

前頭側頭葉変性症の臨床研究基盤整備の現状

祖父江元¹⁾

1)名古屋大学 医学系研究科

本年度は、前頭側頭型認知症（FTLD）の前方向的臨床情報収集体制として、精神科と神経内科が協力してFTLD-Jを構築した。FTLD-Jでは、幅広いphenotypeを対象に、臨床情報、遺伝子、生体試料、画像情報をセットとして、疾患の自然歴解明とともに、超早期診断方法や、disease modifying therapyの開発につなげ、多施設共同で画像データベースも構築する。統一的な臨床評価指標も決定し、本年度終わりから具体的に症例収集が全国規模で開始される。また、名古屋大学において予備的検討を行い、FTLD-TDPの剖検例からみた自然歴、前方向的自然歴を示すとともに、尾状核を中心とする画像的診断マーカー、尾状核の特異的な障害を検出する臨床指標の開発も行った。今後、FTLD-Jにて検証していく予定である

A.研究目的

前頭側頭葉変性症（FTLD）は、前頭葉と側頭葉を中心とする神経細胞の変性により、特徴的な行動異常、情緒障害、言語障害、種々の程度の運動障害を示す非アルツハイマー型認知症である。病理学的には、TDP-43、タウ、FUSなど多様なタンパク質の集積を認め、病理背景解明につれ、臨床病型も多彩であることが明らかとなり、物忘れで発症し、臨床診断はアルツハイマー型認知症(AD)でありながら、病理学的にFTLDと判明する例や、高齢発症FTLDなどもしばしば認める。

その頻度は「前頭側頭葉変性症の疫学的検討ならびに診断基準に関する研究班」で行われた疫学研究に基づく全国の推定患者数は12,000人であり、「原因不明、治療方法未確立であり、かつ後遺症を残すおそれが少なくない疾病」疾患であり、診断基準が一応確立し、かつ難治度、重症度が高く患者数が比較的少ないため、公費負担の方法をとらないと原因の究明、治療方法の開発等に困難をきたすおそれのある疾患であるという特定疾患の基準に合致する。

本年度は昨年度までの本研究班の活動実績を踏まえ、FTLDが指定難病となり、前方向的研究を推進する上で、大きなサポートが得られるようになった。また病気の解説および療養の手引きの

作成も進めており、FTLDに対する社会的な認知も広がりつつある。

このような背景の下、今回、神経内科と精神科が協力し、臨床的にTDP-43が背景病理と推定されるFTLDを中心として、長期間前方向的にフォロー出来るコホートを構築し、自然歴を包括的に解明するとともに、画像や髄液検査をはじめとして、背景病理を推定出来るバイオマーカーを探索し、将来的な治療法を開発することを目的とした。

また、我が国における臨床診断と重症度の作成、さらには療養の手引き作成を進め、患者と家族の療養環境の改善を目指すことを目的とした。

B.研究方法

名古屋大学神経内科と熊本大学神経精神科において、対象とするFTLDの臨床病型、診断基準、臨床評価方法、バイオマーカー開発への展開が期待出来る検査項目や生体試料の設定などについて定め、エントリー基準やエントリーにおける流れを決めた。また、フォローアップする上で必要な臨床指標を定め、採血、画像の検査方法についても取り決めがなされることで、前方向的臨床情報収集体制を構築した。

C.研究結果

前方向的な重症度評価には Cambridge 行動質問票日本語版 (CBI-J) を用いることとした。CBI-J は、FTLD 症例における検討で、代表的な精神神経徴候評価尺度である NPI ($r = 0.68, p < 0.001$)、ADL の評価尺度である DAD ($r=0.77, p < 0.001$) と高い相関を示した。また、FTLD に Alzheimer 型認知症、筋萎縮性側索硬化症を含めた症例においても同様に高い相関係数を示した。

プロジェクト工程表

*同意取得 *初回 6M 12M 18M 24M 30M 36M 42M 48M 54M 60M

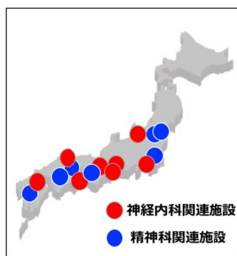
同意取得	倫理委員会書類	初回	6M	12M	18M	24M	30M	36M	42M	48M	54M	60M
初回	初回登録シート	●										
経過 (1)	経過観察シート		●		●		●		●		●	
経過 (2)	通院困難シート		適宜		適宜		適宜		適宜		適宜	
画像	MRI / CT / SPECT MRI or CTは必須	●	予約	●	予約	●	予約	●	予約	●	予約	●
血漿	EDTA-2Na 12ml残り	●										
髄液	専用容器	●										
DNA	EDTA-2Na 12ml	●										
高次脳機能	MMSE、語想起、FAB	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
行動障害	CBI-J	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
言語	WAB	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ADL	CBI-J, mRS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
運動症状	歩行、転倒、嚥下	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
介護負担度	Zarit	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

医師による評価
 医師によるオーダー等
 メディカルスタッフor 医師による評価
 *同意取得と初回評価は同日でも可。各種評価や検査の順序も、施設の状態や患者の状態に応じて変更でも可

FTLD-J の参加施設では、全ての施設において、CBI-J のみならず、他の高次脳機能検査を評価しうるメディカルスタッフが常駐していることを確認した。また、Siemens 3.0T MRI Verio を 6 施設が有しており、今後マルチサイト安静時機能的 MRI への展開も考慮していく予定である。

FTLD-J

Frontiers of Time course and Living specimen registry, and Disease modifying therapy development in Japanese FTLD patients (15施設)



- ・ 熊本大学
- ・ 東京慈恵会医科大学
- ・ 福岡県立医科大学会津医療センター
- ・ 筑波大学
- ・ 浅香山病院
- ・ きのこエスポール病院
- ・ 名古屋大学
- ・ 横浜市立大学
- ・ 鳥取大学
- ・ 京都府立医科大学
- ・ 福岡大学
- ・ 新潟大学
- ・ 徳島大学
- ・ ビハール花の里病院
- ・ 愛知医科大学

今後もさらなる施設に参加をお願いしていく予定

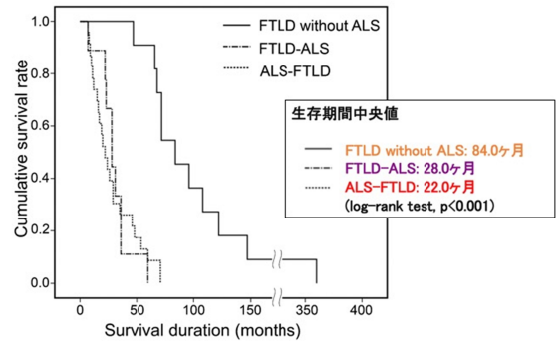
名古屋大学における予備的な検討では、本年度は FTLD の背景病理が tau であるのか TDP-43 であるのかを見分ける上で重要なタウ PET (THK5351 と PBB3) を導入した。進行性核上性麻痺、FTLD、

Alzheimer 型認知症などにおいて病型に応じた画像所見が得られてきており、来年度は幅広い臨床応用研究に利用していく。

FTLD の自然歴については、既に我々は、剖検例で確認した FTLD-TDP 症例の生存曲線を報告した (JAMA Neurol 2014)。臨床的に前方向的研究でも病理学的検討と同様に ALS 病理を合併した症例では生命予後や発症から入所までの期間は非合併例に比べて有意に不良であり、行動障害型前頭側頭型認知症と意味性認知症は生命予後は比較的良かったが、発症から入所までの期間は非流暢性失語群に比べて有意に不良であった。

バイオマーカー

剖検例で確認したFTLD-TDP症例の生存曲線

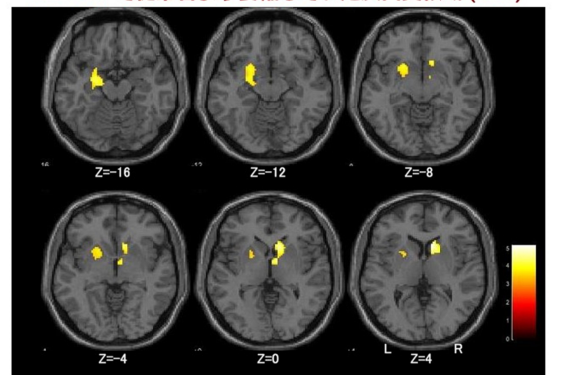


JAMA Neurol. 2014;71:172

バイオマーカーの探索では、FTLD-TDP では、尾状核、被殻、前方帯状回、側頭極の変性が行動障害型 AD と比較しても高度であり、頭部 MRI 脳容積画像でも、ALS-FTD において尾状核、被殻、視床、海馬などに萎縮を認めた。

バイオマーカー

ALS-FTD で健常者より萎縮していた灰白質領域 (VBM)



尾状核、被殻、視床、海馬

FWE < 0.05

TBSS を用いて白質線維を評価した所、ALS でも軽度認知機能障害を認めている段階において、尾状

核周囲白質線維の障害を認め、ALS-FTD では同部位の障害がより高度であった。尾状核に関心領域を設定した probabilistic diffusion tractography では ALS-TDP では認知機能低下の無い症例から高度の症例まで尾状核と背内側前頭前野、外側眼窩前頭皮質とのネットワークが障害されており、ALS と FTLT-DTP では尾状核回路が認知行動障害の初期病変である可能性が示唆された。

一連の画像、病理所見から、尾状核の障害を検出する上で、比較的特異性が高い確率逆転学習課題を ALS において評価した所、ALS では逆温度値が高い、即ち、探索しない、思考の柔軟性を欠くと考えられる症例が 50%程度存在する可能性が示唆されている。本研究は、現在継続して検討中である。

D. 考察

FTLD-J は、精神科と神経内科との共同研究であり、精神症状と運動症状の両面から疾患を捉えていくことが特徴で、専門医による正確な臨床診断をベースとした幅広いフェノタイプを把握する(AD 的、パーキンソンの)ことが可能な点で、FTLD の臨床像の全貌把握に近づくことが期待出来る。

また、臨床症状・重症度(精神、運動症状)画像、死亡を前方向的にフォローして精神症状、運動症状の両面を含めた FTLD の自然歴を解明し、臨床治験の基礎資料とすることや、生体試料を集めて病態解明を目指すこと、さらには本邦における家族性と孤発性の実態を明らかにすることや病理像との対比を行うことも特徴である。

今後、孤発性 FTLD の自然歴解明、早期診断方法開発、バイオマーカー開発を目指し、基礎研究やモデル動物研究と融合、突合、比較、検証することにより、超早期診断方法の開発、進行の指標となるバイオマーカー開発、5年後を目処に治験へと展開することを目指している。

さらに FTLD にかかわる人材(若手医師、MSW、

メディカルスタッフ)育成にも力を注いでいく。

E. 結論

本邦初の孤発性 FTLD の前方向的臨床情報収集体制 (FTLD-J) を構築した。今後、自然歴解明、病型把握、生体試料レジストリ構築による診断・病態評価に有用なバイオマーカー確立を展開していく。

また、名古屋大学において予備的に自然歴調査、早期診断方法開発へ向けた画像、病理的研究を行い、今後の多施設共同研究へ展開しうる結果を得た。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Udagawa T, Fujioka Y, Tanaka M, et al. Nat Commun. 2015;6:7098.

Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, et al. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015;16:230-

Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, et al. BMJ Open. 2014;4:e005213.

Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, et al. JAMA Neurol. 2014;71:172-9.

H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし