

進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症の疫学、ガイドライン作成、レジストリ構築

池内 健<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 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、リン酸化タウの脳内蓄積を特徴とする難治性神経変性疾患である。進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症は代表的な神経変性タウオパチーである。クライオ電顕を用いた解析により、疾患特異的なタウの線維構造が明らかにされるなどの研究進歩がみられるが、神経変性タウオパチーの病因は不明な部分が多く、有効な治療法は確立されていない。本研究では、特定医療費受給者数からみた進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症の患者動向を解析するとともに、AMED 課題「進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症を対象とした多施設共同前向きコホート研究により質の高い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と試料レポジトリを拡張した。

### A.研究目的

特定医療費受給者数からみた進行性核上性麻痺 (PSP) と大脳皮質基底核変性症 (CBD) の患者動向を経年的に解析するとともに、患者レジストリ (JALPAC: Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD) を活用した研究を推進し、当該疾患の診療の質の向上に貢献する診療ガイドライン・マニュアルの作成に資するエビデンスを取得する。

### 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、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、岐阜大学、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、ビハール花の里病院、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、福祉村病院。

### C.研究結果

特定医療費受給者数からみた PSP と CBD の患者動向を解析した。両疾患とも、2015 年

(PSP:8,895 人, CBD: 3,952 人) から 2020 年 (PSP:12,776 人, CBD: 4,517 人) にかけて増加傾向にあった。特に高齢者層 (75 歳以降) での患者数の増加が認められた。

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神経変性タウオパチーを対象にした全国 46 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、①疾患レジストリ、②生体試料の収集を介したバイオマーカー開発を 2 つの柱として進めている。

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、採取された検体は検査会社 SRL を介した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・生体試料バンクで保管を行い、バイオマーカー開発に役立てている。

令和 4 年度までに JALPAC 研究では 393 例の初回登録と 361 症例の追跡の組み入れが進んでいる。生体試料は、ゲノム DNA335 例 (85%)、血漿 368 例 (97%)、血清 372 例 (98%)、リンパ芽球セルライン 326 例 (83%)、脳脊髄液 263 例 (70%) と高い収集率が得られている。

脳脊髄液バイオマーカーとして Luminex xMAP/ サンドイッチ ELISA 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, neurofilament light chain 測定を実施し解析を進めた。これらの知見と既報のエビデンスを検討し, 進行性核上性麻痺の診療ガイドライン, 大脳皮質基底核変性症の診療マニュアルに反映させた。

#### 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療が進行中である。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。

#### 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

1. 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 M, Scheres SGW. Novel tau filament fold in corticobasal degeneration, a four-repeat tauopathy. *Nature* 580:283-287, 2020
2. Hirano M, Iritani S, Fujishiro H, Torii Y, Kawashima K, Sekiguchi H, Habuchi C, Yamada K, Ikeda T, Hasegawa M, Ikeuchi T, Yoshida M, Ozaki N. Globular glial tauopathy Type I presenting with behavioral variant frontotemporal dementia. *Neuropathology* 2020 Oct;40(5):515-525
3. Seike N, Yokoseki A, Takeuchi R, Saito K, Miyahara H, Miyashita A, Ikeda T, Aida I, Nakajima T, Kanazawa M, Wakabayashi M, Toyoshima Y, Takahashi H, Matsumoto R, Toda T, Onodera O, Ishikawa A, Ikeuchi T, Kakita A. Genetic Variations and Neuropathologic Features of Patients With PRKN Mutations. *Mov Disord.* 2021;36:1634-1643
4. 進行性核上性麻痺 (PSP) 診療ガイドライン 2020. 神経治療学会誌 37:435-493, 2020
5. 池内 健. 神経変性疾患の疾患コホート研究. p105-110, 神経変性疾患の治療開発の現状: 新たな戦略構築の基盤をめざして. 医歯薬出版株式会社. 2021年
6. Shi Y, Zhang W, Yang Y, Murzin A, Falcon B, Kotecha A, van Beers M, Tarutani A, Kametani F, Garringer HJ, Vidal R, Hallinan GI, Lashley T, Saito Y, Murayama S, Yoshida M, Tanaka H, Kakita A, Ikeuchi T, Mann DMA, Kovacs GG, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SHW. A structure-based classification of tauopathies. *Nature* 598:359-363, 2021
7. Sainouchi M, Tada M, Ady Fitrah Y, Hara N, Tanaka K, Idezuka J, Aida I, Nakajima T, Miyashita A, Akazawa K, Ikeuchi T, Onodera O, Kakita A. Brain TDP-43 pathology in corticobasal degeneration: topographical correlation with neuronal loss. *Neuropathology Applied Neurobiology* e12786, 2022
8. Riku Y, Iwasaki Y, Ishigaki S, Akagi A, Hasegawa M, Nishioka K, Li Y, Riku M, Ikeuchi T, Fujioka Y, Miyahara H, Sone J, Hattori N, Yoshida M,

Katsuo M, Sobue G. Motor neuron TDP-43 proteinopathy in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Brain* 145:2769-2784, 2022

9. Tsujikawa K, Hamanaka K, Sahashi K, Nattori Y, Nara N, Iguchi Y, Riku Y, Ishigaki S, Miyatake S, Mitsuhashi S, Miyazaki Y, Kataoka M, Jiayi L, Yasui K, Kuru S, Koide H, Kobayashi K, Sahara N, Ozaki N, Yoshida M, Ikeuchi T, Miyata T, Sobue G, Matsumoto N, Katsuno M. Actin-binding protein filamin-A as a driver for tau aggregation in progressive supranuclear palsy. *Science Advance* 8: eabm5029, 2022
10. 池内 健. SNAP (Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology): バイオマーカー, 背景病理と実臨床への応用. *Dementia Japan* 36:76-81, 2022

## 2. 学会発表

1. 池内 健. JALPAC 研究 : PSP/CBD を対照とした本邦の多施設共同コホート研究. 第 14 回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス. ランチョンセミナー. 2021 年 2 月 22 日. ホテル日航福岡 (福岡市). Zoom オンライン発表
2. 脇田雅大, 池内 健, 矢部一郎. Mutation analysis of BSN gene in patients with sporadic progressive supranuclear palsy. 第 61 回日本神経学会学術集会. 誌上発表. 2020 年 8 月 Web 開催/岡山コンベンションセンター
3. 田中 英智, 清水 宏, 小野寺理, 池内 健, 柿田明美. Pick disease: co-occurrence of 3-repeat and 4-repeat tau isoform in glial inclusion. 口演発表. 第 61 回 日本神経病理学会学術研究会 2020 年 10 月 Web 開催
4. Yusran Ady Fitrah, 原 範和, 宮下哲典, 清水宏, 樋口陽, Zhu Bin, Liu Lixin, 月江珠緒, 春日健作, 饗場郁子, 柿田明美, JALPAC, J-VAC, 池内 健. Analysis of intermediate repeat sizes in C9orf72 as a risk for tauopathies. 39 回日本認知症学会学術集会. Web 発表
5. 斎ノ内信, 田中英智, 清水宏, 石黒敬信, 宮下哲典, 三瓶一弘, 小野寺理, 池内 健, 柿田明美. PSP-C: report of an autopsied patient showing marked olivopontocerebellar involvement. ポスター発表. 第 62 回日本神経学会学術大会 2021.5.19. 京都国際会議場 (京都市)
6. 足立 正, 佐桑真悠子, 山下陽三, 小田晋輔, 長谷川成人, 池内 健, 花島律子.

FTDP17 (IVS10+14C>T) の 1 剖検例. 第 62 回日本神経病理学会学術研究会. 2021 年 5 月 27 日~29 日. Web 開催

7. Yusran Ady Fitrah, Norikazu Hara, Akinori Miyashita, Shimizu H, Bin Zhu, Lixin Liu, Tamao Tsukie, Hasegawa M, Kasuga K, Akatsu H, Kaneda D, Yoshida M, Aiba I, Saito Y, Murayama S, Kakita A, JALPAC, J-VAC, Ikeuchi T. Analysis of intermediate repeat sizes in C9orf72 as a risk for tauopathies. 第 40 回 日本認知症学会学術集会. 2021 年 11 月 オンライン発表. 東
8. 石黒敬信, 徳武孝允, 春日健作, 今野卓哉, 小野寺理, 池内 健. 脳脊髄液バイオマーカーがアルツハイマー病型を呈した大脳皮質基底核症候群の特徴. 第 63 回日本神経学会学術大会. ポスター発表. 2022 年 5 月 18 日. 東京国際フォーラム (東京都)
9. Yusran AdyFitrah, Hara Norikazu, Miyashita Akinori, Shimizu Hiroshi, Bin Zhu, Lixin Liu, Tsukie Tamao, Hasegawa Mai, Kasuga Kensaku, Yoshida Mari, Kakita Akiyoshi, Ikeuchi Takeshi. Analysis of C9orf72 repeat sizes and expression levels as a risk for tauopathies. 第 41 回認知症学会学術集会 第 37 回日本老年精神医学会 合同開催. 2022 年 11 月 25 日. 東京フォーラム (東京都)
10. 原 範和, 宮下哲典, 長谷川舞衣, Lixin Liu, 朱 斌, 月江珠緒, 春日健作, 柿田明美, 齊藤祐子, 池内 健. 日本人タウオパチー患者の剖検脳トランスクリプトーム解析. 第 41 回認知症学会学術集会 第 37 回日本老年精神医学会 合同開催. 2022 年 11 月 25 日. 東京フォーラム (東京都)
11. 春日健作, 月江珠緒, 五十嵐一也, 石黒敬信, 徳武孝允, 宮下哲典, 池内 健. 非アルツハイマー型認知症における脳脊髄液バイオマーカーの挙動. 第 41 回認知症学会学術集会 第 37 回日本老年精神医学会 合同開催. 2022 年 11 月 25 日. 東京フォーラム (東京都)
12. 石黒敬信, 春日健作, 徳武孝允, 五十嵐一也, 月江珠緒, 今野卓哉, 小野寺理, 池内 健. 脳脊髄液バイオマーカーがアルツハイマー病型を呈した大脳皮質基底核症候群の特徴. 第 41 回認知症学会学術集会 第 37 回日本老年精神医学会 合同開催. 2022 年 11 月 25 日. 東京フォーラム (東京都)

## 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