

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09806

研究課題名（和文）アミロイドPET陰性認知症のタウ蛋白分布と神経細胞障害評価による認知症診断の検討

研究課題名（英文）Evaluation of tau accumulation with PBB3-PET in amyloid negative dementia patients

研究代表者

竹内 潤（Takeuchi, Jun）

大阪市立大学・大学院医学研究科・医員

研究者番号：20771819

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：アルツハイマー病の主要な病理変化の一つである神経原線維変化の主体であるタウ蛋白をPETにて画像化する¹¹C]PBB3-PETをアミロイド陰性認知症と対照としてアルツハイマー型認知症（AD）、健常高齢者に対して撮像を行い、比較・解析を行った。アミロイド陰性認知症では、両側頭頂葉にPBB3の高集積を認め、これらは加齢に伴うタウ蛋白の集積が示唆された。更に神経原線維変化優位型認知症（NFTD）が疑われる症例ではADと比べタウ蓄積の広がりや限局的で、健常高齢者に比して側頭葉外側や後部帯状回でタウ蓄積が顕著で、同部位のタウ蓄積がADL低下につながる認知機能障害の出現に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経変性疾患に重要な病理変化である神経原線維変化の主体であるタウ蛋白に結合するPBB3-PETを用いて、臨床的にアルツハイマー病の診断であってもアミロイド集積がない患者群の背景病理をタウ蛋白が関連する嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化優位型認知症などを推察した。更にそれらの群を解析することで、PBB3-PETの有用性を明らかにした。また今後開発されるであろう、アルツハイマー病治療薬の適応を考慮する上で、臨床的には鑑別の難しいアミロイド陰性認知症にも非常に重要な役割をPBB3-PETが果たすことが予想される。

研究成果の概要（英文）：Imaging of tau protein, which is one of the major pathological changes in Alzheimer's disease, which is the main cause of neurofibrillary tangles, with PET [¹¹C]PBB3-PET as a control for amyloid negative dementia and Alzheimer's dementia (AD), Images of healthy elderly people were compared and analyzed. In amyloid-negative dementia, high levels of PBB3 were found in the bilateral parietal lobes, suggesting the accumulation of tau protein with age. Furthermore, in patients suspected neurofibrillary tangle-predominant dementia (NFTD), the spread of tau accumulation was more localized than in AD, and tau accumulation was more prominent in the lateral temporal lobe and posterior cingulate gyrus compared to healthy elderly people. It was suggested that tau accumulation at the same site may contribute to the appearance of cognitive dysfunction leading to ADL decline.

研究分野：神経内科学

キーワード：タウイメージング PBB3-PET PiB-PET アミロイド陰性認知症 アルツハイマー型認知症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

認知症の最終的な診断は病理診断であるため、これまでは死後の解剖でしか確定診断ができなかった。ところがアルツハイマー型認知症の主要な病理変化の一つ、アミロイド線維を主体とする老人斑に特異的に結合する PET (positron emission topography) 化合物、PiB (pittsburg compound-B) が開発され、これによりアミロイド PET 撮影が可能となった。この技術によりアルツハイマー型認知症を生前に診断できるようになった。また近年ではアルツハイマー型認知症だけでなく、神経変性疾患に重要な病理変化である神経原線維変化の主体であるタウ蛋白に結合する PET 化合物 PBB3 (pyridinyl-butadienyl-benzothiazole3) が開発され、タウ PET 撮影が可能となった。PiB-PET を我々は 2006 年より開始し現在までに 460 例の症例をもつ。この中でアルツハイマー病の診断であってもアミロイド集積がない患者群に注目し、背景病理としてはタウ蛋白が関連する嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化優位型認知症、前頭側頭型認知症などを推察してきた。これらの患者群にタウイメージングを行い、その背景病理を推測し可能であれば剖検をとって画像病理相関を検討することとした。

2. 研究の目的

本研究では近年本邦で開発された変性タウ蛋白を画像化するタウイメージング (PBB3-PET) をアミロイド陰性認知症において行い、さらに髄液中のタウ蛋白や FDG-PET を同時に測定することによって、神経細胞死に影響を与えていると考えられる変性タウ蛋白の集積分布の差異と認知症発症の関連を明らかにすることとした。

3. 研究の方法

本研究は当院の倫理委医会にて承認されている。(IRB:3009) 全例に本人および家族から文章による同意説明を取得。健常高齢者は一般公募を行い、頭部 MRI、血液検査にて器質的な疾患を除外、病歴および神経診察により神経系の疾患があるものを除外した。心理検査は MMSE、HDSR、RBMT、FAB を行いいずれの検査でも認知機能の低下がないものを選択した。PiB 陰性認知症患者は全部で 7 例を対象としてその内訳は Table 1 に示す。

PET 撮影: [¹¹C]PBB3 370-550 MBq を経静脈的に投与し、60 分間の dynamic 撮影を Siemens Biograph16 scanner (Siemens Healthineers, CTI, Knoxville, TN, USA) で施行し、PMOD software version 3.7 を用いて投与後 30-50 分の加算画像を作成し、小脳皮質を参照領域とした standardized uptake value ratio (SUVR) 画像を作成した。

画像解析: 集積評価は視覚評価に加え、Statistical Parametric Mapping software (SPM12, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いて、健常高齢者群に対する PiB 陰性認知症の高集積部位を Jack knife 検定を用いて評価した。さらに神経原線維変化優位型認知症が疑われる症例 3 例でも同様に Jack knife 検定と群間比較を行った。

更に AD 患者の A、タウ PET の脳内集積の特徴と臨床症状との関連についても健常高齢者群と比較検討した。

Table 1. Demographic data on cases with dementia in the elderly and healthy controls

Case	Age	Gender	MMSE	Disease Duration (y)	Laterality in Atrophy*	[¹¹ C]PiB
1	85	M	20	2	L	(-)
2	82	F	25	6	L	(-)
3	82	M	22	6	L	(-)
4	87	M	14	11	L	(-)
5	81	M	18	5	(-)	(-)
6	83	F	15	1	(-)	(-)
7	85	M	28	7	(-)	(-)
HC (n=12)	71.8±8.7	M/F=7/5	28.8±1.3	n.a.	(-)	(-)

* Dominantly affected side of hippocampus on MRI, HC: Healthy controls, n.a.: not available

4. 研究成果

Fig 1 に示すように PiB 陰性認知症症例では、両側頭頂葉に PBB3 の高集積を認め、前頭葉にも中等度の集積を認めた。これらは加齢に伴うタウ蛋白の集積が示唆され、健常高齢者に比べて SUVR 値の上昇も認めた。

Fig 1.

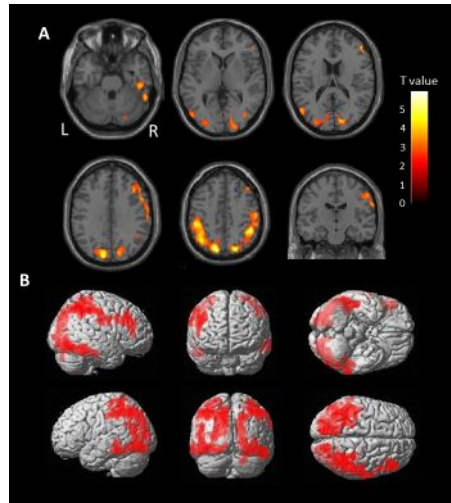


Fig 2 では NFTD と HC、AD と HC の群間比較を施行したところ、NFTD は健常高齢者 (HC) 群に比べて側頭葉外側、後部帯状回で集積が高く見られたが、アルツハイマー型認知症 (AD) に比べて集積分布は限局的であった。これらの結果から側頭葉内側のタウ蓄積はアミロイド蓄積とは独立して加齢に伴い出現するものと推測された。NFTD では AD と比べてタウ蓄積の広がりや強度は限局的で新皮質での集積も軽度であり、既報告とも合致し、健常高齢者に比して側頭葉外側や後部帯状回でタウ蓄積が顕著で、同部位のタウ蓄積が ADL 低下につながる認知機能障害の出現に寄与する可能性が示唆された。以上からも NFTD の診断や病態解明には PBB3 が有用である可能性があり、さらに症例の蓄積や病理所見との対比が重要と考えられた。

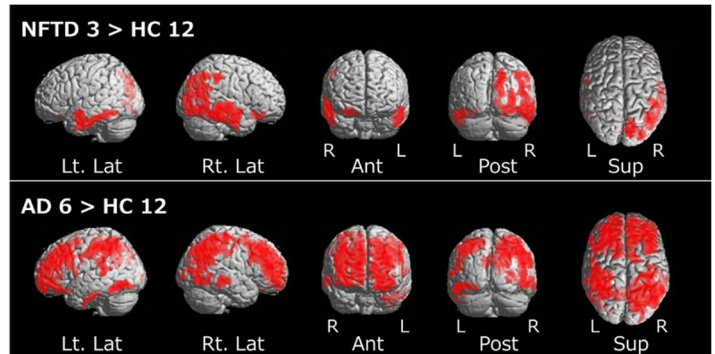


Fig.2

AD 群では広汎な大脳皮質において PiB と PBB3 の有意な集積を認めた (Fig.3)。傍海馬領域を含む側頭葉内側において、PiB SUVR は両群で差がなく、一方 PBB3 SUVR は AD 群において有意に高値であった。(Fig.4) また MMSE の低下に伴って PBB3 の集積の進展を認めた。(Fig.5)

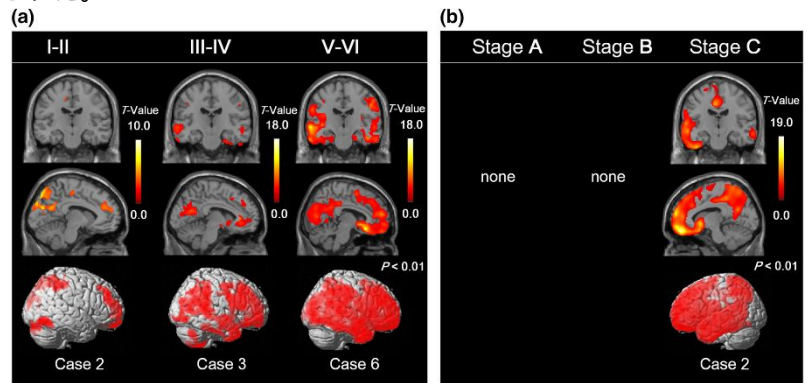


Fig.3

以上から PET で評価したアミロイド およびタウ病理の広がりや強度は病理学的な進展仮説に酷似しており、神経障害とはタウ病変がより密接に関連していることが示唆され、PBB3-PET が AD のステージングに有用である可能性も示唆された。

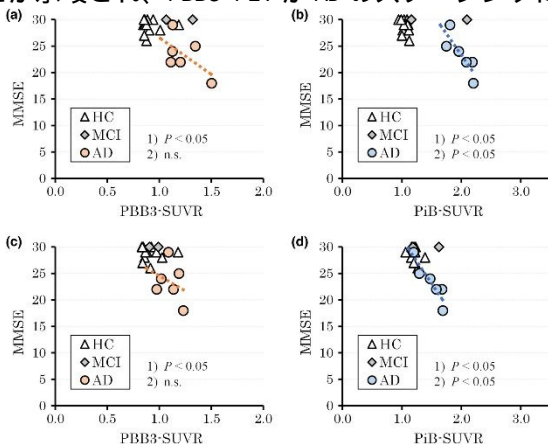


Fig.4

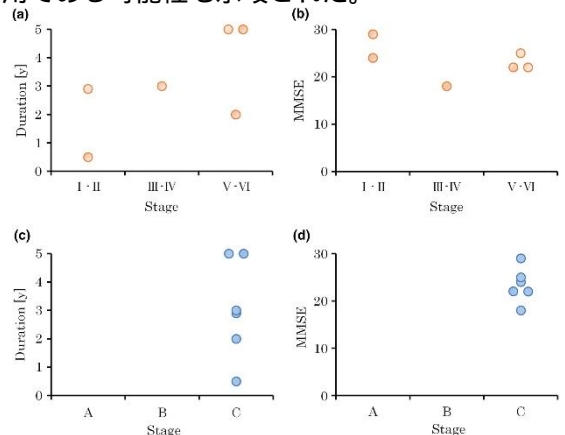


Fig.5

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takeuchi Jun, Kikukawa Takayuki, Saito Haruna, Hasegawa Itsuki, Takeda Akitoshi, Hatsuta Hiroyuki, Kawabe Joji, Wada Yasuhiro, Mawatari Aya, Igesaka Ami, Doi Hisashi, Watanabe Yasuyoshi, Shimada Hitoshi, Kitamura Soichiro, Higuchi Makoto, Suhara Tetsuya, Itoh Yoshiaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Amyloid-Negative Dementia in the Elderly is Associated with High Accumulation of Tau in the Temporal Lobes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Open Biomedical Engineering Journal	6. 最初と最後の頁 55～66
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2174/1874120701913010055	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kikukawa Takayuki, Abe Takato, Ataka Suzuka, Saito Haruna, Hasegawa Itsuki, Mino Toshikazu, Takeuchi Jun, Kawabe Joji, Wada Yasuhiro, Watanabe Yasuyoshi, Itoh Yoshiaki	4. 巻 39
2. 論文標題 Amyloid deposition and CBF patterns predict conversion of mild cognitive impairment to dementia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 1597～1602
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10072-018-3477-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kikukawa Takayuki, Saito Haruna, Hasegawa Itsuki, Takeuchi Jun, Takeda Akitoshi, Kawabe Joji, Wada Yasuhiro, Mawatari Aya, Watanabe Yasuyoshi, Kitamura Soichiro, Shimada Hitoshi, Higuchi Makoto, Suhara Tetsuya, Itoh Yoshiaki	4. 巻 7
2. 論文標題 Localized Accumulation of Tau without Amyloid-Beta in Aged Brains Measured with [11C]PBB3 and [11C]Pib Positron Emission Tomography	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism	6. 最初と最後の頁 401
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4172/2161-0460.1000401	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Aohara Kenta, Minatani Shinobu, Kimura Hiroko, Takeuchi Jun, Takeda Akitoshi, Kawabe Joji, Wada Yasuhiro, Mawatari Aya, Watanabe Yasuyoshi, Shimada Hitoshi, Higuchi Makoto, Suhara Tetsuya, Itoh Yoshiaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Staging of tau distribution by positron emission tomography may be useful in clinical staging of Alzheimer disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 61～67
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ncn3.12366	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Akitoshi Takeda, Jun Takeuchi, Haruna Saito, Joji Kawabe, Yasuhiro Wada, Aya Mawatari, Hisashi Doi, Yasuyoshi Watanabe, Soichiro Kitamura, Hitoshi Shimada, Makoto Higuchi, Tetsuya Suhara, Yoshiaki Itoh.
2. 発表標題 Amyloid and Tau imaging in patients with Posterior Cortical Atrophy
3. 学会等名 AAIC2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akitoshi Takeda, Jun Takeuchi, Haruna Saito, Joji Kawabe, Hideko Mizuta, Yasuhiro Wada, Aya Mawatari, Ami Igesaka, Hisashi Doi, Yasuyoshi Watanabe, Soichiro Kitamura, Hitoshi Shimada, Makoto Higuchi, Tetsuya Suhara, Yoshiaki Itoh.
2. 発表標題 11C-PBB3 Tau Imaging in Logopenic Variant Primary Progressive Aphasia
3. 学会等名 ICFD2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川樹, 三野俊和, 竹内潤, 安部貴人, 河邊讓治, 伊藤義彰
2. 発表標題 神経変性疾患における123I-ioflupane SPECT所見の検討.
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三野俊和, 小坂理, 齊藤明奈, 苅田みのり, 長谷川樹, 竹内潤, 武田景敏, 河邊讓治, 渡辺恭良, 伊藤義彰.
2. 発表標題 嗅覚障害を伴ったパーキンソン病-軽度認知障害患者におけるアミロイドイメージの検討.
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内潤, 齊藤明奈, 武田景敏, 河邊謙治, 和田康弘, 馬渡彩, 土居久志, 渡辺恭良, 北村聡一郎, 島田斉, 樋口真人, 須原哲也, 伊藤義彰.
2. 発表標題 [11C]PBB3-PETを用いた神経原線維変化優位型認知症の脳内タウ蓄積分布に関する検討.
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村裕子, 武田景敏, 竹内潤, 齊藤明奈, 河邊謙治, 和田康弘, 馬渡彩, 土居久志, 渡辺恭良, 伊藤義彰.
2. 発表標題 非AD認知症患者におけるアミロイドイメージングの検討.
3. 学会等名 第60回日本老年医学学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武田景敏, 竹内潤, 齊藤明奈, 河邊謙治, 和田康宏, 馬渡彩, 神母坂あみ, 土居久志, 渡辺恭良, 北村聡一郎, 島田斉, 樋口真人, 須原哲也, 伊藤義彰.
2. 発表標題 Logopenic型進行性失語症患者における臨床症状とアミロイド・タウPETとの関連.
3. 学会等名 第37回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jun Takeuchi
2. 発表標題 Localized tau accumulation in aging without obvious A β burden
3. 学会等名 World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akitoshi Takeda
2. 発表標題 Amyloid imaging in clinically non-AD atypical dementias
3. 学会等名 World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武田景敏
2. 発表標題 原発性進行性失語症における[11C]PBB3-PETの検討
3. 学会等名 第57回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武田景敏
2. 発表標題 Posterior cortical atrophy患者におけるアミロイド・タウPETと臨床症状との関連
3. 学会等名 第36回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 青原健太, 武田景敏, 竹内潤, 和田康弘, 渡辺恭良, 島田斉, 樋口真人, 伊藤義彰.
2. 発表標題 アルツハイマー病における神経病理イメージングの特徴と神経障害の関連.
3. 学会等名 第116回日本内科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武田景敏, 竹内潤, 皆谷忍, 水田秀子, 東山英明, 河邊讓二, 伊藤義彰
2. 発表標題 進行性失語症患者における言語機能の神経基盤 -FDG-PETの糖代謝部位との相関
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	樋口 真人 (Higuchi Makoto) (10373359)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部・部長(定常) (82502)	
研究分担者	島田 斉 (Shimada Hitoshi) (10422239)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部・主幹研究員(定常) (82502)	
研究分担者	渡辺 恭良 (Watanabe Yasuyoshi) (40144399)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー (82401)	
研究分担者	須原 哲也 (Suhara Tetsuya) (90216490)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子生命科学領域・副領域長 (82502)	
研究分担者	武田 景敏 (Takeda Akitoshi) (90445015)	大阪市立大学・大学院医学研究科・講師 (24402)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	和田 康弘 (Wada Yasuhiro)		
研究協力者	土居 久志 (Doi Hisashi)		
研究協力者	馬渡 彩 (Mawatari Aya)		
研究協力者	齊藤 明奈 (Saito Haruna)		
研究協力者	神母坂 あみ (Igezaka Ami)		
連携研究者	伊藤 義彰 (Itoh Yoshiaki) (90265786)	大阪市立大学・大学院医学研究科・教授 (24402)	