

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15705

研究課題名（和文）進行性核上性麻痺における疾患修飾薬開発に資するモニタリング評価基盤の確立

研究課題名（英文）Establishment of a Monitoring and Evaluation Platform for the Development of Disease-Modifying Drugs in Progressive Supranuclear Palsy

研究代表者

遠藤 浩信（Hironobu, Endo）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 脳機能イメージング研究部・主任研究員

研究者番号：10894397

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：進行性核上性麻痺（PSP）は、脳内異常タウたんぱく（タウ病変）が蓄積する不治の神経難病であり、根本治療薬の開発は喫緊の課題である。申請者が所属する量研機構では、PSPのタウ病変を生体内で可視化するタウPETリガンド[18F]PM-PBB3を開発した。この技術を用いたPSP鑑別診断法は確立されつつあるが、縦断的な症状進行評価や予後予測に対する指標は確立されていない。本研究ではPSPにおけるタウたんぱく病変の客観的な評価指標を作成し、縦断的な変化と臨床症状と関連を検討した。本指標は治療法開発の基盤となるモニタリング評価基盤となり、今後治療法開発が一層促進されることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PSPにおけるタウ病変は、生前PSPにおいてどのように変化し、脳萎縮や神経症状へ影響しているのかが不明である。本研究では、PSPのタウ病変を客観的な指標化し、経時的変化を評価することで、臨床症状との関連を明らかにした。また治療法開発の基盤となるモニタリング評価基盤の確立のため、画像解析のプラットフォームを整備した。本研究によりイメージングによるPSP縦断評価基盤が作成され、タウ病変を標的とした治療法開発が今後一層促進されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Progressive supranuclear palsy (PSP) is an incurable neurological disease caused by the accumulation of abnormal tau protein (tau lesions) in the brain, and the development of a fundamental therapeutic agent is an urgent issue. The National Institutes for Quantum Science and Technology, to which the applicant belongs, has developed the tau PET ligand [18F]PM-PBB3 to visualize tau lesions in PSP in vivo. Although differential diagnostic methods for PSP using this technology are being established, indices for longitudinal evaluation of symptom progression and prognosis prediction have not been established. In this study, we developed an objective measure of tau protein lesions in PSP and examined the association between longitudinal changes and clinical symptoms. This index will serve as a monitoring and evaluation basis for the development of treatment methods, and is expected to further promote the development of treatment methods in the future.

研究分野：神経画像研究

キーワード：進行性核上性麻痺 タウPET タウオパチー バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患では、さまざまな異常たんぱくの脳内蓄積に端を発する脳内環境変化が神経障害を引き起こすことが病理学的研究で示唆され、進行性核上性麻痺 (PSP) では異常タウたんぱくの凝集・蓄積 (タウ病変) が病態に関連する可能性が生体内で示されてきた。このような背景から、PSP の脳内のタウ病変は、診断ならびに治療上の重要な標的と考えられている。

PSP は近年まで剖検例でしか異常タウ病変を観察することができなかったが、我々がタウ PET リガンド PBB3 を開発したことで、生体内での可視化が可能となった。さらに 2020 年に申請者の所属部では PBB3 より高コントラストにタウ蓄積を検出し得る次世代タウ PET リガンド PM-PBB3 (florzolotau) の開発にも成功した。これまで PSP 患者の 4 リピート (4R) タウ病変を個人のレベルで生前に同定・評価し得る技術は存在しなかったが、この次世代タウ PET トレーサーを用いることで、視覚的にも一例診断が可能となる明瞭な PET 画像が得られるようになった。

PSP についての診断バイオマーカーは既述のとおり確立されてきたものの、病状進行のモニタリングするための画像バイオマーカーはまだない。今回開発した次世代タウ PET 技術を応用することで、PSP の疾患修飾薬開発の治験を進めるためのバイオマーカーの基盤的評価技術を確立する準備が整った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、以下の 2 点である。

- (1) PSP の病態進行をとらえるモニタリング評価系の確立
- (2) タウ PET のサロゲートマーカーとなり得るモニタリング・予後マーカーの探索

3. 研究の方法

被検者:

健常対照 12 例、臨床診断基準 (Höglinger および Kanazawa ら) を満たし、PET 検査で検証できた PSP 患者 18 例、疾患対照としてパーキンソン病 (PD) 患者 6 例、アルツハイマー型認知症 (AD) 患者 17 例を対象にベースライン、約一年後にフォローアップの MRI、タウ PET、神経学的診察、神経心理検査を評価した。

MRI 検査: 3 テスラ T1 強調画像 (構造 MRI) および DTI (拡散テンソル画像) を撮影し、マルチアトラス法のプラットフォームを搭載したコンピュータである AWtools (M-Vision brain) により自動解析し、最大 283 領域の左右脳実質や脳室などに構造化した。DTI も同様に AWtools により自動で解析し、最大 168 領域の脳構造を同定した。

PET 検査: ベースライン時のみ ^{11}C PiB-PET により A の蓄積有無を視覚的に判定した。 ^{18}F PM-PBB3-PET は参照領域の最適化を検討して解析した。

4. 研究成果

(1) モニタリング評価系の確立に関する研究

a) 参照領域設定法の最適化に関する研究

PSP では小脳にもタウ病変が出現することが、これまでの病理学的研究から指摘されている。従来、AD では小脳皮質を参照領域として各被検者間のトレーサー集積量を比較してきたが、PSP では脳内タウ病変を過小評価する可能性がある。我々は PM-PBB3 PET における適切な参照領域を、数学的にヒストグラムを用いて同定する方法を開発した (図 1)。本手法により PSP の客観的な評価方法を確立した。一方で PSP は進行とともに脳萎縮が進行しやすく、同手法では、脳萎縮やタウ病変の進行が参照領域のばらつきに寄与し、縦断的な定量評価に影響を与える可能性が示唆されたため、さらなる改良が続いている。

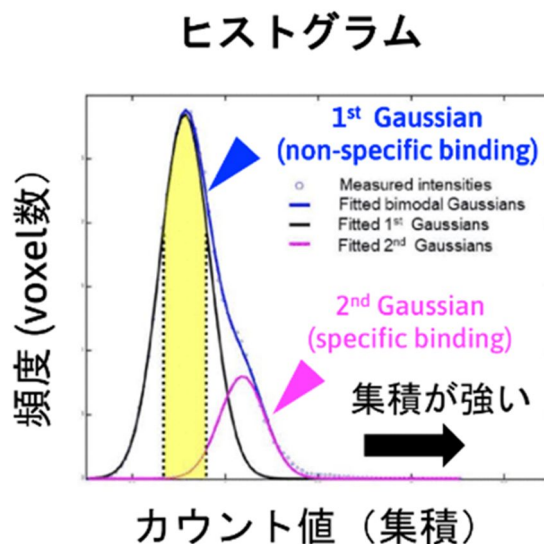


図 1 ヒストグラムを用いた参照領域最適化
タウ病変を含む可能性が低い参照ボクセルを、ボクセル単位でのトレーサー集積のヒストグラムに対する二峰性フィッティングによって同定。

b)客観的な脳内タウ病変評価指標の確立に関する研究
 これまでの病理学的研究から PSP におけるタウ病変の分布は示されているが、縦断評価で経時的にそれぞれの脳領域でどのように変化するかはまだわかっていない。すべての領域を評価することは、多重比較によるエラーを招くため、我々は被検者個人ごとの PSP らしさを示すタウ病変指標を機械学習によって確立した(図2)。さらにこの指標は疾患の重症度とも関連することが示されたことから、縦断評価にも利用できる考えた。

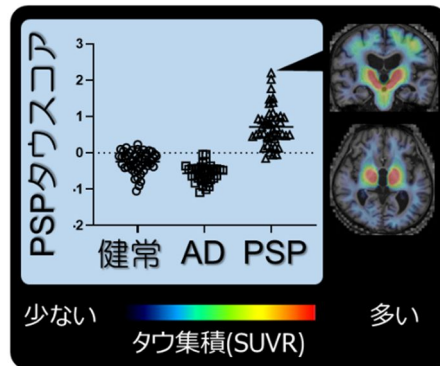


図2 機械学習を用いた PSP らしさを示す客観指標
 健常と AD に比較して PSP では疾患らしさを示す PSP タウスコアが高いことを示しており、最もタウスコアが高値であった一例の PET 画像を右に示す。

縦断評価への応用では、PSP タウスコアは縦断評価に有用である可能性が示され(図3)、PSP タウスコアの上昇値と疾患重症度の上昇値は相関していた。

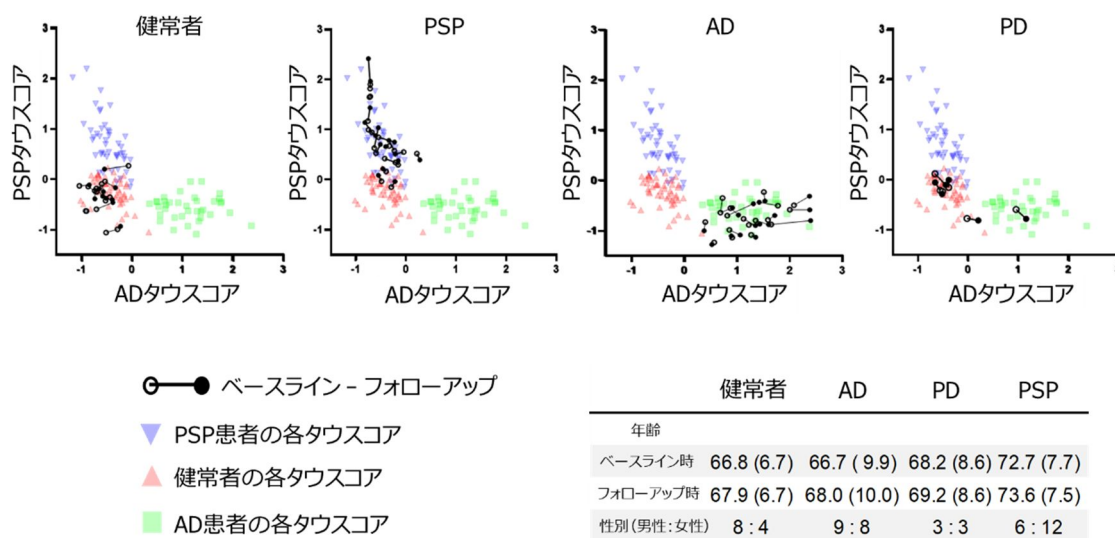


図3 各タウスコアの縦断評価
 健常者と PD 群ではほとんど PSP タウスコア、AD タウスコアはほぼ変わらず、PSP 群は PSP タウスコアが、AD 群は AD タウスコアがベースラインからフォローアップで上昇している。

c)タウ蓄積と DTI、萎縮の関連に関する研究

PSP 患者において、上小脳脚、脳梁、上縦束 (SLF) で拡散異常が報告されていることから、既存の横断データにおいてこれらの線維路の組織結合性と PSP タウスコアや構造体積との相関を検討した。PSP の左 SLF の平均拡散能 (MD) は、健常群に比べ有意に悪化し、PSP タウスコアおよび左の中脳、視床、中心前回におけるタウ蓄積と正相関、左角回構造体積と負の相関を認めた。以上より PSP におけるタウ病変と組織結合性評価によるミクロ構造および構造体積評価によるマクロ構造を統合し、解剖学的なつながりを考慮することで、左中心前回のタウ蓄積が SLF の障害を通じて、角回の神経変性を引き起こしている可能性が示唆された。今後当該領域について参照領域最適化が完了した後に縦断データの評価を行う予定である。

(2) タウ PET のサロゲートマーカーとなり得るモニタリング・予後マーカーの探索

本項目は縦断評価における参照領域最適化が完了した後可能となる。今後、PSP のタウ病態に関連して萎縮や微細白質構造変化が起こる脳構造の同定や症状進行との関連(1)-c) 既に保存してある血液サンプル中のタウと神経フィラメント軽鎖(NLF)の比や細胞骨格関連たんぱくなど、新たな候補分子を測定し、それぞれのバイオマーカーとの関連性を探索する。

一連の研究成果から(1) PSP の病態進行をとらえるモニタリング評価系は確立し、本研究における主要なマイルストーンは概ね達成した。一方で、参照領域最適化についてはさらなる改良が必要であることも明らかとなり、最適化検証後に PSP のタウ PET のサロゲートマーカーとなり得るモニタリング・予後予測マーカーを探索する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hironobu Endo, Kenji Tagai, Maiko Ono, et al.	4. 巻 37
2. 論文標題 A Machine Learning-Based Approach to Discrimination of Tauopathies Using [18F]PM-PBB3 PET Images	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 2236-2246
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mds.29173	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 該当する

1. 著者名 Tagai Kenji, Ikoma Yoko, Endo Hironobu, et al.	4. 巻 264
2. 論文標題 An optimized reference tissue method for quantification of tau protein depositions in diverse neurodegenerative disorders by PET with 18F-PM-PBB3 (18F-APN-1607)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 119763 ~ 119763
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroimage.2022.119763	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hironobu Endo, Yuhei Takado, Kenji Tagai, et al.
2. 発表標題 Longitudinal PET assessments of tau pathologies in progressive supranuclear palsy with 18F-florzolotau (PM-PBB3/APN-1607)
3. 学会等名 Human Amyloid Imaging Conference 2023（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 遠藤 浩信
2. 発表標題 Establishment of diagnostic system for progressive supranuclear palsy using in vivo tau imaging
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 遠藤 浩信
2. 発表標題 タウPETを用いた機械学習に基づく非アルツハイマー型認知症の自動診断法開発
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

〔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
---------	---------