

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

この3年間に於いて、1) 前頭側頭型認知症 (FTLD) の療養の手引きを作成し、FTLD の臨床画像バイオマーカー開発に向け、2) 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、3) FTLD の自然歴の予備的調査、4) 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。結果として療養の手引きを完成させ、早期行動障害指標として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認知症の無い ALS においても高率に異常所見を呈することを発見し、画像解析でも軽度の尾状核を含む神経回路障害が認知・行動障害に係わる指標として有用であることを明らかにし、病理から見た FTLD の自然歴を示すとともに、神経内科、精神科 19 施設から構成されるコホート (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。指定難病にも認定され、患者や家族への教育も益々大切となっている。一方で、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) 療養の手引きの作成、2) 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、3) FTLD の自然歴の予備的調査、ならびに 4) FTLD の自然歴を前方向的に観察しうるコホートの確立を目的とした。

B. 研究方法

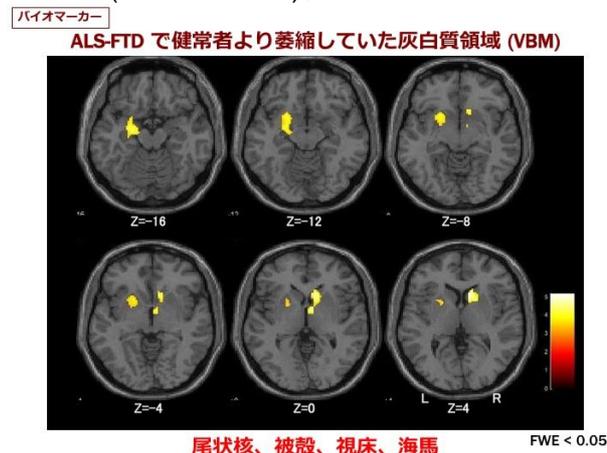
- 療養の手引きの作成：FTLD を主に診療している神経内科医および精神科医に依頼をし、全て Q&A 方式で療養の手引きの作成を進めた。
- 早期行動障害指標と画像バイオマーカー開発：まず、MRI を用いて ALS において早期から運動系以外に異常を示す領域を検討し、病理学的な確認も行うことで、尾状核と関連ネットワークの異常を見出した。この異常を検出する指標として確率逆転学習を ALS と健常者多数例に施行し、一部では画像解析も行った。
- FTLD の自然歴予備的調査：病理学的に確認した ALS、ALS-FTD、FTLD-TDP において自然歴を後方的に検討した。
- FTLD コホートの構築：全国神経内科施設と精神科施設合計 19 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

1) 療養の手引きを作成し、年度内に配布予定である。FTLD に係わる医療従事者にも通ずる内容とし、全て Q&A 形式とした。今後、適宜見直し、改訂の予定である。



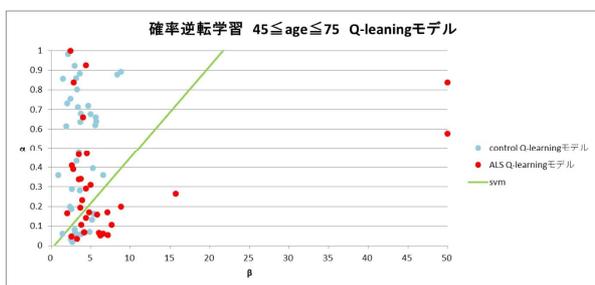
2) ALS において尾状核の萎縮が認知機能低下に伴って高度になることを明らかにした。また、TBSS では尾状核周囲の FA 値、MD 値、RD 値、AD 値がそれぞれ異常を示すこと、さらに尾状核に関心領域を設定した probabilistic diffusion tractography では、認知機能低下の無い ALS においても異常を示すことを示した (ALS/FTD 2016)。



さらに、病理学的にも尾状核ネットワークに異常のあることを確認した (J Neuropathol Exp Neurol. 2016)。

そこで、尾状核およびその神経回路の機能と関連する確率逆転学習を施行し、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 例を解析対象とするとともに、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 例を対照として比較検討をした。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%、 $P < 0.001$)。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。

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



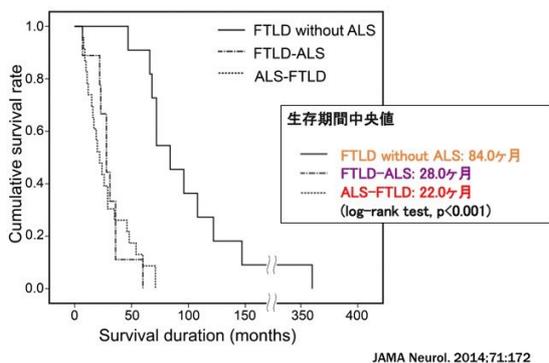
α (学習率) が低く (価値を修正しない)、 β (逆温度) が高い (探索をしない) ALSが健常に比して有意に多い
→ 我が道を行く (FTLD的) タイプの行動を取る

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。

3) 自然歴に予備的な検討では、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)。

バイオマーカー

剖検例で確認したFTLD-TDP症例の生存曲線



また、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で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ることを明らかにした。

4) 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

臨床情報、DNA、髄液、脳画像などをall Japanで前向きに収集・解析

2016年12月2日東京国際フォーラムにて

神経内科・精神科19施設

<p>神経内科</p> <ul style="list-style-type: none"> ・名古屋大学 ・北海道大学 ・東北大学 ・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 ・ビハラ花の里病院 ・愛知医科大学 	<p>精神科</p> <ul style="list-style-type: none"> ・大阪大学 ・熊本大学 ・東京慈恵会医科大学 ・福島県立医大 ・会津医療センター ・筑波大学 ・浅香山病院 ・きのごエスポアール ・鹿児島大学
--	---

● 神経内科関連施設
● 精神科関連施設

D.考察

1) 療養の手引き : FTLD は、神経内科と精神科の両科にまたがる疾患であるため、概説、臨床症状、診断、経過、病理、薬物療法、非薬物療法、社会的支援、家族への支援など、全般に渡り、それぞれの専門家に執筆を依頼し、作成した。本疾患に対する理解の普及にもつながるよう、患者、家族のみならず、医療従事者にも役立つ情報を組み込んだ。また、配布後の意見を参考に、より役立つ内容に変えていく予定である。

2) 早期行動障害指標と画像バイオマーカー開発 : 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。

3) FTLD の自然歴予備的調査：FTLD の臨床診断はいまだ容易ではなく、背景病理を正確に把握する方法は未開発であり、我々は病理学的に確定した FTLD-TDP の予後調査を行い、ALS 病変の合併が予後を大きく左右することを確認した。本結果は、神経内科と精神科が十分に協力をして、コホートを作成する重要性を意味する。

4) FTLD コホートの構築：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.
8. Udagawa T, Fujioka Y, Tanaka M, et al. FUS regulates AMPA receptor function and FTLD/ALS-associated behaviour via GluA1 mRNA stabilization. *Nat Commun.* 2015;6:7098.
9. Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, et al. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;16:230-6.
10. Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, et al. Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open.* 2014;4:e005213.
11. Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, et al. Lower motor neuron involvement in TAR DNA-binding protein of 43 kDa-related frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014;71:172-9.
12. Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, et al. Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:1365-71.
13. Fujioka Y, Ishigaki S, Masuda A, et al. FUS-regulated region- and cell-type-specific transcriptome is associated with cell selectivity in ALS/FTLD. *Sci Rep.* 2013;3:2388.
14. Takagi S, Iguchi Y, Katsuno M, et al. RNP2 of RNA recognition motif 1 plays a central role in the aberrant modification of TDP-43. *PLoS One.* 2013;8:e66966.

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

