

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：84203

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09814

研究課題名（和文）慢性脳虚血と脳アミロイド蓄積に関する分子イメージング研究

研究課題名（英文）chronic cerebral ischemia and amyloid deposition

研究代表者

山内 浩（Yamauchi, Hiroshi）

滋賀県立総合病院（研究所）・画像研究部門・副所長

研究者番号：40360812

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：脳内アミロイド蓄積は、アルツハイマー病で認知機能障害を引き起こす鍵となる病理変化である。アルツハイマー病モデル動物では、脳血管病変による慢性脳虚血がアミロイド蓄積を増加させる。本研究では、脳主幹動脈閉塞症患者を対象とし、ポジトロンCTにより脳循環代謝とアミロイド蓄積の両者を評価した。その結果、慢性脳虚血の程度が強いとアミロイド蓄積が増加しているという関連が認められ、慢性脳虚血がアミロイド蓄積に寄与することが明らかになった。慢性脳虚血の治療は、アルツハイマー病発症予防や進行遅延のために重要かもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病と脳血管障害は共通の危険因子を有しており、修正可能な脳血管障害危険因子の治療は、アルツハイマー病発症予防や進行遅延のために重要である。慢性脳虚血と関連したアミロイド蓄積増加の存在を明らかにしたことで、動物実験で推察されてきた、慢性脳虚血がアルツハイマー病の発症あるいは進行に影響するという仮説をヒトで検証できた。慢性脳虚血は、外科的あるいは内科的に治療できることから、アミロイド蓄積による神経細胞死、および認知機能障害の治療法を探索する上で重要である。本研究は、アルツハイマー病の発症あるいは進行に対する、慢性脳虚血をふくめた脳血管危険因子管理の重要性に関して臨床医の認識を高める。

研究成果の概要（英文）：Amyloid plaque formation is a core pathological features of Alzheimer disease. Although experimental studies have shown that global cerebral hypoperfusion leads to amyloid deposition in the hemisphere with carotid artery occlusion in rodents, the results of such occurrence are controversial in humans. In this study, we demonstrated that global cerebral hypoperfusion leading to decreased blood flow relative to metabolic demand [increased oxygen extraction fraction (OEF), misery perfusion] is associated with increases in amyloid deposition in the hemisphere with atherosclerotic major cerebral artery disease in patients. Cerebral hypoperfusion may contribute to amyloid deposition in humans. Optimal management of vascular risk factors can prevent chronic cerebral hypoperfusion, which may delay progression of Alzheimer disease.

研究分野：神経内科学、脳循環代謝学

キーワード：慢性脳虚血 アミロイド 分子イメージング PET

### 1. 研究開始当初の背景

血管性危険因子(高血圧, 糖尿病, 喫煙など)は, アルツハイマー病の危険因子でもあり, 中年期の危険因子は老年期のアミロイド蓄積と関連している. 個々の因子の寄与度は小さいが, 修正可能な危険因子の包括的治療は, アルツハイマー病を含む認知症の発症予防や進行遅延に重要と考えられている.

血管性危険因子は脳の動脈硬化を引き起こすが, アルツハイマー病では動脈硬化の程度が強いことが知られている. 動脈硬化は血流低下の原因となる. 乏血や低酸素は A の産生を亢進させ, 血流低下による血管拍動低下は, 血管周囲を通じた A の除去機構の推進力を減弱させ, 除去が低下する. 血流低下が A 蓄積に寄与するなら, 血流低下は治療可能であることから, 重要な意味を持つ.

ゲッシー類では, 頸動脈狭窄による慢性低灌流を加えることで, 脳 A 量が増加し, アルツハイマーモデル動物では, A の蓄積が加速する. しかし, ヒト脳主幹動脈閉塞性疾患で, アミロイド蓄積が増加するかは明らかではない. これまでのアミロイド PET 研究の結果は一致しておらず, 脳循環障害も評価したものは少ない. また, 脳循環障害がアミロイド薬剤の動態に影響する可能性があるが, アミロイド蓄積を dynamic data を用いて定量評価したものはない.

### 2. 研究の目的

本研究では, アテローム硬化性脳主幹動脈疾患患者を対象とし,  $^{15}\text{O}$ -ガス PET で評価した慢性低灌流(貧困灌流; 酸素摂取率増加)と  $^{18}\text{F}$ -FPYBF-2 PET (dynamic 撮像, Logan graphical analysis) で定量評価したアミロイド蓄積の関係を検討した.

## $^{18}\text{F}$ -PYBF-2画像: 健常者とアルツハイマー病患者

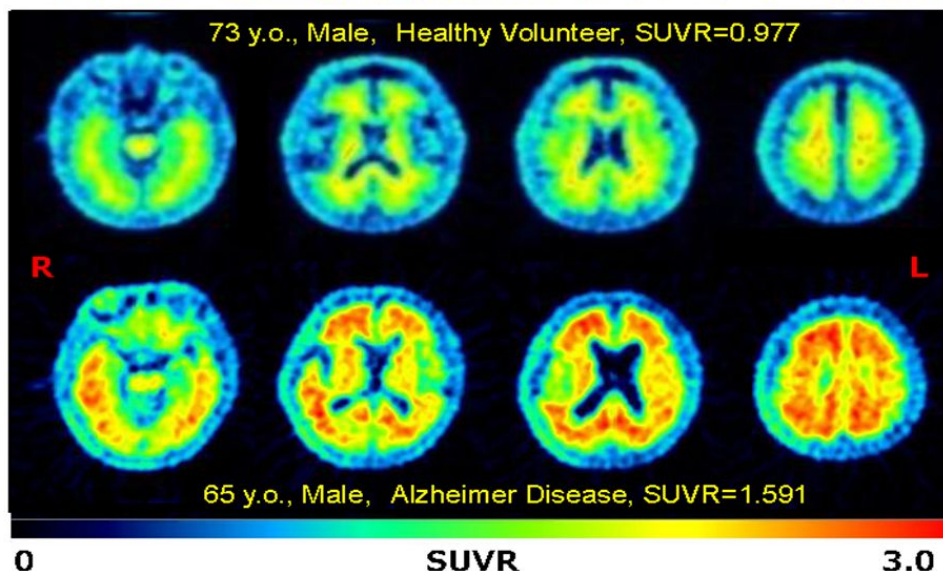


図1  $^{18}\text{F}$ -FPYBF-2 PET 画像. 上が健常者で大脳皮質蓄積陰性、下がアルツハイマー病患者で蓄積陽性である.

### 3. 研究の方法

慢性期の, 一側性に, 内頸あるいは中大脳動脈に狭窄または閉塞を有し, 大脳皮質に梗塞のない患者 13 例を対象とした. 血管病変診断から PET 検査は平均 3.2 ヶ月.

脳血流量, 酸素代謝率, 酸素摂取率, 血液量は、 $^{15}\text{O}$ -標識ガス吸入法で測定. アミロイド集積は、 $^{18}\text{F}$ -FPYBF-2 投与後の dynamic data を用い, 血管病変側小脳皮質を参照部位とした Logan graphical analysis により, Distribution Volume Ratio (DVR)を計算した.

Automated Anatomical Labeling から中大脳動脈領域内の関心領域の半球平均値の 1) DVR および 2) SUVR :小脳皮質比(病変側小脳)を計算した.

異常の判定は、 $^{18}\text{F}$ -FPYBF-2 (DVR)では、1)患側/健側比;健常者 10 例(男性 4 例, 女性 6 例, 平均年齢 57 歳)の半球平均値から求めた 95%カットオフ値より左/右比増加: $> 1.042$ , 右/左比増加: $> 1.028$  を増加と判定した. 2)絶対値, アミロイド蓄積陽性:SUVR $>1.2$  (当研究所での判定基準)であり, 患者の健常側の DVR と SUVR の回帰式より SUVR $>1.2$  相当の DVR を求め, カットオフ値とした (DVR $>0.96$  で増加と判定). 酸素摂取率, 健常者 7 例(男性 4 例, 女性 3 例, 平均年齢 47 歳)の半球平均値から求めた 95%カットオフ値より 左/右比増加: $> 1.054$ , 右/左比増加: $> 1.034$  と判定した.

#### 4. 研究成果

1)血管病変側大脳皮質において, 健常側と比較して血流量, 酸素代謝率は低下し, 酸素摂取率は増加していたが,  $^{18}\text{F}$ -FPYBF2 の集積(DVR)には差がなかった. 2)  $^{18}\text{F}$ -FPYBF-2 の病変側/健常側集積(DVR)比は, 酸素摂取率病変側/健常側比と正相関していた. DVR の病側/健側比増加の頻度は, 酸素摂取率の病側/健側比増加のある群 (3/4) で, ない群(0/9)よりも有意に高かった( $P < 0.02$ ) (図 2, 3). 3)重回帰分析で健常側 DVR を調整すると,  $^{18}\text{F}$ -FPYBF-2 の病変側 DVR は酸素摂取率と有意に正相関していたが, 寄与率は低かった ( $R^2 = 5.5\%$ ). 酸素摂取率の病側/健側比増加 4 例中, DVR 値で評価したアミロイド陽性基準を満たしたのは 1 例のみであった.

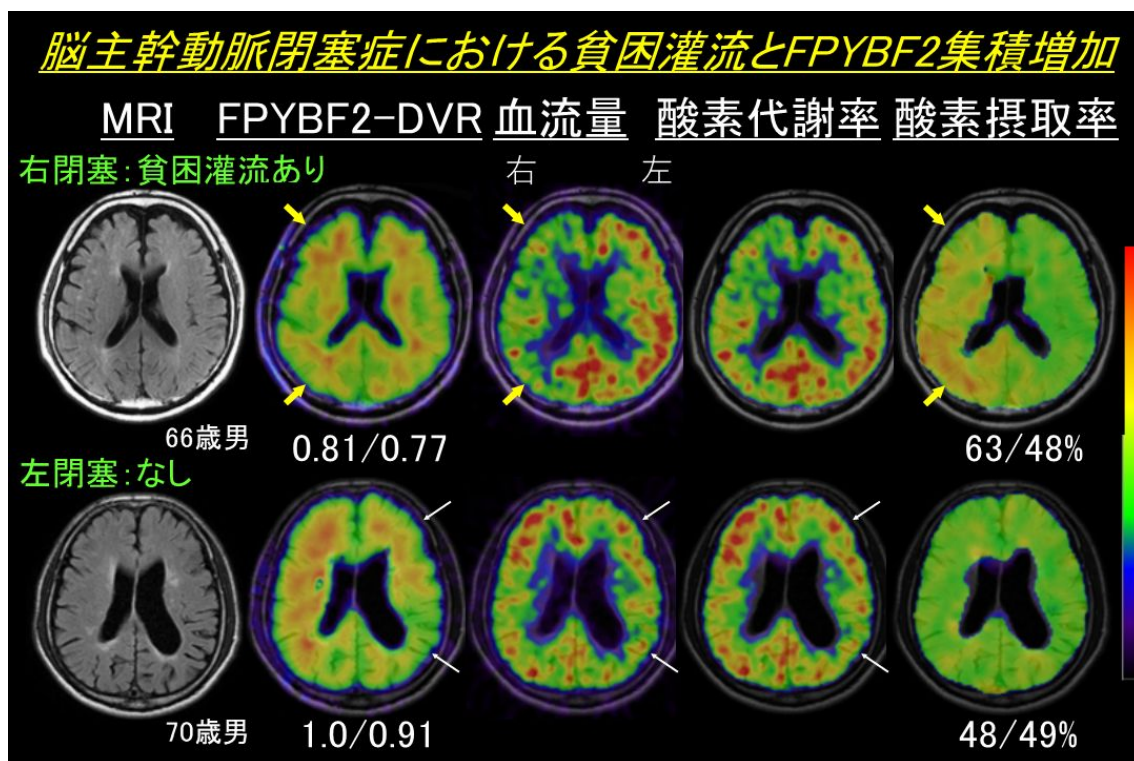


図 2 代表例の画像. 上が右内頸動脈閉塞で貧困灌流のある例. 右で血流低下, 酸素代謝は軽度低下しているが, 血流低下より程度は軽く, 酸素摂取率は増加している.  $^{18}\text{F}$ -FPYBF2 集積は, 軽度だが左右差を認め, 右で増加している. 視覚的には一部皮質集積を認めるが, 蓄積量としては陰性.

下は左中大脳動脈閉塞で貧困灌流のない例。左半球では、酸素代謝低下部位に一致して<sup>18</sup>F-FPYBF2 集積が低下している。この例は、右半球では蓄積陽性。

### FPYBF2 (DVR)病側/健常側集積比と酸素摂取率比の関係

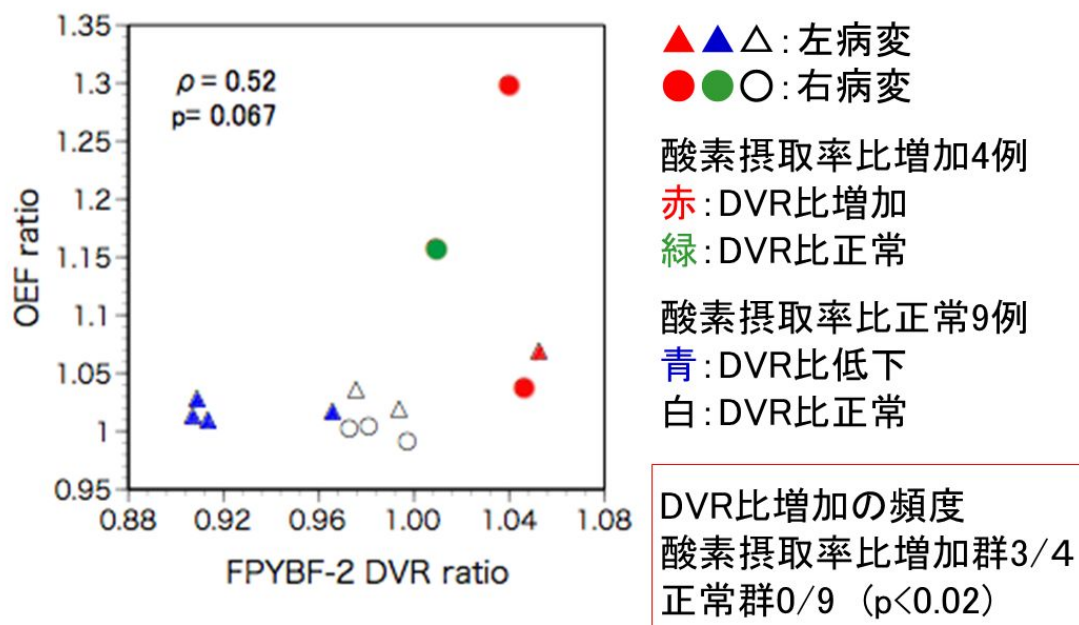


図 3 横軸に <sup>18</sup>F-FPYBF2 DVR 病側/健側比, 縦軸に酸素摂取率 病側/健側比をプロットしている。DVR の病側/健側比は、赤で示す 3 例で増加しており、酸素摂取率の病側/健側比は赤と緑の 4 例で増加していた。DVR 比増加の頻度は、酸素摂取率の病側/健側比増加のある群 (3/4) で、ない群(0/9)よりも有意に高かった。低下例(青)があることにも注目。

アテローム硬化性脳主幹動脈疾患患者で、<sup>18</sup>F-FPYBF-2の病側/健側集積比は、酸素摂取率病側/健側比と正相関していた。本結果は、貧困灌流がアミロイド蓄積増加と関連している可能性を示唆している。しかし、<sup>18</sup>F-FPYBF-2 の病側/健側集積比の増加は軽度で、それだけでアミロイド蓄積陽性となるほどではなかった。貧困灌流は、軽度ではあるが、アミロイド蓄積陽性に寄与している可能性があると考えられた。

さらに、脳主幹動脈閉塞の長期存在とアミロイド蓄積増加との関係を検討した。診断後平均 15 年間経過した、5 例の脳主幹動脈閉塞症患者で、経過中の酸素摂取率増加が明らかでなかった例で、アミロイド蓄積を評価したところ陽性例は一例もなかった。酸素摂取率増加がなければ、脳主幹動脈閉塞が長期存在しても、アミロイド蓄積増加は生じないことが明らかになった。慢性脳虚血がアミロイド蓄積増加に必須であることが示された。

#### 参考文献

Yamauchi H, Kagawa S, Takahashi M, Oishi N, Ono M, Higashi T. Misery perfusion and amyloid deposition in atherosclerotic major cerebral artery disease. Neuroimage Clin. 12;22: 101762, 2019

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 1.Yamauchi H, Kagawa S, Takahashi M, Kusano K, Okuyama C.	4. 巻 90
2. 論文標題 Selective neuronal damage and blood pressure in atherosclerotic major cerebral artery disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neuro Neurosurg Psychiatry	6. 最初と最後の頁 975-980
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/jnnp-2019-320326.	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 Yamauchi Hiroshi, Kagawa Shinya, Takahashi Masaaki, Oishi Naoya, Ono Masahiro, Higashi Tatsuya	4. 巻 22
2. 論文標題 Misery perfusion and amyloid deposition in atherosclerotic major cerebral artery disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 101762 ~ 101762
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nicl.2019.101762	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 Higashi Tatsuya, Nishii Ryuichi, Kagawa Shinya, Kishibe Yoshihiko, Takahashi Masaaki, Okina Tomoko, Suzuki Norio, Hasegawa Hiroshi, Nagahama Yasuhiro, Ishizu Koichi, Oishi Naoya, Kimura Hiroyuki, Watanabe Hiroyuki, Ono Masahiro, Saji Hideo, Yamauchi Hiroshi	4. 巻 32
2. 論文標題 18F-FPYBF-2, a new F-18-labelled amyloid imaging PET tracer: first experience in 61 volunteers and 55 patients with dementia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 206 ~ 216
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-018-1236-1	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 Nishii Ryuichi, Higashi Tatsuya, Kagawa Shinya, Okuyama Chio, Kishibe Yoshihiko, Takahashi Masaaki, Okina Tomoko, Suzuki Norio, Hasegawa Hiroshi, Nagahama Yasuhiro, Ishizu Koichi, Oishi Naoya, Kimura Hiroyuki, Watanabe Hiroyuki, Ono Masahiro, Saji Hideo, Yamauchi Hiroshi	4. 巻 32
2. 論文標題 18F-FPYBF-2, a new F-18 labelled amyloid imaging PET tracer: biodistribution and radiation dosimetry assessment of first-in-man 18F-FPYBF-2 PET imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Nucl Med	6. 最初と最後の頁 256-263
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-018-1240-5	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 Yamauchi H, Kagawa S, Takahashi M, Higashi T.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Long-term hemodynamic changes and blood pressure in atherosclerotic major cerebral artery disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X17727385.	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 Nishii R, Hirai T, Fujii T, Kumada T, Higashi T, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Yamauchi H, Okuyama C, Nagamachi S.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 FMZ-PET to assess the efficacy and the mechanism of ketogenic diet in patients with intractable epilepsy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Imaging in Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 5.Yamauchi H, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Higashi T.	4. 巻 38
2. 論文標題 Progressive Cortical Neuronal Damage and Extracranial-Intracranial Bypass Surgery in Patients with Misery Perfusion	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 AJNR Am J Neuroradiol	6. 最初と最後の頁 935-941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/qjnr.A5110	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 Ubukata Shiho, Oishi Naoya, Higashi Tatsuya, Kagawa Shinya, Yamauchi Hiroshi, Okuyama Chio, Watanabe Hiroyuki, Ono Masahiro, Saji Hideo, Aso Toshihiko, Murai Toshiya, Ueda Keita	4. 巻 Volume 16
2. 論文標題 <p>Spatial Patterns of Amyloid Deposition in Patients with Chronic Focal or Diffuse Traumatic Brain Injury Using <sup>18</sup>F-FPYBF-2 PET</p>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 2719 ~ 2732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/NDT.S268504	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5件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山内 浩, 加川信也、高橋昌章、草野邦典、奥山智緒
2. 発表標題 アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患における血圧低値と選択的神経細胞障害
3. 学会等名 第62回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内 浩, 加川信也、高橋昌章、草野邦典、奥山智緒
2. 発表標題 アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患における貧困灌流とアミロイド蓄積増加
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

1. 発表者名 山内 浩
2. 発表標題 脳小血管病を合併した主幹脳動脈病変患者の脳循環障害
3. 学会等名 第60回日本脳循環代謝学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山内 浩
2. 発表標題 脳循環障害の早期発見と認知症予防
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山内 浩
2. 発表標題 貧困灌流とアミロイド蓄積
3. 学会等名 第63回日本脳循環代謝学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Yamauchi H.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer, Cham.	5. 総ページ数 245 ~ 264
3. 書名 Imaging of Central Benzodiazepine Receptors in Chronic Cerebral Ischemia. In: Dierckx R.A., Otte A., de Vries E.F., van Waarde A., Lammertsma A.A. (eds) PET and SPECT of Neurobiological Systems.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

滋賀県立総合病院研究所 <a href="http://www.shigamed.jp/">http://www.shigamed.jp/</a>
------------------------------------------------------------------------------

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------