

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07455

研究課題名(和文) 多系統萎縮症の3つの病態を反映し、早期診断を可能とするバイオマーカーの検討と確立

研究課題名(英文) Biomarkers for early diagnosis of multiple system atrophy

研究代表者

徳武 孝允 (TOKUTAKE, Takayoshi)

新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員

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ある。MSAは臨床像が様々なため、早期での診断が難しいことも多い。そのため診断に役立つバイオマーカーが必要とされている。本研究では、MSAの診断において、脳脊髄液バイオマーカーが診断に有用か検討した。さらに、これらの脳脊髄液バイオマーカーとMSAの臨床症状および進行との相関についても解析した。MSA患者では対照群に比較して、脳脊髄液  $\alpha$ -syn、A<sub>42</sub>、p-tauが有意に低く、NfLが高値であった。さらに脳脊髄液NfLはMSAの進行速度を予測するバイオマーカーとなりえることも示した。これらの結果は、MSAの診断および予後予測に役立つ可能性がある。

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。疾患修飾薬の導入には、神経細胞の脱落が進んだ進行期では、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きた。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 disease. The clinical diagnosis of MSA is challenging, particularly in the early stage, because of the phenotypic heterogeneity and overlapping clinical presentations. Thus, there is a need for biomarkers that can be used as a diagnostic tool for MSA. This study clarified CSF biomarker's diagnostic performance, including  $\alpha$ -syn, A<sub>42</sub>, t-tau, p-tau181, NfL and NG2 in diagnosing MSA. Furthermore, we also investigated the correlations between these CSF biomarkers and clinical parameters and progression in MSA. We found that CSF  $\alpha$ -syn, A<sub>42</sub>, and p-tau were significantly lower, and NfL was higher in patients with MSA than in controls. Moreover, the levels of NfL can be a biomarker for predicting the progression rate of MSA. These results may have diagnostic and prognostic implications in the management of MSA.

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

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

多系統萎縮症は小脳性運動失調、パーキンソン症状、自律神経障害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  $\alpha$ -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としては、 $\alpha$ -シヌクレインの沈着に加え、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、 $\alpha$ -シヌクレインに対する免疫療法など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。神経細胞に  $\alpha$ -シヌクレインが蓄積するレビー小体型認知症においても、脳脊髄液中の  $\alpha$ -シヌクレインが低下することを申請者は報告しており、 $\alpha$ -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、 $\alpha$ -シヌクレインに加え、多系統萎縮症の病態に特徴的なオリゴデンドログリア障害や神経変性に関連する複数のバイオマーカーを開発する必要がある。本研究では、多系統萎縮症で生じる3つの病態(1.  $\alpha$ -シヌクレイン沈着, 2. オリゴデンドログリア障害, 3. 神経変性)にそって、脳脊髄液中の  $\alpha$ -シヌクレイン・ $\alpha$ -シヌクレインオリゴマー、オリゴデンドログリア前駆細胞特異的蛋白として neuron-glia antigen 2 (NG2)、神経変性マーカー(NfL)に着目し、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、 $\alpha$ -シヌクレインに加え、多系統萎縮症の病態に特徴的なオリゴデンドログリア障害や神経変性に関連する複数のバイオマーカーを測定することで、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し、簡便に採取可能な血液でのバイオマーカーについても探索を行った。

### 3. 研究の方法

$\alpha$ -シヌクレイン、オリゴデンドログリア前駆細胞の成熟障害、神経変性マーカーに着目して、多系統萎縮症の脳脊髄液・血液バイオマーカーの確立・臨床応用を目指した。

#### ・1 $\alpha$ -シヌクレインに着目したバイオマーカーの解析

脳脊髄液中  $\alpha$ -シヌクレインを ELISA 法を用いて定量を行うとともに、多系統萎縮症患者・脳脊髄液中  $\alpha$ -シヌクレインの生化学的な特徴を検証した。また  $\alpha$ -シヌクレインオリゴマーの検出系の確立を目指した。

#### ・2 オリゴデンドログリア前駆細胞特異蛋白 (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)と NG2 陽性細胞が産生する成長因子 (Hepatocyte growth factor: HGF) の測定を行い、 $\alpha$ -シヌクレインとの相関や臨床症状の進行との関連について検証した。

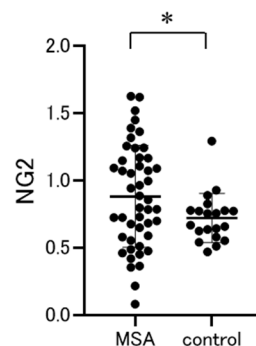
#### ・3 多系統萎縮症における神経変性マーカー (Neurofilament Light Chain: NfL) の解析

多系統萎縮症患者において神経変性マーカーである脳脊髄液中 NfL についても検討し、 $\alpha$ -シヌクレインとの相関、臨床・画像所見の進行との関連を検証した。血液中での NfL の高感度測定系を導入し、測定を開始した。

### 4. 研究成果

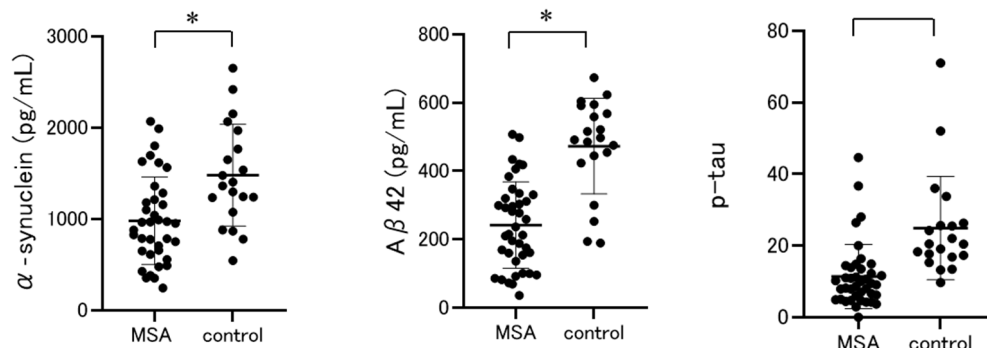
#### (1) 多系統萎縮症患者の脳脊髄液オリゴデンドログリア前駆細胞マーカー NG2 の定量

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ため、複数のバイオマーカーを組み合わせることが望ましいと考えられた。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、今後さらに検討する。



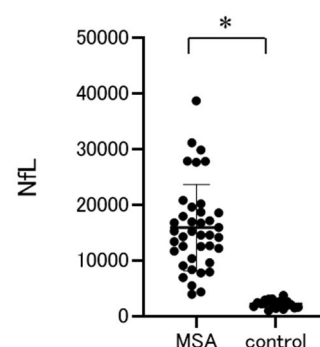
(2) 多系統萎縮症患者・脳脊髄液 -シヌクレイン, A 42, 総タウ, リン酸化タウの定量

多系統萎縮症患者・脳脊髄液 -シヌクレイン, A 42, 総タウ, リン酸化タウを 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 -シヌクレイン, A 42, リン酸化タウは有意に低値を示した



(3) 多系統萎縮症患者・脳脊髄液, 血液 NfL の定量

多系統萎縮症患者で, 神経変性マーカーである NfL の解析を行った。正常対照群と比較して多系統萎縮症患者脳脊髄液で有意に NfL が高値であることが示された。血液 NfL の測定も開始しており, 今後更に検討する予定である。

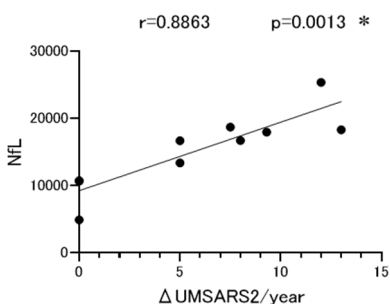


(4) 脳脊髄液バイオマーカーと症状, 進行速度の相関

多系統萎縮症患者において, 脳脊髄液バイオマーカー ( -シヌクレイン, NG2, A 42, 総タウ, リン酸化タウ, NfL) 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。MMSE (認知機能) の値と A 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。

脳脊髄液 NfL と運動症状の重症度は相関が得られなかったが, 運動症状の進行速度と脳脊髄液 NfL が有意な相関を示した。脳脊髄液 NfL は, 診断に有用だけではなく, 症状進行を予測するマーカーになりうると思われた。

また多系統萎縮症患者において脳脊髄液バイオマーカーの経時変化を検討したところ, -シヌクレインが低下することが示された。



	Baseline	Follow-up	Longitudinal change	P value
α-synuclein (pg/mL)	1,033 ± 338.7	887.7 ± 263.8	-145.4 ± 92.2	0.031*
Aβ42 (pg/mL)	257.2 ± 103.8	227.6 ± 102.8	-29.66 ± 63.0	0.25
t-tau (pg/mL)	63.4 ± 20.9	59.2 ± 22.3	-4.2 ± 13.0	0.38
p-tau (pg/mL)	9.8 ± 3.2	9.2 ± 2.7	-0.6 ± 1.5	0.52
NfL (pg/mL)	14,991 ± 6,481	13,058 ± 5,985	-1,933 ± 2844	0.16
NG2 (ng/mL)	0.87 ± 0.32	1.17 ± 0.20	0.29 ± 0.49	0.22

上記の研究成果を Tokutake T, et al. Clinical correlations of cerebrospinal fluid biomarkers including neuron-glia 2 and neurofilament light chain in patients with multiple system atrophy. Parkinsonism Relat Disord. 102:30-35, 2022 としてとして論文発表を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takayoshi Tokutake, Kensaku Kasuga, Tamao Tsukie, Takanobu Ishiguro, Takayoshi Shimohata, Osamu Onodera, Takeshi Ikeuchi	4. 巻 102
2. 論文標題 Clinical correlations of cerebrospinal fluid biomarkers including neuron-glia 2 and neurofilament light chain in patients with multiple system atrophy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 30-35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.parkreldis.2022.07.007.	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 徳武孝允
2. 発表標題 多系統萎縮症での脳脊髄液バイオマーカーと臨床症状との関連
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年～2023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神経変性マーカーと認知機能の検討
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2022年～2023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中NG2と臨床症状の検討
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術集会
4. 発表年 2021年～2022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機能障害と脳脊髄液バイオマーカーの検討
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年～2022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
研究分担者	池内 健  (IKEUCHI Takeshi)  (20372469)	新潟大学・脳研究所・教授    (13101)	

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
---------	---------