

FTLD の臨床画像バイオマーカー開発に関する研究

研究代表者 祖父江 元 名古屋大学 医学系研究科

本年度は、前頭側頭型認知症 (FTLD) の療養の手引きを作成した。次に、FTLD の臨床画像バイオマーカー開発に向け、1) 孤発性 TDP-43 型 FTLD の早期病態を捉える目的で孤発性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の早期行動障害指標および画像バイオマーカー開発、2) FTLD の自然歴を観察しうるコホートの確立を目的として研究を進めた。早期行動障害指標としては、尾状核を含む神経回路意思決定課題である確率逆転学習が ALS では健常者に比して事象毎の価値修正が有意に低く、探索行為が少ないことを見出した。画像解析でも、軽度の尾状核を含む神経回路障害を認めた。また、神経内科、精神科 19 施設から構成される FTLD の臨床、血液、画像情報を前方向的に収集するコホート (FTLD-J) を構築した。

A. 研究目的

孤発性前頭側頭葉変性症 (FTLD) は、三大認知症の中で働き盛りを含めて若年から高齢まで幅広い年齢で発症し、経過中激しい行動異常や情動異常を認め、社会的損失や家族の負担は極めて大きい疾患でありながら、対症療法を含めて最も治療方法が無いという特徴を有する。病態抑止治療法開発のためには、早期診断に資するバイオマーカーの開発と自然歴の把握は極めて重要である。そこで、1) 孤発性 TDP-43 型 FTLD の早期病態を捉える目的で孤発性筋萎縮性側索硬化症 (ALS) における早期行動障害指標の開発と画像バイオマーカー開発、2) FTLD の自然歴を観察しうるコホートの確立を目的とした。

B. 研究方法

FTLD を主に診療している神経内科医および精神科医に依頼をし、全て Q&A 方式で療養の手引きの作成を進めた。

1) 早期行動障害指標と画像バイオマーカー開発：我々は、これまで拡散 MRI および病理所見の検討から、ALS の行動異常初期病変として尾状核と、そのネットワーク病変が重要な役割を果たすことを見出してきた。本ネットワークの障害に関連する臨床指標として、意思決定課題である確率逆転学習を認知症の無い ALS 43 例、健常者 85 名に実施し、代表的なモデルフリーの強化学習である Q 学習を用いて有利刺激（報酬）の影響の受けやすさや事象毎の行動修正の強さを反映する α 値と搾取（固執）の強さを反映する β 値を算出し比較した。また、強化学習が背率していた認知症の無い ALS 18 例と年齢と性を一致させた健常者 18 例を対象として MRI を用いて解剖学的ならびに機能的神経回路解析を行った。2) FTLD コホートの構築：全国神経内科施設と精神科施設合計 17 施設から構築される Frontiers of Time course and Living specimen registry, and Disease modifying therapy development in Japanese FTLD patients (FTLD-J) の構築を進めた。

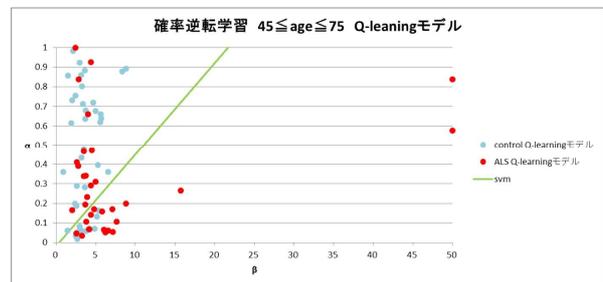
C. 研究結果

療養の手引きを作成し、年度内に配布予定である。



1) 確率逆転学習では、AIC モデルを用いて強化学習が成立したと判断される ALS 32 例を解析対象とした。さらに健常者 85 名から、強化学習が成立し、年齢と性を一致させた 37 例を対照とした。ALS では健常者に比して有意に α は低く、 β は高かった。 α と β を指標として、support vector machine を用いると、ALS と健常群を高率に分類することが可能であった (異常群の比率は ALS 53%、健常 24%、 $P < 0.001$)。

強化学習の成立した ALS 32例と健常者 37例における確率逆転学習の違い



α (学習率) が低く (価値を修正しない)、 β (逆温度) が高い (探索をしない) ALS が健常に比して有意に多い
 → 我が道を行く (FTLD的) タイプの行動を取る

また、ALS における確率逆転学習異常群と正常群において、罹病期間、ALSFRS-R、教育歴、MMSE、ACE-R、

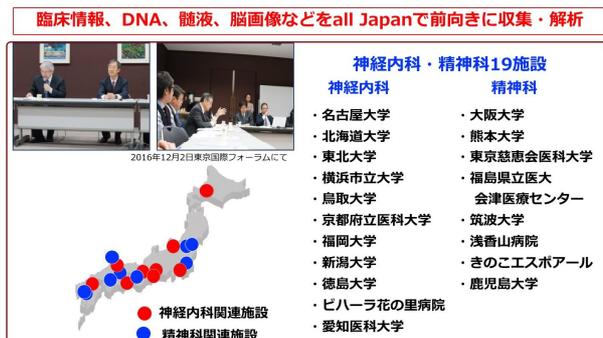
FAB、数唱、Stroop test、語流暢性、RCPM に有意差は無かった。

また拡散 MRI では尾状核を seed として解析した probabilistic diffusion tractography にて ALS の描出が健常者よりも不良であった。

2) FTLD-J は、体制整備が完了し、複数の施設の倫理委員会承認が進み、サイトビジットを終え、症例登録が開始された。

FTLD-J の構築が順調に進行

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



D. 考察

これまで、我々は、FTLD-TDP は高率に ALS と同様に脊髄 TDP-43 病理を有し (JAMA Neurol 2015)、孤発性 ALS の背景病理は大多数 TDP-43 であり (Neurobiol Aging 2016、BMJ Open 2013)、ALS では脳容積画像や拡散テンソル画像にて前頭側頭葉の異常を認め (ALS/FTD 2011)、早期からアパシーを示すこと (J Neuro Sci 2011) を報告してきた。これらの結果から、孤発性 ALS における初期の行動障害を孤発性 FTLD-TDP の初期像のプロトタイプとして解析対象とした。また、認知機能に関連する病変として尾状核を中心とした異常を画像 (ALS/FTD 2016) および病理 (J Neuropathol Exp Neurol. 2016) にて示してきた。そこで、尾状核と関連ネットワークに深く関連する意思決定課題から四肢筋力低下や言語障害を有する ALS において施行可能で、動物実験でも応用が可能である確率逆転学習を用いて検討を行った。確率逆転学習は、いわゆる強化学習に属するため、代表的な強化学習の解析方法である Q 学習モデルを用いて検討した。今回、ALS では、健常者に比して 低値を示したが、これは事象毎の価値修正が弱い、1 回 1 回の結果に影響されにくい際に認める異常を意味する。さらに 高値は探索行為が少ないことを意味する。これらの意味付けは FTLD-TDP で認める行動障害の背景と類似する可能性があると考えた。また、ALS における確率逆転学習異常群と正常群において他の高次脳機能検査で有意差が無いことから、確率逆転学習からみた意思決定の障害は、従来の高次脳機能検査とは異なる機能の障害を評価していると考えられた。今回の検討でも MRI にて尾状核関連ネットワークの

異常を見出しつつあるが、さらに症例数を重ねて画像の神経基盤を明らかにする。

FTLD-J は、精神科と神経内科との共同研究であり、19 施設の参加を得て開始することが出来た。FTLD-J では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り、今後、症例数を蓄積していく予定である。

E. 結論

FTLD の手引きを作成するとともに、孤発性 FTLD の早期診断へ向けた臨床指標開発、画像バイオマーカー開発を推進するとともに、神経内科と精神科が協力した自然歴解明体制が整った。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, et al. Altered tau Isoform ratio caused by loss of FUS and SFPQ function leads to FTLD-like phenotypes. Cell Rep. 2017;18:1118-31.
2. Masuda M, Senda J, Watanabe H, et al. Involvement of the caudate nucleus head and its networks in sporadic amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2016;17:571-9
3. Hijikata Y, Katsuno M, Suzuki K, et al. Impaired muscle uptake of creatine in spinal and bulbar muscular atrophy. Ann Clin Transl Neurol. 2016;3:537-46.
4. Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, et al. Marked Involvement of the Striatal Efferent System in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. J Neuropathol Exp Neurol. 2016 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27346748.
5. Yokoi D, Atsuta N, Watanabe H, et al. Age of onset differentially influences the progression of regional dysfunction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol. 2016;263:1129-36.
6. Watanabe H, Atsuta N, Hirakawa A, et al. A rapid functional decline type of amyotrophic lateral sclerosis is linked to low expression of TTN. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87:851-8.
7. Nakamura R, Sone J, Atsuta N, et al. ; Japanese

Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research (JaCALS). Next-generation sequencing of 28 ALS-related genes in a Japanese ALS cohort. Neurobiol Aging. 2016;39:219.e1-8.

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