

初期段階アルツハイマー病(AD)のための臨床テスト  
(Clinical tests for Early Stage Alzheimer's Disease)

バイオマーカーテストでADの前認知症状態を同定

Cytox社はアルツハイマー病と軽度認知症障害(MCI)に対する医薬品開発を行っている製薬企業のために、臨床バイオマーカーのテストをサービスとして提供しています。弊社で独自に開発した新しいバイオマーカーは、ADの原因となる要因を標的として使っているために、MCIの患者さんがADに進行するかどうかをアッセイにより予想することができ、また症状を改善する治療を開発するのに役立つ情報を提供します。さらに、アッセイは、ADであるかどうかを診断することにも役立ち、薬品の作用機序に基づいた治療対象となる患者の選択をすること、また臨床現場での治療に伴った診断テスト(あるいは治療+診断)を開発することにも有用です。

Cytox社のバイオマーカーは、ADが初期段階で細胞周期機能不全から病理学的変化を起こすという機序を利用して、開発されました。健康な大人では、脳神経は、細胞周期の活発な相であるG1期に入り、正常なG1/Sの規制ポイントが次の相であるS期に進行するのを阻止するため、そこから静止期(G0)に戻ってしまいます。ADを発症する患者さんでは、G1/Sの規制が機能不全であることが発見されました。よって、細胞周期は進んでしまい、ADの病理学的症状を呈することになります。私どもでは、患者さんでこれらのバイオマーカーを評価するために、臨床試験で使用するための、細胞アッセイと遺伝子テストを開発しました。白血球を使用したアッセイ(細胞アッセイ)は、細胞周期のG1/Sの規制機能不全を測る表現型バイオマーカーです。もう一つのアッセイ系は、遺伝子アッセイで、G1/S規制の機能不全を起こす原因となる遺伝子を同定するために、ある特定の突然変異を測定します。

初期段階アルツハイマー病(AD)のための臨床テスト  
(Clinical tests for Early Stage Alzheimer's Disease)

細胞アッセイは、臨床試験中に採血された末梢血中の白血球(PBL)サンプルを使って行います。

採血は、どの時点で行われたものでも構いません。細胞アッセイでは、白血球の G1/S の規制機能不全を測定します。弊社の創設者の一人でありサイエンティストである Dr. Zsuzsanna Nagy は、AD 患者の脳神経に見られる G1/S の規制機能不全という病理学的症状は、体の別の細胞にも起こっているかもしれないと考えそれを証明しました。脳神経以外の細胞をアッセイにできれば、テストを開発するのはより簡便になります。そのアイデアを元に、弊社では末梢白血球(PBLs)中にも見られる G1/S の規制機能不全が、AD 疾患の病状を非常によく反映していることを、2つの臨床試験を行うことで証明しました。

臨床試験では、白血球テストをまず行い、AD 病タイプの G1/S 規制の機能不全が見られるかどうかを観察します。G1/S 規制の機能不全が見られた患者で次に遺伝子テストを行い、患者の個人的プロフィール、つまり細胞周期の機能不全を起こしている原因となる遺伝子情報を同定します。

#### 臨床的エビデンスと証明

Cytox 社は、これまでに英国オックスフォード大学の Oxford Project to Investigate Memory and Ageing(OPTIMA)プロジェクトとの共同研究として、白血球テスト(細胞テスト)を2回の臨床試験で評価しました。2回目の臨床試験(患者数 n=110名)の結果は、2009年7月の International Conference on Alzheimer's Disease で報告しています。

報告では次のような点を発表しました。

- 白血球テストは米国国立老化研究所(National Institutes for Ageing (NIA))が提唱する AD

初期段階アルツハイマー病(AD)のための臨床テスト  
(Clinical tests for Early Stage Alzheimer's Disease)

病のバイオマーカーとしての基準線である感受性(80%)と特異性(80%)を満たした。

- 白血球テストに使用した標準作業手順書(SOP)は、米国 FDA のバイオマーカー申請ガイドラインを参照にして評価された。
- Receiver operating characteristics の曲線下面積(AU ROC)は、感受性(80%)と特異性(80%)と計算して、83.6%であった。
- 白血球テストの結果は、患者のアポリポ蛋白 E ( APOE ) の状態とは無関係であった。
- AD を発症するリスクを予想できるテストは、白血球テストと APOE-e4 遺伝子タイプとを組み合わせることで開発できること。
- 1 回目の臨床試験での MCI 患者 ( 12 名 ) の長期追跡から、白血球テストが、MCI から AD へ発展することを予想できることを示した。

貴社の臨床試験のためのバイオマーカーサービス

Cytox 社は、認知症疾患のための臨床試験での、スクリーニング、患者の識別、患者群の選別、のために、バイオマーカーを使用するサービスを提供します。

臨床試験への応用	どのテストを使用するか？	貴社の AD/MCI プロジェクトに与える利点
患者のスクリーニング	細胞アッセイ	MCI 患者が認知障害を急速に発症し、AD に行するかどうかを予想可能
患者の識別	細胞アッセイおよび	医薬品への異なる反応に基づき異なる患者のタ

初期段階アルツハイマー病(AD)のための臨床テスト  
(Clinical tests for Early Stage Alzheimer's Disease)

	遺伝子アッセイ	イプを同定 (あるいは予測) し、未治療の場合の異なる結果を予想する (例えば、臨床症状の悪化の度合いなど)
<b>患者の選択</b>	細胞アッセイおよび	臨床試験での患者の選別・バランス化：サブグループを同定するために我々のアッセイを使用し、Inclusion と exclusion を決定。患者を選択、ランダム化を確実にする。
	遺伝子アッセイ	
		補助診断：特定の医薬品に反応することを予測するアッセイを開発するし、申請承認や保険償還を支持する。

*臨床試験サービスの実施*

臨床試験のどの段階で採血したのも、単回の 5ml の血液サンプルで白血球と遺伝子テストの両方を実施することが可能です。お客様は、MCI あるいは AD の臨床試験で採血した血液サンプルを、室温にて 36 時間以内に英国バーミンガムのラボに着くようにお送りください。あるいは、御社の研究室あるいは CRO にアッセイ系を確立することも可能です。

*In Vitro (IVD)診断テストキットの開発*

バイオマーカーを、MCI 患者人口での認知症発症を予測するための IVD 診断テストキットとす

初期段階アルツハイマー病(AD)のための臨床テスト  
(Clinical tests for Early Stage Alzheimer's Disease)

るために開発中です。それにより、MCI 患者が AD 様の認知症に進行することを予測できるようになります。