホートを募集しているため、この分野の研究の速度は加速すると予想されます。中国を中心にこの分野の新しい研究成果が発表される論文が増えています。そのため、今後はグローバルで活発な研究が行われることが期待されますが、この分野の開発者が新しいバイオマーカーを迅速に検証し、世界中で実装する場合には、KOLなどの中心的な著者にアクセスできることが重要です。

【用語解説】

※1 **アルツハイマー病 (AD)** : 認知症の60~70%の原因となっており、ゆっくりと始まり、徐々に悪化していく神経変性疾患である。2021年にアルツハイマーの根本的な原因に作用する新薬「アデュカヌマブ」が初めて承認されたが、病気の進行を食い止めるだけで、失われた脳機能は回復しない。

※2 **ネットワーク分析** : 複数の要素（ノード）が相互につながっているネットワーク構造を数学的に分析する手法。例えば、ソーシャルメディア上のユーザー同士のフォロー関係や、航空路線網、脳内神経回路などがネットワークとして扱われる。

※3 **アデュカヌマブ** : アルツハイマー病患者の脳内に見られるアミロイドベータ (Aβ) の凝集体を標的として、その蓄積を抑えるアミロイドベータ指向性モノクローナル抗体。FDAは、本剤はアルツハイマー病の治療薬として承認された最初の治療法であり、2003年以降、この疾患に対して承認された初めての治法薬であると述べている。

【研究助成】

文部科学省科学研究費補助金（助成番号：21H00739, 20H01546, and 20K20769）、立命館大学国際共同研究促進プログラム

【論文タイトル】

Global Biomarker Trends of Alzheimer's Research: A Bibliometrics Analysis

【著者】

野田健太^{1*} 林永周² 仙石慎太郎³ 児玉耕太^{1, 4}

所属

1 名古屋市立大学芸術工学研究科

2 立命館大学 経営学部

3 東京工業大学環境・社会理工学院

4 名古屋市立大学データサイエンス学部

【掲載学術誌】

学術誌名 Drug Discovery Today

【研究に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 データサイエンス学部 教授 児玉 耕太
名古屋市瑞穂区瑞穂町字山の畑 1
E-mail : kodama@ds.nagoya-cu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ】

名古屋市立大学 総務部広報室広報係
名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL : 052-853-8328 FAX : 052-853-0551
E-mail : ncu_public@sec.nagoya-cu.ac.jp

連携できる企業様でご関心をお持ちいただける場合は、下記の問い合わせ先までご連絡ください。

【共同研究に関する企業様からの問い合わせ】

名古屋市立大学 産学官共創イノベーションセンター
名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1
TEL : 052-853-8041 FAX : 052-841-0261
E-mail : ncu-innovation@sec.nagoya-cu.ac.jp