

令和元年6月11日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09841

研究課題名(和文)脳梗塞患者でのアルツハイマー型認知症の発症リスクに関するPETアミロイド画像研究

研究課題名(英文) Amyloid imaging study of the risk of the promotion of Alzheimer's dementia in stroke patients

研究代表者

安野 史彦 (YASUNO, Fumihiko)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・病院・医長

研究者番号：60373388

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はPiB-PETを用いたアミロイドイメージングにより、脳梗塞患者の横断および縦断的な局所アミロイド集積の全脳的評価を行った最初の研究である。その結果、ADの早期から変性病理過程が生ずることが知られている楔前部/後部帯状回領域で、脳梗塞患者でアミロイドの集積が有意に高いことが明らかとなった。我々の結果は、脳梗塞とその関連因子がADの病理過程を促進することを支持するものと思われた。また、1年間での継時的な変化についてみると、教育年数の長さがアミロイド集積に対して抑止的に働くことが示され、教育歴に関連した何らかの神経メカニズムが脳梗塞後のAD発症リスクの低減につながる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに、脳梗塞発症直後から、アミロイドイメージングを用い、横断的かつ継時的にA β 集積を検証した報告はない。本研究はADの早期から変性病理過程が生ずる楔前部/後部帯状回領域で、脳梗塞患者のアミロイドの集積がみられることを明らかにし、脳梗塞がAD病理の促進因子であることを客観的に示した。また、本研究は教育年数の長さがアミロイド集積に対して抑止的に働くことを明らかにし、人生早期段階の教育に関連した神経メカニズムが脳梗塞後のAD発症リスクの低減につながる可能性を示した。我々の結果は脳血管障害患者の効果的なAD予防・治療を考えるうえで有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：A direct causal relationship of cerebrovascular risk factors/stroke to amyloid β (A β) deposition has yet to be shown. We conducted [11C] Pittsburgh Compound B (PiB)-PET positron emission tomography (PET) analysis on subacute ischemic stroke patients and healthy controls. We tested the hypothesis that subacute ischemic stroke patients would show focal A β accumulation in cortical regions, which would increase and extend over time during the chronic phase after stroke onset. We found that the onset of ischemic stroke may trigger A β deposition in the precuneus / posterior cingulate cortex (PCu/PCC), whereby amyloid deposition begins at an early stage of Alzheimer's disease (AD). Our findings support the existence of a cooperative association between vascular risk factors/stroke and AD progression. Further, we found that educational achievement had a protective effect against the increase in A β accumulation.

研究分野：老年精神医学

キーワード：脳梗塞 アミロイド アルツハイマー型認知症 ポジトロンCT アミロイドイメージング 教育歴

1. 研究開始当初の背景

我が国において脳血管疾患は死亡原因の3番目に位置する疾患であり、またもっとも高い頻度で恒久的な障害の原因となる疾患である。脳血管性要因により生ずる認知機能低下は、単発の脳梗塞患者の10%、再発性の脳梗塞患者の30%以上で生ずることが報告されている。しかしながら、脳梗塞がアルツハイマー型認知症(AD)の病理過程を促進するか否かについては意見がわかれている。老人班を形成するアミロイドの集積はADの中核的な病理であるが、 ^{11}C Pittsburgh Compound B (PiB)-PETによるアミロイドイメージングを用いた研究においても、脳梗塞とAD病理過程の関連性について検討は十分になされていない。

2. 研究の目的

本研究において、脳梗塞とAD病理過程の関連について、 ^{11}C Pittsburgh Compound B (PiB)-PETによるアミロイドイメージングを用いて、生体内における評価と検討を行った。特に、ADの早期段階から変性過程が生ずる局所領域を中心に、脳梗塞がアミロイド集積を促進することを仮定し、亜急性期の脳梗塞患者と健常対照者においてPiB-PETを施行し、全脳ボクセル解析による検証を行った。また、脳梗塞発症後、1年間の間において継続的な変化を観察し、脳梗塞発症後のアミロイド集積の変化とそれに対する影響因子について検討を行った。

3. 研究の方法

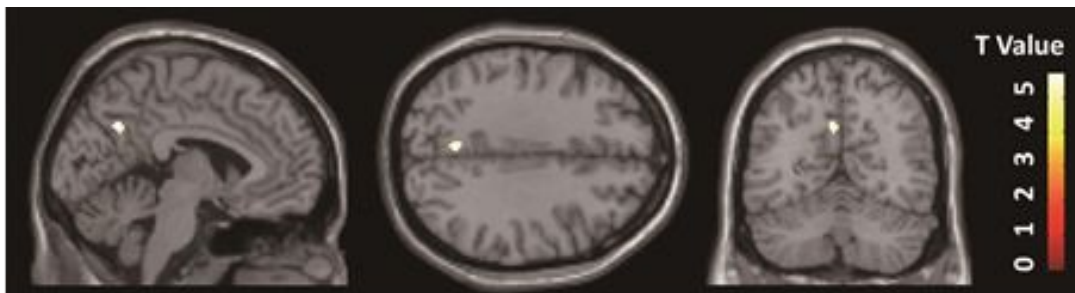
ラクナ脳梗塞患者18名で、亜急性期および、発症後1年目において、PiB-PETイメージングを用いた脳内局所アミロイド集積の経時的な測定を行った。また、健常対照被験者20名を対象に、同様の1年間の経時的な検討を行った。Logan graphical methodを用いて、局所のアミロイド集積量について定量を行い、全脳ボクセル解析によって、脳梗塞患者群で健常対照被験者群と比較して、有意なアミロイド集積の増大がみられるか、ボクセル毎の検討を行った。また、有意なアミロイド集積増加の見られた領域において、患者群で、脳梗塞発症の1年後にPiB-PETイメージングを行いアミロイド集積の継続的な変化について検証した。

4. 研究成果

(1) 全脳ボクセル解析によるアミロイド集積の増大領域

全脳ボクセル解析にて、脳梗塞患者の亜急性期において、楔前部/後部帯状回領域で有意なアミロイド集積増大を認めた($[x, y, z] = [-4, -60, 34]$, $T = 5.72$, $p = 0.011$) (図1)。

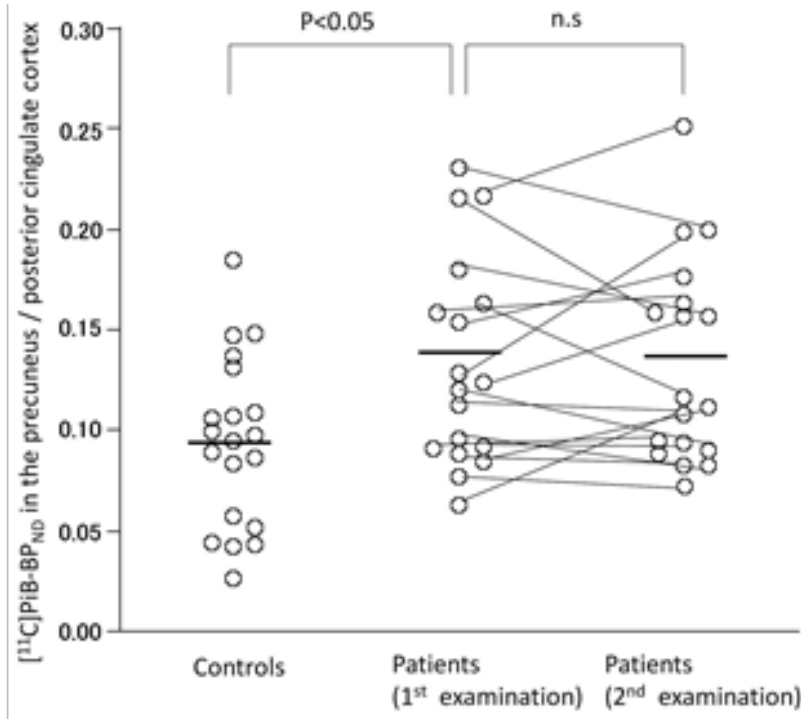
図1



(2) 楔前部/後部帯状回領域におけるアミロイド集積定量値の比較

患者と健常者の楔前部/後部帯状回領域におけるアミロイド集積定量値の散布図を図2に示す。健常者に比較して、患者群(亜急性期)で有意に高いアミロイド集積値を認めた($t = 2.55$, $p = 0.02$)。患者群において脳梗塞亜急性期と1年後の継続的な変化についてみると、全体としては有意な変化を認めなかった。個々の変化について注目すると、10名の患者でアミロイド定量値の減少、8名の患者で増大を認めた。

図 2

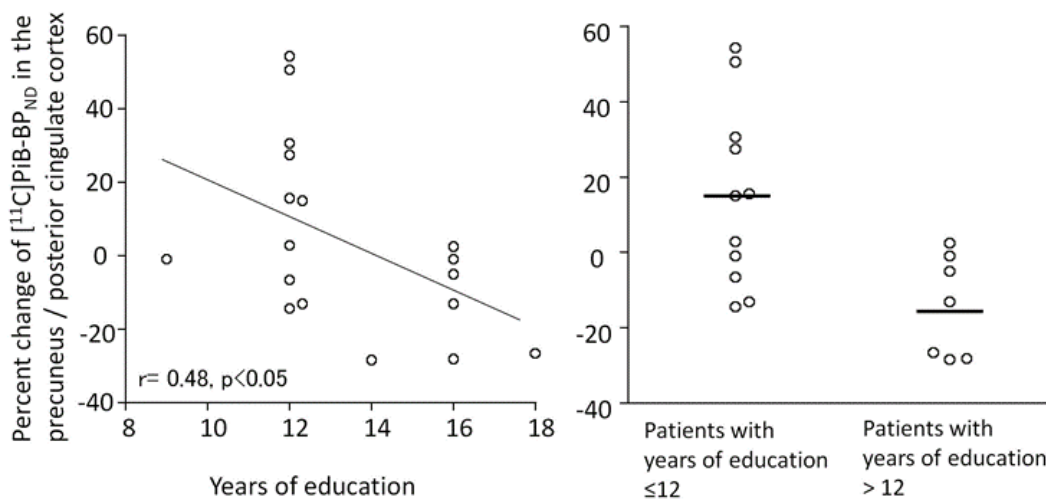


(3) 教育年数と 1 年間でのアミロイド集積値の変化の関係

患者の楔前部/後部帯状回領域におけるアミロイド集積値の経時変化量(%)についての散布図を図 3 に示す。楔前部/後部帯状回領域におけるアミロイド集積値の経時変化量(%)と教育年数の間で有意な負の相関を認めた ($r = -0.48, p = 0.04$) (図 3 左)。

教育歴が 12 年以下の被験者群 ($n = 11$) と、12 年以上の被験者群 ($n = 7$) を比較すると、前者で有意に高いアミロイド集積変化を認めた ($t = 2.90, p = 0.01$) (図 3 右)。

図 3



(4) 研究のまとめ

主な本研究は、 $[^{11}\text{C}]$ PiB-PET を用いたアミロイドイメージングにより、脳梗塞患者の横断および縦断的な局所アミロイド 集積の全脳的評価を行った最初の研究である。その結果、AD の早期から変性病理過程が生ずることが知られている楔前部/後部帯状回領域で、脳梗塞患者でアミロイド の集積が有意に高いことが明らかとなった。我々の結果は、脳梗塞とその関連因子が AD の病理過程を促進することを支持するものと思われた。また、1 年間での継続的な変化についてみると、教育年数の長さがアミロイド 集積に対して抑制的に働くことが示され、教育歴に関連した何らかの神経メカニズムが脳梗塞後の AD 発症リスクの低減につながる可能性が示された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

Yasuno F, Ando D, Yamamoto A, Koshino K, Yokota C. Dendrite Complexity of the Posterior Cingulate Cortex as a Substrate for Recovery from Post-stroke Depression: A Pilot Study. *Psychiatry Res Neuroimaging* (査読有) 287:49-55, 2019. doi: 10.1016/j.pscychresns.2019.01.015.

Takahashi M, Yasuno F, Yamamuro K, Matsuoka K, Kitamura S, Yoshikawa H, Yamamoto A, Iida H, Fukuda T, Ihara M, Nagatsuka K, Kishimoto T. Detection of brain amyloid-deposits due to the repetitive head trauma in a former karate player. *Psychogeriatrics* (査読有)19(3):276-81, 2019. doi: 10.1111/psyg.12383.

Yasuno F, Kazui H, Kajimoto K, Ihara M, Morita N, Taguchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Takahashi M, Nakagawara J, Tsuji M, Iida H, Kishimoto T, Nagatsuka K. Mutual effect of cerebral amyloid and peripheral lymphocytes in cognitively normal older individuals. *Int J Geriatr Psychiatry* (査読有) 32(12):e93-e99, 2017. doi: 10.1002/gps.4660.

Yasuno F, Kazui H, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Kosaka J, Kudo T, Iida H, Kishimoto T, Nagatsuka K: High amyloid- deposition related to depressive symptoms in older individuals with normal cognition: A pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* (査読有) 31(8):920-8, 2016. doi: 10.1002/gps.4409.

Yasuno F, Kazui H, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Takahashi M, Nakagawara J, Iida H, Kishimoto T, Nagatsuka K: Use of T1-weighted/T2-weighted magnetic resonance ratio to elucidate changes due to amyloid- accumulation in cognitively normal subjects. *Neuroimage Clin* (査読有) 13:209-14, 2016. doi: 10.1016/j.nicl.2016.11.029.

Yasuno F, Kazui H, Yamamoto A, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Matsuoka K, Kosaka J, Tanaka T, Kudo T, Takeda M, Nagatsuka K, Iida H, Kishimoto T. Resting-state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment. *Neurobiol Aging* (査読有) 36(6):2145-52, 2015. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.006.

Yasuno F, Kazui H, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Kosaka J, Kudo T, Iida H, Kishimoto T. Low amyloid- deposition correlates with high education in cognitively normal older adults: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* (査読有)30(9):919-26, 2015. doi: 10.1002/gps.4235.

Matsuoka K, Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K. Delayed atrophy in posterior cingulate cortex and apathy after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry* (査読有) 30(6):566-72, 2015. doi: 10.1002/gps.4185.

[学会発表](計 11 件)

安野史彦 環境と認知症：アミロイド/タウイメーリングからの視点 第41回日本生物学的精神医学会 2019 新潟

安野史彦, 安藤大輔, 山本明秀, 越野一博, 横田千晶 Dendrite Complexity of the Posterior Cingulate Cortex as a Substrate for Recovery from Post-stroke Depression: a pilot study 第41回日本生物学的精神医学会 2019 新潟

南博之, 安野史彦, 梶本勝文, 猪原匡史, 田口明彦, 山本明秀, 福田哲也, 数井裕光, 飯田秀博, 服部英幸, 長束一行 脳梗塞患者のアミロイド 集積と、その抑制因子に関する検討 第34回日本老年精神医学会 2019 仙台

南ひかる, 安野史彦, 山本明秀, 越野一博, 服部英幸, 横田千晶 後部帯状回の神経樹状突起の可塑性と脳梗塞後のうつ状態からの回復との関連について 第34回日本老年精神医学会 2019 仙台

Takahashi M, Yasuno F, Yamamuro K, Matsuoka K, Kitamura S, Yoshikawa H, Yamamoto A, Iida H, Fukuda T, Ihara M, Nagatsuka K, Kishimoto T. Detection of brain amyloid-deposits due to the repetitive head trauma in a former karate player. International Psychogeriatric Association International Congress: 2017: Queenstown

安野史彦, 数井裕光, 梶本勝文, 猪原匡史, 山本明秀, 松岡究, 高橋誠人, 紀本創兵, 中川原譲二, 飯田秀博, 長束一行, 岸本年史 MRI-T1w/T2w比を用いたアミロイド 集積による病理的变化の検出可能性 第32回日本老年精神医学会 2017年 名古屋

安野史彦, 数井裕光, 森田奈緒美, 梶本勝文, 猪原匡史, 田口明彦, 山本明秀, 松岡究, 小坂淳, 工藤喬, 飯田秀博, 長束一行, 岸本年史: 認知機能正常な高齢者において高いアミロイド 集積は抑うつ症状に関連する 第31回日本老年精神医学会 2016 金沢

Yasuno F, Kazui H, Yamamoto A, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Matsuoka K, Kosaka J, Tanaka T, Kudo T, Takeda M, Nagatsuka K, Iida H, Kishimoto T. Resting-state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment International Psychogeriatric Association International Congress: 2015: Berlin
安野史彦, 数井裕光, 山本明秀, 森田奈緒美, 松岡 究, 工藤 喬, 武田雅俊, 長束一行, 飯田秀博, 岸本年史: 主観的記憶障害者の後部脳梁膨大皮質と脳前方部内側皮質領域の安静時 fMRI における非協調性について. 第 37 回日本生物学的精神医学会・第 45 回日本神経精神薬理学会合同年会 2015 年 東京
安野史彦, 数井裕光, 森田奈緒美, 梶本勝文, 猪原匡史, 田口明彦, 山本明秀, 松岡 究, 小坂 淳, 工藤 喬, 飯田秀博, 長束一行, 岸本年史: 健常高齢者における高い教育水準と低いアミロイド 集積について 第 30 回老年精神医学会 2015 年 横浜
安野史彦, 数井裕光, 田口明彦, 山本明秀, 関山敦夫, 松岡 究, 小坂 淳, 飯田秀博, 長束一行, 岸本年史: 脳梗塞後の白質微小構造変化と、調節性 T 細胞およびうつ症状との関連 第 112 回日本精神神経学会 2015 年 大阪

〔図書〕(計 1 件)

画像診断/PET,SPECT /安野史彦: 武田克彦, 三村 将, 渡邊修 編. 高次脳機能障害のりハビリテーション Ver.3, 東京: 医歯薬出版;2018. pp 185-190.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 飯田 秀博

ローマ字氏名:(IIDA, Hidehiro)

所属研究機関名: 国立研究開発法人国立循環器病研究センター

部局名: 病院

職名: 非常勤研究員

研究者番号(8桁): 30322720

研究分担者氏名: 数井 裕光

ローマ字氏名:(KAZUI, Hiroaki)

所属研究機関名: 高知大学

部局名: 教育研究部医療学系臨床医学部門

職名: 教授

研究者番号(8桁): 30346217

研究分担者氏名: 梶本 勝文

ローマ字氏名:(KAJIMOTO, Katsufumi)

所属研究機関名: 大阪大学

部局名: 医学系研究科

職名: 特任助教(常勤)

研究者番号(8桁): 30403067

(2)研究協力者

なし