

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17110

研究課題名（和文）外傷性脳損傷慢性期における脳萎縮・後遺症へのアミロイド蛋白沈着の影響

研究課題名（英文）Investigation about the effect of amyroid deposition on sequelae and brain atrophy after brain injury

研究代表者

生方 志浦 (Ubukata, Shiho)

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：40738960

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：外傷性脳損傷例（局所脳損傷12名、びまん性軸索損傷8名）を対象に、新規に開発された18F-FPYBF-2を用い、アミロイドPET画像を撮像した。沈着量の指標は、小脳の沈着量との比を用い、The Automated Anatomical Labelling (AAL) atlasを用いて分割した90の大脳灰白質領域について検討した。結果、びまん性軸索損傷群のみで、後頭葉および側頭葉に健常群より有意に高いアミロイドの沈着を認めた。また縦断検査をMRI17名、PET6名に終了し、アミロイド沈着量の変化と脳体積変化の関連を検討する予定である。白質や脳幹へのアミロイド沈着についても今後検討を行う予定。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳外傷は将来的な認知症の危険因子とされてきたが、それを実証した研究は無いに等しい。本研究の結果、慢性期の外傷性脳損傷例におけるアミロイドの沈着パターンが変性疾患とは異なることが分かった。このことは、脳外傷が必ずしも将来的な認知症の危険因子ではない、あるいは将来的な認知症が従来知られている脳萎縮とは異なる機序で生じることを示唆している。本邦の外傷性脳損傷患者の多くは交通外傷の被害者で、本人・家族ともに予後について不安を強く抱えている。今後、経時的変化を検討し、脳外傷と将来的な認知症の関係について従来より正確な情報を提供できるようにすることは、社会的に大きな意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Amyroid PET image was conducted with the participants with 12 patients with focal brain injury and 8 with diffuse axonal injury. Newly developed 18F-FPYBF-2 was utilized as amyroid tracer. As SUVR, the ratio to the score of cerebellum was calculated and used as the index of accumulation onto the grey matter. Grey matter was divided into 90 region of interest by the Automated Anatomical Labelling (AAL) atlas. As a result, significantly higher accumulation was detected in temporal and occipital lobe only with the diffuse axonal injury group compared to the healthy group.

As a longitudinal survey, MRI image was obtained twice with 17 patients, and PET imaging was obtained twice with 6 patients. In the future, we plan to investigate the correlation between the change of amyroid accumulation with the brain volume atrophy shown in MRI image. In addition, amyroid deposition was observed onto white matter and brain stem, we plan to analyze the data about these regions in future.

研究分野：脳科学

キーワード：外傷性脳損傷 アミロイド 神経心理学 脳萎縮

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまで外傷性脳損傷の病態に関する研究はMRIを中心に行われており、脳萎縮が生じることについては多くの報告があるものの、その機序については不明な点が多かった。

一方で、繰り返し生じる頭部外傷つまり、ボクシングやアメリカンフットボールなどのスポーツ外傷においては、一部の競技者に経年的な脳萎縮が生じること、またその原因としてアミロイド蛋白の沈着があることが知られるようになってきた (Shively et al, 2021)。従来アミロイドは、変性疾患であるアルツハイマー型認知症の脳萎縮を生じる病理学的変化として注目されてきた物質であるが、外傷性脳損傷においても、脳萎縮の原因の一部になっているのではないかと考えられるようになってきたわけである。繰り返しのない外傷性脳損傷についても、国外の数少ない研究において脳萎縮へのアミロイド蛋白の影響が示唆されつつあるが (Sun et al, 2016, Oncotarget, 2017)、国内外共にアミロイドPETを行える研究環境は限られていることから、そのような研究は少なく、加えて詳細な後遺症との関連や、亜急性期から慢性期の継時的変化及びMRIとの関連を調べた研究はこれまでに存在しない。

多くの外傷性脳損傷に関する権威的な教科書においては、外傷性脳損傷が将来的な認知症の危険因子であることが記されている。しかしながら、将来的な認知症の発症、あるいはその基盤となる脳萎縮について、科学的知見はあまりに少ない。本研究により、外傷性脳損傷に続発すると考えられている脳萎縮の病態の一端が解明されれば、外傷後の予後の解明につながり、社会的にも非常に重要と考えられる。アミロイドが脳萎縮に影響するのであれば、将来的には、アミロイドを標的とした後遺症の予後予測が、外傷性脳損傷における創薬展開や認知機能障害等の治療方法に繋がるメカニズム探索を可能にすることも予想される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、外傷性脳損傷者を対象に、

亜急性期・慢性期におけるアミロイドの沈着パターンを同定する

同時にMRI構造画像を用いて、脳萎縮のパターンを同定する

で得られたアミロイドの沈着パターンと で得られた脳萎縮のパターンを比較検討する

から について、可能な症例に対しては経時的に画像を撮像することにより、アミロイド沈着の経時的変化と、脳萎縮の経時的変化を比較し、縦断的調査で横断的調査を補完する。

同時に、被験者の臨床的背景データ、認知機能データ、精神医学的所見、神経心理学的所見、QOLなどのデータを収集し、神経画像データとの関連について検討することを目的とする。

3. 研究の方法

【対象患者】 外傷性脳損傷患者 30 名：年齢 18 歳～65 歳、受傷から 6 か月以内、MRI 禁忌のないもの

【評価項目・方法】

PET 撮像：研究協力機関である滋賀県立総合病院にてアミロイドイメージング剤 [18F]FPYBF-2 を用いた撮像を行う。先行研究に習い、小脳半球の集積に対する各脳領域の値をアミロイドの沈着の指標とする。

MRI 撮像：京都大学医学研究科に設置済の 3 テスラ MRI 装置を用い、構造画像として T1 画像、拡散強調画像を撮像する。各脳領域の体積及び白質の微小構造の変化を指標として算出する。PET 撮像とともに 1 年後に 2 回目の評価を行う。

後遺症評価：認知機能・精神症状・社会機能評価：認知機能の検査として、Wechsler Intelligence Scale、Wechsler Memory Scale、標準注意検査法、遂行機能障害症候群の行動評価、Trail-making test、言語流暢性課題、情動評価課題、心の理論課題を実施する。精神症状は抑うつ、アパシーについて質問紙を用いて評価する。社会機能は客観的な社会参加の程度および主観的本人の満足度の両面について、各種質問紙を用いて評価する。臨床情報として既往歴・現病歴・外傷の重症度等の情報を収集する。

3 - 1 アミロイドの沈着パターン解析

新規に開発された 5-(5-(2-(2-(2-18F fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)benzofuran-2-yl)-N-methylpyridin-2-amine (18F-FPYBF-2) をトレーサーとして用い、滋賀県立総合病院付属研究所に設置された PET 装置をもちいて、アミロイド PET 画像を撮像した。

沈着量の指標(SUVr)は、小脳の沈着量との比を用い、The Automated Anatomical Labeling (AAL) atlas を用いて分割した 90 の大脳灰白質領域について、検討した。

3 - 2 症候学的特徴の解析

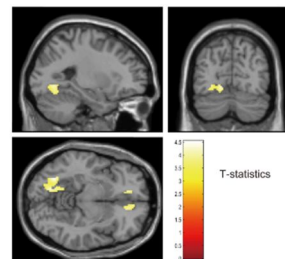
外傷性脳損傷後に生じる抑うつ、アパシーは臨床でもしばしば誤診され、この二つの病態の治療戦略が異なるため問題となっている。我々は、評価尺度として Beck Depression Inventory (BDI-)、Apathy Scale を用い、活動量評価として 24 時間生活活動記録を用い評価し、クラスター解析を用いることで、抑うつ症状とアパシーとの関連を検討し、さらに活動量に影響する要

因について検討を行った。

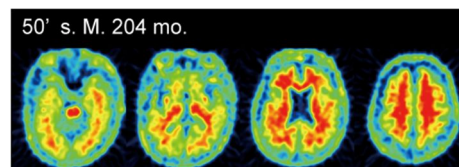
4. 研究成果

4-1 アミロイドの沈着パターン

本研究では、局所脳損傷群、びまん性軸索損傷群、健常群の3群について、アミロイドの沈着量の差を検討したが、局所脳損傷群では特に健常群と異なるパターンは認められなかった。びまん性軸索損傷群では、右の図に示す通り、右上前頭回、左眼窩回内側、左後頭回に健常群と比較して有意に高いアミロイドの沈着を認めた。局所脳損傷例の損傷部位については、アミロイドはむしろ欠損した状態を認めた。

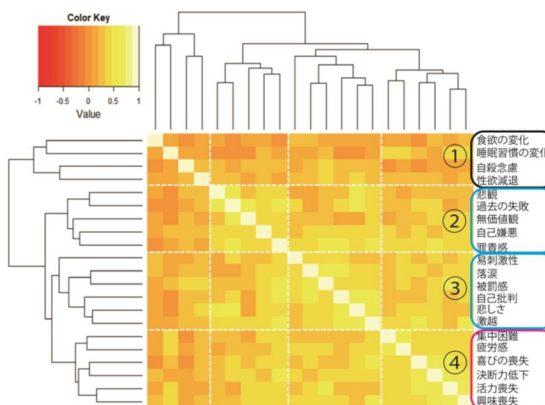


一方で、びまん性軸索損傷群では、灰白質ではなく深部白質にアミロイドの蓄積を認める症例が複数存在した(右図)。このことから、白質あるいは脳幹においてもアミロイドの沈着を今後検討する必要があると考えられた。



4-2 症候学的特徴の解析

外傷性脳損傷例のBDI-IIの得点についてクラスター解析を行ったところ、右のようにクラスター分類することが可能であった。4つのクラスターのうち、1つは()「集中困難」「疲労感」「喜びの喪失」「決断力低下」「活力喪失」「興味喪失」であり、アパシー症状のクラスターと考えられた。アパシースケール得点との相関では、このクラスターが最も強い相関を示し、次に右図の「我々がうつ症状<自己価値の低下>と名付けたクラスターが相関を示した。一方で、 のクラスターとは特に相関を認めなかった。また、活動量との関連では、つまりアパシーのクラスターのみ有意な相関を認め、アパシー症状が最も生活における活動量を低下させる要因になっていることが判明した。



また、統計解析はできていないが、1年程度の間をあけた縦断検査をMRI17名、PET6名に終了しており、今後アミロイド沈着量の経時変化と脳体積の経時変化の関連を検討する予定である。

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 2件）

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 Spatial Patterns of Amyloid Deposition in Patients with Chronic Focal or Diffuse Traumatic Brain Injury Using 18F-FPYBF-2 PET	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 -
1. 著者名 Ubukata Shiho, Ueda Keita, Fujimoto Gaku, Ueno Senkei, Murai Toshiya, Oishi Naoya	4. 巻 e-collection
2. 論文標題 Extracting Apathy From Depression Syndrome in Traumatic Brain Injury Using a Clustering Method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 e-collection
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1176/appi.neuropsych.21020046	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 Ishida Junko, Murai Toshiya, Ueda Keita, Furukawa Toshiaki A., Tanemura Rumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Utility of a novel tablet computer software for memory impairment in participants with brain injuries: A randomized control trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychological Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 1 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09602011.2021.1987276	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 Aso Toshihiko, Sugihara Genichi, Murai Toshiya, Ubukata Shiho, Urayama Shin-ichi, Ueno Tsukasa, Fujimoto Gaku, Thuy Dinh Ha Duy, Fukuyama Hidenao, Ueda Keita	4. 巻 143
2. 論文標題 A venous mechanism of ventriculomegaly shared between traumatic brain injury and normal ageing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1843 ~ 1856
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awaa125	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 生方志浦 上田敬太 村井俊哉
2. 発表標題 アパシーの臨床的特徴
3. 学会等名 日本老年精神医学会（招待講演）
4. 発表年 2021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
研究協力者	上田 敬太 (UEDA KEITA)		
研究協力者	大石 直也 (Oishi Naoya)		
研究協力者	村井 俊哉 (Murai Toshiya)		

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