

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（分担）研究報告書

PSP，CBD の疫学・患者調査及び研究基盤構築

池内 健¹⁾

¹⁾新潟大学 脳研究所 生命科学リソース研究センター

研究要旨

神経変性タウオパチーは不溶化タウの脳内蓄積を神経病理学的な特徴とする難治性神経変性疾患であり，進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症が代表的な疾患である。これらの疾患の病因は未だ不明であり，有効な治療法は確立されていない。本研究では，AMED 課題「進行性核上性麻痺と関連タウオパチーの患者レジストリと試料レポジトリを活用した診療エビデンスの構築」と連携し，JALPAC（Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD）研究における患者レジストリの構築と試料レポジトリ構築に関する現状を報告し，希少性・難治性神経変性疾患におけるバイオマーカー開発と実用化に向けた取り組みに関する検討を行った。

A. 研究目的

神経変性疾患における患者レジストリと試料レポジトリ構築に向けて必要な事項を明らかにすることを目的に，JALPAC（Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD）研究における実施状況を検討する。

B. 研究方法

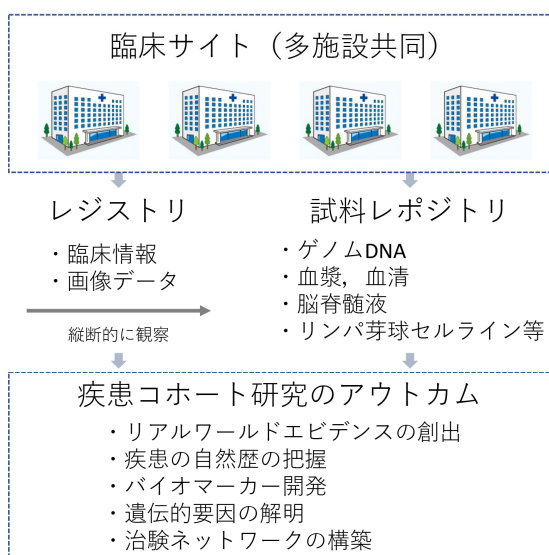
（倫理面への配慮）

JALPAC 研究は新潟大学および実施関連施設での倫理委員会の承認を得た上で実施している。JALPAC 研究参加施設は以下の通りである。北海道大学，東北大学，自治医科大学，老年病研究所，群馬大学，順天堂大学越谷病院，千葉東病院，千葉大学，都立神経病院，精神・神経医療研究センター，順天堂大学，東京都健康長寿医療センター，東京大学，東京医科歯科大学，東邦大学大森病院，相模原病院，山梨大学，富士見高原病院，新潟大学，新潟病院，東名古屋大学，愛知医科大学，名古屋大学，三重大学，三重病院，京都府立医科大学，大阪大学，兵庫中央病院，神戸大学，岡山大学，岡山旭東病院，鳥取大学，三朝温泉病院，松江医療センター，ビハーラ花の里病院，倉敷平成病院，岡山旭病院，徳島大学，高知大学，福岡大学，産業医科大学。

C. 研究結果

JALPAC 研究は進行性核上性麻痺，大脳皮質基底核変性症を中心としたパーキンソン症を対象にした全国 44 臨床施設が参加する縦断的コホート研究である。JALPAC 研究は，患者レジストリ，生体試料の収集を介したバイオマーカー開発を 2 本柱として進められている（図 1）。

図1



ゲノム DNA，血漿，血清，脳脊髄液，リンパ芽球セルラインを生体試料として同意が得られた被験者から採取する。統一したプロトコルで生体試料を収集するために，血液，脳脊髄液を採取する採血管などを組み入れた資材を作成し，予め各施設に配付した。指定された資材を用い検体採取を行い，採取された検体は民間の検査会社（SRL）を介して同じロジスティックを利用して収集される。収集された検体は生体試料リソースとして新潟大学と鳥取大学の生体試料バンクで品質を担保しながら保管を行い，バイオマーカー開発に役立つように活用する。

令和元年度（現在）までに JALPAC 研究では 311 例の初回登録と 185 例の追跡例の組み入れが進んでいる。生体試料は，ゲノム DNA 260 例（86%）血漿 289 例（96%）血清 301 例（100%），

リンパ芽球セルライン 254 例 (84%), 脳脊髄液 207 例 (69%) と高い収集率が得られている。進行性核上性麻痺を対象に davnetide を用いた国際臨床治験 (NCT01110720) における脳脊髄液・採取率が 16% (48/304) であることを考えると, JALPAC 研究の脳脊髄液の採取率は高い値と思われる。

脳脊髄液バイオマーカーとして Luminex xMAP テクノロジーによりアミロイドβ42, 総タウ, リン酸化タウ, MesoScale Discovery 技術によりアミロイドβ38, β40, β42 測定を実施し, 順次解析を進めている。また, 一部のサンプルで血漿中の Neurofilament light chain の測定を行った。

D. 考察

JALPAC 研究は, 難治性疾患政策研究事業の本班の中で準備が進められ, AMED 「進行性核上性麻痺及び類縁疾患を対象とした多施設共同コホート研究によるバイオマーカー開発と自然歴の解明」(2014 年~2017 年), 「進行性核上性麻痺と関連タウオパチーの患者レジストリと試料レポジトリを活用した診療エビデンスの構築」(2018 年~2020 年) による AMED 実用化研究として推進されている。

進行性核上性麻痺では抗タウ抗体を用いた疾患修飾薬治験が進行中である。臨床的な評価項目に加え, バイオマーカーを用いた薬剤効果の判定の重要性が指摘されるに従い, 患者由来の生体試料リソースを研究基盤として構築する重要性が認識されている。脳脊髄液, 血漿, 血清, ゲノム DNA, リンパ芽球セルライン, RNA などが生体試料に含まれる。特にタンパク, 二次代謝物, RNA は生体内から取り出されると, その保存状態によりプロファイルを大きく変える可能性がある。それ故, 神経変性疾患のバイオマーカー開発には, 多施設において同じ手順で採取され品質が担保された生体試料リソースの構築が重要になる。

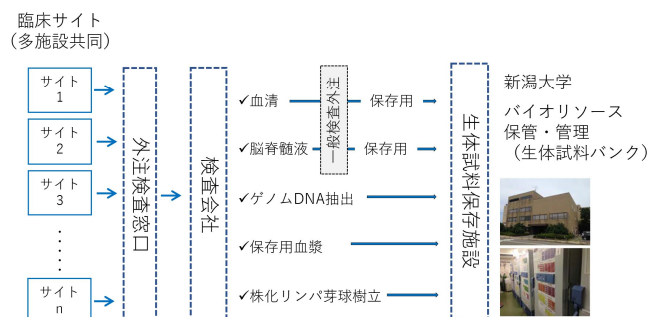
JALPAC 研究では生体試料の採取, 輸送, 保存についてのワークフローを取り決め, 品質を担保した生体試料の収集に努めている (図 2)。被験者の善意に基づいて提供いただいた生体試料であり, その成果を実用化に結びつけ臨床の現場に還元することを一義的に考えるべきであろう。そのためには有限な生体試料リソースを研究者の間で効率的に活用できるシステム作りが求められる。

E. 結論

神経変性疾患のバイオマーカーの実用化は診

療の向上, 病態解明・治療法の開発研究に大きく寄与する。生体試料の採取, 輸送, 保存, 分与に関する取り扱いの標準化と品質を担保した生体試料リソースの構築を JALPAC 研究を通して今後も推進したい。

図2



F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

Tanaka H, Toyoshima Y, Kawakatsu S, Yokota O, Kuroda S, Miura T, Sanpei K, **Ikeuchi T**, Onodera O, Kakita A, Takahashi H. Globular glial tauopathy Type II: Clinicopathological study of two autopsy cases. *Neuropathology* 39:111-119, 2019

Hasegawa I, Takeda A, Hatsuta H, Kubo Y, Osawa M, Nakano Y, **Ikeuchi T**, Hasegawa M, Murayama S, Itoh Y. An autopsy case of globular glial tauopathy presenting with clinical features of motor neuron disease with dementia. *Neuropathology* 38:372-379, 2018

Zhang W, Tarutani A, Newell KL, Murzin AG, Matsubara T, Falcon B, Vidal R, Garringer HJ, Shi Y, **Ikeuchi T**, Murayama S, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert I M, Scheres SGW. Novel tau filament fold in corticobasal degeneration, a four-repeat tauopathy. *Nature* (in press)

2. 学会発表

田中英智, 豊島靖子, 川勝 忍, 三浦 健, **池内 健**, 小野寺理, 柿田明美, 高橋 均. Morphological features of neuronal and glial tau pathology in GGT (types II and III). 第 59 回 日本神経学会学術大会 口演発表. 2018.5.24. ロイトン札幌 (札幌市)

饗場郁子, **池内 健**, 瀧川洋史, 徳田隆彦, 下畑享良, 森田光哉, 村山繁雄, 小野寺理, 長谷川一子, 古和久典, 花鳥律子, 中島健二, JALPAC コンソーシアム. 進行性核上性麻痺における臨床型別臨床経過の検討 ~ 多施設共同前向きコホート研究 ~. 第 59 回 日本神経学会学術大会 口演発表. 2018.5.23. ロイトン札幌 (札幌市)

瀧川洋史, 池内 健, 饗場郁子, 森田光哉, 小野寺理, 下畑享良, 徳田隆彦, 村山繁雄, 長谷川一子, 古和久典, 花島律子, 中島健二, JALPAC コンソーシアム . PSP rating scale による進行性核上性麻痺の経時的変化に関する検討第 59 回 日本神経学会学術大会 ポスター発表 . 2018.5.23. ロイトン札幌 (札幌市)

下畑享良, 饗場郁子, 吉田眞理, 豊島靖子, 村山繁雄, 内原俊記, 新井哲明, 齋藤由扶子, 矢部一郎, 長谷川隆文, 齋藤祐子, 瀧川洋史, 長谷川一子, 池内 健, 長谷川成人, 小森隆司, 若林孝一, 徳丸阿耶, 櫻井圭太, 中島 健二, J-VAC study group. Background pathology of corticobasal degeneration (CBD) mimics' – Japanese validation study of CBD- . 第 59 回 日本神経学会学術大会 口演発表 . 2018.5.26. ロイトン札幌 (札幌市)

Takeshi Ikeuchi. JALPAC: longitudinal cohort study for PSP and CBD in Japan. Hot Topics. The 60th annual meeting of Japanese Society for Neurology. 2019.5.22. Osaka International Convention Center,

Osaka

齋藤祐子, 饗場郁子, 佐野輝典, 小松奏子, 池内 健, 長谷川成人, 徳丸阿耶, 村山繁雄, 日本神経学会ブレインバンク委員会 . 皮質基底核変性症中央診断の重要性 . 第 60 回日本神経学会学術大会 . 2019.5.23. 大阪国際会議場 (大阪市)

瀧川洋史, 池内 健, 饗場郁子, 森田光哉, 小野寺理, 下畑享良, 徳田隆彦, 村山繁雄, 長谷川一子, 古和久典, 徳丸阿耶, 花島律子, 中島健二, JALPAC 研究グループ . Longitudinal study of PSP rating scale and clinical diagnosis in PSP cases . 第 60 回日本神経学会学術大会 . 2019.5.23. 大阪国際会議場 (大阪市)

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