

安静時脳機能MRIと血清タンパク質濃度測定を統合した 新規筋萎縮性側索硬化症診断バイオマーカー開発



徳島大学大学院臨床神経科学分野 助教 佐光 亘

研究の背景と目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、上位・下位運動ニューロンと呼ばれる運動神経の原因不明の脱落により、顔面・四肢・呼吸筋の筋力低下・筋萎縮が進行し、最終的には死に至る予後不良な疾患です。上位運動ニューロンは脳の中に存在する運動神経細胞を指します。その神経細胞が軸索と呼ばれる枝を脊髄まで伸ばし、脊髄で下位運動ニューロンに刺激を伝えます。下位運動ニューロンは各筋肉に枝を伸ばし、上位運動ニューロンからの刺激を伝えることにより、筋収縮を調整しています。どちらの運動ニューロンが障害されても筋収縮がうまくいかなくなってしまうますが、それぞれの障害により現れる徴候に違いがあり、上位・下位運動ニューロン徴候と呼ばれています。この上位・下位運動ニューロン徴候に基づく診断基準が国際的には使用されていますが、特に上位運動ニューロン徴候は、その全経過においてでさえもはっきりとしないこともあります。このままでは、上位運動ニューロン徴候を欠くために診断できないALSの方が、新しい薬の恩恵に与れないことが懸念されます。上位運動ニューロン徴候に代わりうる中枢神経異常に基づいた新たな診断法の開発が急務です。

我々は、その代替法として二つ想定していました。一つ目は安静時脳機能MRIですが、人体に障害を与えることなく、脳の機能を測定できる方法です。それを用いて、上位運動ニューロン徴候を含めた中枢神経異常を見出すことを目指しました。二つ目は、血清中のタンパク質の一つであるNeurofilament light chain（NFL）です。NFLは神経の構造タンパク質と考えられていて、神経細胞が壊れることにより血液中に放出されるので、上位運動ニューロンの障害を反映し、ALSの方の血清中で上昇すると考えられています。これら二つの方法を用いて、ALSの診断バイオマーカー開発に挑戦しました。

研究の結果

安静時脳機能MRIを用いた検討では、上位運動ニューロンが存在する脳部位でその活動性が、対照群と比較してALS群で低下していることがわかりました（ $P < 0.001$ ）。その低下の値が臨床診断にどれほど役に立つのかをreceiver operating characteristic curveという図を用いて評価しました。この図には、ALSの方をどれくらい見逃さずに診断できるかを表す感度、また、1からその時の診断はどれほど正しいかを表す特異度を引いた値がそれぞれ縦軸、横軸に記されています。その結果が図1ですが、感度は0.7、特異度は0.91と感度はやや劣りますが、特異度が高い検査方法であることがわかりました。ただしこれは、安静時脳機能MRIを用いた診断方法の元になった少数例での検討のみから得られた結果であり、今後さらに別の大きなグループでの検討が必要です。

また、血清中NFL濃度測定ですが、ALS群で対照群と比較して高い傾向がありますが、有意差にまでは至らず、現時点では、診断における有用性を証明することができませんでした ($P=0.32$ 、図2)。

図1

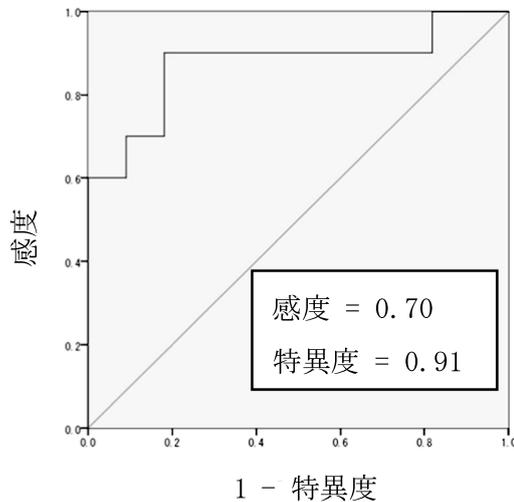
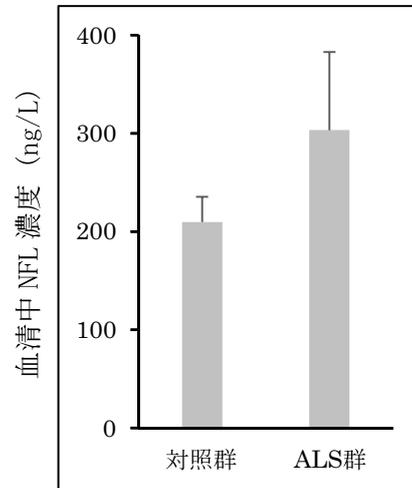


図2



考察と今後の展望

安静時脳機能MRIにより評価できる中枢神経機能異常がALS群において検出されることを証明しました。今後はこの方法が別のALS群でも応用可能かどうかをさらに多くの方を対象に検討していかなければなりません。また、血清中NFL濃度は、ALS群で上昇する傾向はありますが、有意差には至りませんでした。この段階での診断能もそれほど高くはなく、違った方法を用いて血清中NFL濃度測定を行う、あるいはNFL以外のタンパク質濃度測定も行っていく必要があると考えられます。

安静時脳機能MRIは今回用いた以外にも多くの解析方法があり、またMRI自体には、構造的MRIや拡散テンソル画像など、多くの撮影方法があります。これからは、種々の解析・撮影方法を駆使して、最適な方法を見出すことにも努めていく予定です。血清のタンパク質濃度測定も同様に、NFL以外のタンパク質も含め、診断に有用な候補タンパク質を探索し、MRI・血中タンパク質濃度ともに最適な方法が見出された時には、両者を統合した、さらに精度の高い診断バイオマーカーを開発できるよう、邁進していきたいと思えます。

謝 辞

本研究をご支援いただきました公益財団法人難病医学研究財団と本研究に協力してくださいました患者様とご家族の方々に心より御礼申し上げます。