

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15442

研究課題名(和文)オリゴデンドログリアに着目した多系統萎縮症のバイオマーカーの探索

研究課題名(英文)Biomarkers of Multiple System Atrophy Focusing on Oligodendroglia

研究代表者

徳武 孝允(Tokutake, Takayoshi)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：00707838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：多系統萎縮症(MSA)は、進行性の神経変性疾患で、発症早期での診断は難しいことも多い。そのため早期診断を可能にするバイオマーカーの確立が求められている。本研究ではMSA患者において、脳脊髄液バイオマーカー(-シヌクレイン(-syn)、A₄₂、総タウ、リン酸化タウ、NG2)を測定し、診断に寄与するか検討した。MSA患者では正常コントロールと比較して、-syn、A₄₂、リン酸化タウが有意に低値、NG2が有意に上昇していることが示された。またA₄₂は、MSAの認知障害と有意な相関があった。以上から脳脊髄液バイオマーカーがMSAの診断に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多系統萎縮症の病態研究が進み、国内外で病態機序に即した疾患修飾薬の開発がすすめられている。疾患修飾薬の開発が進んだ場合、神経細胞の脱落が進んだ不可逆な状態では、薬剤の効果は限定的と考えられ、治療介入が可能な発症早期の診断が重要となってくる。多系統萎縮症は多様な臨床表現型を呈し、発症早期の診断は難しいケースが少なくないことから、早期診断に有用なバイオマーカーが求められている。また多系統萎縮症患者の症状進行速度は患者間で差が大きく、発症後の進行を予測するバイオマーカーも重要性が増している。本研究は多系統萎縮症の早期診断、進行予測に寄与しうると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Multiple system atrophy (MSA) is a progressive neurodegenerative disorder. Clinical diagnosis of MSA could be challenging particularly in early stage, because of the phenotypic heterogeneity. In this study, we aimed to evaluate diagnostic value of CSF biomarkers and characterize its association with clinical parameters. We quantified CSF biomarkers including -synuclein (-syn), -Amyloid42 (A₄₂), total tau (t-tau) and phosphorylated tau (p-tau) and NG2 in MSA patients. Clinical parameters including motor symptoms, nonmotor symptoms were assessed in association with CSF biomarkers. We found that CSF -syn, A₄₂, and p-tau were significantly lower in MSA patients than in controls. We demonstrated that soluble NG2 is significantly elevated in CSF of MSA patients. The levels of CSF A₄₂ were significantly correlated with cognitive impairment in MSA. This study highlighted that CSF biomarkers may help distinguish MSA patients from control subjects.

研究分野：脳神経内科

キーワード：多系統萎縮症 バイオマーカー 脳脊髄液 オリゴデンドログリア

1. 研究開始当初の背景

多系統萎縮症は小脳性運動失調、自律神経障害、パーキンソン症状などを主徴とする神経変性疾患である。病理学的には、神経細胞の変性、オリゴデンドログリア細胞質内の不溶化した α -シヌクレインからなる封入体(グリア細胞質内封入体)を特徴とする。多系統萎縮症の分子病態は不明な点も多いが、オリゴデンドログリアの機能障害やオリゴデンドログリア前駆細胞の成熟障害の機序が注目されている。多系統萎縮症の病態研究が進み、治療法開発が進む一方で、早期診断に有用で、病状進行を反映するバイオマーカーは現在まで確立されていない。

α -シヌクレインもバイオマーカーの候補ではあるが、MSA 以外にも α -シヌクレインが蓄積するパーキンソン病、レビー小体型認知症においても、脳脊髄液中の α -シヌクレインは低下を認められており、 α -シヌクレインのみの解析では、多系統萎縮症のバイオマーカーとしては不十分と考えられる。そのため、 α -シヌクレイン・ α -シヌクレイン関連蛋白のみならず、多系統萎縮症に特異的なオリゴデンドログリアの機能障害・オリゴデンドログリア前駆細胞の成熟障害に着目し、バイオマーカーの探索を行った。

2. 研究の目的

多系統萎縮症の病態研究が進み、疾患修飾薬の開発が進められているが、神経変性が軽度で治療介入時に効果が期待される発症早期での診断は難しく、患者ごとの進行速度を予測することも困難である。このような背景から発症早期から病理変化を反映し、病態進行を鋭敏に反映するバイオマーカーの確立が必要となっている。本研究では、脳脊髄液中の α -シヌクレインに加え、オリゴデンドログリア・オリゴデンドログリア前駆細胞の特異的マーカーの測定系を確立することにより、早期診断を可能とし、病状進行をモニターすることができるバイオマーカーの開発を目的とする。さらに複数のバイオマーカーを組み合わせることで、多系統萎縮症の診断精度を高めることを目指す。

3. 研究の方法

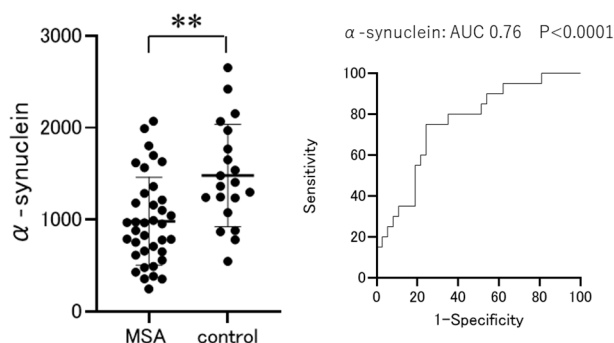
α -シヌクレイン、オリゴデンドログリアの機能障害やオリゴデンドログリア前駆細胞の成熟障害に着目して、多系統萎縮症の脳脊髄液バイオマーカーの確立・臨床応用を目指す。また既存の神経変性バイオマーカー(A β 42, 総タウ, リン酸化タウ)との相関にも着目し解析を行った。

- ・1 α -シヌクレイン・ α -シヌクレイン関連分子に着目したバイオマーカーの解析
脳脊髄液中 α -シヌクレインを ELISA アッセイ系を用いて定量を行い、他のバイオマーカーとの相関や臨床症状との相関について検討した。
- ・2 オリゴデンドログリア特異的蛋白(NG2)に着目したバイオマーカーの解析
脳脊髄液中のオリゴデンドログリア前駆細胞特異蛋白(NG2)のアッセイ系を確立し、定量を行い、臨床症状との相関や他のバイオマーカーとの相関について検討した。
- ・3 多系統萎縮症患者における認知症に関連するマーカー(A β 42, タウ, リン酸化タウ)の解析
多系統萎縮症患者において既存の認知症に関連するバイオマーカーについても検討し、 α -シヌクレインとの相関や認知機能を含めた臨床症状の進行との関連について検証した。

4. 研究成果

(1) 多系統萎縮症患者・脳脊髄液 α -シヌクレインの定量

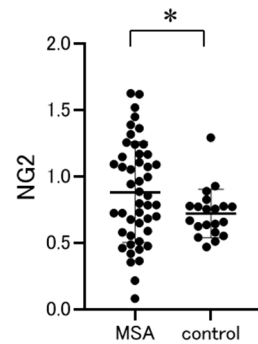
多系統萎縮症患者・脳脊髄液 α -シヌクレインを ELISA 法で定量を行った。正常コントロールと比較して、多系統萎縮症患者において脳脊髄液 α -シヌクレインは有意に低値を示した。ROC 解析を行うと、AUC (Area under the curve) 0.76, cut off < 1225pg/mL で感度 75%、特異度 75.7%であり、診断に寄与する可能性が考えられた。一方でパーキンソン病・レビー小体型認知症でも α -シヌクレインが低値を示すと報告されていること、感度・特異度がそれほど高くないことから、 α -シヌクレインのみで診断を行うのは難しいと考えられた。



一方でパーキンソン病・レビー小体型認知症でも α -シヌクレインが低値を示すと報告されていること、感度・特異度がそれほど高くないことから、 α -シヌクレインのみで診断を行うのは難しいと考えられた。

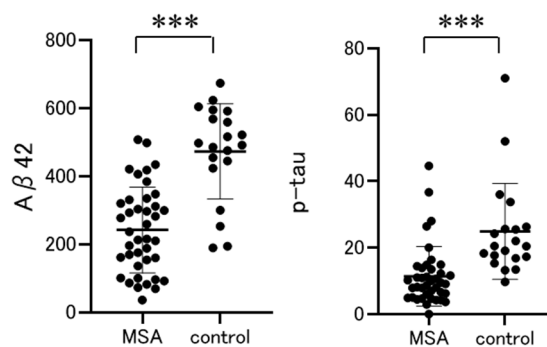
(2) 多系統萎縮症患者の脳脊髄液オリゴデンドログリア前駆細胞マーカー NG2 の定量

多系統萎縮症患者・脳脊髄液 NG2 を ELISA 法で定量を行った。正常コントロールと比較して、多系統萎縮症患者で有意に高値を示した。しかし、正常コントロールとの overlap も大きく、NG2 単独では、診断に寄与するほどのはっきりとした差を示すことはできなかった。レビー小体型認知症では、NG2 が低値を示したとの報告もあることから、疾患群との比較でより大きな差が出る可能性もあり、今後さらに検討していく。



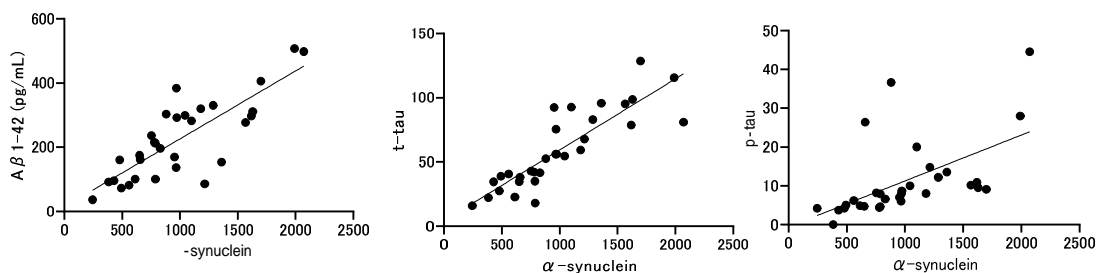
(3) 多系統萎縮症患者における認知症に関連するバイオマーカー (A_β 42, 総タウ, リン酸化タウ) の定量

多系統萎縮症患者において、既存の認知症に関連した脳脊髄液バイオマーカー (A_β 42, 総タウ, リン酸化タウ) の定量を行った。総タウは正常コントロールと比較して有意な差を認めなかった。一方で、A_β 42, リン酸化タウは正常コントロールと比較して多系統萎縮症患者において有意な低下を認めた。多系統萎縮症患者において少数例ではあるが、脳脊髄液中 A_β 40 の測定も行ったところ、A_β 40 も低下していた。アルツハイマー病でも A_β 42 の低下がみられるが、A_β 40 は低下しないとされており、アルツハイマー病とは違う機序で A_β 42 が低下する可能性が示唆された。A_β 42, リン酸化タウの測定も診断に寄与する可能性が考えられた。



(3) -シヌクレインとそのほかの脳脊髄液バイオマーカーの相関の解析

多系統萎縮症患者脳脊髄液において正常コントロールと比較して、-シヌクレイン, A_β 42, リン酸化タウが低値を示し、NG2 は高値を示した。総タウは正常コントロールと比較して有意な差を認めなかった。-シヌクレインと今回測定したそのほかのバイオマーカーの相関について検討した。NG2 とは相関を示さなかったが、A_β 42, 総タウ, リン酸化タウと有意な相関を示した。特に総タウとの相関が強く認められた。パーキンソン病においても総タウなどとの相関は報告されており、病態と関連している可能性も考えられた。



(5) 脳脊髄液バイオマーカーを用いた臨床評価項目との相関解析

多系統萎縮症患者において、今回測定した脳脊髄液バイオマーカー (-シヌクレイン, NG2, A_β 42, 総タウ, リン酸化タウ) と年齢, 発症年齢, 経過年数, 運動症状 (UMSARS), 認知機能 (MMSE, FAB) などとの関連について検討した。今回検討したバイオマーカーで経過年数, 年齢などと相関するものはなかった。運動症状と相関するバイオマーカーも認めなかったが、MMSE (認知機能) の値と A_β 42 が正の相関を示した。多系統萎縮症における認知機能低下の病態機序に関連している可能性も示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takayoshi Tokutake, Kensaku Kasuga, Tamao Tsukie, Yo Higuchi, Takayoshi Shimohata, Osamu Onodera, Takeshi Ikeuchi
2. 発表標題 Analysis of CSF alpha-synuclein, amyloid-beta and tau in multiple system atrophy
3. 学会等名 7th International Congress of Multiple System Atrophy (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 徳武孝允、春日健作、月江珠緒、樋口陽、下畑享良、小野寺理、池内健
2. 発表標題 多系統萎縮症における脳脊髄液中NG2と α -シヌクレインの検討
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 徳武孝允、春日健作、月江珠緒、樋口陽、下畑享良、小野寺理、池内健
2. 発表標題 多系統萎縮症における脳脊髄液中NG2と認知機能の検討
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 徳武孝允
2. 発表標題 多系統萎縮症における脳脊髄液バイオマーカーの検討
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 徳武孝允
2. 発表標題 多系統萎縮症における脳脊髄液バイオマーカーと認知機能の検討
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 徳武孝允
2. 発表標題 多系統萎縮症における認知症関連・脳脊髄液バイオマーカーの検討
3. 学会等名 第37回認知症学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関