

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H06621

研究課題名(和文)アルツハイマー病患者における脳内タウ蛋白蓄積が日常生活動作に及ぼす影響の評価

研究課題名(英文) association between activity of daily living and tau deposition in alzheimers disease

研究代表者

原田 愛子(石木愛子)(Harada, Aiko)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：30778634

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)：アルツハイマー病(AD)において、脳内タウ蓄積は認知機能と関連し、認知症の病期を定義する日常生活動作(ADL)とも関連すると考えられる。本研究ではタウPETトレーサーとして開発された¹⁸F]THK-5351を用い、AD患者、軽度認知障害患者におけるトレーサー集積とADLとの関連を経時的に検討する予定であった。ベースライン時ADLスコアはTHK-5351集積値と関連したが、同時期に実施された病理-画像相関研究により、THK-5351はタウだけでなくMonoamine Oxidase Bへ結合することが明らかになり、予定されていたフォローアップスタディは中止となった。

研究成果の概要(英文)：Tau accumulation in the brain correlates with the cognitive function in Alzheimer's disease (AD). The activity of daily living (ADL) which determines the stage of dementia is also seemed to correlate with tau deposition. On order to verify the hypothesis, we performed longitudinal ¹⁸F]THK-5351 PET scan which have been developed as tau PET tracer and ADL score in AD and mild cognitive impairment patients. At baseline study, ¹⁸F]THK-5351 retention significantly correlated with the ADL score. However, the facts that ¹⁸F]THK-5351 bound to monoamine oxidase-B (MAO-B) and might have limited utility as a biomarker of tau protein were revealed in other post-mortem study. In consequence, prearranged follow up study was cancelled.

研究分野：老年医学

キーワード：アルツハイマー病 日常生活動作 タウ PET

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD: Alzheimer's disease) の病理学的特徴は脳内の A および異常リン酸化タウ蛋白蓄積であるが、A は認知機能と相関せず、一方でタウ蛋白は認知機能低下と相関するとされている (Arriagada PV. et al., Neurology. 1992). 従来 A とタウ蛋白の蓄積情報は剖検脳や脳脊髄液からしか得られなかったが、アミロイド PET の開発によって生体脳における A の分布が明らかになっている。現在タウ PET トレーサーの開発・研究が進行しているが、タウ PET による脳内タウ病変の生体可視化によって、正確な病期判定、治療介入の適切な時期の把握、疾患修飾薬の効果判定など、AD 治療薬の開発を含めた研究が飛躍的に加速すると期待されている。東北大学では THK シリーズと呼ばれるタウ PET トレーサーを開発し、各トレーサーによる AD や軽度認知障害 (MCI: Mild cognitive impairment) 患者の脳画像、脳病理所見との一致性、認知機能との相関、経時的变化について報告している (Harada. et al., J Nucl Med. 2015., Villemagne VL. et al., Lancet Neurol. 2015).

認知症は、一度発達した認知機能の低下により日常生活に支障が出た状態と定義される。認知機能の低下により日常生活動作 (ADL: Activity of daily living) に障害が生じるが、これは認知症患者およびその介護者の生活維持にとって非常に大きな問題であり、そのケアのために様々な介入が必要となり、社会経済的な影響も大きい。また、ADL は何らかの認知機能障害を認めるが ADL に障害が無い MCI から認知症への移行の判断基準でもあり、ADL の中でも手段的 ADL (IADL: Instrumental ADL) の障害がこの段階で生じるとされている。このため認知症診療では認知機能と共に IADL を正確に評価することが重要であり、認知症や AD の重症度分類である Clinical Dementia Rating (CDR) や Functional Assessment Staging of Alzheimer's disease (FAST) には認知機能評価だけでなく ADL 評価項目も含まれている。

このように認知症の臨床診断には ADL の評価が必須だが、確定診断となる脳内病理と ADL との関係は不明な部分が多い。剖検研究によると、A・タウ蛋白蓄積はいずれも ADL の低下と相関するが、剖検時には AD は高度に進行している場合が多く、認知症初期に障害される IADL との検討はされていない (Gad A. et al., Alzheimer Dis Assoc Disord. 2006). アミロイド PET を用いた臨床研究では、大脳皮質全体における集積と ADL 低下に相関がみられると報告されているが、各脳領域の解析報告はほとんど無い (Lilamand M. et al., J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015). 神経活動を反映する FDG-PET を用いた検討で

は、前頭葉での集積低下が IADL 低下と相関し、後部帯状回、海馬傍回において、MCI よりも AD で集積低下が大きく、IADL の低下とも相関したと報告されている (Roy K. et al., J Alzheimers Dis. 2014). タウ蛋白蓄積は神経細胞死と密接に関わるとされるため、タウ蛋白蓄積部位と認知機能、ADL 低下項目には一致性があると推測される。また臨床病期と、タウ蛋白の脳内病理ステージである Braak 分類との比較では、同じ病理ステージでも様々な臨床病期例が混在するなど (Kathryn P. et al., Ann Neurol. 2002), 病理像と臨床症状との関係には不明確な部分が多いのが現状である。

2. 研究の目的

前述のように、脳内タウ病理像と ADL との関係性を詳細に検討した先行研究は得られていない。本研究では、タウ PET トレーサーを用い、生存する AD 患者、MCI 患者、健常高齢者の脳内のタウ集積量や分布と ADL とを縦断的に評価することで、タウ病理像と ADL との関係性を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

AD 患者、MCI 患者および健常高齢者を対象に、[18F]THK-5351 PET スキャン、MRI、認知機能検査 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale: ADAS-cog, Mini-Mental State Examination: MMSE) および IADL 評価 (Functional Activities Questionnaire: FAQ) を実施する。[18F]THK-5351 PET 画像から脳内に関心領域を設定し、各関心領域における集積値と FAQ スコアとの間に相関がみられるか解析を行う。第 1 回目のスキャンをベースラインとし、1 年後にフォローアップスキャン、同項目の認知機能検査および IADL 評価を実施し、[18F]THK-5351 集積値の変化率と FAQ 変化率との間に相関がみられるか検討を行う。さらに AD 症例において、各関心領域の [18F]THK-5351 集積値と FAQ の下位項目との間に関連がみられるか検討する。

4. 研究成果

平成 28 年度はベースライン評価として AD、MCI 患者、健常者計 35 名を対象に [18F]THK-5351 PET および認知機能検査、ADL 評価を実施した。ベースライン時 FAQ スコアは [18F]THK-5351 集積値と有意に相関し、[18F]THK-5351 すなわちタウ蛋白蓄積と ADL 低下は相関すると考えられた。また先行研究と同様、ADAS-cog と [18F]THK-5351 集積値にも有意な相関が認められた。さらに認知機能スコアと FAQ スコアにも相関が認められた。

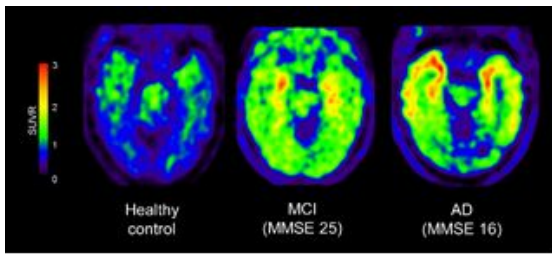


図 1：左より健常者・MCI・AD における [18F]THK-5351 PET 画像

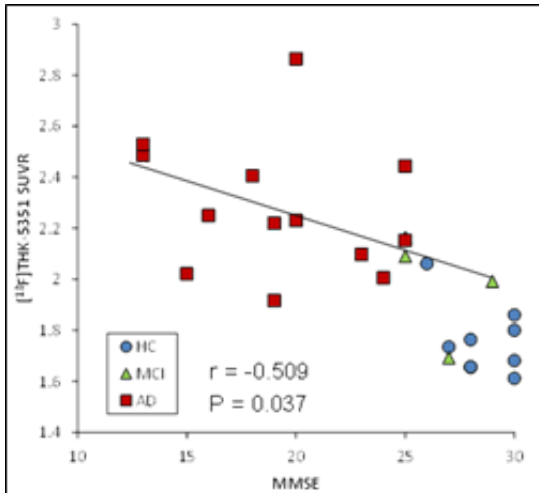


図 2：海馬傍回における [18F]THK-5351 集積値と MMSE との相関

一方で H28 年度に [18F]THK-5351 PET 被検者の剖検脳による病理-画像相関研究が実施され、[18F]THK-5351 はタウだけでなく Monoamine Oxidase B(MAO-B) へ結合し、[18F]THK-5351 PET シグナルは MAO-B 発現を強く反映することが明らかになった (Harada R, et al. J Nucl Med. 2018)。MAO-B はアストロサイトのミトコンドリア外膜に存在し、炎症時に生じるアストログリオシスの際に発現が増加するため、[18F]THK-5351 は神経変性疾患における脳内アストログリオシス、神経炎症を反映していると考えられた。

この事実の判明に伴い、研究計画がフォローアップ PET スタディを実施しない方針へ変更となり、平成 29 年度に予定していた [18F]THK-5351 および FAQ の同一被検者によるフォローアップスタディは中止することとなった。ベースライン時評価はタウと ADL の相関ではなく、MAO-B すなわち神経炎症と ADL との関連をみていると考えられ、本来の目的であったタウと ADL との関連性を評価することは不可能となった。

一方で AD 以外のタウオパチー疾患である進行性核上性麻痺や前頭側頭型認知症、大脳皮質基底核変性症、非タウオパチー疾患である陳旧性脳梗塞や筋萎縮性側索硬化症などにおいて、巣症状出現部位と [18F]THK-5351 集積部位に関連があることが示されており (Lee H, et al. Alzheimer Dis

Assoc Disord. 2018, Ishibashi K, et al. Clin Nucl Med. 2017, Ishiki A, et al. Eur J Neurol. 2017, Kikuchi A, et al. Neurology. 2016), [18F]THK-5351 がアストログリオシスすなわち神経炎症を反映するとともに、その分布が変性疾患の疾患活動性や障害部位を反映することが示唆されており、疾患進行度や疾患鑑別への有用性の可能性が指摘されている。

以上より、[18F]THK-5351 が MAO-B とタウを反映することが示され、MAO-B の神経炎症トレーサーとしての有用性が示唆されたことから、今後 MAO-B 特異的、タウ特異的トレーサーの開発を進め、臨床研究を実施する方針へ変更している。MAO-B とタウを描き分けることで、未解明事項である神経炎症と異常蛋白蓄積との相互作用を明らかにし、タウ、神経炎症の新たな治療ターゲットの発見へと結びつけていく予定である。

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 7 件)

Brendel M, Ishiki A, Okamura N, Rominger A (21 名, 16 番目). [18F]-THK5351 PET Correlates with Topology and Symptom Severity in Progressive Supranuclear Palsy. Front Aging Neurosci. 査読有, 2018 Jan 17;9:440. doi: 10.3389/fnagi.2017.00440

Harada R, Ishiki A, Kudo Y, Okamura N (22 人, 2 番目). Correlations of 18F-THK5351 PET with Postmortem Burden of Tau and Astroglialosis in Alzheimer Disease. J Nucl Med. 査読有, 2018 Apr;59(4):671-674. doi: 10.2967/jnumed.117.197426.

福田智子, 石木愛子, 金田大太, 川勝忍, 小林良太, 林博史, 齋藤尚宏, 浦上克哉, 古川勝敏, 内海久美子. 診療のスキルアップを考える-この症例をどう診るか 2016. 老年精神医学雑誌, 査読無. 28(増刊-1): 7-33, 2017

Ishiki A, Harada R, Tashiro M, Furukawa K (12 人, 1 番目). Tau imaging with [18F]THK-5351 in progressive supranuclear palsy. Eur J Neurol. 査読有, 2017 Jan;24(1):130-136. doi: 10.1111/ene.13164.

R Harada, S Furumoto, A Ishiki, N Okamura (12 人, 5 番目). Characterization of the radiolabeled metabolite of tau PET tracer 18F-THK5351. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 査読有, 2016 Nov;43(12):2211-2218. DOI:

10.1007/s00259-016-3453-y

Kikuchi A, Okamura N, Ishiki A, Aoki M (26人, 18番目). In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by 18F-THK5351 PET. Neurology. 査読有, 2016 Nov 29;87(22):2309-2316. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003375

Furukawa K, Ishiki A, Kudo Y, Arai H (17人, 2番目). Introduction and overview of the special issue "Brain imaging and aging": The new era of neuroimaging in aging research. Ageing Res Rev. 査読有, 2016 Sep;30:1-3. doi: 10.1016/j.arr.2016.02.005.

〔学会発表〕(計5件)

石木愛子, 原田龍一, 富田尚希, 岡村信行, 古川勝敏, 工藤幸司, 荒井啓行. アルツハイマー病患者における [18F] THK-5351 集積の経時的変化. 第36回日本認知症学会学術集会, 2017年11月25日, 石川県立音楽堂(金沢市)

A Ishiki, R Harada, N Okamura, N Tomita, S Okinaga, K Furukawa, Y Kudo, H Arai. Longitudinal assessment of [18F]THK-5351 accumulation in patients with Alzheimer's disease. Alzheimer's association International Conference 2017, July 15, 2017, London (United Kingdom).

石木愛子, 富田尚希, 原田龍一, 古川勝敏, 岡村信行, 工藤幸司, 荒井啓行. Posterior Cortical Atrophy 症例における 18F-THK5351 集積分布. 第35回日本認知症学会学術集会. 2016年12月2日, 東京国際フォーラム(東京都)

石木愛子, 富田尚希, 冲永壯治, 古川勝敏, 荒井啓行. 認知症におけるタウイメージング. 第6回日本認知症予防学会. 2016年9月24日, 川内萩ホール(仙台市)

A Ishiki, R Harada, N Okamura, N Tomita, S Okinaga, K Furukawa, Y Kudo, H Arai. Tau Pathology in Posterior Cortical Atrophy with a Novel Tau PET Tracer, [18F]THK-5351. Alzheimer's association International Conference 2016, July 27, 2016, Toronto (Canada).

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原田 愛子(石木愛子)(HARADA, Aiko)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号: 30778634