

レビー小体病における preclinical/prodromal 期を含めた自然歴・病態解明とレジストリ
構築に関する研究（19-20）

主任研究者 鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進部長

研究要旨

本研究では、臨床診療情報と健診データとを活用した二方向性（前方視的および後方視的）のレビー小体病コホートを拡充し、preclinical/prodromal 期を含めたレビー小体病の自然歴・病態解明、バイオマーカー探索を進めるとともに、健康診断受診者から抽出されたハイリスク者コホートにおいても前方視的に臨床情報を収集し、これらのコホートを今後の介入研究等の基盤となる preclinical/prodromal 期レビー小体病レジストリへと展開することを目標としている。2020年度は計91名に達したレビー小体病コホートから各種サンプルや臨床情報の収集を行うとともに、健康診断受診者からハイリスク者計423名を抽出し、ハイリスク者コホートを整備した。取得されたサンプル等の解析結果から、血清NFLや尿中p75ECDはレビー小体病のバイオマーカーとして重要な候補であると考えられた。レジストリにおけるMCI登録例や画像検査で異常を示したハイリスク者はそれぞれレビー小体病のprodromalおよびpreclinical期に該当すると考えられ、今後の新規介入研究等における被験者リクルートの基盤として極めて重要であり、維持を図っていく。

主任研究者

鈴木 啓介 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進部長

分担研究者

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 神経内科部長

勝野 雅央 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

A. 研究目的

レビー小体型認知症は変動する認知機能低下に加え、幻視、自律神経障害、パーキンソンニズムなどの合併を特徴とする。その病態は、レビー小体が出現する病理所見を含めパーキンソン病と大きく共通するため、両者併せてレビー小体病と呼ばれている。レビー小体

病では神経症状の発症前に便秘やREM睡眠行動異常、嗅覚障害などの非運動症状を高率に呈することが知られており、他の神経変性疾患と同様、主症状の発症前から分子病態が進行していると考えられる。レビー小体病における非運動症状の発現から認知症の出現までの詳細な経過やその背景にある病態は十分明らかになっておらず、早期診断法や治療法のターゲットとなる発症リスク因子の同定が急務となっている。

我々は長寿医療研究開発費28-8として、2016年度からレビー小体病の自然歴調査や発症に関連するバイオマーカー探索を実施しており、国立長寿医療研究センターおよび名古屋大学とその関連病院において prodromal 期を含むレビー小体病のコホートとして一定数を集積し、新規の発症・進行リスク因子および阻害因子を探索できるよう各種検体および臨床診療情報を前方視的に収集するとともに、過去の健康診断データやレジストリデータを後方視的に収集してきた。同時に名古屋大学関連病院において健康診断受診者のうちレビー小体病の既知のリスクを有する者（ハイリスク者）を抽出することで、preclinical 期レビー小体病コホートとなり得るハイリスク者も確保に至った。

本研究では先行研究の継続として、オレンジレジストリを含む臨床診療情報と健診データとを活用した二方向性（前方視的および後方視的）のレビー小体病コホートを拡充させた上で、preclinical/prodromal 期を含めたレビー小体病の自然歴・病態解明、バイオマーカー探索を引き続き進めていく。健康診断受診者から抽出されたハイリスク者コホートにおいても前方視的に臨床情報を収集するとともに、レビー小体病患者の横断的解析で明らかにされた新規バイオマーカーも解析し、レビー小体病の超早期臨床マーカーとしての妥当性について検討する予定である。さらに本研究では、これらのコホートを今後の介入研究等の基盤となる preclinical/prodromal 期レビー小体病レジストリへと展開することを目標としている。

B. 研究方法

①レビー小体病の自然歴・病態解明

国立長寿医療研究センターおよび名古屋大学とその関連病院に通院中のレビー小体病患者を対象に前方視的に臨床情報や血液サンプルを始めとする各種検体を収集するとともに、過去に受診した健康診断のデータやレジストリに登録された診療データを後方視的に収集し、神経症状の発症時の前後を通じた経時的解析を行うことで、レビー小体病発症前の各種計測値の推移を明らかにする（レビー小体病コホート）。同時にバイオサンプルの収集と保管を行い、将来的な解析に資するサンプルの確保に努める。血清サンプルについては、神経由来エクソソーム分画を抽出しエクソソーム内に含まれる蛋白質を解析することで、レビー小体病で特異的に発現量が変化している分子を同定する。これらの解析により同定された測定値については、レビー小体病の臨床病型、重症度、経過年数などとの関連を解析することでバイオマーカーとしての妥当性を解析するとともに、経時的解析を行

い病態の進行や治療に伴う変化などを明らかにする。また名古屋大学関連病院における健康診断受診者からレビー小体病の既知のリスクを有するも神経症状が出現していない者（ハイリスク者）を抽出し、同様の解析を行う（ハイリスク者コホート）。これらのハイリスク者では、臨床症状と神経画像検査（DaT スキャン・MIBG シンチグラフィ）を前向きに観察することで非運動症状と神経症状発症の関係を明らかにし、ハイリスク者の中でどのような因子を有する者がレビー小体病を発症しやすいかを明らかにするとともに、レビー小体病コホートで同定される新規バイオマーカーを経時的に測定し、前方視的な解析も行うことで、レビー小体病の超早期臨床マーカーとしての妥当性を検討する。

②prodromal 期におけるレジストリ構築

①のレビー小体病コホートにおいて、国立長寿医療研究センターを中心に運営している MCI レジストリ（オレンジレジストリ）を活用して MCI due to LBD に相当するような発症早期の者を抽出し、prodromal 期レビー小体病レジストリを構築し、将来における予防的介入研究の基盤を整備する。

③preclinical 期におけるレジストリ構築

①のハイリスク者コホートの中から、MIBG 心筋シンチもしくは DAT スキャンを実施してレビー病理が存在すると確認できた者を対象として、preclinical 期レビー小体病レジストリを構築し、将来における予防的介入研究の基盤を整備する。

（倫理面への配慮）

患者の診療情報および検体を用いた研究については、「人を対象とする臨床研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守した。また、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会および名古屋大学医学系研究科生命倫理審査委員会や関連する施設に設置されている倫理委員会に対し申請を行い、本研究の倫理性について第三者の立場から承認を得ることにより、倫理的妥当性を確保した上で本研究は実施されている。

C. 研究結果

①レビー小体病の自然歴・病態解明

国立長寿医療研究センター、名古屋大学およびその関連病院（高山久美愛厚生病院）に通院中のレビー小体病患者計 90 名が過去に受診した健康診断のデータや神経症状の経時的データ、各種血液検査結果などの収集を行うため長寿医療研究開発費 28-8 の成果として作成された研究計画書と説明文書に基づき、各種検体や情報の収集が進められている。2021 年 3 月末の時点で、名古屋大学で 51 名（パーキンソン病 31 例、レビー小体型認知症 6 例、健常者 14 例）、久美愛厚生病院で 41 名（パーキンソン病 41 例）、国立長寿医療研究センタ

ー12名（レビー小体型認知症12例）、計104名（パーキンソン病72例、レビー小体型認知症18例、健常者14例）の研究対象者から同意が取得された。これらの同意取得者から収集されたサンプルを用いて、神経変性の有力なバイオマーカー候補である血清 Neurofilament light chain (NfL) や尿中 p75ECD を測定した。下記のハイリスク者の血清もあわせ、2021年3月までに、パーキンソン病64例、レビー小体型認知症14例、健常者25例、ハイリスク者52例の血清 NfL および尿中 p75ECD の測定を完了している。その結果、パーキンソン病、レビー小体型認知症の疾患群において健常群と比較して血清 NfL と尿中 p75ECD は有意に高値を示していた。また、ハイリスク群全体では血清 NfL、尿中 p75ECD とも健常群と有意差を認めなかったが、ハイリスク者のうち DaTSCAN と MIBG のどちらか1つ以上で異常を呈する者は、画像異常を有しない者と比較して血清 NfL が高値であった。この結果から、レビー小体病に特徴的な画像異常を有するハイリスク者では、神経症状を有しないものの体内での神経変性が潜在的に進行している可能性が示唆された。

②prodromal 期におけるレジストリ構築

MCI レジストリに登録されたレビー小体病患者においても①と同様のデータ収集やバイオサンプルの収集、保管などを行うため、レジストリの構築作業を進めている。2020年11月末時点で、国立長寿医療研究センターでは327名の被験者（MCIもしくは軽度認知症）から同意が取得され、データベース（CITRUS）へのデータ入力が進められている。CITRUSの検索機能を利用して、国立長寿医療研究センターの登録者の中に prodromal 期を含むレビー小体病患者が含まれていないか調査したところ、MCIとしてデータが登録されている112例のうち MIBG 心筋シンチグラフィもしくは DAT スキャンで異常を呈した例が3例あった。これらの症例は prodromal 期レビー小体病レジストリの登録候補者に相当すると言える。このうち2例については本研究においても同意を取得済みであるが、1例はデータ取得前に同意撤回となった。残りの1例についても本研究の説明を行ったが同意取得には至らなかった。また MCI ではなく軽度認知症としてデータが登録されている49例のうちレビー小体型認知症もしくは認知症を伴うパーキンソン病として登録された症例が1例あった。今後本機能を活用して、効率的な登録候補の情報収集を行い、レビー小体病の prodromal 期におけるレジストリを構築していく予定である。

③preclinical 期におけるレジストリ構築

①レビー小体病の自然歴・病態解明で述べたハイリスク者のうち、MIBG 心筋シンチグラフィもしくは DaT スキャンの異常を示した22名がレビー小体病の preclinical 期に該当し、今後の新規介入研究等における被験者リクルートの基盤に資する preclinical 期レジストリとして維持を図っていく。ハイリスク者の約3割が preclinical 期のレビー小体病患者であることが示唆されており、今後ハイリスク者に対して更なる画像検査を実施することによって、preclinical 期レビー小体病レジストリをさらに拡充することも可能と考え

ている。研究対象となるハイリスク者の数を増やすため、新たな健診施設として中東遠総合医療センターを加え、prodromal 症状に関するアンケート調査体制を整備した。中東遠総合医療センターでは年間約 10,000 名の方が健診を受診し、1 年で約 100 名のハイリスク者を新たに抽出できる可能性がある。新たに抽出されたハイリスク者に対しても今後二次精査を施行し、preclinical 期のレビー小体病患者のレジストリ拡充を進める予定である。

D. 考察と結論

現時点ではレビー小体病に特異的なバイオマーカーは確立されていないが、血清 NfL はレビー小体病群やレビー小体病に特徴的な画像異常を有するハイリスク者では高値を示しており、バイオマーカーの重要な候補となり得ると考えられた。またや尿中 p75ECD も認知機能と高い相関を示し、有用なバイオマーカー候補であると示唆された。

本研究においてレビー小体病のリスクに直結する新規バイオマーカーが開発されれば、レビー小体病を早期および発症前に診断できるようになる可能性がある。特に血液検査など簡便な検査方法によるバイオマーカーの開発により、レビー小体病のハイリスク者を健康診断などの方法により健常者集団から抽出することが可能となる。また上記で同定されたマーカーの動向から推定される分子病態をターゲットとして、新規にレビー小体病の治療法開発研究を推進することも可能となる。オレンジレジストリに MCI として登録された 1 例と MIBG 心筋シンチグラフィもしくは DaT スキャンの異常を示したハイリスク者 22 名は、それぞれレビー小体病の prodromal および preclinical 期に該当し、新規介入研究等における被験者リクルートの基盤として維持を図っていく。本研究によって構築した preclinical/prodromal 期レビー小体病レジストリを基盤とした予防的臨床試験が実施され、実際の被験者リクルートに活用されている。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 田中誠也, 鈴木啓介, 馬田美和, 柏田舞波, 本田愛, 前田真弓, 佐藤弥生, 伊藤健吾, 鷺見幸彦. 研究者主導臨床試験における限られたリソースで実現可能なモニタリング体制の有用性を効率性に関する検討. 薬理と治療. 2020. 48(Suppl. 2): s119-s127.

2. 学会発表

1) 鈴木啓介、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二. トライアルレディコホートに資する MCI レジストリの構築と運営, 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020. 8. 31.

2) 田中誠也、鈴木啓介、新畑 豊、伊藤健吾、鷺見幸彦、服部 誠、勝野雅央. レビー小体型認知症の認知機能を反映するバイオマーカー開発のための予備的調査, 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020. 8. 31.

3) 辻本昌史、鈴木啓介、佐治直樹、櫻井 孝、伊藤健吾、鳥羽研二. MCI レジストリ (ORANGEMCI) の進捗状況の報告, 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋, 2020. 11. 27

4) 鈴木啓介. 認知症領域における治験推進を目指したオレンジレジストリの取り組み～MCI レジストリを中心に～, 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会, 福岡, 2020. 12. 3

5) 鈴木啓介. 創薬への活用を目指した MCI レジストリの取り組み～品質管理をどう考えるか～～医療従事者の立場から～. 日本臨床試験学会第 12 回学術集会総会, WEB, 2021. 2. 12

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし