

中核病変と症状をつなぐ過程としての回路異常の同定 —Lesion network mapping活用の可能性—



量子科学技術研究開発機構(QST)
量子生命・医学部門
量子医科学研究所
脳機能イメージング研究部

樋口真人

脳機能・構造解析の課題

- 被験者個々人で安静時脳活動や脳容積の異常を高い感度と精度で検出することが難しい
 - S/N比の問題 (fMRI)
 - 正常バリエーションの問題 (脳容積MRI)
 - 変性疾患では容積変化は必ずしも初期変化ではない
- 正常脳の機能的・解剖学的連結 (コネクトーム) に関するオープンデータベースが利用可能だが、疾患の病態解明や治療にどのように活用したらよいか明らかでない
- 疾患患者のコネクトームに関するデータベースも構築できるが、回路障害パターンや症状のパターンが個体ごとに千差万別であり、統一した知見を得ることが難しい

各種認知症におけるタウタンパク質病変の可視化

^{18}F -PM-PBB3を注射後の脳PET画像

前頭側頭葉変性症

健常
高齢者

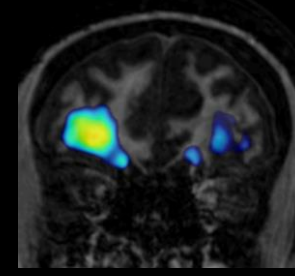
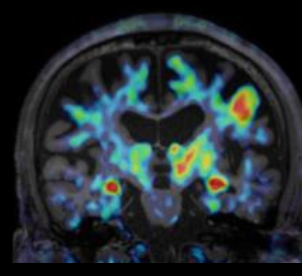
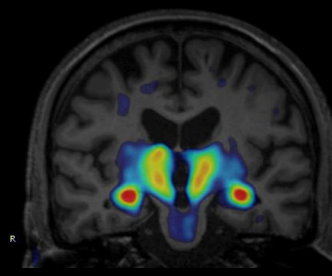
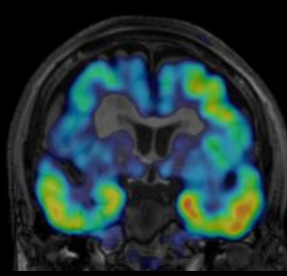
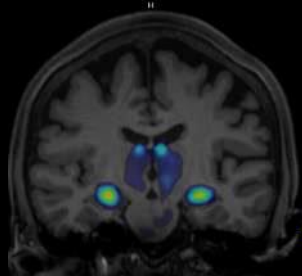
アルツ
ハイマー病

進行性
核上性麻痺

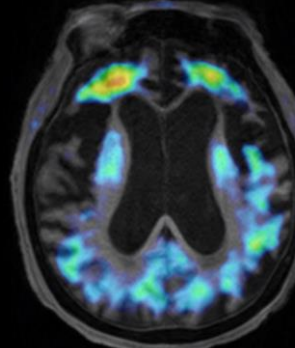
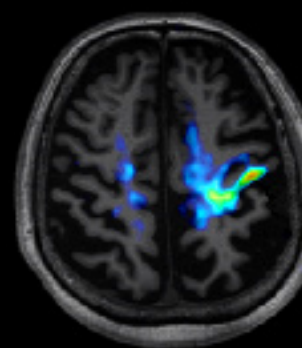
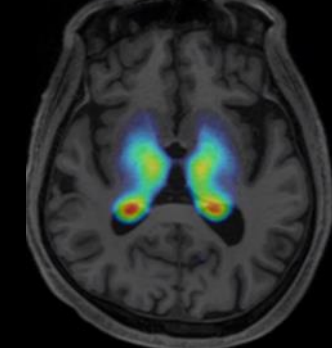
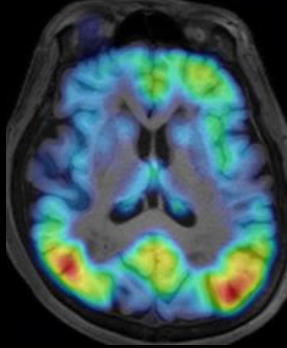
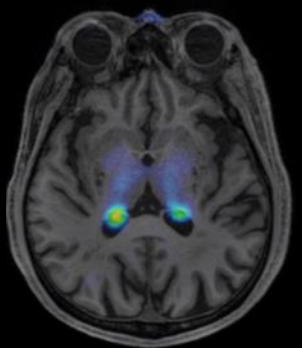
大脳皮質
基底核変性症

ピック病

前額断



水平断



プローブ集積量 (SUVr)
0.75  2.5

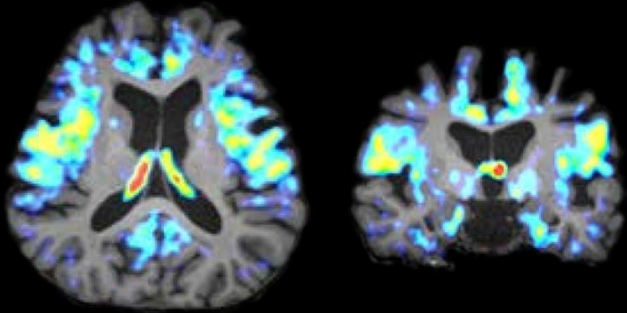
(Neuron 2021)

- どの部位に病変ができるとどのような症状が出現するかを推測することは必ずしも容易でない
- いかなる回路が障害されるかを個人レベルで評価することも難しい

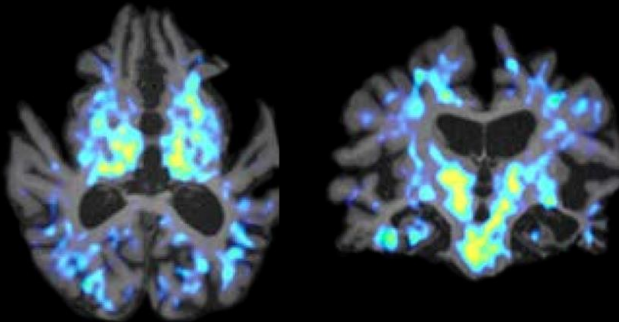
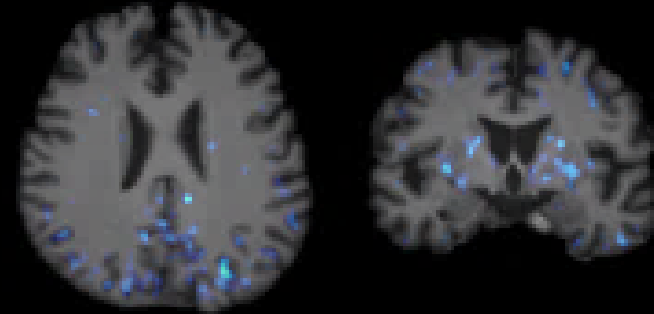
多様なタウの沈着パターンが同一の症状を引き起こす

行動異常を主体とする前頭側頭葉認知症 Behavioral variant FTD

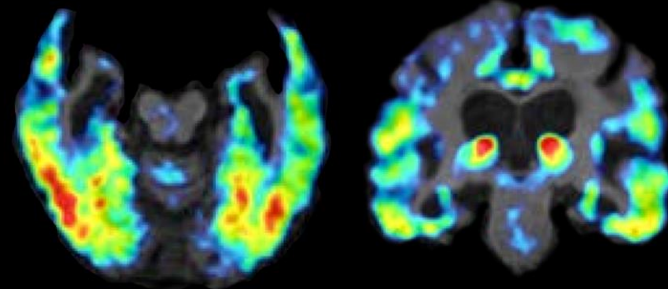
3RT-like



Tau-



4RT-like

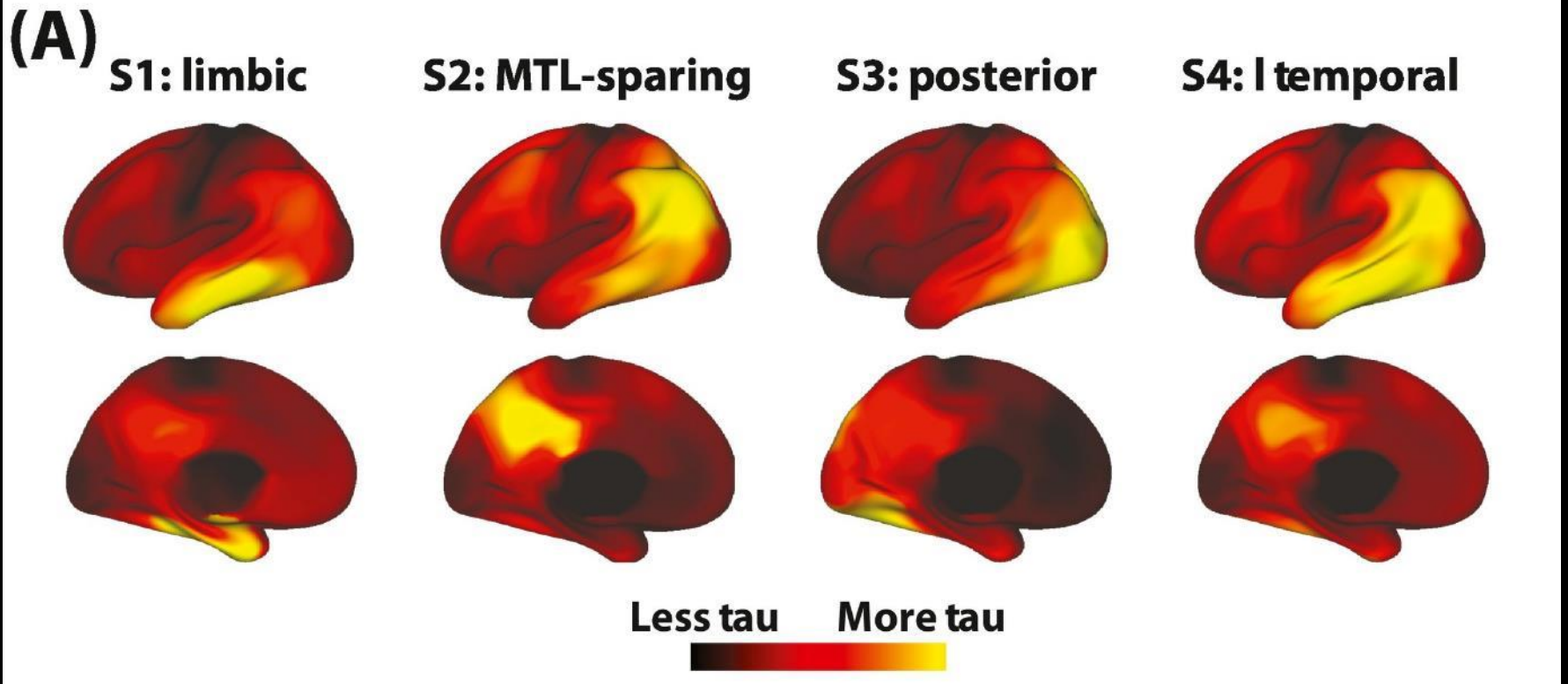


AD-like

(QST自験データ)

多様なタウの沈着パターンが同一の症状を引き起こす

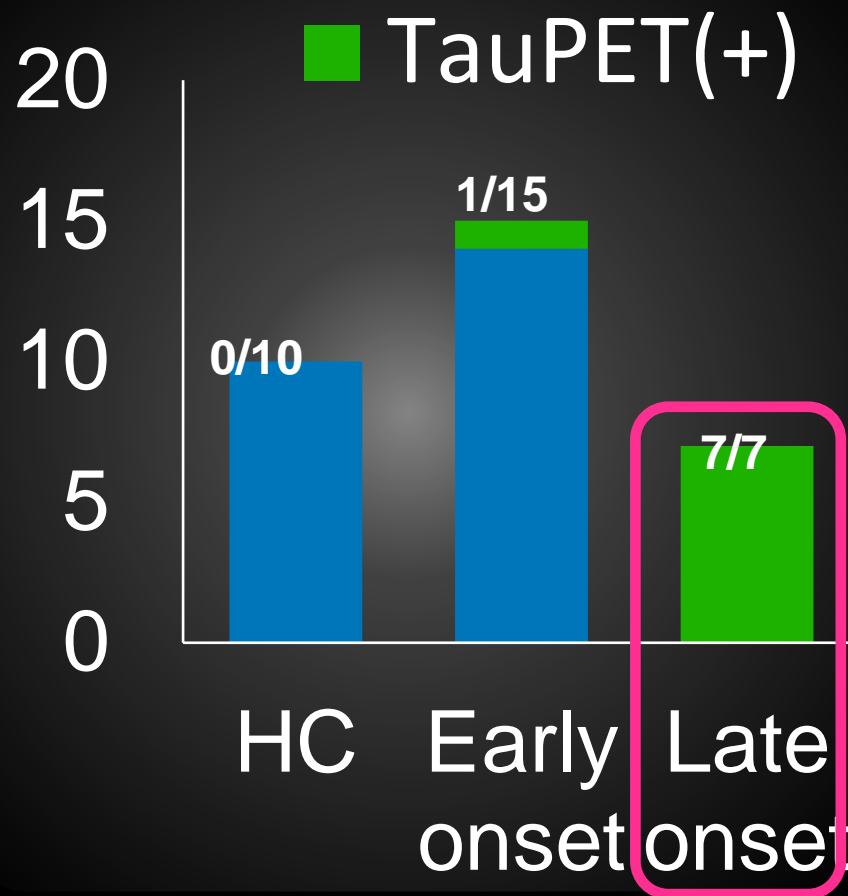
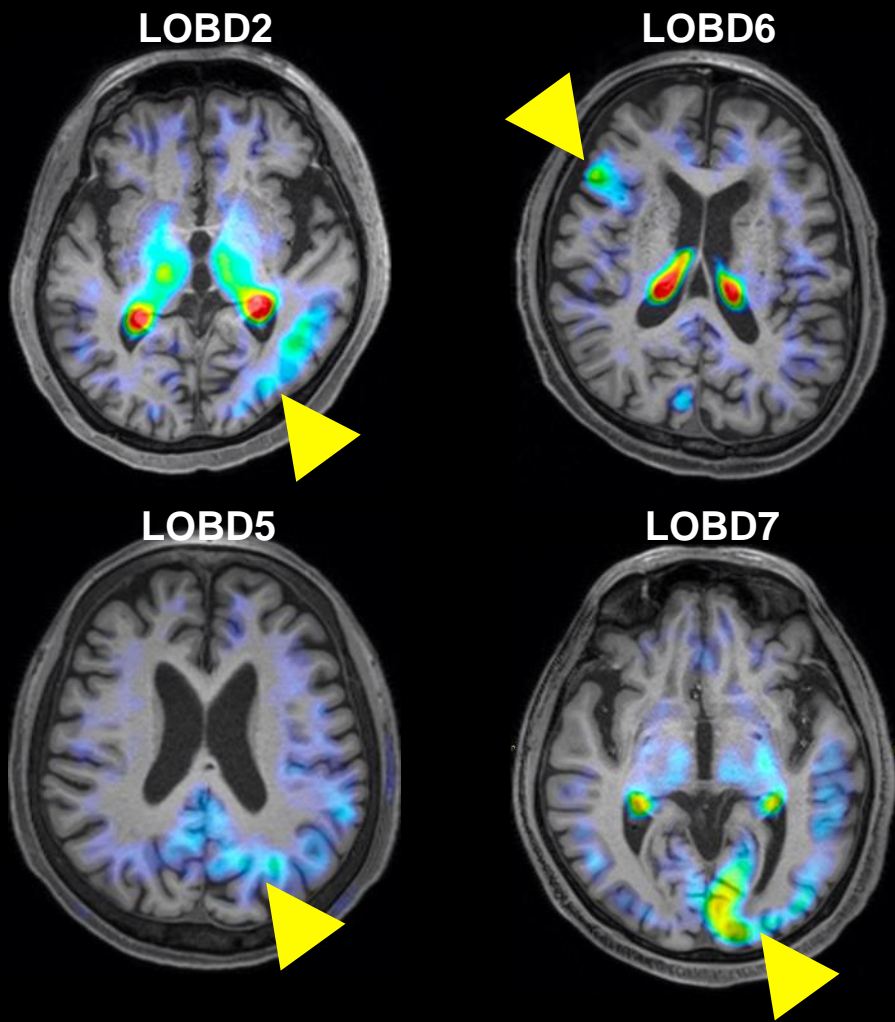
アルツハイマー病



多様なタウの沈着パターンが同一の症状を引き起こす

高齢発症の双極性障害

タウPET画像 ([¹⁸F]PM-PBB3)



(QST自験データ) 6

病変部位の多様性を加味しながら
コネクトームのオープンデータベースを活用し
症状の源となる脳領域を同定する新規アプローチ

||

病変ネットワークマッピング Lesion network mapping



Michael D. Fox, MD, PhD

Director, Center for Brain Circuit Therapeutics

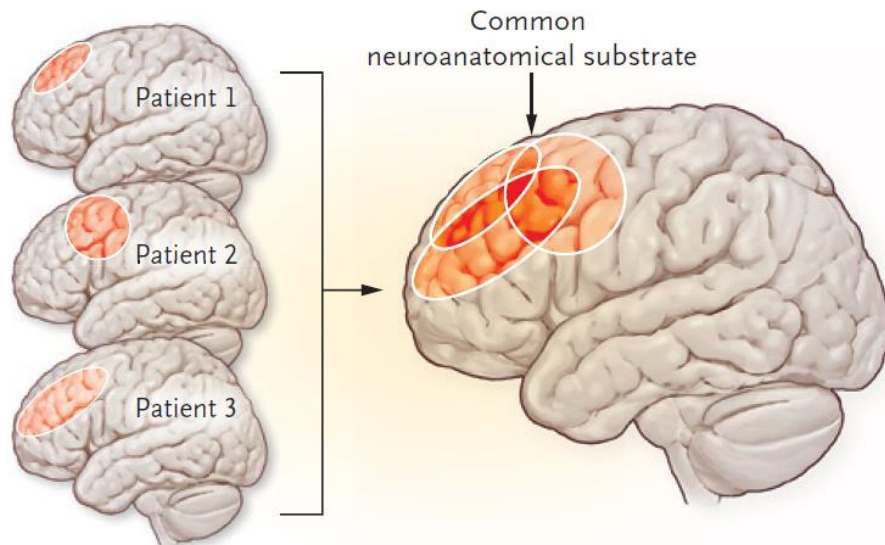
Raymond D. Adams Distinguished Chair in Neurology

Kaye Family Research Director, Brain Stimulation Program, Brigham and
Women's Hospital

Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School

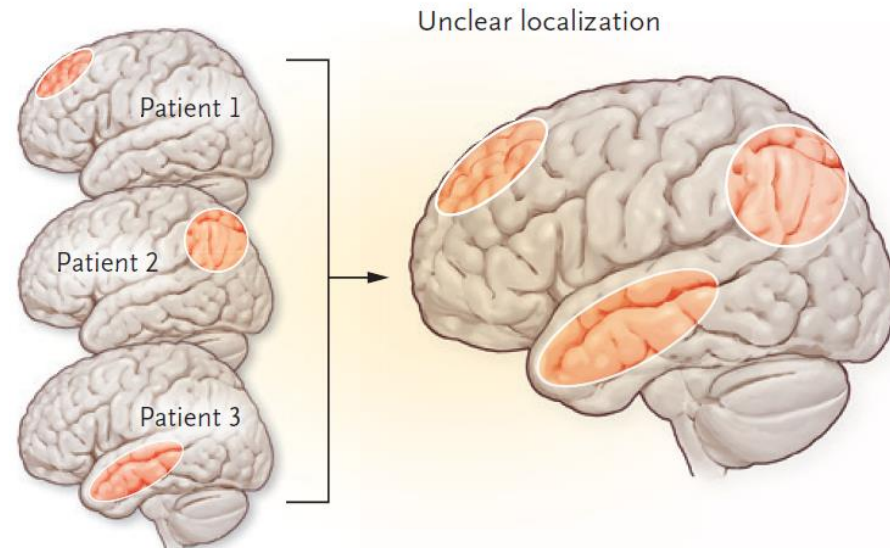
Lesion network mapping (LNM)

C Overlap in Lesion Location across Patients with the Same Symptom



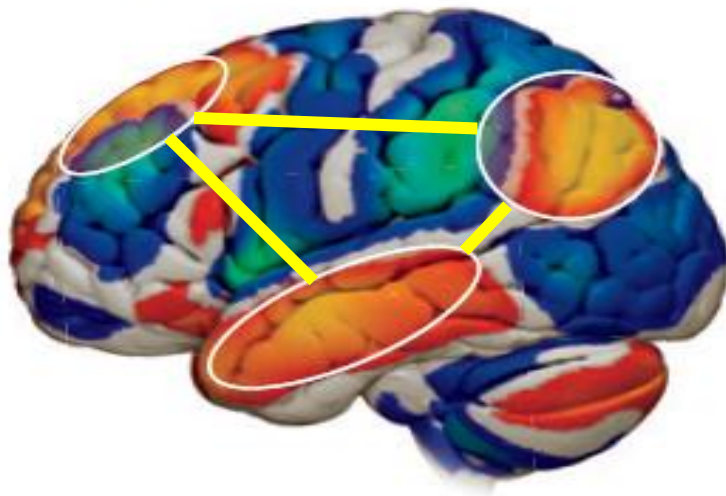
病変-症候マッピングの成功例

D Different Lesion Locations across Patients with the Same Symptom



病変-症候マッピングの不成功例

C Map of Functional Connectivity



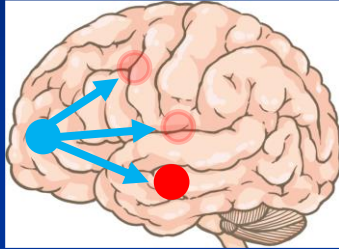
病変ネットワーク-症候マッピングの成功例

Fox, *New England J. Med.* 2018

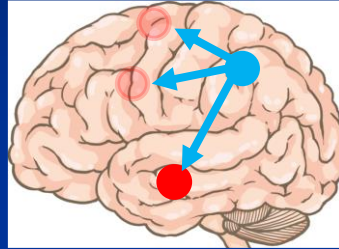
LNMで潜在的な(隠された)「症状のコア領域」を同定しうる

機能的連結(FC)を介した病変の遠隔効果

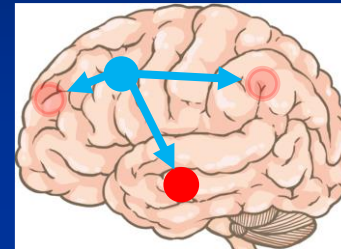
病変



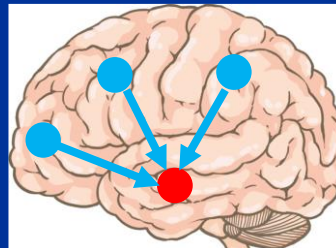
患者1



患者2

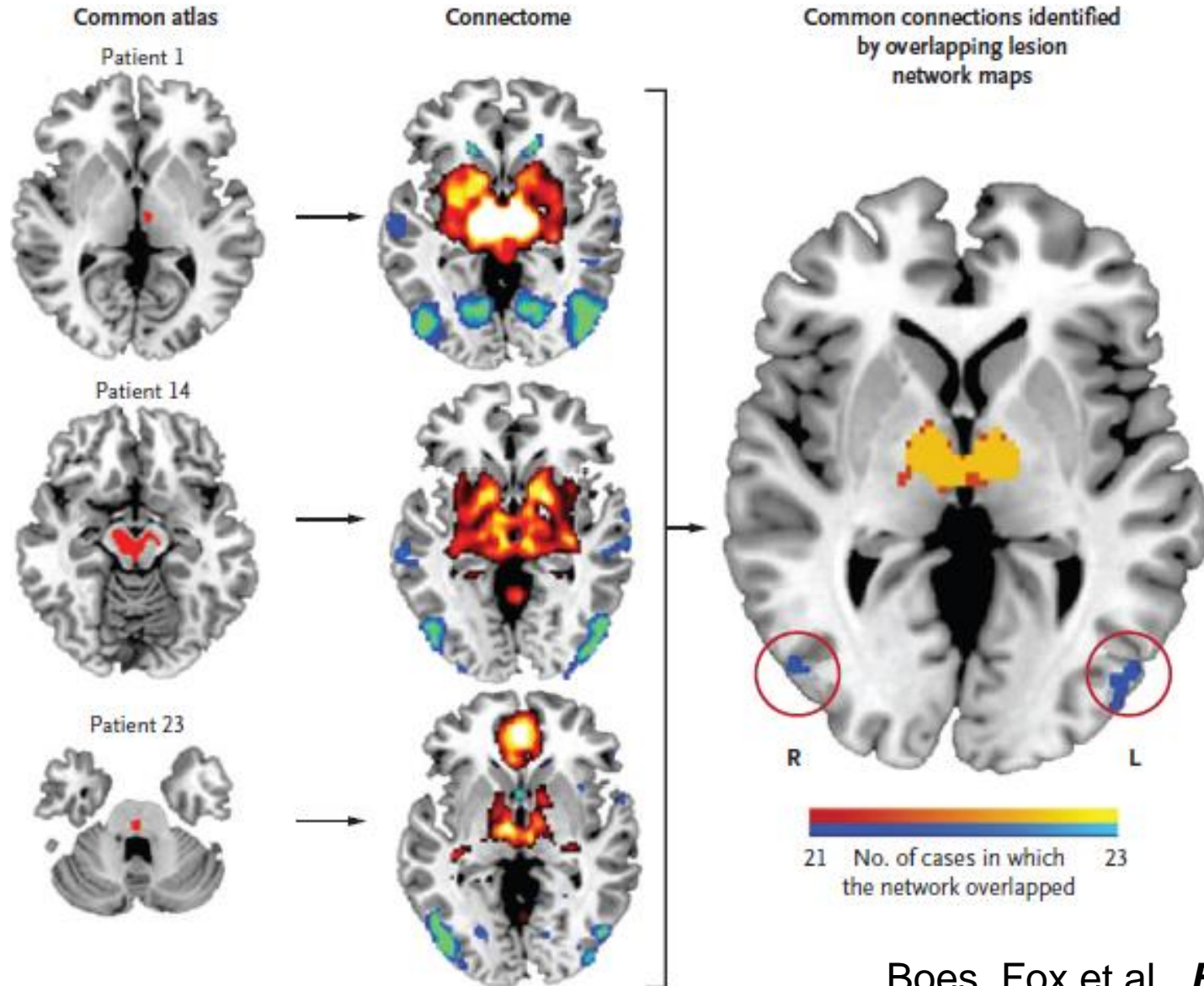


患者3



潜在的なコア領域の同定

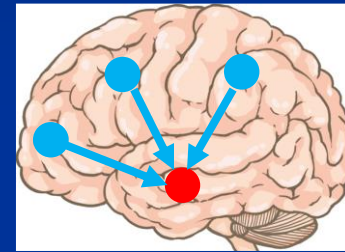
脳脚幻覚症を引き起こすコア領域をLNMで同定



Boes, Fox et al., *Brain*. 2015

基準FCデータと結び付けたLNM解析の有用性

- ・ 病変-症状マッピングの困難さ(病変部位は必ずしも患者間でオーバーラップしない)
- ・ 各患者で安静時fMRIデータを取得し解析することの困難さ



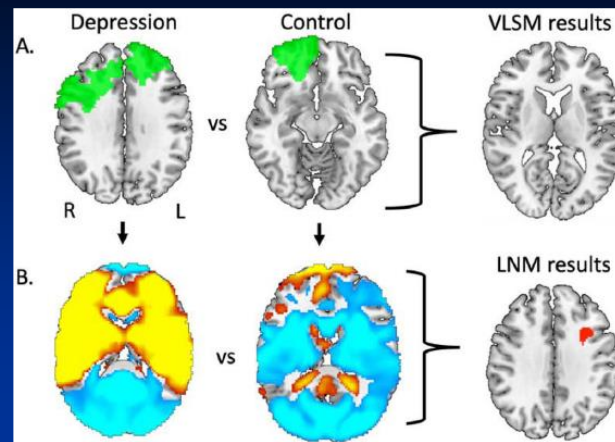
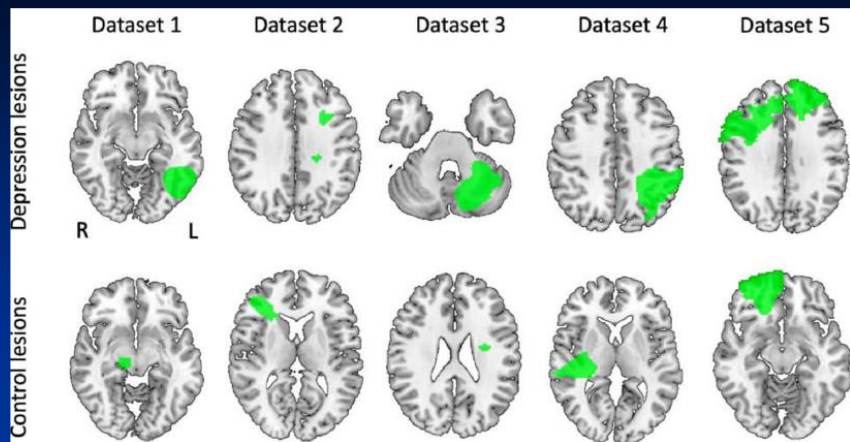
特定症状を持った患者の病変部位のデータ

X

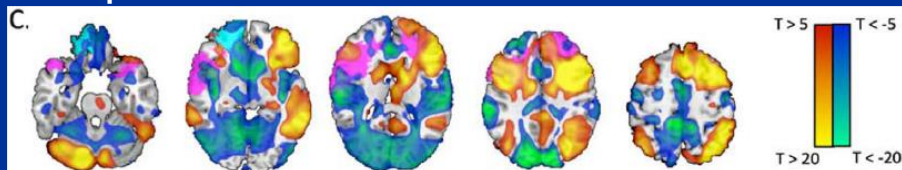
正常被験者におけるFCの
オープンデータベース

- ・ オープンなコネクトームデータベースの有効な臨床への活用₁₁

うつ病のLNM解析

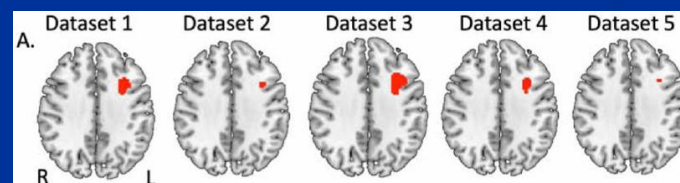


“Depression network” derived from LNM



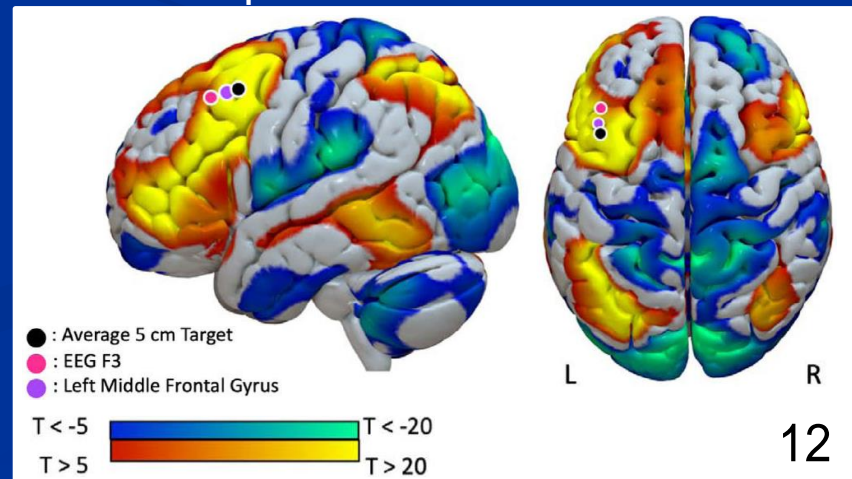
Magenta: sample lesion sites

Leave-one dataset-out validation

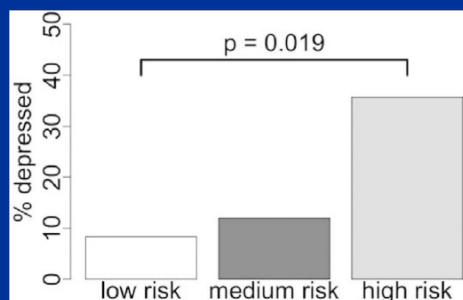
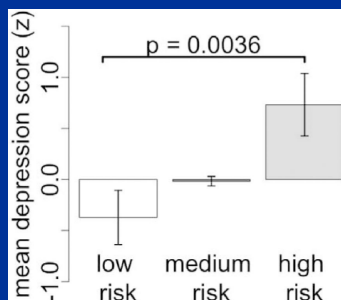


$P < 0.05, FWE$

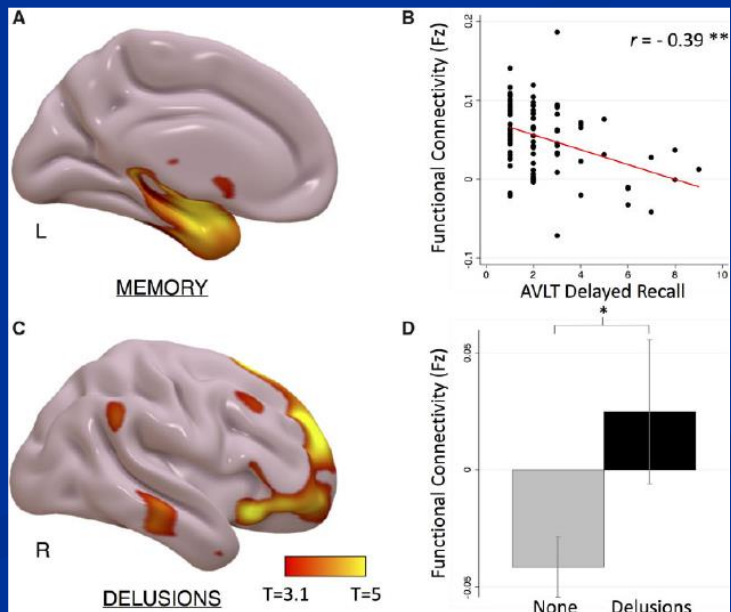
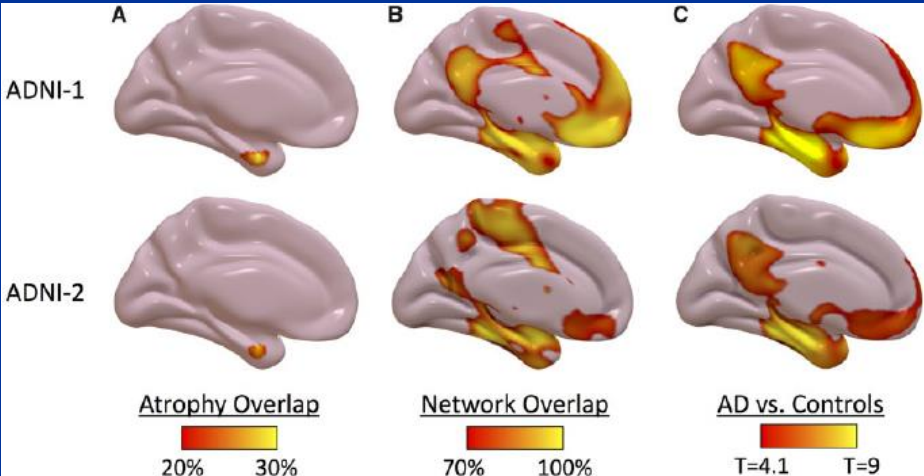
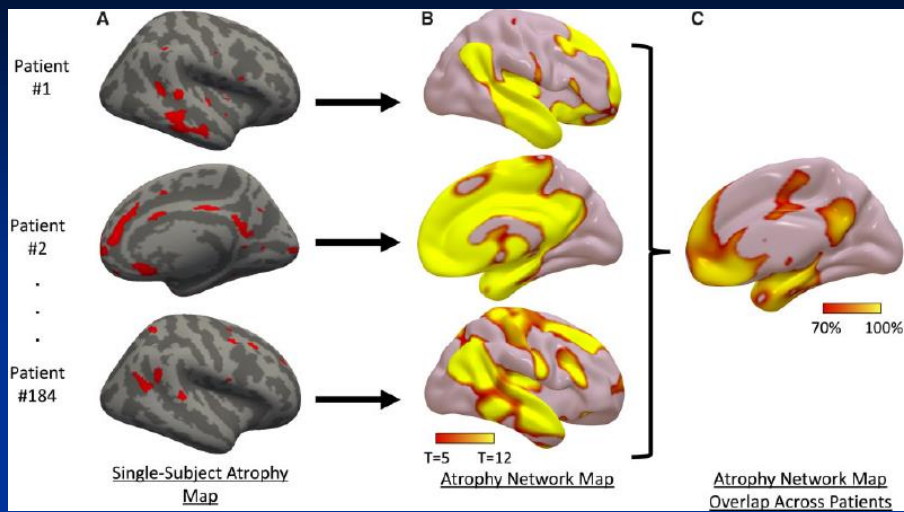
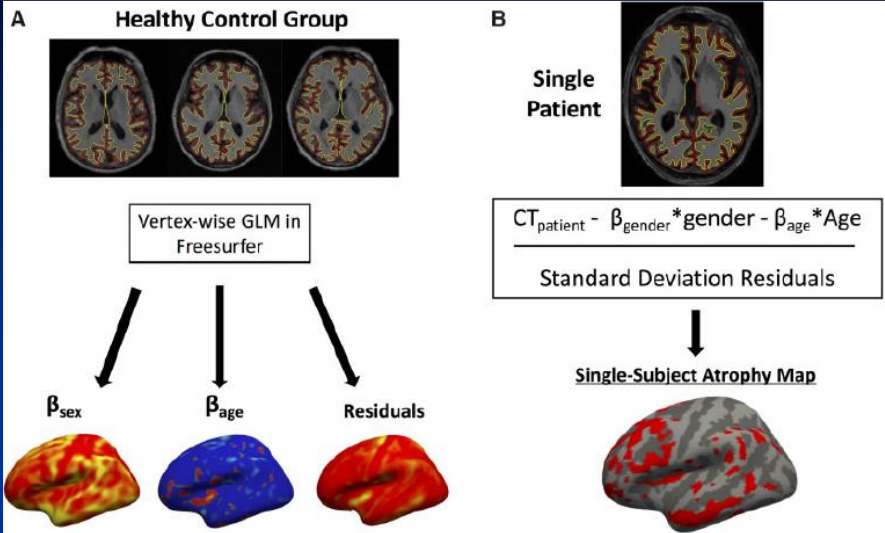
Overlap with effective TMS sites



Correlation b/w/ lesion overlap & symptom



アルツハイマー病における脳萎縮のLNM解析



脳萎縮のデータベースと
コネクトームのデータベースを
結び付けて解析

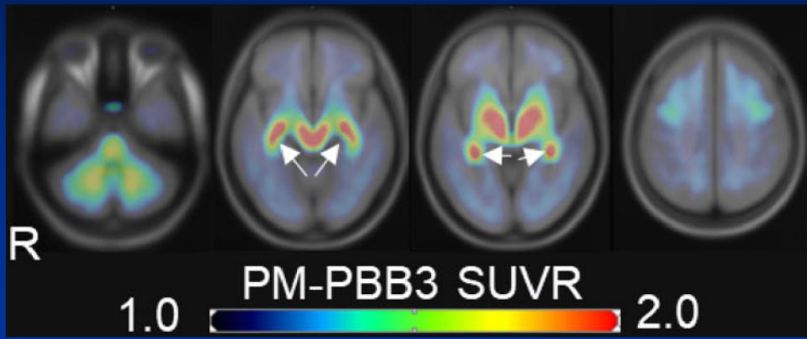
LNМ解析によるコア領域の同定を示した主な研究報告

Lesion network mapping for...

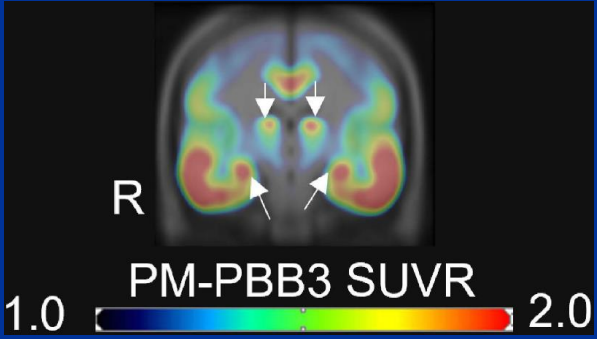
- Visual hallucination (*Brain*. 2015)
- Capgras syndrome (*Brain*. 2017)
- Criminal behavior (*PNAS*. 2018)
- Prosopagnosia (*Brain*. 2019)
- Amnesia (*Nature Commun.* 2019)
- Atrophy network mapping in AD patients (*Brain*. 2020)
- Addiction remission (*Nature Medicine*. 2022)

PSPおよびAD患者における特定症状のコア領域の同定: LNM解析

PSP



AD

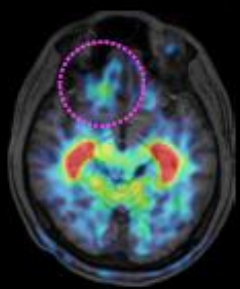


Demographics	HC	PSP-RS	AD continuum
n (race: all Asian)	50	46	37
Age (y)	64.0 ± 11.5	71.4 ± 7.5**	69.1 ± 11.0
Male sex, n (%)	29 (58)	28 (61)	15 (41)
Amyloid-β positive	0	0	37
Disease duration (y)		3.4 ± 2.5	2.7 ± 2.2
UPDRS Part III score	1.4 ± 2.4 (n = 40)	34.2 ± 14.5****,#### (n = 43)	2.2 ± 4.4 (n = 29)
PSP rating scale	1.8 ± 2.0 (n = 20)	40.0 ± 17.4****,##	4.7 ± 1.0 (n = 6)
MMSE	29.3 ± 0.9	23.8 ± 6.5**** (n = 43)	21.6 ± 3.5**** (n = 36)
MoCA	27.4 ± 2.1 (n = 15)	22.6 ± 3.9 (n = 5)	15.3 ± 4.7**** (n = 7)
FAB	16.4 ± 1.3 (n = 48)	11.6 ± 3.8**** (n = 40)	12.5 ± 3.4**** (n = 32)
GDS	1.6 ± 1.2 (n = 32)	6.4 ± 4.1**** (n = 39)	4.3 ± 2.8*** (n = 34)
Apathy	9.5 ± 5.4 (n = 38)	17.9 ± 8.9**** (n = 38)	14.7 ± 7.4** (n = 35)
CDR	NE	0.7 ± 0.7# (n = 14)	0.9 ± 0.5 (n = 36)
CDR-SoB	NE	4.7 ± 4.6 (n = 14)	4.1 ± 2.8 (n = 36)

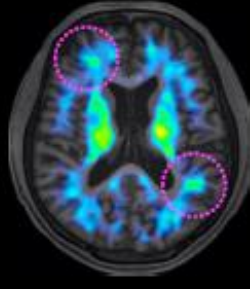
- ・ タウおよび脳萎縮画像をHCPデータベースと結びつけたLNM解析
- ・ N = 37 & 37 for PSP & AD

外傷性脳症におけるタウ画像のLNM解析

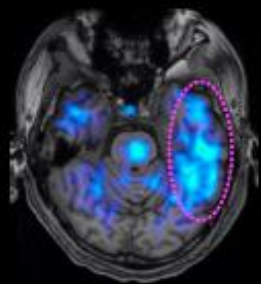
Mild repetitive TBI (N=29)



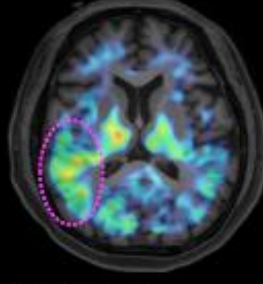
45 y/o Male
Former professional boxer
19 bouts
Depression, suicidal thought



38 y/o male
Former professional boxer
Severe memory impairment,
depression, suicidal thought



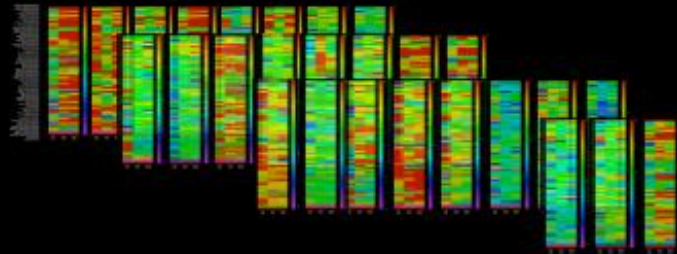
62 y/o Male
Ice hockey 40 years
Bipolar disorder, aggression,
cognitive impairment



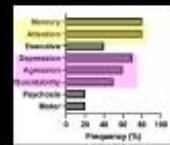
47 y/o female
Former boxer
Former national champion
Psychosis, cognitive impairment, gait
disturbance

Heterogeneous ¹⁸F-florzolotau retention patterns

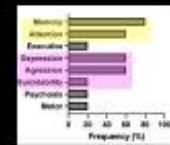
Subtyping ¹⁸F-florzolotau retention patterns



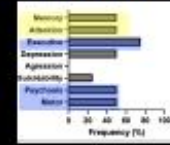
GM dominant (N=10)



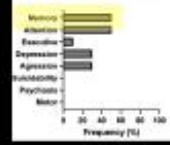
GWB dominant (N=5)



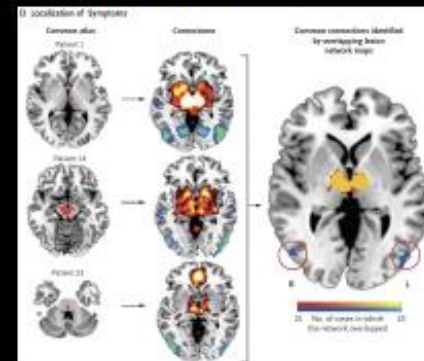
WM dominant (N=4)



No tau (N=10)



How the localization of tau accumulation relates to the symptoms of TBI
→ Lesion (tau) network mapping



Michael D Fox, *N Eng J Med* 2018

- Tau/Atrophy network mapping for a specific symptom
- N = 29

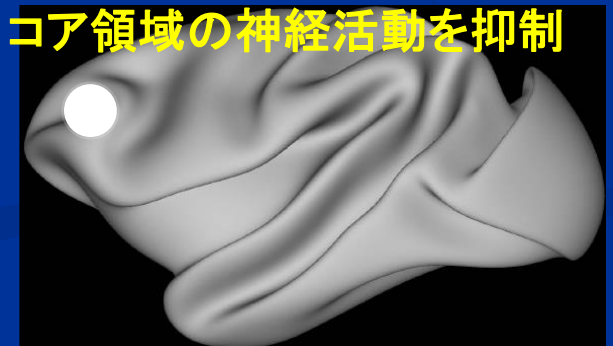
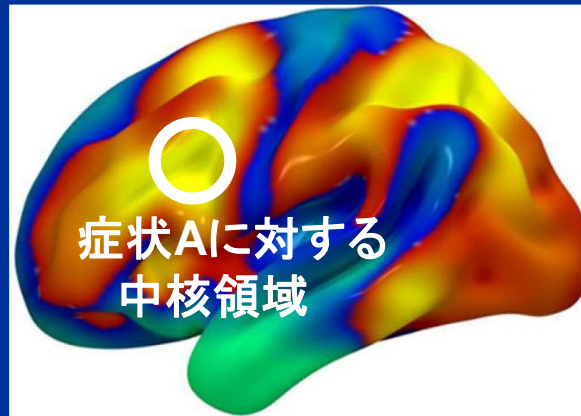
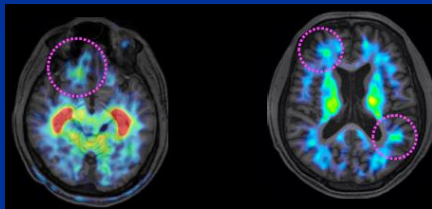
LNМで同定されたコア領域の実証: ヒトからマカクサルへの逆トランスレーションにより コア領域と特定症状の因果関係を実証



症状Aを有する患者群の
タウPET画像

LNМ解析により症状Aの
源となるコア領域を同定

サルで化学遺伝学
(DREADD)を用いて
コア領域の神経活動を抑制



サル脳のニューロモデュレーションにより
因果関係を実証し
治療法開発に重要な知見を獲得

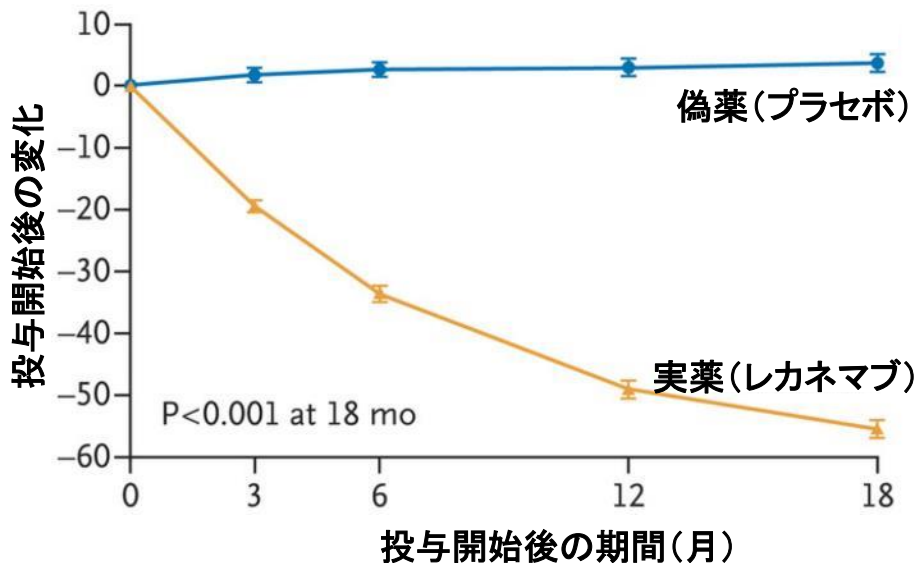
症状Aに関連する
行動を評価



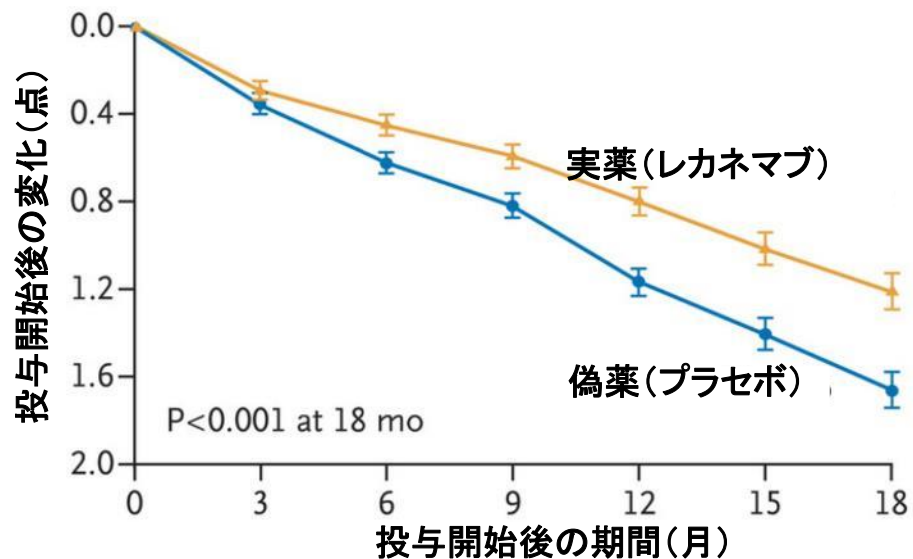
FCの実体も検証可能

レカネマブ治験第3相 (AD Clarity) における アミロイドPET所見と認知障害の経時変化

PETで見たAβ蓄積量の変化 (centiloid)



認知障害の変化 (CDR-SB)



被験者数	0	3	6	12	18
偽薬	354	296	275	276	210
実薬	344	303	286	259	205

被験者数	0	3	6	9	12	15	18
実薬	859	824	798	779	765	738	714
偽薬	875	849	828	813	779	767	757

Aβ蓄積を7割抑えて、認知機能障害を3割抑える

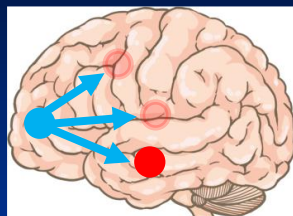
(N Eng J Med 2023)

- 認知機能障害の残り7割をどうやって抑止するか？
- LMNで同定されたコア領域のニューロモデュレーションで抑止できないのか？

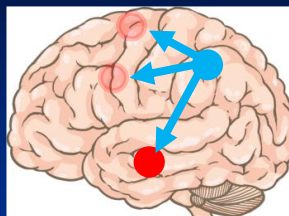
コア領域を同定しニューロモデレーションを適用する治療戦略

機能的連結(FC)を介した病変の遠隔効果

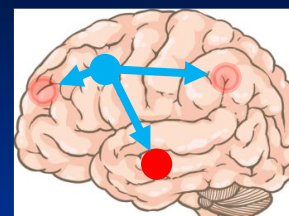
病変



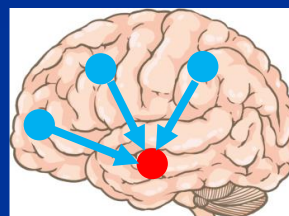
患者1



患者2

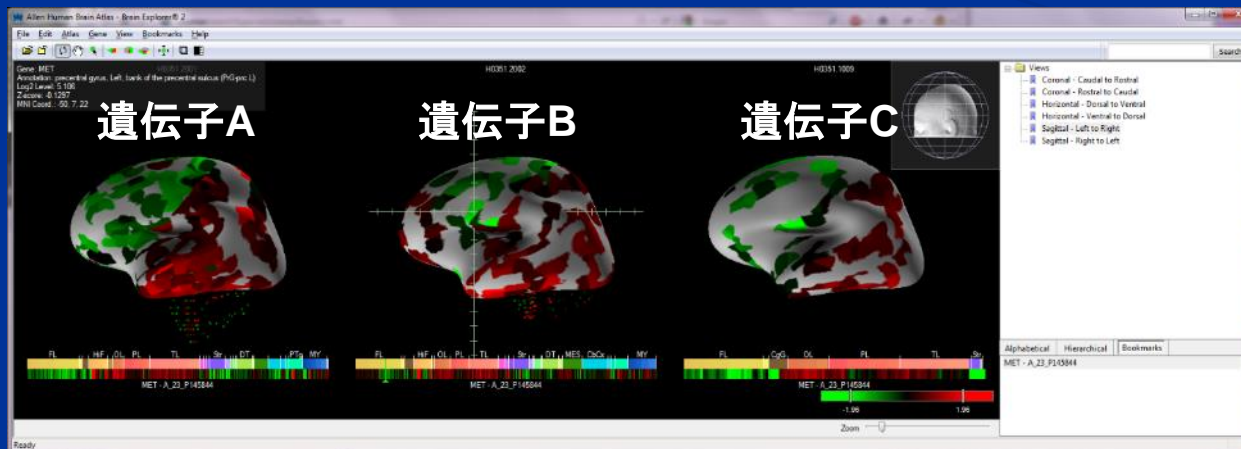


患者3



潜在的なコア領域の同定

Allen
Brain
Atlas



神経受容体や
神経伝達物質
トランスポーターの
トランスクリプトーム
解析で
治療標的を探索

Lesion network mappingに活用可能な 革新脳・国際脳プロジェクト成果の例

病変部位を可視化する
イメージング技術

タンパク質凝集体病変

A β
タウ
 α シヌクレイン

シナプス異常
AMPA受容体

脳萎縮

すでに相当量の
データが
蓄積されている

正常被験者における形態・FCの
オープンデータベース(HCPプロトコル)

多施設MRIデータプラットフォーム

モデル動物でコア領域と特定症状の因果
関係を検証する技術

霊長類遺伝子改変・遺伝子導入技術

光遺伝学的操作

化学遺伝学的操作

シナプス可塑性操作

薬理学的操作

標的探索

マーモセット
遺伝子発現アトラス

回路検証における参照データ

霊長類イメージングプラットフォーム
マーモセット脳構造マップ