

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 25 年 5 月 7 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590931

研究課題名（和文） 新規 PET による多発性硬化症および NMO のアストロサイト機能評価

研究課題名（英文） ^{11}C -Acetate PET imaging for the evaluation of astrocytes in Multiple Sclerosis

研究代表者

中辻 裕司 (NAKATSUJI YUJI)

大阪大学・医学研究科・講師

研究者番号：20332744

研究成果の概要（和文）：

本研究はアストロサイト特異的トレーサー（ ^{11}C -酢酸）を用いた positron emission tomography (PET)にて多発性硬化症（MS）、NMO 患者におけるアストロサイト機能の画像的解析を行った。MS 患者脳では健常者に比べ ^{11}C -酢酸の取り込みが亢進しており、特に白質においてより有意であった。これに対して NMO 患者脳で酢酸取り込みに有意差は認められなかった。この結果は MS/NMO におけるアストロサイト機能が異なることを初めて in vivo で示すものである。さらに ^{11}C -酢酸 PET が MS の診断にも有用となることを示唆するものである。

研究成果の概要（英文）：

Astroglial activation in patients with multiple sclerosis (MS) and NMO was evaluated by PET using ^{11}C -acetate as an astrocyte specific radio-ligand. Standardized uptake value (SUV) was significantly increased in the brain of patients with MS compared to healthy volunteer (HV). The SUV of NMO patients was similar to that of HV. These results suggest that ^{11}C -acetate PET can be a useful examination for the evaluation of astrocyte metabolism and for the diagnosis of MS/NMO.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
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・神経内科学

キーワード：アストロサイト、酢酸、PET、多発性硬化症、NMO

1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症（MS）は、これまで中枢神経

(CNS)内のオリゴデンドロサイトを抗原特異

的T細胞が障害することにより発症する自己免疫性脱髄疾患と考えられてきた。しかし近年 MS は多様な病態からなる症候群であると考えられるようになってきている。特に以前は視神経脊髄型 MS として知られていた患者血清中に、疾患特異的自己抗体（抗アクアポリン4 抗体）が発見されて以降、この疾患は Neuromyelitis optica (NMO) という MS とは異なる疾患概念として捉えられるようになった。アクアポリン4は中枢神経血管周囲のアストロサイト足突起に発現する水チャネル分子である。また NMO 患者の脳脊髄病変では、脱髄に比較しアストロサイト脱落が顕著であり、NMO はアストロサイト障害を主体とした病態と考えられるようになった。

我々は、これまで、抗アクアポリン4抗体は補体依存性にアストロサイト細胞死を誘導することを *in vitro* および *in vivo* で示した。一方、MS においても早期からアストロサイトの形態異常が認められることから病態への関与が注目されつつある。現在 MS の病態研究は患者組織の病理組織学的解析によるところが大きいですが、この方法の弱点は時間的にある一点の情報しか得ることが出来ず、生体内でのアストロサイトの機能を直接評価することは出来ないことである。

そこで本研究ではアストロサイト特異的トレーサー（ ^{11}C -酢酸）を利用し、PET にて MS および NMO 患者におけるアストロサイトの機能異常を生体内にて画像化することを目的とした。

2. 研究の目的

目的はアストロサイト特異的トレーサーである ^{11}C -酢酸を利用し、MS/ NMO におけるアストロサイトの病的動態を PET で画像化すること、および PET を MS/NMO の診断法として確立することである。

3. 研究の方法

被験者は多発性硬化症患者 6 名、NMO 患者 2 名と健常者 6 名。患者 8 名は全員寛解期にあった。本研究は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を受けており、文書にて同意をいただいた。

MRI は 3.0 T スキャナー 5 mm スライスで T1、T2 強調画像の撮像をおこなった。 ^{11}C -酢酸は院内で合成を行い、合成された ^{11}C -酢酸は被験者に静脈投与され PET の撮像をおこなった。 ^{11}C -酢酸の取り込みは SUV (standardized uptake value) で評価し、重ね合わせ変形により標準脳断面を作成し VOI (volume of interest) 解析、SPM (statistical parametric mapping) 解析を行った。

統計解析は健常者と MS 群の SUV の比較は Mann-Whitney U test を用いた。

4. 研究成果

MS 患者脳では健常者 (HV) に比べ ^{11}C -酢酸の取り込み (standardized uptake value, SUV) が有意に亢進していた。大脳白質と皮質に分けて評価すると、MS 群では白質、灰白質の両方で取り込みが亢進していたが、特に白質においてより有意に亢進していた (図 1)。

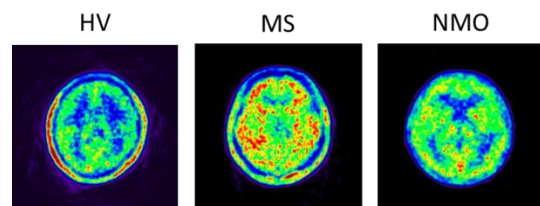


図1. SUV

SUV の VOI (Volume of Interest) 解析においても平均の SUV は MS 群においてのみ有意に高値を示した。

白質/灰白質での SUV 比で評価すると、やはり MS 群で高値であり、NMO 群では健常者群とほぼ同程度であった。これに対して NMO 患者脳においては酢酸取り込みに健常者群との有意差は認められなかった。この結果は MS

ではアストログリオシスにより代謝が亢進しており、NMO では健常者と有意差がなかったが、これはグリオシスによる代謝亢進とアストロサイト障害による代謝低下の総和として健常者と差がなかった可能性が考えられる。

視床は MS で比較的組織が保たれる部位であり、視床の SUV は MS、NMO、健常者間で有意差は無かった。そこでより標準化するため視床との比で取り込みを評価してみた。その結果標準化 SUV も MS 群において健常者群に比べ有意に高値であり、しかも白質/灰白質比で評価すると MS 患者 6 名全員において健常者に比べて高値であった。

SPM (statistical parametric mapping) 解析で酢酸取り込みの分布を評価したところ MS 患者群の前頭葉、頭頂葉、後頭葉の皮質下白質において健常者群に比べ有意に増加していた (図 2)。

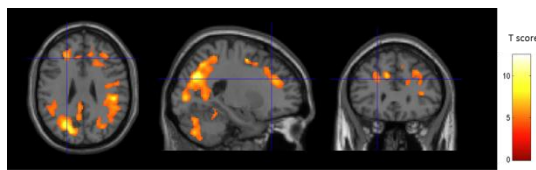


図2. SPM解析

トラクトグラフィーで神経線維に沿った取り込みを評価すると脳梁や放線冠など繊維の走行領域に広く取り込み増加が認められた。

MSにおける頭部MRI画像との関連については T1 ブラックホールの数と酢酸取り込みに相関傾向が認められた。これは脳組織障害に伴うグリオシスを反映している可能性が示唆される。

以上の結果をまとめると、¹¹C-酢酸 PET 検査において MS 脳で取り込みが低下し、NMO 脳は 2 例と数は少ないが健常者群と変わらなかった。画像的に患者脳で MS と NMO および健

常者でアストロサイトの代謝能が異なることを示し、病態が異なることを裏付ける貴重な結果である。MS/NMO における in vivo でのアストロサイト代謝を反映する初めての検査となりうることが示された。今後症例を増やし、¹¹C-酢酸 PET を確立した検査法として普及させることが重要である。

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 11 件)

1. Murakami M, (10 名省略), Nakatsuji Y, Kinoshita M, (以下 6 名省略)

Disease-Association Analysis of an Inflammation-Related Feedback Loop. Cell Reports 3: 1-14, 2013.

2. Jones MV, (2 名省略), Kinoshita M, Nakatsuji Y, Levy M. Review of animal models of neuromyelitis optica (review article) Mult Scler Relat Disord. 2012, 1, 174-179.

3. Nakatsuji Y, Okuno T, Moriya M, Sugimoto T, Kinoshita M, (7 名省略), Takata K, (以下 9 名省略) Elevation of Sema4A implicates Th cell skewing and the efficacy of interferon- β therapy in multiple sclerosis. J Immunology 2012, 188(10):4858-4865.

4. Kinoshita M, Nakatsuji Y. Where do AQP4 Antibodies Fit in the Pathogenesis of NMO? Multiple Sclerosis International 2012.

5. Okuno T, Nakatsuji Y, Kumanogoh A. The role of immune semaphorins in multiple

sclerosis. FEBS Lett. 2011, 585(23):3829-35.

6. Kinoshita M, Nakatsuji Y, (7名省略), Sakoda S. Anti-aquaporin-4 antibody induces astrocytic cytotoxicity in the absence of CNS antigen-specific T cells. Biochem Biophys Res Commun 2010, 394:205-210.

〔学会発表〕(計34件)

1. 中辻裕司、JA Honorat、木下允、奥野龍禎、高田和城、甲田亨、多田智、佐古田三郎、望月秀樹 神経疾患、多発性硬化症の治療標的としての活性酸素種 (ROS) 第24回日本神経免疫学会 2012.9. 長野

2. 高田和城、JA Honorat、甲田亨、木下允、多田智、奥野龍禎、中辻裕司、佐古田三郎、望月秀樹：腸管免疫を利用した多発性硬化症のコントロール。第53回日本神経学会学術大会 2012.5. 東京

3. Nakatsuji Y, Okuno T, Moriya M, Sugimoto T, Kinoshita M, Takata K, Nakano M, , Sakoda S and Kumanogoh A : Elevation of Sema4A implicates Th17 skewing and the efficacy of interferon- β therapy in multiple sclerosis. 2011.10. The 5th Joint Triennial Congress of the European and Americans Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS/ACTRIMS), Amsterdam, Netherlands, 2011

4. 木下允、高田和城、奥野龍禎、香山尚子、竹田潔、熊ノ郷淳、佐古田三郎、中辻裕司：食事抗原による腸管免疫活性が多発性硬化症のリスクファクターとなる。第23回日本

神経免疫学会 2011.9. 東京

5. 高田和城、木下允、奥野龍禎、佐古田三郎、中辻裕司：腸管免疫を利用した乳酸菌によるEAEの治療。第23回日本神経免疫学会 2011.9. 東京

6. 中辻裕司：脱髄性疾患におけるグリア間およびグリア・ニューロン間相互作用の破綻—MS/NMOのモデルからみた脱髄性疾患における免疫細胞・グリア・ニューロン間相互作用の異常。第52回日本神経学会学術大会 2011.5. 名古屋

7. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, Moriya M, Takata K, Okuno T, Kumanogoh A, Kajiyama K, Yoshikawa H, Sakoda S. Anti-aquaporin-4 antibody induces astrocytic cytotoxicity in the absence of CNS antigen-specific T cells. 2010.10. The 10th International Congress of Neuroimmunology. Barcelona, Spain.

8. Nakatsuji Y, Okuno T, Moriya M, Sugimoto T, Kinoshita M, Nakano M, Kikutani H, Sakoda S, Kumanogoh A. Sema4A is a serum diagnostic marker of Multiple Sclerosis, which reflects the Th17 shift of PBMC. 2010.10. The 10th International Congress of Neuroimmunology. Barcelona, Spain.

9. 木下允、中辻裕司、木村 卓、森谷真之、高田和城、奥野龍禎、熊ノ郷淳、梶山孝司、芳川浩男、佐古田三郎。NMO動物モデルにおける抗アクアポリン4抗体病原性の検討。第51回日本神経学会 2010年5月 東京

〔図書〕(計4件)

1. 中辻裕司、木下允、望月秀樹。アクチュ

アル 脳・神経疾患の臨床 最新アプローチ
多発性硬化症と視神経脊髄炎 実験モデル
からみた病態 辻省次、吉良潤一編 中山書
店 p351-357, 2012

2. 木下允、中辻裕司。NMO の実験的研究の進
歩と今後の展望 多発性硬化症 (MS) と視神
経脊髄炎 (NMO) の基礎と臨床 藤原一男編
医薬ジャーナル社 p 107-114, 2012

3. 木下允、中辻裕司。NMO の実験的研究最前
線 Brain Medical 22, 4:345-351, 2010
メディカルレビュー社 Brain Medical 編
集: 岩田誠、中野今治、黒田洋一郎、 企画:
藤原一男 MS (多発性硬化症) と NMO (視神経脊
髄炎)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中辻 裕司 (NAKATSUJI YUJI)

大阪大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号: 20332744

(2) 研究分担者

高田 和城 (TAKATA KAZUSHIRO)

大阪大学・医学部付属病院・医員

研究者番号: 20573223

木下 允 (KINOSHITA MAKOTO)

大阪大学・医学部付属病院・医員

研究者番号: 10573222

(H22 のみ分担者として参画)