

ALS に特有なタンパク質の高精度な定量法の開発、将来の革新的な ALS 診断へ

京都府立医科大学分子脳病態解析学の徳田隆彦教授、京都府立医科大学神経内科学の笠井高士講師らは、筋萎縮性側索硬化症（ALS, ルー・ゲーリック病）患者の脳・脊髄で異常に凝集した分子となり蓄積する TDP-43 を、ヒトの脳脊髄液中および血液中で超高感度に定量できる測定システムを開発しました。

この TDP-43 測定システムと、神経細胞間の情報伝達に重要な神経軸索突起の障害を反映するニューロフィラメント軽鎖（NfL）を定量できる測定システムとを組み合わせ、ALS 患者群と対照患者群との比較を行いました。その結果、ALS 患者群では脳脊髄液中および血液中で TDP43 と NfL がともに有意に高値であり、脳脊髄液中の TDP と NfL の定量とを組み合わせることによって、これまでは不可能であった ALS の生化学的な診断が高精度で可能になることを、本年 5 月の日本神経学会総会において世界で初めて報告しました。

さらに、血液中・脳脊髄液中の NfL が ALS 患者の生命予後と最も相関することも明らかにしました。今回の発表はこれらの報告を論文化したものであり、これまでは臨床症状からでしか診断ができなかった ALS の診断および予後の判定を、生化学的なバイオマーカーを用いて、正確かつ迅速に診断できることを示した画期的な研究成果です。

本研究成果は、オンラインジャーナルである「Annals of Clinical and Translational Neurology」誌に、2019 年 11 月 11 日に公開された。

ALS 患者と対照患者間の比較

研究チームは、これらのバイオマーカーを ALS 患者群と対照患者群（探索コホートでは神経変性疾患を有さない髄液検査施行患者、検証コホートでは ALS に類似した運動障害を呈する神経筋疾患患者）において比較検討しました。正確を期すために検討は二つの集団（探索コホートと検証コホート）に分けて行い、両方の集団において再現性が得られた結果は、①髄液中の TDP-43 が ALS 患者において有意に上昇していること（図 1A、1B）、②髄液中の NfL が ALS 患者において有意に上昇していること（図 1C、1D）、③血液中の NfL が ALS 患者において有意に上昇していること（図 1E、1F）の 3 点でした。

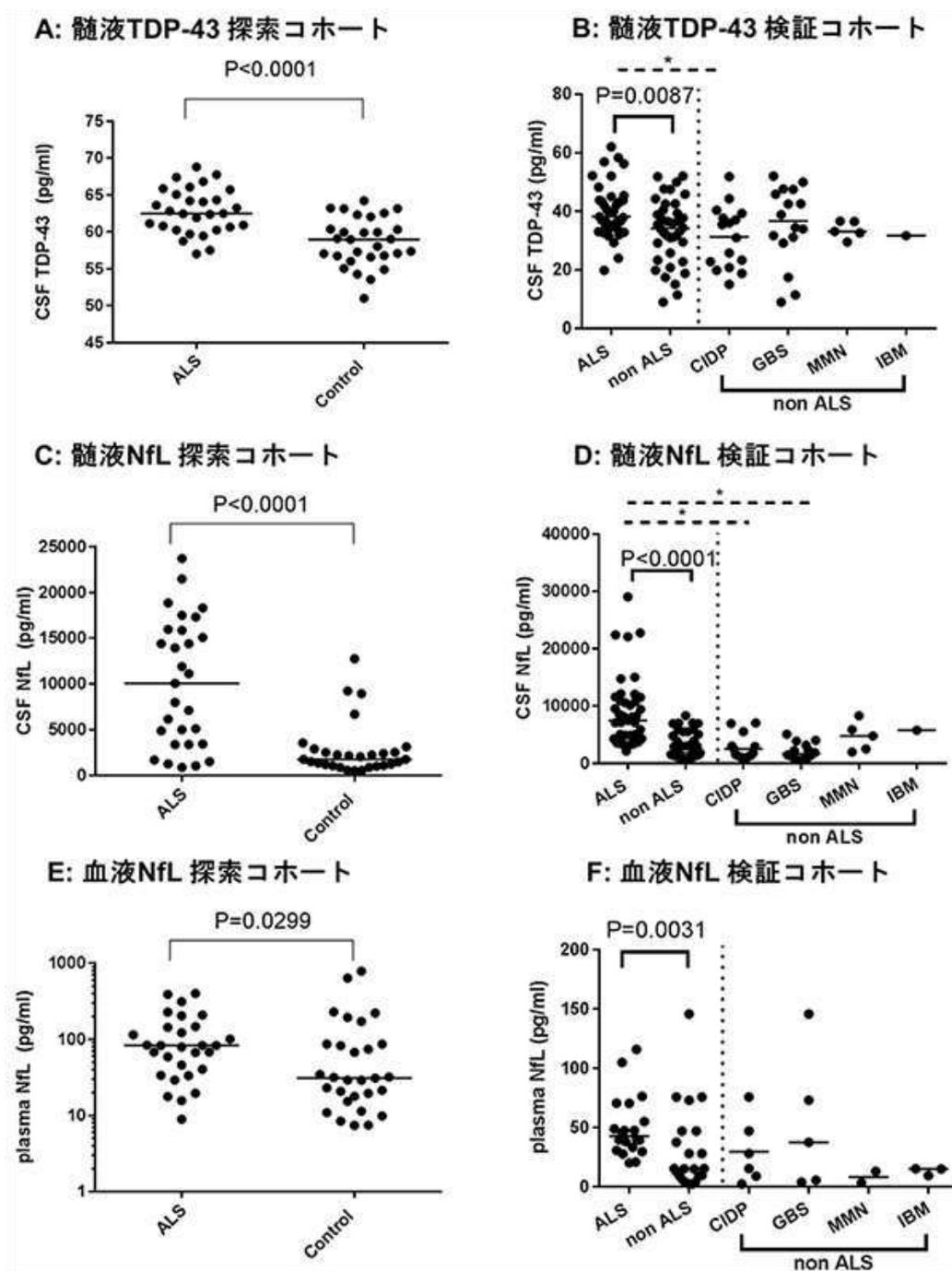


図 1. ALS 患者群と対照(control)患者群の髄液 TDP-43、髄液 NfL、血液 NfL の比較

さらにこれらのバイオマーカーを組み合わせ（掛け合わせ）ると、髄液 TDP-43 と髄液 NfL の組み合わせにおいて、各々を単独で使用した場合よりも診断の精度が向上することが明らかになりました（図 2A、2B）。

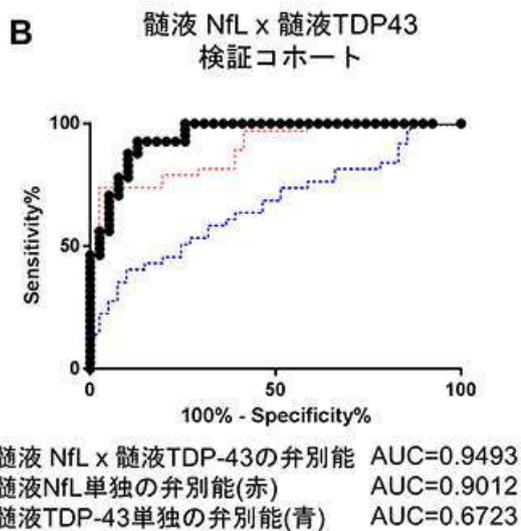
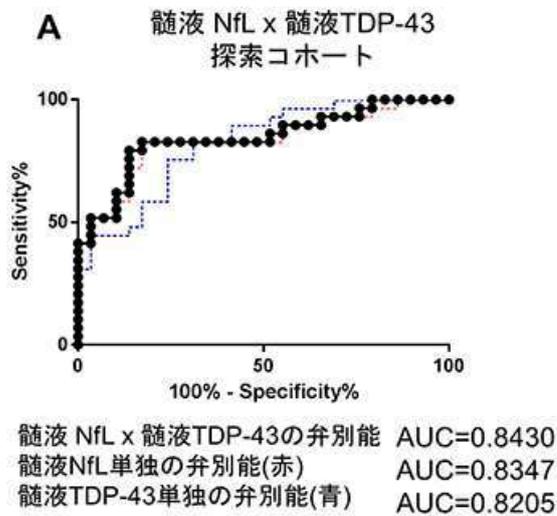


図 2. 髄液 TDP43 と髄液 NfL の組み合わせ（掛け合わせ）による診断精度の向上
診断精度を ROC 曲線で検討しており、曲線が左上に近づくほど、すなわち曲線の下面積（AUC）が大きいほど、そのバイオマーカーによる診断の精度が高い。

この結果は ALS の診断において、髄液中の NfL と TDP-43 の濃度はお互いに補完的な役割があることを意味しています。NfL は髄液中だけでなく血液中でも ALS において上昇することが、最近の研究でおおよそ明らかになっていましたが、神経軸索突起の障害の程度を反映する指標であるため、ALS に限らず多くの神経疾患で上昇してしまいます。したがって、仮に NfL において異常値を検出しても、患者が具体的に ALS に罹患しているかを判定するには結局、神経学的な診察や電気生理学的な検査を経なければ特定できない点に問題

がありました。

これに対して、TDP-43はALSの病態に直接関連する分子であり、自分たちの過去の研究においても髄液中のTDP-43の上昇はALS以外の疾患では見られないことを示しています。したがって、これら二つの指標を組み合わせることによって診断の検出感度を高く維持したまま、他の疾患を除外してALSだけを抽出することが可能になると期待されます。実際にALSと類似した神経疾患との鑑別を行った検証コホートでは、臨床診断によらずバイオマーカーの組み合わせのみで診断可能なレベルの精度(ROC解析における $AUC > 0.9$)を達成し、診断の感度/特異度とも非常に高い成績を得ました。

髄液中および血液中 NfL と生命予後の関係

さらに、我々は全てのバイオマーカーとALS患者の生命予後(検体の採取時点から死亡または人工呼吸器の永続的な使用までの期間)を比較しました。すると、髄液中および血液中のNfLが高いALS患者は生命予後が悪い傾向にあることが明らかになりました(図3C、3D)。この結果はNfLが神経細胞の軸索突起の構成成分であり、その破壊を反映している指標であることを考えると合理的なものです。つまりNfLはALSによって神経細胞が現在、障害されている程度、すなわち時間当たりの神経細胞の障害速度を反映していると理解することができます。

この結果は、これまでの研究において確認されていた事実を再確認した形になります。ALSの客観的な重症度を生化学的なバイオマーカーによって判定することは、まとめの項で示すように、新たな治療薬の開発を行う上で重要な意義を有しています。

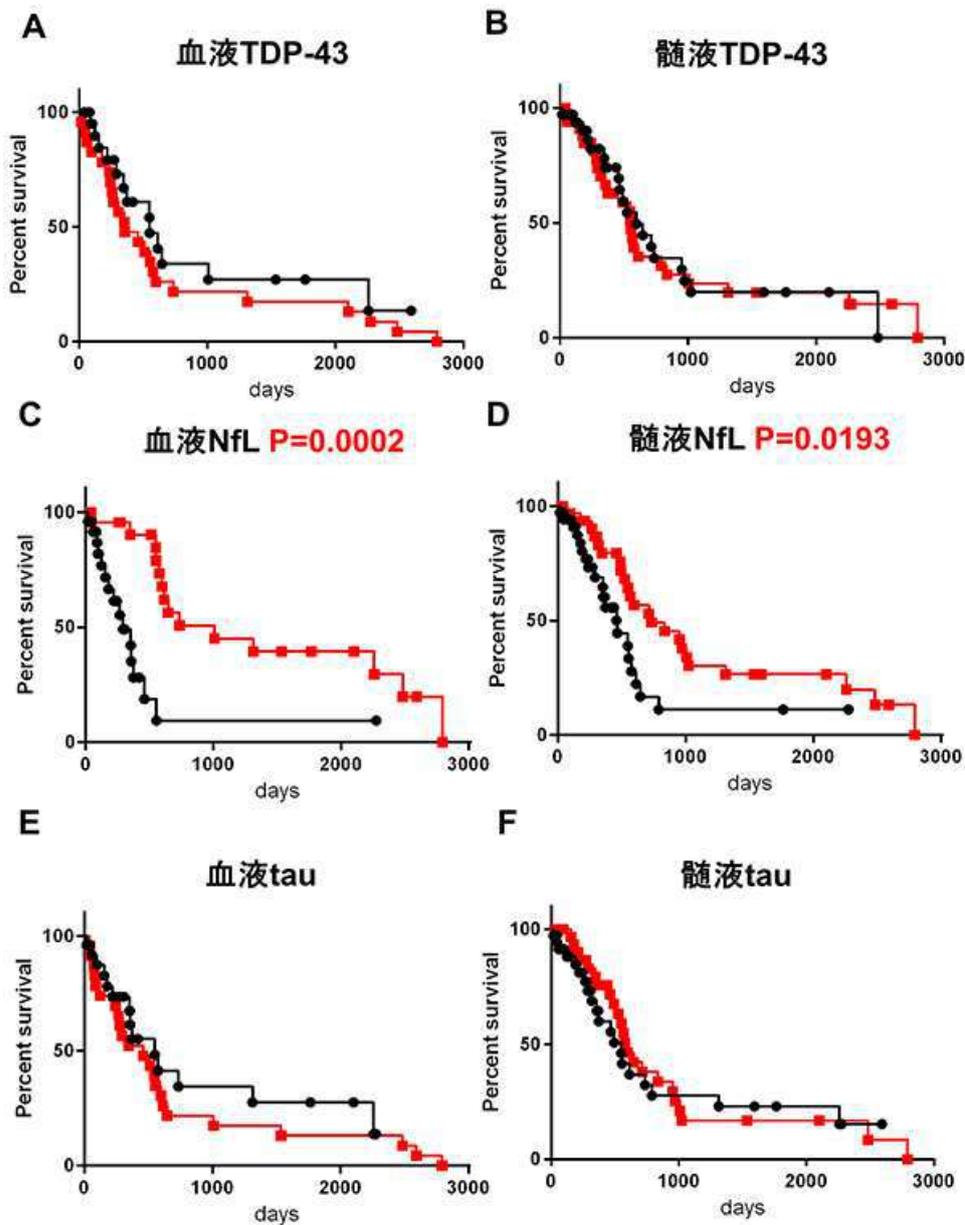


図3. 髄液・血液 NfL 濃度と生命予後

探索コホートと検証コホートのデータをまとめた結果(カプランマイヤー曲線)を示す。カプランマイヤー曲線は時間(横軸)の経過に伴う生存率(縦軸)の推移をグラフ化したもので、生存率の減少が早いほど曲線は左に移動してより早く縦軸がゼロになります。ここでは、赤四角、赤線がそれぞれのバイオマーカー濃度が低い群、黒丸、黒線が高い群を示しており、血液中および髄液中の NfL(それぞれ C、D)では、黒丸・黒線曲線が明らかに(統計学的な検定で有意に)左に位置しており、これらのバイオマーカーの測定値が高いほど生命予後が悪いことを意味している。

論文名 Combined use of CSF NfL and CSF TDP-43 improves diagnostic performance
in ALS.

雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology

日文新聞发布全文 https://www.amed.go.jp/news/release_20191112.html

文：JST 客观日本编辑部翻译整理