

2025年2月14日

国立大学法人大分大学
エーザイ株式会社

**アルツハイマー病の早期スクリーニングのための
脳内アミロイドベータ蓄積予測モデルを開発
— かかりつけ医による日常診療で収集可能なデータを用いた機械学習モデル —**

国立大学法人大分大学（以下 大分大学）、エーザイ株式会社（以下 エーザイ）は、このたび、年齢・性別・喫煙歴・既往歴などの背景データ、一般血液検査データおよびMMSE（注1）の各項目を組み合わせた、脳内のアミロイドベータ（ $A\beta$ 、注2）蓄積を予測する機械学習モデルを開発したことをお知らせします。本モデルにより、かかりつけ医による日常診療の中でアルツハイマー病（AD、注3）の重要な病理である脳内 $A\beta$ の蓄積を予測し、簡便なADの早期スクリーニングが可能になると期待されます。

なお、この内容は2025年1月21日に査読付学術専門誌である *Alzheimer's Research & Therapy* 誌オンライン版に掲載されました。

現在、脳内の $A\beta$ 蓄積は、陽電子放出断層撮影（アミロイドPET、注4）や脳脊髄液検査（CSF検査、注5）で検出することができますが、高額な検査費用や身体への侵襲性などが課題とされています。そのため、近年ではより簡便なスクリーニング法として、さまざまなAD関連の血液バイオマーカーに関する研究が数多く行われています。しかし、日常診療データによる脳内 $A\beta$ 蓄積の予測性能を評価した研究はほとんどありません。本研究は、認知症診療で日常的に収集される年齢・性別・喫煙歴・既往歴などの当事者様の背景データ、腎機能・肝機能・甲状腺機能などの一般血液検査データ、MMSEの各項目からなる34項目の臨床データを使用して、アミロイドPET陽性を予測する機械学習モデルを開発した初めての研究となります。予測モデルの評価指標であるArea Under the Curve（AUC）は、背景データ、一般血液検査データを組み合わせたモデルでは0.70、背景データ、一般血液検査データ、MMSEの各項目を組み合わせたモデルでは0.73であり、一定の予測精度があることが確認されました。

抗 $A\beta$ 抗体は、ADのより早期の段階で治療を開始することでより大きなベネフィットを得られる可能性が示されており¹、脳内の $A\beta$ 蓄積をより早期に検出することが重要となります。今回開発した機械学習モデルは、日常診療の中で収集可能な臨床データを使用して脳内 $A\beta$ 蓄積を予測することができるため、かかりつけ医によるADの早期スクリーニングに広く利用可能となることが期待されます。アミロイドPETやCSF検査の要否判断に活用されることで、ADの早

期段階での診断や治療開始、ならびに当事者様の経済的および身体的な負担の軽減につながる
ことが期待されます。

【用語解説】

- (注1) MMSE (Mini-Mental State Examination) : 認知機能を評価するための方法。見当識、
記銘、注意・計算、遅延再生、呼称、復唱、理解、読字、書字、図形模写の項目から
構成され、30~0点（正常→重度）の範囲で評価する。
- (注2) アミロイドベータ：アルツハイマー病の原因と考えられるタンパク質であり、発症の
約20年前から脳内に蓄積し、老人斑を形成する。
- (注3) アルツハイマー病：認知症の原因として最も頻度の高い疾患であり、老人斑、神経原
線維変化、神経細胞死を病理学的特徴とする。
- (注4) アミロイドPET：脳内A β 蓄積を可視化する脳画像検査である。
- (注5) 脳脊髄液検査：脳脊髄液を採取し分析する検査であり、アルツハイマー病のバイオマ
ーカーとしてA β 42、リン酸化タウ、総タウがある。

研究の背景

超高齢化社会を迎えた我が国においては65歳以上の認知症当事者様数は増加傾向にあり、認
知症の原因で最も頻度の高いADに対する新たな治療薬の開発は喫緊の課題となっています。
ADにおいて、脳内A β 蓄積は発症に先行して起こる病理学的な出来事です。抗A β 抗体は、AD
のより早期の段階で治療を開始することでより大きなベネフィットを得られる可能性も示され
ており¹、脳内のA β 蓄積をより早期に検出することが重要と考えられます。検出には、アミロ
イドPETをはじめとするAD診断に有用な画像または体液バイオマーカーが用いられますが、
侵襲性やコストに課題があります。

そのため、より簡便なスクリーニングツールとしてこれまで多くの機械学習を用いた脳内A β
予測モデルが開発されてきましたが、画像データやApoE遺伝子型などの通常の臨床診療では測
定されないマーカーが組み込まれていました。本研究は、認知症診療で日常的に収集される当事
者様の背景データと一般血液検査データの結果のみを使用して、アミロイドPET陽性を予測す
る機械学習モデルの開発を試みた初めての研究となります。

研究の成果

2012年9月~2017年11月までの大分大学医学部附属病院受診者のデータ、および2015年
10月から2017年11月までの大分県臼杵市で実施した地域在住の認知症ではない65歳以上の
高齢者を対象とした前向きコホート研究(USUKI STUDY)のデータを利用しました。軽度認知
障害または認知機能正常者の262名(男性136名、女性126名、平均年齢は73.8歳)の年齢・

性別・喫煙歴・既往歴（高血圧、脂質異常症、心疾患、脳卒中、糖尿病、甲状腺疾患）などの12項目の当事者背景、腎機能・肝機能・甲状腺機能等の11項目の一般血液検査、11項目のMMSEの各項目を組み合わせて、サポートベクターマシン、Elastic Net、L2正則化ロジスティック回帰の3つの機械学習技術を用いて予測モデルを構築し、その性能を評価しました。L2正則化ロジスティック回帰を用いたときの予測性能について、当事者背景とMMSEの各項目を組み合わせたモデル、または当事者背景と一般血液検査を組み合わせたモデルでは、AUCはいずれも0.70となり、同程度の性能が示されました。また、それらを組み合わせたモデル（当事者背景・一般血液検査・MMSEの各項目）では、AUCは0.73となり、性能が向上しました。さらに、A β 蓄積の予測に寄与する重要な因子を解析したところ、MMSEの各項目の中の遅延再生と場所の見当識、年齢、甲状腺刺激ホルモン、平均赤血球容積が特定されました。

論文

英文タイトル：Machine learning models for dementia screening to classify brain amyloid positivity on positron emission tomography using blood markers and demographic characteristics: a retrospective observational study

和訳：血液マーカーと人口統計学的特徴を用いてアミロイドPETにおける脳アミロイド陽性を分類する認知症スクリーニングのための機械学習モデル：後ろ向き観察研究

著者名：Noriyuki Kimura（木村 成志：大分大学神経内科）、Kotaro Sasaki（佐々木 光太郎：エーザイ）、Teruaki Masuda（増田 曜章：大分大学神経内科）、Takuya Ataka（安高 拓弥：大分大学神経内科）、Mariko Matsumoto（松本 麻莉子：エーザイ）、Mika Kitamura（北村 美佳：エーザイ）、Yosuke Nakamura（中村 陽介：エーザイ）、Etsuro Matsubara（松原 悦朗：大分大学神経内科）

掲載誌：Alzheimer's Research & Therapy

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

【研究に関するお問い合わせ先】

大分大学医学部神経内科学講座 准教授 木村 成志（きむら のりゆき）

TEL：097-586-5814 FAX：097-586-6502

Email：naika3@oita-u.ac.jp

報道関係お問い合わせ先	
国立大学法人大分大学 総務部総務課広報係 TEL：097-554-7376	エーザイ株式会社 PR部 TEL：03-3817-5120

参考文献

1. Sperling, R., Selkoe, D., Reyderman, L., Youfang, C., Van Dyck, C. (2024, July 28 - August 1). Does the Current Evidence Base Support Lecanemab Continued Dosing for Early Alzheimer ' s Disease? [Perspectives Session] Alzheimer's Association International Conference, Philadelphia, PA, United States.

February 14, 2025

Oita University
Eisai Co., Ltd.

DEVELOPMENT OF PREDICTION MODEL FOR BRAIN AMYLOID-BETA ACCUMULATION FOR EARLY SCREENING OF ALZHEIMER'S DISEASE

MACHINE LEARNING MODEL USING DATA THAT CAN BE COLLECTED IN DAILY MEDICAL EXAMINATIONS BY PRIMARY CARE PHYSICIANS

Oita University and Eisai Co., Ltd. (Eisai) announced today the development of a machine learning model to predict amyloid beta*¹ (A β) accumulation in the brain, combining background data such as age, gender, smoking history and medical history, as well as general blood test and MMSE*² items. This model is expected to enable primary care physicians to predict the accumulation of brain A β , which is an important pathological factor of Alzheimer's disease*³ (AD), during routine medical examinations and to facilitate simple early screening for AD.

The details of this model were published in the online edition of the peer-reviewed medical journal *Alzheimer's Research & Therapy* on January 21, 2025.

Currently, although brain A β accumulation can be detected by positron emission tomography*⁴ (amyloid PET) and cerebrospinal fluid testing*⁵ (CSF testing), the high cost and invasiveness of these tests are recognized as issues. Therefore, in recent years, numerous studies have been conducted on various AD-related blood biomarkers as a more convenient screening method. However, there is almost no research evaluating the predictive performance of models for brain A β accumulation using routine clinical data. This study is the first to develop a machine learning model for prediction of amyloid PET positivity using 34 clinical data items consisting of background data (such as age, gender, smoking history, and medical history), general blood test data (such as kidney function, liver function, and thyroid function), and MMSE items, which are routinely collected in dementia care. The evaluation metric of the prediction model, the Area Under the Curve (AUC), was 0.70 for the model combining background data and general blood test data, and 0.73 for the model combining background data, general blood test data, and MMSE data, indicating a certain level of predictive accuracy.

Anti-A β antibody has been shown to potentially provide greater benefit when treatment is initiated at an earlier stage of AD¹, making early detection of A β accumulation in the brain crucial. This machine learning model can predict brain A β accumulation using clinical data that can be collected during routine medical care, and so is expected to be widely used by primary care physicians for early screening of AD.

By utilizing the model to determine the necessity of amyloid PET and CSF tests, it is anticipated to lead to early diagnosis and treatment initiation for AD, as well as a reduction in the economic and physical burden on patients.

【Glossary of Terms】

- *1 Amyloid beta: A protein viewed as a cause of Alzheimer's disease, which accumulates in the brain for about 20 years prior to the onset of the disease and forms senile plaques
- *2 MMSE (Mini-Mental State Examination): A method for evaluating cognitive function. It consists of evaluation items such as orientation, memory, attention/calculation, delayed recall, naming, repetition, comprehension, reading, writing, and figure copying, and is evaluated between 30 to 0 points (normal to severe).
- *3 Alzheimer's disease: the most common cause of dementia, and its pathological characteristics include senile plaques, neurofibrillary tangles, and neuronal cell death
- *4 Amyloid PET: a brain imaging test visualizing A β accumulation in the brain
- *5 Cerebrospinal fluid testing: A test analyzing cerebrospinal fluid for A β 42, phosphorylated tau, and total tau as biomarkers of Alzheimer's disease

Background and Outline of Research

As Japan has become a super-aging society with the rise in the number of dementia patients over the age of 65, the development of new therapeutic agents for AD, the most common cause of dementia, is an urgent issue. In AD, accumulation of A β in the brain is a pathological event that precedes onset. It has been shown that anti-A β antibody could offer greater benefit if treatment is initiated at earlier stages of AD¹, highlighting the importance of earlier detection of A β accumulation in the brain. While imaging such as amyloid PET useful for AD diagnosis and fluid biomarkers are used for detection, these methods have challenges related to invasiveness and cost.

Therefore, many machine learning-based brain A β prediction models have been developed as simpler screening tools, but often these models incorporate markers not measured in routine clinical practice, such as imaging data and ApoE genotype. This study is the first to attempt the development of a machine learning model to predict amyloid PET positivity using only background data and general blood test results routinely collected in dementia care.

Results and Significance of Research

This research utilized outpatient data from Oita University Hospital collected between September 2012 and November 2017, and data from a prospective cohort study (USUKI STUDY) on the elderly without dementia aged 65 and older living in Usuki City, Oita Prefecture, conducted between October 2015 and November 2017. The prediction model was created using three machine learning techniques: Support Vector Machine, Elastic Net, and L2 regularization logistic regression, combining 12 items on participants' backgrounds (age, gender, smoking history, medical history - hypertension, dyslipidemia, heart disease, stroke, diabetes, thyroid disease), 11 general blood test items (kidney function, liver function, thyroid function, etc.), and 11 MMSE item scores of 262 individuals (136 men, 126 women, median age 73.8 years) with mild cognitive impairment or normal cognitive function, and evaluating the model's performance.

For the prediction performance using L2 regularization logistic regression, both the model combining participant backgrounds and MMSE items and the model combining participant backgrounds and general blood tests showed an AUC of 0.70, indicating similar performance. Furthermore, the model that combined all of these elements (participant backgrounds, general blood tests, and MMSE items) showed an improved performance with an AUC of 0.73. Analyzing the key factors contributing to the prediction of A β

accumulation identified delayed recall and place orientation among MMSE items, age, thyroid-stimulating hormone, and mean corpuscular volume as important factors.

Academic Paper:

Title: Machine learning models for dementia screening to classify brain amyloid positivity on positron emission tomography using blood markers and demographic characteristics: a retrospective observational study

Authors: Noriyuki Kimura (Department of Neurology, Faculty of Medicine, Oita University), Kotaro Sasaki (Eisai Co., Ltd), Teruaki Masuda (Department of Neurology, Faculty of Medicine, Oita University), Takuaki Ataka (Department of Neurology, Faculty of Medicine, Oita University), Mariko Matsumoto (Eisai Co., Ltd.), Mika Kitamura (Eisai Co., Ltd.), Yosuke Nakamura (Eisai Co., Ltd.), Etsuro Matsubara (Department of Neurology, Faculty of Medicine, Oita University)

Publisher: *Alzheimer's Research & Therapy*

Please direct any interview requests or inquiries to the contact information provided below

For further information or any inquiries regarding this study

Noriyuki Kimura, Associate Professor, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Oita University

TEL: +81-(0)97-586-5814, FAX: +81-(0)97-586-6502

Email : naika3@oita-u.ac.jp

Media Inquiries	
Oita University Public Relations Section, General Affairs Division, Department of General Affairs TEL: +81-(0)97-554-7376	Eisai Co., Ltd. Public Relations Department TEL: +81-(0)3-3817-5120

References

1. Sperling, R., Selkoe, D., Reyderman, L., Youfang, C., Van Dyck, C. (2024, July 28 - August 1). Does the Current Evidence Base Support Lecanemab Continued Dosing for Early Alzheimer's Disease? [Perspectives Session] Alzheimer's Association International Conference, Philadelphia, PA, United States.