

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 15 日現在

機関番号：33921

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2011

課題番号：20591470

研究課題名（和文） BF227 を用いた PET 検査によるアルツハイマー病の
超早期診断法の確立と普及研究課題名（英文） Study on diagnosis of early Alzheimer's disease by
 β -amyloid imaging (BF227).

研究代表者

前野 信久 (MAENO NOBUHISA)

愛知淑徳大学・健康医療科学部・准教授

研究者番号：90463207

研究成果の概要（和文）：東北大学にて BF227-PET、MRI、神経心理検査を実施した 56 例（健常高齢者 15 名、MCI 患者 20 名、AD 患者 21 名）を対象とし脳萎縮、 $A\beta$ 集積および各種神経心理検査との関連を検討した。MR 画像による萎縮の程度は、AD 群>MCI 群>健常高齢者群の順に灰白質体積の減少が認められた。これは AD の進行段階に応じた結果である。一方、BF227 画像による $A\beta$ 集積の程度は、AD 群=MCI 群>健常高齢者群の順に $A\beta$ 集積が認められた。 $A\beta$ 集積が MCI の段階で既にプラトーに達していることが推測された。神経心理検査との関係では、萎縮の程度は認知機能に影響を与えるが、 $A\beta$ 集積は AD に至った場合、認知機能に影響を与えないと思われた。

研究成果の概要（英文）：The subjects were 15 cognitively normal subjects (NL), 20 patients with mild cognitive impairment (MCI) and 21 patients with Alzheimer disease (AD) recruited in Tohoku University. They underwent BF227-PET, 3D-MRI, and neuropsychological examination. The gray matter volume on VBM-MRI was lowest in the AD, followed by MCI, and NL. It has been suggested that this results correspond in each stage in the development of AD. In contrast, as for $A\beta$ deposition on BF227-PET, AD and MCI showed significantly higher accumulation than NL. No significant differences were observed between AD and MCI in the $A\beta$ deposition. The fact suggests that the $A\beta$ deposition already reached a plateau in a stage of MCI. Moreover, in the relation with neuropsychological examination, gray matter loss may influence the cognitive function, however, the $A\beta$ deposition may not influence the cognitive function at least in AD onset.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学，放射線科学

キーワード：核医学(PET を含む)，アルツハイマー病，アミロイドイメージング

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病(以下AD)における脳内のアミロイドの蓄積は老人斑の出現、神経原線

維変化、神経細胞脱落といったADの病理学的所見に密接に関連する。このアミロイドの蓄積はAD発症の十数年前から始まり、近年、こ

の脳内アミロイドの蓄積を可視化するPETを用いたアミロイドイメージングが注目されADの超早期診断への応用が期待されている。

2. 研究の目的

アミロイドPETプローブ^[14C]BF227についてADの超早期診断におけるその有用性および種々の神経心理検査、MRI画像（VBM-MR画像およびVSRAD-MR画像）との関連を検証する。

3. 研究の方法

【対象】

東北大学にてBF227-PET、MRI、神経心理検査を実施した56例。内訳は

- ◆健常高齢者（以下NL）：15名（65.9±4.4才、MMSE：29.9±0.3点）
- ◆健忘性軽度認知障害患者（以下MCI）：20名（76.9±4.7才、MMSE：25.5±2.3点）
- ◆アルツハイマー病患者（以下AD）：21名（73.6±6.7才、MMSE：20.1±3.4点）

【BF227-PET、MRI撮像】

- ・PET装置はECAT EXACT HR47 (Siemens)
- ・^[14C]BF227 静注開始直後から60分間の3次元ダイナミック収集。
- ・撮像開始後20-40分の加算画像から小脳値で正規化したSUV_R画像を作成。
- ・SPMでAD群とNL群の2群を比較し、有意差が検出された領域を関心領域として個々の症例のBF227集積度を得た。
- ・3D-T1-MRを撮像し、N3ソフトウェアを用いて信号補正を実施。
- ・DARTELとSPM8を用いて解剖学的標準化、segmentationを実施。

【統計画像解析】

- ・各群間の灰白質体積のVBM比較、各群間のBF227によるAβ集積の比較。
- ・BF227によるAβ集積度と灰白質体積および各認知機能スコアとの相関。
- ・BF227集積度と灰白質体積との相関分析。

【具体的な実施内容】

- (1) NL群、MCI群、AD群を対象としたVBM-MR画像およびBF227画像による臨床試験。
 - ①VBM-MR画像による灰白質体積の群間比較。
 - ②BF227画像によるAβ集積の群間比較。
- (2)-①VBM-MR画像による灰白質体積と各種心理検査の相関分析。
 - ②BF227画像によるAβ集積と各種心理検査の相関分析。
 - ③VSRAD-MR画像による海馬傍回・全脳体積と各種心理検査の相関分析。
- (3) BF227集積度と灰白質体積との相関。
 - ①VSRAD-MR画像による海馬領域の萎縮度(Z-score)および脳全体の萎縮度をパラメータとしたBF227画像によるAβ集積についての解析。
 - ②BF227集積度(ROI集積度)をパラメータとした局所脳萎縮(VBM-MR画像)領域についての解析。

この3点を行うことでアミロイドイメージング測定法を確立する。

4. 研究成果

(1)-①VBM-MR画像による灰白質体積の群間比較

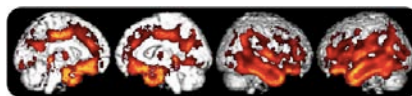


図1. AD群:NL群との比較

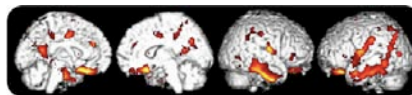


図2. AD群:MCI群との比較

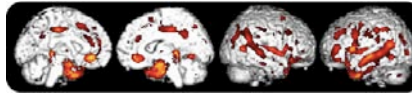


図3. MCI群:NL群との比較

AD群はNL群と比較して、後部帯状回、楔前部、前部帯状回、下前頭回、頭頂後頭部、内側側頭部、側頭葉に広く萎縮領域を認めた(図1)。MCI群と比較して、下側頭回、眼窩部、後部帯状回などに限局的な萎縮領域を認めた(図2)。MCI群はNL群と比較して、内側側頭部に限局的、側頭葉に散発的な萎縮領域を認めた(図3)。

ADの進行段階に応じ、内側側頭葉、後部および前部帯状回、楔前部、頭頂後頭葉、側頭葉などに萎縮領域が認められた。

(1)-②BF227画像によるAβ集積の群間比較

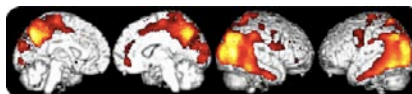


図4. AD群:NL群との比較

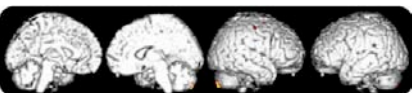


図5. AD群:MCI群との比較

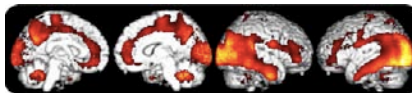


図6. MCI群:NL群との比較

AD群はNL群と比較して、後部帯状回、楔部、楔前部、後頭葉、下側頭回などにBF227集積領域を認めた(図4)。MCI群との差異は認めなかった(図5)。MCI群はNL群と比較して、前部・後部帯状回、楔部、楔前部、後頭葉、下側頭回などにBF227集積領域を認めた(図6)。

この結果は、Aβの集積がMCI段階において既にプラトーに達し、AD群との差異が認められなかったことを推測する。

(2)-①VBM-MR画像による灰白質体積と心理検査の相関分析。

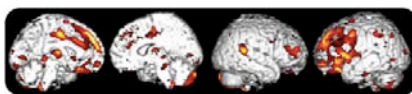


図7. AD群:MMSEと相関(正)を示す灰白質領域

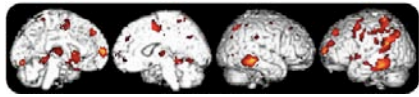


図 8. MCI 群: MMSE と相関(正)を示す灰白質領域 (2)-②BF227 画像による Aβ 集積領域と心理検査の相関分析。

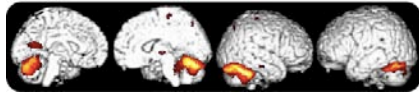


図 9. AD 群: MMSE と相関(負)を示す Aβ 集積領域

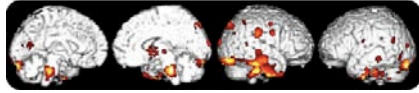


図 10. MCI 群: MMSE と相関(負)を示す Aβ 集積領域

MMSE スコアとの相関を AD 群、MCI 群において見てみると、灰白質体積は、両群とも、高い MMSE スコアと灰白質体積が正の相関を示す領域が認められた (図 7, 8)。一方 BF227 集積は、高い MMSE スコアと Aβ 集積が負の相関を示す領域が、AD では認められず、MCI においてのみ認められた (図 9, 10)。萎縮の程度は、AD、MCI とも認知機能に影響を与えるが、Aβ 集積の程度は、MCI では認知機能に影響を与えるが、AD に至れば、影響しないことが推測される。

(2)-③VSRAD-MRI 画像による海馬傍回・全脳体積と各種心理検査の相関分析。

MMSE は、全対象者 56 名に実施され、Wechsler Memory Scale-Revised: WMS-R (論理記憶 I・II) は、MCI 患者 20 名のうち 17 名、AD 患者 21 名のうち 9 名において実施された。

表 1. VSRAD 海馬傍回の萎縮度と心理検査の相関

	MMSE	論理記憶 I	論理記憶 II
aMCI 群	r -0.012	-0.043	-0.451
	p 0.960	0.870	0.069
AD 群	r -0.193	-0.474	0.132
	p 0.403	0.197	0.734

表 2. VSRAD 全脳の萎縮度と心理検査の相関

	MMSE	論理記憶 I	論理記憶 II
aMCI 群	r 0.235	0.253	0.406
	p 0.319	0.327	0.106
AD 群	r -0.694	-0.785	0.112
	p <0.000	0.012	0.774

表 3. 皮質平均 BF227 集積度と心理検査の相関

	MMSE	論理記憶 I	論理記憶 II
aMCI 群	r -0.204	-0.497	-0.733
	p 0.388	0.043	0.001
AD 群	r 0.210	<0.000	-0.114
	p 0.360	0.999	0.769

海馬傍回の萎縮度との相関では MCI 群と AD 群ともに各神経心理検査との間に有意な相関は認められなかった。MCI 群が AD 群と比較して、論理記憶 II に弱い相関を認める傾向にあったことは、論理記憶 II (遅延再生) が

論理記憶 I (即時再生) よりも海馬傍回の体積に関連し、かつ、AD 群よりも MCI 群に相関を示した結果として大変興味深い。今後、例数を増やした解析が必要である (表 1)。脳の萎縮度との相関では AD 群で MMSE と論理記憶 I に負の相関を認めた。萎縮においては、AD に至っても認知機能に影響を与える可能性を示した先の VBM-MR 画像を用いた結果 (図 7, 8) と一致した (表 2)。皮質平均 BF227 集積度との相関では MCI 群で論理記憶 I と II に負の相関を認めた。これも Aβ 集積は AD に至った場合、認知機能に影響を与えない可能性を示した先の結果 (図 9, 10) と一致した (表 3)。また、表 1、2、3 から海馬傍回の萎縮よりも脳全体の萎縮、皮質平均 BF227 集積度の方が心理検査との相関を示した結果が得られた。

(3)-①VSRAD-MR 画像による海馬領域の萎縮度 (Z-score) および脳全体の萎縮度をパラメータとした BF227 画像による Aβ 集積についての解析。

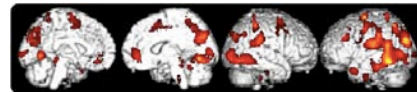


図 11. AD 群: Z-score と相関(正)を示す Aβ 集積領域

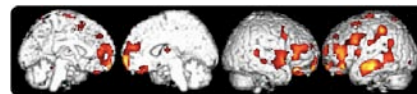


図 12. MCI 群: Z-score と相関(正)を示す Aβ 集積領域

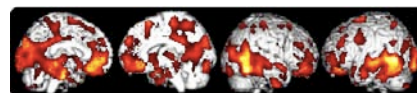


図 13. NL 群: Z-score と相関(正)を示す Aβ 集積領域

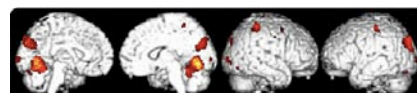


図 14. AD 群: 全脳萎縮度と相関(正)を示す Aβ 集積領域

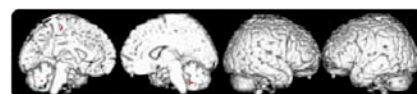


図 15. MCI 群: 全脳萎縮度と相関(正)を示す Aβ 集積領域

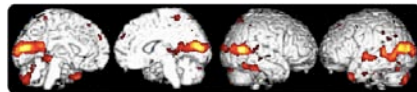


図 16. MCI 群: 全脳萎縮度と相関(正)を示す Aβ 集積領域

海馬領域の萎縮が高度になるにつれ Aβ の高集積が認められた領域は、AD 群は頂側頭連合野や楔前部など (図 11)、MCI 群は前頭前野や内側前頭葉など (図 12) で限局的であったが、NL 群は広範囲に認められた (図 13)。NL 段階において、AD の病理学的進行の最も早期に認められる海馬領域の萎縮が進行し preclinical 段階での神経細胞死の進行をとらえた可能性がある。一方、MCI・AD 段階では、海馬領域の萎縮および全脳の萎縮と Aβ 集積

の関連は限局的で、 $A\beta$ 集積と脳萎縮は独立して進行する可能性が高いと思われる。また、脳全体の萎縮が高度になるにつれ $A\beta$ の高集積が認められた領域は、AD 群は楔部 (図 14) に、NL 群は後頭葉や内側後頭葉など (図 16) に限局的に $A\beta$ の高集積を認めたが、MCI 群は全く認めなかった (図 15)。

(3)-②BF227 集積度 (ROI 集積度) をパラメータとした局所脳萎縮 (VBM-MR 画像) 領域についての解析。

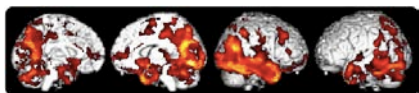


図 17. AD 群:BF227 集積と相関(負)を示す灰白質領域

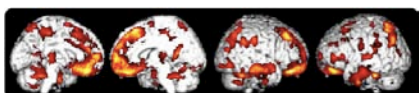


図 18. MCI 群:BF227 集積と相関(負)を示す灰白質領域

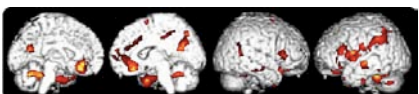


図 19. NL 群:BF227 集積と相関(負)を示す灰白質領域

$A\beta$ 集積が高度になるにつれ灰白質体積の減少が認められた領域は、AD 群は広範囲の側頭葉、後頭葉、後部帯状回、楔前部など (図 17)、MCI 群は前部帯状回、内側前頭葉、下部側頭葉、下部頭頂葉など (図 18)、NL 群は内側側頭葉、腹側前部帯状回、楔部など (図 19) の比較的限局した領域であった。 $A\beta$ 集積は MCI の段階で既に飽和しつつあると思われたが、MCI・AD の各段階で、なお BF227 集積に対応した局所脳萎縮が進行していると考えられることができる。

アルツハイマー病の進行におけるアミロイド沈着と局所萎縮の関係を類推するため、健常高齢者、MCI、アルツハイマー病において BF227-PET と MRI による相関解析を行った。解析方法として、BF227 集積度のパラメータとして全脳における ROI 集積度を用い MRI-VBM 画像による灰白質体積との相関を検討した。一方、BF227 の集積は全脳で均一ではなく領域によって集積の程度や集積経過が異なることが判明しており、局所の BF227 集積度と萎縮領域の関係を調べる必要がある。

海馬領域の萎縮度および全脳の萎縮度をパラメータとして $A\beta$ 集積領域について検討した結果と BF227 集積度をパラメータとして局所脳萎縮領域について検討した結果では、必ずしも一致した結果が得られなかった。今後、例えば、側頭葉下部の BF227 集積度と相関する萎縮領域がどこであるかといった局所の BF227 集積度について解析を行う予定である。

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 12 件)

- (1)新畑豊, 加藤隆司. パーキンソン病の核医学診断. 特集 2:パーキンソン病とアルツハイマー病の画像診断. RadFan 9(5): 45-47, 2011 (査読有)
- (2)加藤隆司. 誌上ディベート アルツハイマー病の早期診断に有用なのは形態画像か、脳血流・代謝画像か? 形態画像が有用との立場から. Cognition and Dementia 10:68-70, 2011 (査読有)
- (3)加藤隆司, 山田貴史, 藤原謙, 伊藤健吾. FDG-PETによる認知症診断: 3D-SSPとAD t-sum. 特集 2: 認知症診断における統計画像. PETジャーナル 2011, Summer(14), 23-25, 2011 (査読有)
- (4)伊藤健吾, 加藤隆司. 認知症診断に用いられるバイオマーカー 各論 脳血流シンチグラフィー In 認知症学 上 -その解明と治療の最新知見- 日本臨床 69 (suppl 8):515-519, 2011 (査読有)
- (5)伊藤健吾, 川嶋将司, 加藤隆司. アミロイドイメーキングの最近の治験と将来展望. 特集 2 次世代の臨床PET. Rad Fan, 9(11):59-61, 2011 (査読有)

[学会発表] (計 46 件)

- (1)Fujiwara K, Kato T, Ito K, Hatano K, Okamura N, Yanai K, NCGG Memory Clinic, J-ADNI study group. A newly proposed method to define cerebellar reference region optimized for individual BF-227 PET: Clinical validation in a multi-center study. Alzheimer's Association International Conference 2011, Paris Porte de Versailles Convention and Exhibition Center, Paris, Republic of France, July 20 (16-21), 2011.
- (2)Kato T, Ito K, Hatano K, Fujiwara K, Nakamura A, Washimi Y, Arahata Y, Hattori H, Miura H, Okamura N, Yanai K. Relationship between cerebral glucose metabolism and [C-11]BF-227 accumulation in the stages from cognitively normal to amnesic MCI. Alzheimer's Association International Conference 2011, Paris Porte de Versailles Convention and Exhibition Center, Paris, Republic of France, July 20 (16-21), 2011
- (3)Fujiwara K, Kato T, Ito K, Hatano K, Okamura N, Yanai K, NCGG Memory Clinic. Spatial normalization using BF-227 template and MRI template: A comparative study. 58th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2011),

- San Antonio, Texas, USA. June 6(4-8), 2011.
- (4)Fujiwara K, Kato T, Ito K, Hatano K, Okamura N, Yanai K, NCGG Memory Clinic. A newly proposed method to define cerebellar reference region optimized for individual BF-227 PET. 58th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2011), San Antonio, Texas, USA. June 6(4-8), 2011.
- (5)Maeno N, Kato T, Fujiwara K, Hatano K, Okamura N, Yanai K, Ito K, NCGG Memory Clinic. An examination of relationship between brain atrophy with VBM-MR images and β -amyloid deposits with BF-227 PET images. 58th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2011), San Antonio, Texas, USA. June 6(4-8), 2011.
- (6)Yamada T, Kato T, Fujiwara K, Ito K. Estimation of the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by AD t-sum method. 58th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2011), San Antonio, Texas, USA. 6(4-8) June, 2011.
- (7)Kato T, Ito K, Fujiwara K, Yamada T, Nakamura A, SEAD-J Study Group. Prediction of conversion from amnesic MCI to Alzheimer's disease using principal component analysis of FDG PET. 58th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM 2011), San Antonio, Texas, USA. June 6(4-8), 2011.
- (8)藤原謙, 加藤隆司, 伊藤健吾, 篠野健太郎, 岡村信行, 谷内一彦, NCGG memory clinic, J-ADNI. BF-227 PETにおける参照領域設定法の検討。第 30 回認知症学会学術集会 2011年11月11(11-13)日 タワーホール船堀 東京
- (9)中村昭範, 吉山顕次, Diers Kersten, 加藤隆司, 服部英幸, 文堂昌彦, 伊藤健吾。自発脳磁図を用いた脳内ネットワーク機能評価によるアルツハイマー病補助診断の可能性。第 30 回認知症学会学術集会 2011年11月12(11-13)日 タワーホール船堀 東京
- (10)大石直也, 福山秀直, 伊藤健吾, SEAD-J Study Group. MCI患者3年後追跡時におけるMRI灰白質密度の検討。第 30 回認知症学会学術集会 2011年11月11(11-13)日 タワーホール船堀 東京
- (11)高橋竜一, 石井一成, 石井賢二, 加藤隆司, 千田道雄, 伊藤健吾, 杉下守弘, 岩坪威。PiB陽性, 陰性aMCIにおける局所糖代謝の検討。第 30 回認知症学会学術集会 2011年11月11(11-13)日 タワーホール船堀

東京

- (12)高橋竜一, 石井一成, 石井賢二, 加藤隆司, 千田道雄, 伊藤健吾, 杉下守弘, 岩坪威。PiB陽性aMCIにおけるApoE e4のPiB集積や局所糖代謝への効果。第 30 回認知症学会学術集会 2011年11月11(11-13)日 タワーホール船堀 東京
- (13)加藤隆司, 伊藤健吾, 篠野健太郎, 藤原謙, 中村昭範, 三浦久幸, 服部英幸, 新畑豊, 鷺見幸彦, 岡村信行, 谷内一彦, もの忘れ外来グループ。[C-11]BF-227 集積と脳糖代謝変動の関係: 認知機能正常から健忘型MCIまで。第 30 回認知症学会学術集会 2011年11月11(11-13)日 タワーホール船堀 東京
- (14)伊藤健吾, 藤原謙, 加藤隆司。FDG PETの現況と展望, J-ADNIにおけるPET研究の進歩。第 12 回日本脳神経核医学研究会 2011年10月27日 つくば国際会議場 茨城県つくば市
- (15)藤原謙, 加藤隆司, 伊藤健吾。SEAD-J study group, J-ADNI FDG-PET画像を用いたMCIからADへの移行予測: SEAD-JとUS-ADNIの比較。第 51 回日本核医学会学術総会 2011年10月28(27-29)日 つくば国際会議場 茨城県つくば市
- (16)前野信久, 加藤隆司, 藤原謙, 篠野健太郎, 田代学, 岡村信行, 谷内一彦, 伊藤健吾。健常, MCI, アルツハイマー病における β アミロイドの集積と局所脳萎縮との関係: BF227-PETとMRIによる相関解析。第 51 回日本核医学会学術総会 2011年10月29(27-29)日 つくば国際会議場 茨城県つくば市
- (17)田島稔久, 日比野新, 飯田昭彦, 加藤隆司, 伊藤健吾。名古屋市総合リハビリテーションセンターにおけるPiB PiB-PET検査の現状。第 51 回日本核医学会学術総会 2011年10月29(27-29)日 つくば国際会議場 茨城県つくば市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前野 信久 (Maeno nobuhisa)
愛知淑徳大学 健康医療科学部 准教授
研究者番号: 90463207

(2) 研究分担者

加藤 隆司 (Kato takashi)
国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部 分子画像開発室 室長
研究者番号: 60242864

伊藤 健吾 (Ito kengo)
国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部 部長

研究者番号：70184653

簗野 健太郎 (Hatano kentaro)
国立長寿医療研究センター脳機能画像診
断開発部 分子探索開発室 部長
研究者番号：50228475

(3)連携研究者

なし