

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23791388
 研究課題名（和文）アミロイド PET を用いた特発性正常圧水頭症の病態解析及び治療効果予測法の確立
 研究課題名（英文）Amyloid PET imaging in idiopathic normal-pressure hydrocephalus
 研究代表者
 平岡 宏太良（HIRAOKA KOTARO）
 東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・助教
 研究者番号：70586049

研究成果の概要（和文）：特発性正常圧水頭症（以下 iNPH）においてシャント術前に脳内アミロイド沈着の検出を目的として ^{11}C -BF227-PET を用いたアミロイド・イメージングを行い、健常高齢者群、アルツハイマー病患者群のアミロイド・イメージングの結果と比較した。今回 PET 撮像を行った iNPH 5 例については、アミロイドの大脳皮質への集積はあまりみられないと評価した。今後症例を蓄積して、アミロイド・イメージングの結果とシャント術による治療反応性との関係などの解析を行っていききたい。

研究成果の概要（英文）：Amyloid PET imaging was performed in 5 iNPH (idiopathic normal-pressure hydrocephalus) patients before shunt surgery. The results suggested that there were not so much neocortical amyloid deposits in these cases. We are planning to perform amyloid imaging on more iNPH patients, and verify the usefulness of amyloid imaging in predicting treatment effects of shunt surgery.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

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：特発性正常圧水頭症、アミロイド β 蛋白、PET（陽電子放射断層撮影）

1. 研究開始当初の背景

〈特発性正常圧水頭症 (iNPH)〉

正常圧水頭症は歩行障害、認知障害、排尿障害の三徴を有し、脳室拡大を認めるが髄液圧は正常で髄液シャント術によって症状の改善が得られる症候群であり (Hakim and Adams, 1965)、そのうちクモ膜下出血や髄膜炎などの先行疾患を認めず原因の明らかでないものは**特発性正常**

圧水頭症 (idiopathic normal-pressure hydrocephalus; 以下 iNPH) と呼ばれる。多くの iNPH の患者が 60 歳以上の高齢者であることより、高齢社会を迎えた先進各国において治療可能な認知症として近年益々注目を浴びており、日本でも 2004 年に iNPH の診療ガイドラインが作成された (Ishikawa et al., 2008)。iNPH の有病率などの疫学については未だ十分に分かっていないが、我々が MRI 画像と臨床症状を

もとに地域で行った有病率調査(Hiraoka et al., 2008)では、60歳以上の居住者の2.9%がiNPHを罹患していることが示され、アルツハイマー病ほどの頻度ではないもののかなりのiNPHの患者が潜在的に存在する可能性が示唆された。iNPHの原因は明らかでなく、病態についても髄液の循環障害および(または)髄液の吸収障害がいわれているが明らかではない。我々が髄液シャント術前後の脳および脳脊髄液領域の体積変化をMRIを用いて測定した研究では、脳室とくも膜下空間の圧較差がiNPHにおける症状発現に関与しており、その圧較差が是正されることが髄液シャント術による治療効果の機序であることが示唆された(Hiraoka et al., 2010)。

〈iNPHにおけるアルツハイマー病の合併〉

iNPHに関する病理研究で、18.5-67.6% (Bech RA et al., 1999, Hamilton R et al., 2010) のiNPHの患者において大脳皮質に老人斑や神経原線維変化といったアルツハイマー病の病理変化を認め、iNPHの患者では一般高齢者と比べてアルツハイマー病を伴う確率が高いことが示唆されている。アミロイド前駆体蛋白の段階的蛋白分解の結果生成され細胞外に恒常的に放出されるアミロイドβ蛋白が何らかの条件によって不溶化し、老人斑などとして細胞外で集積・凝集すると神経細胞を傷害し、発症を導くという「アミロイド仮説」がアルツハイマー病の発症機序としていわれているが、脳脊髄液中のアミロイドβ蛋白の濃度がiNPHではアルツハイマー病と同様に低下していたと報告されており、iNPHでは髄液循環障害があるためクリアランスが低下してアミロイドβ蛋白が脳内に蓄積するという仮説もあり(Silverberg et al., 2003)、アルツハイマー病の病理変化がiNPHの病態に関与している可能性が示唆される。またHamilton Rら(2010年)の研究では、髄液シャント術時に行った前頭葉皮質の生検による組織検査におけるアルツハイマー病病理所見の程度と、髄液シャント術による症状の改善に負の相関がみられ、iNPHにおけるアルツハイマー病病理の合併と髄液シャント術の治療効果についての関連が示唆されている。

〈¹¹C-BF227を用いたPET〉

¹¹C-BF227はアミロイドβ蛋白を標的とする陽電子放射型断層撮影(Positron Emission Tomography, 以下PET)検査のためのトレーサーである(Kudo, 2006, Kudo et al., 2007)。これまでアルツハイマー病に対して¹¹C-BF227を用いたPET検査を行う臨床研究を行い、アミロイドβ蛋白の集積を画像化できることが示されている(Waragai et al.,

2009, Furukawa et al., 2009)。

2. 研究の目的

¹¹C-BF227を用いたPETをiNPH患者に行い、患者の脳内におけるアミロイドβ蛋白の分布や集積量を測定し、先行研究で示されているアルツハイマー病における同蛋白の分布や集積量との相違を明らかにし、またアミロイドβ蛋白の蓄積量と認知機能障害をはじめとする臨床症状の重症度や髄液シャント術による症状改善の程度との相関を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

シャント術を予定しているprobable iNPH 5例(年齢79.0±4.3歳、男/女=1/4)に対し、¹¹C-BF227-PETを用いたアミロイドイメージングを行った。各関心領域(前頭葉、側頭葉、頭頂葉皮質、後部帯状回)の標準取込値(Standard Uptake Value, 以下SUV)の平均を算出し、小脳を参照領域として小脳の平均SUVとの比をとって、各関心領域のSUV ratio(以下SUVR)を示した。前頭葉、側頭葉、頭頂葉皮質、後部帯状回のSUVRの平均を大脳皮質SUVRとした。iNPHの大脳皮質SUVRと、これまでに¹¹C-BF227-PETの撮像を行った健常高齢者群10例(年齢70±2.8歳、男女比6:4)、アルツハイマー病患者群18例(年齢71.9±5.4歳、男女比7:11)の大脳皮質SUVRと比較した。iNPH例についてはPET撮像後シャント手術を行い、3カ月後に治療効果を評価した。

4. 研究成果

iNPH群のSUVRは0.97±0.27(mean±SD)、健常高齢者群は1.11±0.08、アルツハイマー病患者群は1.31±0.09であった(図1)。

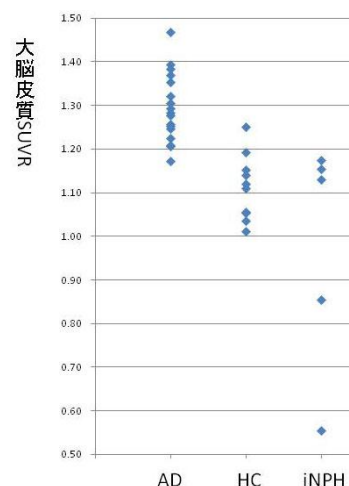


図1. アルツハイマー病群(AD)、健常高齢者群(HC)、特発性正常圧水頭症群(iNPH)の各症例の大脳皮質SUVR(Standard Uptake Value Ratio)。

iNPH5 例のうち 1 例 (症例②) はシャント術時脳出血を起こしたため術後の詳細な臨床症状の評価は行えなかったが、残りの 2 例(症

症例 番号	年齢	性別	術前					術後の変化						
			iNPHGS		TUG	MMSE		iNPHGS		TUG	MMSE			
			歩行	認知	排尿	時間	歩数	歩行	認知	排尿	時間	歩数		
①	74	F	2	1	2	17.2	23.5	23	-1	0	0	-9.1	-10.0	1
②	80	F	3	3	3	不可	不可	20	-	-	-	-	-	-
③	76	F	2	3	1	12.65	20	15	-1	-1	-1	-3.1	-3.0	1
④	77	M	2	2	1	13.8	23	22	-	-	-	-	-	-
⑤	86	F	3	3	3	-	-	18	-	-	-	-	-	-

例①、③) については手術 3 カ月後に歩行障害の改善などシャント術による治療効果を

表 1. 特発性正常圧水頭症の症例 (n=5) における術前の臨床症状の評価および術後の変化. iNPHGS; iNPH Grading Scale, TUG; Timed Up & Go Test, MMSE; Mini Mental-State Examination

認めた (表 1)。残りの 2 例 (症例④、⑤) については術後の経過を追っている段階である。今回 PET 撮像を行った iNPH5 例については大脳皮質 SUVR が比較的 low、アミロイドの大脳皮質への集積はあまりみられないと評価した。今後症例を蓄積して、アミロイド・イメージングの結果とシャント術による治療反応性との関係などの解析を行ってきたい。

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 10 件)

1. Hiraoka K, Okamura N, Funaki Y, Hayashi A, Tashiro M, Hisanaga K, Fujii T, Takeda A, Yanai K, Iwata R, Mori E. Cholinergic Deficit and Response to Donepezil Therapy in Parkinson's Disease with Dementia. *Eur Neurol* 2012;68:137-143、査読有り、<http://www.karger.com/Article/FullText/338774>
2. Shibuya K, Funaki Y, Hiraoka K, Yoshikawa T, Naganuma F, Miyake M, Watanuki S, Sato H, Tashiro M, Yanai K. [(11)C]Doxepin binding to histamine H1 receptors in living human brain: reproducibility during attentive waking and circadian rhythm. *Front Syst Neurosci*. 2012;6:45. Epub 2012 Jun 11、査読有り、doi: 10.3389/fnsys.2012.00045.
3. Hiraoka K, Kawatsu S, Mori E, Saiki Y. Total aortic arch replacement using hypothermic circulatory arrest with antegrade selective cerebral

perfusion: are there cerebral deficits other than frank stroke? *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jun;60(6):345-9、査読有り、doi: 10.1007/s11748-012-0057-8.

4. Dos Santos Kawata KH, Hashimoto R, Nishio Y, Hayashi A, Ogawa N, Kanno S, Hiraoka K, Yokoi K, Iizuka O, Mori E. A Validation Study of the Japanese Version of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012 Jan;2(1):29-37、査読有り、doi: 10.1159/000336909.
5. Kanno S, Saito M, Hayashi A, Uchiyama M, Hiraoka K, Yoshiyuki, N, Hisanaga K, Mori E. Counting-backward test for executive function in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. 2012 Oct;126(4):279-86、査読有り、doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01644.x.
6. 小倉 毅、田代 学、四月朔日聖一、マストド・メヘディ、渋谷勝彦、稲見暁恵、三宅正泰、平岡宏太良、山口慶一郎、谷内一彦. カイロプラクティック施術の神経生理学的影響に関する検討. *日本統合医療学会誌* 2012;5(2):1-6、査読有り、<http://colors-cp.com/genkou.pdf>
7. Hanaki R, Abe N, Fujii T, Ueno A, Nishio Y, Hiraoka K, Shimomura T, Iizuka O, Shinohara M, Hirayama K, Mori E. The effects of aging and Alzheimer's disease on associative recognition memory. *Neurol Sci*. 32(6):115-22, 2011、査読有り、doi: 10.1007/s10072-011-0748-4.
8. Kanno S, Abe N, Saito M, Takagi M, Nishio Y, Hayashi A, Uchiyama M, Hanaki R, Kikuchi H, Hiraoka K, Yamasaki H, Iizuka O, Takeda A, Itoyama Y, Takahashi S, Mori E. White matter involvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *J Neurol*. 258(11):1949-57, 2011、査読有り、doi: 10.1007/s00415-011-6038-5.
9. Abe N, Fujii T, Nishio Y, Iizuka O, Kanno S, Kikuchi H, Takagi M, Hiraoka K, Yamasaki H, Choi H, Hirayama K, Shinohara M, Mori E. False item recognition in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 49(7):1897-902, 2011、査読有り、doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.015.

10. Hiraoka K, Yamasaki H, Takagi M, Saito M, Nishio Y, Iizuka O, Kanno S, Kikuchi H, and Mori E: Is the midbrain involved in the manifestation of gait disturbance in idiopathic normal-pressure hydrocephalus? *Journal of Neurology*, 258(5):820-5, 2011、査読有り、doi: 10.1007/s00415-010-5847-2.
- [学会発表] (計 11 件)
1. 平岡宏太良、田代学、石渡喜一、石井賢二、谷内一彦. ^{11}C -doxepin を用いた PET による抗ヒスタミン薬 levocetirizine の脳内ヒスタミン H_1 受容体占拠率の測定. 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会 (2012 年 11 月 29 日) 沖縄
 2. Kotaro Hiraoka, Shigenori Kanno, Hirokazu Kikuchi, Manabu Tashiro, Nobuyuki Okamura, Katsutoshi Furukawa, Hiroyuki Arai, Ren Iwata, Etsuro Mori, Kazuhiko Yanai. Amyloid imaging in iNPH. *Hydrocephalus 2012* (2012 年 10 月 22 日)、Kyoto
 3. 平岡宏太良、菅野重範、菊池大一、田代学、岡村信行、古川勝敏、荒井啓行、岩田錬、森悦朗、谷内一彦. 特発性正常圧水頭症患者における脳内アミロイド沈着の検出. 第 52 回日本核医学会学術総会 (2012 年 10 月 12 日) 札幌
 4. 平岡 宏太良、岡村 信行、船木 善仁、林 亜希子、田代 学、久永 欣哉、藤井 俊勝、武田篤、谷内 一彦、岩田 錬、森 悦朗. 認知症を伴うパーキンソン病におけるコリン神経系の障害とドネペジルによる治療効果. 第 35 回日本神経科学大会 (2012 年 9 月 20 日) 名古屋
 5. 平岡宏太良、菅野重範、菊池大一、田代学、岡村信行、古川勝敏、荒井啓行、岩田錬、森悦朗、谷内一彦. 特発性正常圧水頭症患者における脳内アミロイド沈着の検出. 第 53 回日本神経学会学術大会 (2012 年 5 月 25 日) 東京
 6. Kotaro Hiraoka. Cholinergic deficit and response to donepezil therapy in Parkinson's disease with dementia: [5- ^{11}C -methoxy]donepezil-PET study. 64th AAN Annual Meeting (2012 年 4 月 25 日) New Orleans, USA.
 7. K. Hiraoka. Nano-bio-imaging with Radiopharmaceuticals and Application to Health Sciences. 18th International Symposium of Tohoku University Global COE Programme Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre (2012 年 3 月 5 日) Tohoku University
 8. 平岡宏太良: iNPH における脳内アミロイド蓄積量の計測. 第 13 回日本正常圧水頭症学会 (2012 年 2 月 11 日) 大阪
 9. Kotaro Hiraoka, Nobuyuki Okamura, Yoshihito Funaki, Akiko Hayashi, Manabu Tashiro, Kinya Hisanaga, Toshikatsu Fujii, Atsushi Takeda, Kazuhiko Yanai, Ren Iwata, and Etsuro Mori. : Cholinergic deficit and response to donepezil therapy in Parkinson's disease with dementia. The JSPS-NRF Asian Science Seminar 2012 (2012 年 2 月) Seoul, South Korea
 10. Hiraoka, K., Takagi, M., Saito, M., Nishio, Y., Iizuka, O., Kanno, S., Kikuchi, H., Kondo, T. and Mori, E. : Changes in the volumes of the brain and cerebrospinal fluid spaces after shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Hydrocephalus 2011* (2011 年 9 月 4-7 日) Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark
 11. 平岡宏太良 : 認知障害を伴うパーキンソン病における donepezil のアセチルコリンエステラーゼに対する結合 : [5- ^{11}C -methoxy]donepezil を用いた PET 研究. 第 52 回日本神経学会学術大会 (2011 年 5 月 18 日) 名古屋
6. 研究組織
 (1) 研究代表者
 平岡 宏太良 (HIRAOKA KOTARO)
 東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・助教
 研究者番号 : 70586049