

京都大学	博士（医学）	氏 名	シュウ ビン
論文題目	Validity of cerebrospinal fluid biomarkers as endpoints in early-phase clinical trials for Alzheimer disease (アルツハイマー病の早期臨床試験におけるエンドポイントとしての脳脊髄液バイオマーカーの妥当性)		
(論文内容の要旨)			
[背景]			
米国では現在までに 5 つの薬剤がアルツハイマー病(AD)治療に対して承認されている。これらは全て認知機能に関する症状改善効果に基づいたものである。 AD の初期段階ではアミロイド前駆体タンパクからの β-セクレターゼと γ-セクレターゼの調節が生じる。これら AD の基礎となる分子機構の解明により潜在的な治療標的も新たに提案されている。AD 治療薬剤の開発過程（特に早期臨床試験）を効率化する上で正確に病状改善を反映できるバイオマーカーは非常に有用であり、このようなバイオマーカーの開発が強く求められている。現在進行中の幾つかの臨床試験では Aβ42 蛋白質の脳脊髄液濃度（以下、Aβ42 濃度）や tau 蛋白質の脳脊髄液濃度（以下、tau 濃度）が評価のエンドポイントとして使用されているものの、 これらが正確に病状を反映する適切なエンドポイント（サロゲート・エンドポイント）であるかどうかに関しては現在においても議論が多い。本研究では、AD 治療薬剤に関する研究のメタアナリシスを行うことにより、Aβ42 濃度や tau 濃度のエンドポイントとしての妥当性を評価することを目的とする。			
[対象と方法]			
文献検索には PubMed (1966 to September 2007), CINAHL (1966 to September 2007), BIOSIS (1966 to September 2007), the Cochrane Controlled Trials Registry, the Cochrane Library database, International Pharmaceutical Abstracts and ClinicalTrials.gov を用いた。臨床試験を検索する際には、Alzheimer disease or dementia; cerebrospinal fluid; biomarkers or Aβ or Aβ-amyloid or tau; and clinical trial、観察研究を検索する際には Alzheimer disease; cerebrospinal fluid; biomarkers or Aβ or Aβ-amyloid or tau; and longitudinal or prospective or observational or follow-up をキーワードとしてそれぞれ用いた。タンパク濃度の推移を推定する際には変量効果モデルを用い、Aβ42 濃度および tau 濃度の変動と MMSE の変動の間の相関を評価する際にはスピアマン相関係数を用いた。			
[結果]			
1. 試験属性：本研究の解析対象において、Aβ42、tau を報告した観察研究はそれぞれ 8 研究（のべ 260 人）、12 研究（のべ 440 人）、Aβ42、tau を報告した単群試験はそれぞれ 7 研究（のべ 145 人）、7 研究（のべ 145 人）、Aβ42、tau を報告したランダム化比較試験の数はそれぞれ 7 研究（のべ人）、3 研究（のべ人）であった。 2. Aβ42、tau の研究期間内での変化: Aβ42 の研究期間内の変化は、観察研究において平均-0.4pg/ mg/month (95%信頼区間(CI): -1.9～1.1, p=0.595)、単群試験 0.05 pg/ml/month (95% CI: -0.9 to 1.0, p=0.912)、ランダム化比較試験のプラセボ群に－2.7 pg/ml/month (95% CI: -6.5 to 1.1, p=0.098)、ランダム化比較試験の実薬群に-4.2 pg/ml/month (95% CI: -20.0 to 11.6, p=0.601) であった。Tau の研究期間内の変化は、観察研究において平均 1.5pg/ mg/month (95% CI: 0.1 to 3.0, p=0.043)、単群試験に 1.0 pg/ml/month (95% CI: 0.7 to 1.4, p=0.050)、ランダム化比較試験のプラセボ群に-0.9 pg/ml/month (95% CI: -6.5 to 4.8, p=0.769)、ランダム化比較試験の実薬群に-4.8 pg/ml/month (95% CI: -21.3 to 11.6, p=0.566) であった。 3. CSF タンパク濃度変化と認識機能変(MMSE)化との相関性: Aβ42 濃度の変化と MMSE の変化の間の相関係数は観察研究において 0.83(p=0.042)、単群において-0.26 (p=0.623)、ランダム			

化比較試験のプラセボ群において-0.50 (p=0.667)、ランダム化比較試験の実薬群において 0.87 (p=0.333)であり、全ての 18 研究を統合すると 0.43(p=0.068)であった。Tau 濃度の変化と MMSE の変化の間の相関係数は観察研究において 0.37(p=0.469)、単群において-0.03 (p=0.975)であり、全ての 18 研究を統合すると 0.05(p=0.857)であった。 [結論] AD 患者において時間経過と共に Aβ42 濃度の減少、tau 濃度の増加がみられた。Aβ42 濃度および tau 濃度と認知機能の間の相関は弱く、AD の早期臨床試験において病状改善効果を評価するにあたって Aβ42 濃度と tau 濃度をサロゲート・エンドポイントとして用いる場合には注意を要するべきである。 （論文審査の結果の要旨） 申請者は、アルツハイマー病に関する臨床研究のメタアナリシスを行うことにより、Aβ42 蛋白質の脳脊髄液濃度（Aβ42 濃度）や tau 蛋白質の脳脊髄液濃度（tau 濃度）のエンドポイントとしての妥当性を評価した。タンパク濃度の推移を推定する際には変量効果モデルが用いられ、蛋白質濃度の変化と認知機能（MMSE）の変化との相関の評価にはスピアマン相関係数が用いられた。その結果、Aβ42 濃度の平均変化は、有意差なしであり、tau 濃度の平均変化は、観察研究と単群試験では有意に上昇、ランダム化比較試験では有意差なしであった。また、Aβ42 濃度の変化と認知機能の変化との相関は、全研究を統合すると r=0.43 (p=0.068)であり、弱い正の相関がみられたが、統計学的有意ではなかった。Tau 濃度の変化と MMSE の変化との相関は全研究を統合すると r=0.05 (p=0.857)であった。よって、Aβ42 濃度、tau 濃度と認知機能の間の相関は弱く、アルツハイマー病の早期臨床試験において病状改善効果を評価するにあたって Aβ42 濃度、tau 濃度をエンドポイントとして用いる場合には注意を要するという結論が導かれた。 以上の研究は、アルツハイマー病における蛋白質の脳脊髄液濃度と認知機能との関連の解明に貢献し、アルツハイマー病臨床試験における薬剤開発、エンドポイント選択に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成21年5月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			