

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：32620
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2020～2022
課題番号：20K12670
研究課題名（和文）ALSに関連する脳内ネットワークの同定と診断・モニタリング支援システムの構築

研究課題名（英文）Identification of ALS-related brain networks and development of a diagnostic/monitoring system

研究代表者
佐光 亘（Sako, Wataru）
順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：60581155
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：筋萎縮性側索硬化症（ALS）における客観的な診断・モニタリングは臨床試験にとって重要である。我々は、脳内ネットワークとそれに関連するMR spectroscopy・MRI・血液バイオマーカーが新たな診断・モニタリング支援システム構築の基盤になりうるという仮説を持っている。補足運動野のグルタミン酸濃度の増加とN-アセチルアスパラギン酸濃度の減少を報告し、血清神経フィラメント軽鎖濃度は病初期でもALS診断に優れることを明らかにした。診断基準を満たさない場合でも一次運動野容量の低下を検出でき、これらはALS診断の補助として期待される。上記萎縮が感覚運動ネットワークの過活動と関連することも見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

筋萎縮性側索硬化症（ALS）における補足運動野のグルタミン酸/N-アセチルアスパラギン酸（NAA）比の上昇は、ALSの神経興奮毒性仮説に矛盾しないグルタミン酸の上昇、神経細胞減少と関連するNAA減少を統合したバイオマーカーとなりうる可能性がある。進行期だけではなく、早期のALSでも血清神経フィラメント軽鎖濃度減少が診断に有用なことも証明でき、早期診断のバイオマーカーとしてのエビデンス構築にも寄与できた。一次運動野容量の減少、全灰白質容量の経時的減少も報告でき、上記報告と併せALS診断・モニタリングシステム構築へ近づくことができた。

研究成果の概要（英文）：The objective diagnosis and monitoring system is important to perform clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We hypothesized that brain networks-related alterations in MRI, MR spectroscopy, and protein biomarkers could contribute to building a new diagnostic and monitoring system. Increased glutamate and decreased N-acetyl aspartate concentrations were reported in the supplementary motor cortex, and serum neurofilament light chain concentrations were found to be excellent for ALS diagnosis even in the early stages. MRI can detect reduced volume of the primary motor cortex in cases that do not meet diagnostic criteria of ALS but actually have ALS, and is expected to help the diagnosis. We also found that atrophy of the primary motor cortex was associated with hyperactivity of the sensory-motor network.

研究分野：医用システム関連

キーワード：筋萎縮性側索硬化症 バイオマーカー MRI fMRI MRS 一次運動野 補足運動野 感覚運動ネットワーク

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症 (ALS)は、全身の筋力低下を臨床的特徴とする難治性神経疾患である。発症から 2~5 年で最終的に呼吸筋麻痺を来し死に至るが、有効な治療法は未だに開発されていない。新規治療法のエビデンス確立のための臨床試験で重要な早期かつ正確な ALS 診断は未だに困難である。ALS の臨床診断として、revised El Escorial 診断基準、あるいは updated Awaji 診断基準が国際的に用いられてきた。これらの診断基準は脳神経内科医の診察により、上位・下位運動ニューロン徴候両方を認めることを必要としているが、ALS の経過中に上位運動ニューロン徴候が顕在化しないことがある。すなわち、上位運動ニューロン徴候を経過中に認めなかったとしても、ALS である症例が少なからず存在し、このような症例は臨床試験にリクルートできない。また、ALS の重症度、治験薬による改善の効果判定は、脳神経内科医による ALS functional rating scale-revised (ALSFRS-R)という重症度評価によりなされ、評価者による個人差が入り込む余地がある。これらの問題を克服するために客観的なバイオマーカーによる診断・モニタリング支援システムの構築が必要とされている。

近年 magnetic resonance imaging (MRI)の発展は著しく、脳内ネットワークを評価できる functional MRI、各脳部位容量を測定できる structural MRI、さらに、脳内の標的物質の濃度を測定できる MR spectroscopy (MRS)などがあり、本研究代表者は、パーキンソン病・ジストニアなど多くの神経疾患に対し、MRI と MRS を用いた病態機序解明・バイオマーカー開発を行ってきた。

2. 研究の目的

脳内での異常を客観的な方法で検出できれば、それが ALS 診断基準の上位運動ニューロン徴候の代替となる可能性がある。そのバイオマーカー候補として、MRI、MRS を想定している。MRI、MRS であれば脳内の機能・構造異常、種々の物質の濃度の変化を検出でき、精度の高い上位運動ニューロン徴候の代替のみならず、疾患の進行を評価する指標にもなりうることが期待される。特に、structural MRI は上位運動ニューロン徴候の責任部位である一次運動野の容量測定を可能とする。functional MRI は ALS に関連する脳内ネットワークを同定することができ、それらネットワークと各種バイオマーカーとの関連を明らかにし、機能・構造画像を統合した ALS 診断・モニタリング支援システムの構築を目指し、本研究を行った。

3. 研究の方法

revised El Escorial 診断基準、あるいは updated Awaji 診断基準に従い ALS と診断された症例を対象とし、ALS と類似した他疾患、あるいは正常健常者と比較した。疾患重症度の評価は ALSFRS-R により行った。年齢、性、罹患期間を解析項目とした。MRI、MRS の撮影は 3 テスラのスキャナーにより行った。structural MRI で得られた画像は FreeSurfer を用いて一次運動野と楔前部の容量を測定し、一次運動野/楔前部比をとることで個人差を除いた一次運動野容量とした。functional MRI に関しては、独立主成分分析により脳内ネットワークを抽出した。補足運動野の MRS データから LCMoDel により水を reference としたグルタミン酸・N-アセチルアスパラギン酸 (NAA)・ γ -アミノ酪酸 (GABA)濃度を測定した。血清神経フィラメント軽鎖 (NFL)・chitinase 3-like 1(CHI3L1)濃度は electrochemiluminescence を用いて測定した。

4 . 研究成果

ALSの補足運動野におけるグルタミン酸濃度の増加とNAA濃度の減少を見出した (Sako et al., *Neurol Sci* 2021)。前者は神経興奮毒性の存在、後者は神経細胞の減少をそれぞれ示唆している。グルタミン酸/NAA比とグルタミン酸/GABA比は receiver operating characteristic curves の area under curve (AUC)でともに 0.7 を超え、中等度の診断能力を有すると考えられる。NAA濃度は年齢と負の相関を認めた。また、補足運動野は左右が正中で隣接し、左右を同時に一度の撮影で測定することができ、他の大脳皮質で必要な左右別の測定の必要がないという利点もある。血清 NfL 濃度は、発症初期の ALS においても AUC は 0.9 と高い値であり、早期診断能力も優れていることが明らかになった (Haji, Sako et al., *J Neural Transm* 2022)。一方で CHI3L1 の AUC は 0.55 程度であり、発症早期の ALS の鑑別には適していないと考えられた。血清 NfL 濃度は中枢神経障害を反映することが知られているが、ALS の特定の脳部位障害との関連は明らかになっておらず、部位別の機能・構造的 MRI との相関解析で上記が明らかになれば、簡易な採血検査で中枢神経のいずれの部位が障害されているかが推測可能となるかもしれない。FreeSurfer という大脳皮質の部位別容量測定を可能とするツールと MRI を用いて ALS の一次運動野容量を測定し、その脳容量の個人差を楔前部容量で補正した値である、一次運動野/楔前部容量比は probable あるいは definite ALS において健常者に比べ有意に小さく、cutoff 1.00 で感度 0.42、特異度 0.9 であった (Sako et al., *J Neurol Sci* 2023)。病理学的には ALS であることが多い上位運動ニューロン徴候のない進行性筋萎縮症でも 8 例中 2 例で上記比の低下を認め、ALS 診断の補助として期待される。安静時機能的 MRI から独立主成分分析で抽出された感覚運動ネットワーク (SMN)内の補足運動野で上記比と機能的活動性の負の相関を認め、SMN の過活動が ALS の一次運動野萎縮に関連することも明らかとなった。さらに 7 例のみではあるが、同一症例で経時的に MRI 撮影をされた症例の解析も行った。少数かつ平均 0.7 年ほどの短い間隔での反復撮影であったため、一次運動野萎縮の進行を捉えることはできなかったが、全灰白質容量は経時的に有意に低下していた。以上より、補足運動野のグルタミン酸/NAA比とグルタミン酸/GABA比、血清 NfL 濃度、一次運動野/楔前部容量比が ALS 診断、全灰白質容量は ALS モニタリングシステムの構成要素となりうることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Wataru Sako, Shotaro Haji, Takashi Abe, Yusuke Osaki, Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Yuishin Izumi	4. 巻 445
2. 論文標題 M1/precuneus ratio as a surrogate marker of upper motor neuron sign in ALS	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 120548
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jns.2023.120548	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shotaro Haji, Wataru Sako, Nagahisa Murakami, Yusuke Osaki, Yuishin Izumi	4. 巻 129
2. 論文標題 Serum NfL and CHI3L1 for ALS and parkinsonian disorders in the process of diagnosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neural Transmission	6. 最初と最後の頁 301-309
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00702-022-02470-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Wataru Sako, Takashi Abe, Yuki Matsumoto, Kazumi Nakamura, Shotaro Haji, Yusuke Osaki, Masafumi Harada, Yuishin Izumi	4. 巻 11
2. 論文標題 The cerebellum is a common key for visuospatial execution and attention in Parkinson's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 1042
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics11061042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shotaro Haji, Wataru Sako, Nagahisa Murakami, Yusuke Osaki, Takahiro Furukawa, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji	4. 巻 203
2. 論文標題 The value of serum uric acid as a potential biomarker in amyotrophic lateral sclerosis: Evidence from a meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neurology and Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 106566
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clineuro.2021.106566	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yusuke Osaki, Wataru Sako, Masafumi Harada, Yuishin Izumi	4. 巻 11
2. 論文標題 MR tractography exhibiting retrograde degeneration of the corticospinal tract in a patient with a unilateral spinal cord tumor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e02020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ryota Bando, Hideki Otsuka, Tamaki Otani, Noritake Matsuda, Shota Azane, Yamato Kunikane, Yoichi Otomi, Wataru Sako, Yuishin Izumi, Masafumi Harada	4. 巻 35
2. 論文標題 A new quantitative index in the diagnosis of Parkinson syndrome by dopamine transporter single photon emission computed tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 504-513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01592-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wataru Sako, Yuishin Izumi, Takashi Abe, Shotaro Haji, Nagahisa Murakami, Yusuke Osaki, Yuki Matsumoto, Masafumi Harada, Ryuji Kaji	4. 巻 42
2. 論文標題 MR spectroscopy and imaging-derived measurements in the supplementary motor area for biomarkers of amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 4257-4263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10072-021-05107-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagahisa Murakami, Wataru Sako, Shotaro Haji, Takahiro Furukawa, Yoichi Otomi, Hideki Otsuka, Yuishin Izumi, Masafumi Harada, Ryuji Kaji	4. 巻 409
2. 論文標題 Differences in cerebellar perfusion between Parkinson's disease and multiple system atrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116627	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐光 亘, 土師正太郎, 阿部考志, 大崎裕亮, 松本友暉, 原田雅史, 和泉唯信
2. 発表標題 運動ニューロン疾患の一次運動野の容積と感覚運動ネットワークの活動性との関連
3. 学会等名 第52回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐光 亘, 向後由貴, 古戎道典, 山陰 一, 石田貴之, 服部信孝
2. 発表標題 ネットワークメタ解析による進行期パーキンソン病治療薬の有効性および安全性の比較
3. 学会等名 第40回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Kogo, Wataru Sako, Michinori Koebis, Hajime Yamakage, Takayuki Ishida, Nobutaka Hattori
2. 発表標題 Comparison of efficacy and safety of adjunct treatments to levodopa in patients with Parkinson's disease and wearing-off: A network meta-analysis of randomized, double-blind trials
3. 学会等名 The Movement Disorder Society 25th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐光 亘, 向後由貴, 古戎道典, 山陰 一, 石田貴之, 服部信孝
2. 発表標題 進行期パーキンソン病患者に対するレボドパ補助薬の有効性と安全性に関するネットワークメタ解析
3. 学会等名 第16回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐光 亘, 服部信孝
2. 発表標題 レビー小体型認知症の診断を考える~脳神経内科医の立場から~
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐光 亘, 谷口大祐, 須田晃充, 進藤淳彦, 小川崇, 王子悠, 波田野琢, 鎌形康司, 青木茂樹, 服部信孝
2. 発表標題 MRI上の中脳・橋サイズ測定が病理診断確定PSP・MSAを鑑別しうるか
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐光 亘, 服部信孝
2. 発表標題 パーキンソン病鑑別診断に役立つMRI -測定のスズメ-
3. 学会等名 第15回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐光 亘, 原田雅史, 松元友暉, 土師正太郎, 大崎裕亮, 和泉唯信, 服部信孝
2. 発表標題 MRIの構造画像を用いた多系統萎縮症に関連する脳容量変化パターンの同定と検証
3. 学会等名 第15回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐光 亘, 服部信孝
2. 発表標題 レビー小体型認知症とパーキンソン病のパーキンソニズム
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐光 亘
2. 発表標題 役に立つ脳画像
3. 学会等名 第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐光 亘
2. 発表標題 進化するパーキンソン病の構造・機能画像バイオマーカー
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐光 亘
2. 発表標題 Tractographyの可能性
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐光 亘
2. 発表標題 PSP/CBS: 診断における脳画像の役割
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020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
---------	---------