

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：13802

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H06254

研究課題名(和文) レビー小体型認知症の精神症状発現と脳内活性化ミクログリア局在との関連性の検討

研究課題名(英文) In vivo microglial activation and neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies

研究代表者

武内 智康 (bunai, tomoyasu)

浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・特任助教

研究者番号：20754188

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：レビー小体型認知症では、その病因物質である シヌクレインなどによりミクログリアが活性化し神経変性に関与することが、病理・生物学的に確認されている。今回、最近開発した特異性の高い活性化ミクログリアのトレーサーである[11C]DPA713を用いて、レビー小体型認知症患者の脳内のミクログリア活性化を描出し、精神症状発現との相関を検討した。

レビー小体型認知症患者において、[11C]DPA713 BPNDは特に後頭葉で上昇していた。NPIを用いた幻視の重症度と[11C]DPA713 BPNDの相関関係は、後頭葉や頭頂・側頭葉で認められた。ミクログリア活性化は、幻視などの精神症状と関連があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The presence of misfolded proteins such as alpha-synuclein, key players in the pathogenesis of dementia with Lewy bodies (DLB), can lead to activation of microglia in the brain. Indeed, microglia play a central role in neuroinflammation in the brain, the neuroinflammation is reported to relate to the neuronal degeneration in DLB. We report microglial activation in DLB patients using PET with [11C] DPA713, and examine the relationship between microglial activation and neuropsychiatric symptoms.

The DLB patients showed a significant elevation of [11C]DPA713 BPND in the whole brain, especially in the occipital regions. Correlations between NPI subscore (hallucination) and [11C]DPA713 BPND were found in the occipital, temporo-parietal cortical regions.

研究分野：核医学

キーワード：レビー小体型認知症 ミクログリア活性

1. 研究開始当初の背景

レビー小体型認知症では、幻覚・妄想・誤認など社会・日常生活機能に障害をもたらす精神症状が病初期からみられ、療養の上で大きな問題となっている。レビー小体型認知症の機能画像の特徴として、一次視覚野の血流低下や線条体でのドパミントランスポーターの取り込み低下が特徴とされているが、多彩な精神症状と脳機能の関連に関しては検討が不十分である。また後頭葉は、死後脳解析ではレビー小体の出現が他の領域より少ないとの報告もあり、精神症状の原因病巣であるかは議論が分かれている。精神症状の原因病巣を検討するためには、死後脳ではなく生体脳での検討が必要である。アルツハイマー型認知症やパーキンソン病などの神経変性疾患においてその病因物質であるアミロイドβやαシヌクレインによりミクログリアが活性化することが、病理学的・細胞生物学的に確認されているため、これらの異常タンパクを大なり小なり背景病理として有するレビー小体型認知症ではミクログリア活性はその発現に応じて変化していることは想像しやすい。

しかし、レビー小体型認知症の臨床症状との関係に関して、脳機能と病理的対応に関して十分な検討が行われていない。例えば幻視は一次視覚野の血流低下が原因と考えられるが、死後脳解析では一次視覚野はレビー小体の出現が他の領域より少なく、扁桃核や視覚連合野により多く出現する。これらの部位の障害が視覚伝導路を介して幻視に関与しているとされるが、死後脳解析の結果であるため、in vivoでの脳機能関連を表現しているわけではない。また、他の精神症状に関しても詳細な検討はされていない。よって精神症状の原因病巣を検討するためには、生体脳における背景病態の検討が必要である。レビー小体型認知症患者のミクログリア局在を検討することで、病理所見と精神症状の関係に迫れる可能性がある。

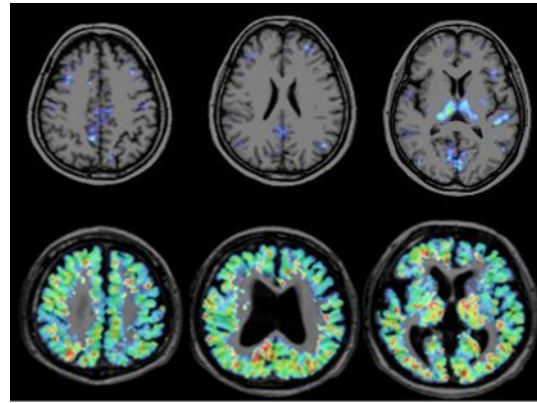
これまで研究代表者らは、世界で唯一の高感度頭部専用PET装置(浜松ホトニクス社製、頭部専用PETスキャナ SHR12000)を用いてパーキンソン病、アルツハイマー型認知症や自閉症者の病態PET研究に従事してきた。アルツハイマー型認知症のPET研究においては、従来からの活性化ミクログリアのマーカである[11C]PK11195を用いた研究結果を既に報告した。その後、研究代表者らは、従来の[11C]PK11195よりも高感度のマーカである[11C]DPA713の開発に成功した。[11C]DPA713を用いることで、従来よりも被曝量を抑えてPET測定ができることが可能となったため、更に今まで捉えられなかった微かな脳内での活性化ミクログリアを評価できるようになった。これまでに、[11C]PK11195を用いてレビー小体型認知症患者のミクログリア活性化を確認した報告が2報あるが、精神症状との関連は検討され

ていない。従来より高感度のマーカである[11C]DPA713を用いて軽微な活性化ミクログリアの変化を正確に測定し、脳内免疫反応過程と精神症状の関係を検討することでレビー小体型認知症患者における脳病態を明らかにしようと考えた。

・[11C]DPA713 結合能画像

上段・健常対象者

下段・レビー小体型認知症患者



2. 研究の目的

これまで報告されている第1世代トレーサー[11C]PK11195でなく、より特異性の高い第2世代トレーサー[11C]DPA713を用いて、レビー小体型認知症患者のミクログリア活性の上昇を検討する。また、感度の高い頭部専用PET装置を用いて、高磁場MRIを使った萎縮補正により、軽微なミクログリア活性の上昇を捉える。

健常対照者群と比較して、疾患群で活性化ミクログリアの密度が有意に高い脳部位を同定する。更に特定の脳部位での活性化ミクログリアの密度と、精神症状や認知機能との関連性を調べることによって、脳内の神経炎症過程との関係を検討してレビー小体型認知症における脳病態を明らかにする。

精神症状の病態を明らかにすることで、複雑な精神症状を示すレビー小体型認知症への治療的介入やその程度や時期を知ることの手がかりとする。

3. 研究の方法

レビー小体型認知症患者10名と、年齢、性別をマッチさせた健常対照者12名を対象とした。レビー小体型認知症患者は、2005年DLB国際ワークショップの診断基準(Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. Neurology 65:1863-1872, 2005)を用いて診断された患者とした。

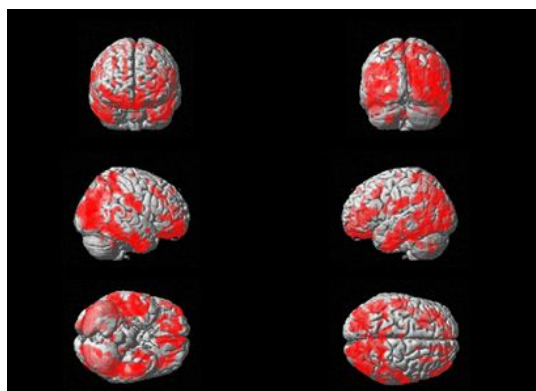
被験者には、高磁場MRIと[11C]DPA713によるPET測定を行う。MRI撮像は1-mm slice thickness; 256x256 matricesでボリューム撮像した。撮像された情報をもとに、PET及びMRIガントリーをAC-PCラインを中心に平行になるようセッティングした。

これにより、MRI と PET を superimpose する際に image reslicing が不要となり、より厳密かつ正確な関心領域の設定が可能であった。PET 測定には、浜松ホトニクス社製頭部専用PETスキャナ SHR12000 を用いた。トレーサーとして活性化ミクログリアを標識する[11C]DPA713 を用いた。トレーサー（投与量 3MBq/kg）静注後、60 分のダイナミック・スキャンを行った。活性化ミクログリアの密度は、先に撮像した MRI の画像上に脳形態を評価して脳萎縮を補正した上で、関心領域（上前頭回、下前頭回、眼窩前頭皮質、前部帯状回、上側頭回、角回、線条体など）を設定し、その関心領域における時間放射能曲線のピークを一致させて、健常者の時間放射能曲線を入力関数として、Simplified Reference Tissue Model により、2 compartment tissue-input 解析を行って算出された binding potential により求めた。更に活性化ミクログリアの密度と、精神症状および認知機能障害との関連を検討することで、脳内神経炎症程度と症状形成の関係を評価してレビー小体型認知症における精神症状変化の脳病態を検討した。精神症状の評価には、Neuropsychiatric inventory (NPI) を用いて、妄想、幻覚、興奮、うつ、不安、多幸、無感情、脱抑制、易刺激性、異常行動の 10 項目につき、それぞれの頻度を 4 段階で、重症度を 3 段階で評価した。認知機能・中核症状の評価として、Mini-Mental State Examination (MMSE) や Frontal Assessment Battery (FAB) も行った。統計解析には、レビー小体型認知症患者において、健常者と比較して活性化ミクログリア密度に有意な変化を認める部位を統計学的手法である Statistical parametric mapping (SPM) を用いて検出した。そして特定の脳部位において活性化ミクログリア密度と、精神症状の重症度や認知機能との関連性について SPM を用いて検討した。また以上をもって、レビー小体型認知症患者の脳内における活性化ミクログリアの関与を調べ、脳内神経炎症の特異的脳領域の有無や、脳内神経炎症の程度と症状形成の関係を検討して、レビー小体型認知症における脳病態を評価した。

4. 研究成果

レビー小体型認知症患者において、[11C]DPA713 結合能は特に後頭葉で上昇していた。NPI を用いた幻視の重症度と [11C]DPA713 結合能の相関関係は、後頭葉や頭頂・側頭葉で認められた。ミクログリア活性化は、幻視などの精神症状と関連があると考えられた。

・健常対象者に対してレビー小体型認知症患者で[11C]DPA713 結合能が上昇している部位



5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Yokokura M, Terada T, Bunai T, et al.

Depiction of microglial activation in aging and dementia: Positron emission tomography with [11C]DPA713 versus [11C] (R)PK11195. J Cereb Blood Flow Metab. 2017;37(3):877-889.

〔学会発表〕(計 1 件)

Tomoyasu Bunai, Tatsuhiko Terada, Masamichi Yokokura, Masami Futatsubashi, Etsuji Yoshikawa, Yasuomi Ouchi

In vivo microglial activation and tau deposition in dementia with Lewy bodies Neuroscience 2016

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

武内智康 (Tomoyasu Bunai)
浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・生体機能イメージング研究室・特任助教
研究者番号：20754188