

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860707

研究課題名(和文)アルツハイマー病の脳内 7ニコチン受容体とアミロイド蓄積の病態解明研究

研究課題名(英文)In vivo distribution of alfa 7 receptors in the Alzheimer's disease

研究代表者

寺田 達弘(terada, tatsuhiro)

浜松医科大学・メディカルフォトニクス研究センター・助教

研究者番号：80550178

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：7ニコチン性アセチルコリン受容体は記憶などの認知機能に深く関与し、その障害は神経細胞死にも関連があることが示唆されている。しかし、アルツハイマー病(AD)における7ニコチン性アセチルコリン受容体のイメージングは少なく、記憶をはじめとした認知機能障害との関連は不明である。ADにおいて7ニコチン性アセチルコリン受容体の脳内密度を[11C]Me-QAAを用いたPETにて撮像し、認知機能障害との関連を検討する。各種認知機能尺度と[11C]Me-QAA-BPNDとの相関関係は、特にコリン作動系ニューロンの多く分布する領域に認められた。7ニコチン受容体は記憶や各種認知機能に強い関連があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The 4 2 nAChRs are associated with learning and memory functions. Since we have developed a radiotracer for 7 nAChRs [11C]Me-QAA that can apply to humans in a positron emission tomography (PET) study, we here report the distribution of 7 nAChRs in the patients of Alzheimer's disease. Simultaneously after venous injection of [11C]Me-QAA, the dynamic scans for 60 minutes was performed. All subjects were evaluated with neuropsychological tests and conventional MRI. [11C]Me-QAA binds more to the cerebral cortex, especially medial and lateral temporal cortices. Age-related and cognitive-related correlations were found in [11C]Me-QAA BPND in the cholinergic projection regions. The appearance of [11C]Me-QAA over the cerebral cortex with dominance of the limbic region suggests that 7 nAChRs engage more in memory and intellectual cognitive activity.

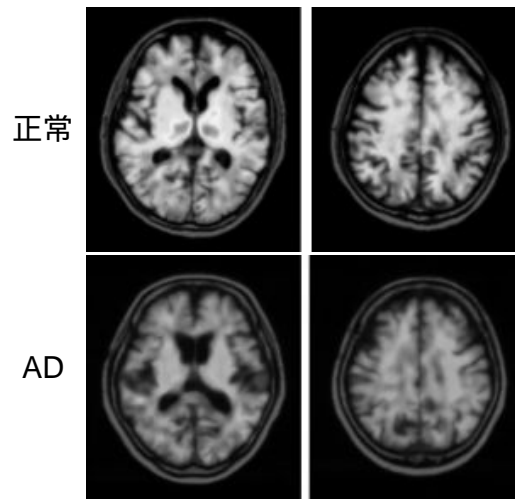
研究分野：臨床神経学

キーワード：アルツハイマー病 7ニコチン受容体 [11C]MeQAA-PET

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病(Alzheimer's disease:AD)は、初老期以降に発症する認知症疾患である。臨床的には、記憶障害を中核とする認知機能障害が特徴であるが、進行とともに、視空間障害、計算障害、言語障害など各種認知機能障害および行動障害、精神症状が出現し、認知症にいたる。ADでは、大脳皮質においてアセチルコリンの合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ活性が低下し、なおかつ認知機能障害の程度と相関を認めることが報告されている。そのため、これまでADの薬物治療ではアセチルコリン系を賦活させる方法がとられてきた。脳内におけるアセチルコリンの情報伝達はニコチン性アセチルコリン受容体とムスカリン性アセチルコリン受容体を介して行われるが、ADではいずれも減少する。しかしながら、新皮質および海馬では、ADの病初期からニコチン性アセチルコリン受容体が大幅に減少することが知られている。ADではシナプス前終末の変性によってニコチン性アセチルコリン受容体の破綻をきたし、その結果、アセチルコリン、ノルアドレナリン、アドレナリンなど神経伝達物質の産生が低下し、記憶障害をはじめとした各種認知機能障害の発現に関与するとともに、GABA、セロトニン、ドパミンなどの産生も低下させ、行動障害や精神症状の発現にも関与しているものと考えられている。そのため、ADの記憶障害をはじめとした認知機能障害の神経基盤として、アセチルコリン系の障害が重要である考えられている。ニコチン性アセチルコリン受容体は複数のサブユニットが存在するが、 $\alpha 7$ および $\alpha 4 \beta 2$ とが中枢神経系における主要な役割をはたしている。特に $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体は海馬に豊富に発現し、記憶や学習に関わる重要な役割を担っているため、ADの病態に重要な役割をはたしていると考えられる。しかしながら、ADに

おける $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン系のin vivoでの検討は乏しい。そこで、本研究において、ADにおける脳内 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体の分布や発現の程度をPET画像を用いてin vivoでイメージするとともに記憶など認知機能障害との関連を検討することは新しい試みとなる。



4-2 受容体結合

2. 研究の目的

$\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体は記憶などの認知機能に深く関与し、その障害は神経細胞死にも関連があることが示唆されている。しかし、ADにおける $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体のイメージングはほとんど行われておらず、記憶など認知機能障害やADの背景病理であるアミロイドの沈着との関連は不明である。ADの記憶障害を主体とした認知機能を評価するとともに、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体の脳内密度をポジトロン断層法(PET)にて撮像する。検出された認知機能障害と $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体との関連を検討する。さらに、その脳内基盤として、背景病理であるアミロイド沈着の程度にどの程度関わっているかを検討し、アルツハイマー病の認知機能障害の病態解明の手がかりを開拓する。これまでのADの画像研究では、J-ADNI (Japanese Alzheimer's Disease

Neuroimaging Institute: AD の克服を目指す全日本臨床研究で、健常者、軽度認知機能障害、AD 症例の画像、バイオマーカーの追跡調査)でエネルギー代謝とアミロイド集積の関係で画像サロゲートマーカーとしての有用性の研究が進んでいるが、本研究ではより症状や病態に直結すると考えられる γ ニコチン受容体の機能を in vivo で描出し、アミロイドとの関係を明らかにするものである。まずは γ ニコチン受容体を画像化するトレーサー ^{11}C MeQAA の正常人における脳分布画像を定量的に評価し、さらに AD 患者を対象に撮像し、記憶障害を中心とした神経心理学的検査を行うことで、AD 脳に特徴的な γ ニコチン受容体機能の脳内低下領域を比較検討し、神経心理スコアと脳内 γ ニコチン受容体機能との関係も検討する。これらトレーサー法による機能画像と神経心理学的検査を施行することで、AD の記憶障害を中心とした認知症状の神経基盤を明らかにする。AD は本邦における三大認知症のひとつとしてあげられる代表的な認知症疾患であるが、根本的な治療法は開発されておらず、その認知機能障害の神経基盤は不明な点が多い。現在行われている J-ADNI 研究からアミロイド集積の病態的意義が今後明らかにされると思われるが、記憶などの症状を説明する病態研究や、治療的期待が模索されている γ ニコチン受容体をターゲットとした研究はなされていない。そこで本研究では、 γ ニコチン受容体結合能を同時に撮像することで、ニコチン性アセチルコリン受容体系の背景病理や認知機能障害との関連を解明する。これにより、AD の認知症症状の改善や病期進行の抑制への治療的戦略を立てることも可能である。また、近年 AD に対する治療薬として保険適用となったガランタミンは、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用だけでなく、ニコチン性アセチルコリン受容体への刺激作用もある。そのため、ニコチン

性アセチルコリン受容体系と背景病理や認知機能検査との関連を解明することは、ガランタミンをはじめとした薬物治療の効果判定や適応判断にもつながる可能性がある。

3. 研究の方法

始めに ^{11}C MeQAA の正常人 8 人において、

γ ニコチン受容体への結合能を定量的に測定する PET 撮像法を確立し、その簡便法が活用できるかを同時に検証する。正常人は、あきらかな認知機能障害を認めない対象とし、Self Rating Depression Scale(SDS)にてあきらかな抑うつを認めない、Mini-Mental State Examination(MMSE)が正常であきらかな認知症を認めない、リバーミード行動記憶試験(RBMT)にて記憶障害を認めない、Frontal Assessment Battery(FAB)が正常であきらかな前頭葉機能障害を認めないものとした。その検証が終了した後に、AD 患者 9 人に対して ^{11}C MeQAA の PET 測定を行う。ただし、AD の診断基準である NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, Alzheimer and Related Disorders Association)で probable AD に該当する症例で、遺伝歴を有さない孤初性 AD 症例、経口摂取が可能で、栄養摂取に胃ろうを必要としない症例に限定した。さらにまた同日に ^{11}C PIB を用いてアミロイド蓄積の計測を行い診断の確定を行う。AD 患者はさらに臨床評価(包括的重症度(CDR)、認知機能(MMSE、RBMT、FAB))を行い、認知機能データを取得する。PET 検査の前に、3-dimensional MRI を撮像する。MRI の撮像には、浜松医療センター・先端医療技術センター内に設置されている MRI(0.3T MRP 7000AD; Hitachi)を用いる。撮像パラメータは、Repetition time/echo time, 200 msec/23 msec ; flip angle 75 ° ; 2mm slice thickness with no gap; 256 × 256 matrices である。撮像された情報をもとに、PET 及び

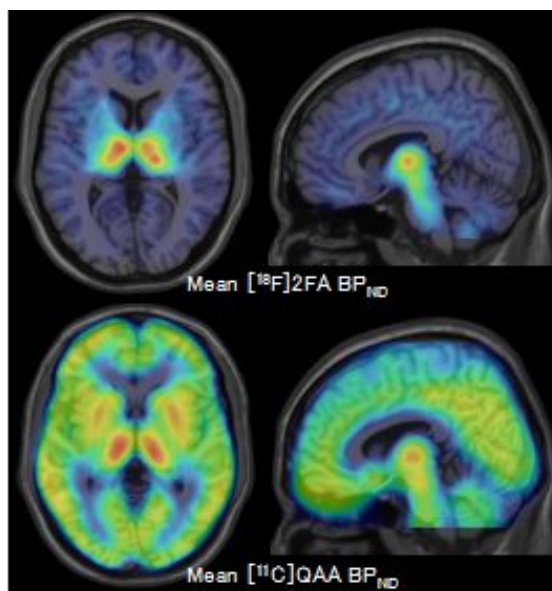
MRI ガントリーを ACPC ラインを中心に平行になるようセッティングする。これにより、MRI と PET を superimpose する際に image reslicing が不要となる。したがって、より厳密かつ正確な関心領域の設定が可能となる。PET の撮像には、浜松ホトニクス中央研究所 PET 診断センターに設置されている浜松ホトニクス社製頭部専用 PET スキャナー SHR12000 を用い、全脳をスキャンする。リガンドは、 $\alpha 7$ アセチルコリン受容体を標識する $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$ を用いる。オートブランクおよびトランスミッションを撮像後、リガンドを静脈注射し、エミッションを開始し、90 分のダイナミックスキャンを行う。正常人では動脈採血を施行することで定量的に $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$ の結合能を測定し、その簡便法として投与後 60 分から 30 分間の後期分布画像で判定量測定が可能かを判別する。次に $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ を用いて 70 分間のダイナミック撮像を施行する。小脳を参照領域とした DVR (分布容積比) 画像を作成する。 $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$ の定量パラメトリック画像を作成する。結合能 BPND 画像は、simplified reference tissue model (SRTM) 法にて作成する。画像解析は、PMOD 3.4 software (PMOD Technologies Ltd., Zurich, Switzerland) を使用する。また、解析は、関心領域法と統計画像法を用いる。関心領域法では、MRI 画像を用いて、脳の関心領域を設定する。そして、設定された関心領域を $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$ のパラメトリック PET 画像に投影する。関心領域ごとに、 $\alpha 7$ アセチルコリン受容体の結合能を求める。次に、statistical parametric mapping8 (SPM8) を用いてパラメトリック画像の標準脳変換した画像を作成する。これらのデータをもとに、 $\alpha 7$ ニコチン受容体結合能を比較検討し、神経心理データとイメージングした PET 画像との関連について統計解析を行う。本研究は学内倫理委員会で承認され、本人あるいは代諾者によ

る同意が得られた健常対象者および AD 患者をエントリーする。

4. 研究成果

SRTM による $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA-BPND}$ と $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA-RI}$ の相関係数は小さく、 $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA BP}_{\text{ND}}$ と比較して、 $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA RI}$ にて高い、もしくは低い結合領域は認めなかった。特に密度の少ないとされる領域ではさらに悪化した。また、年齢、各種認知機能尺度と $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA-BPND}$ との相関関係は、特にコリン作動系ニューロンの多く分布する領域に認めた。また、 $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$ の BPND は大脳皮質でより高いことが示唆され、 $\alpha 7$ 受容体はより大脳皮質に分布することが示唆された。

以上から、 $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$ の結合能を評価するには、SRTM 法を用いた解析が必要と考えられた。また、 $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$ の分布は辺縁系を主体とした大脳皮質において顕著であった。これらの知見はこれまでの $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体をイメージングする $[^{18}\text{F}]\text{2FA}$ を用いた結果とは異なる所見であり ($[^{18}\text{F}]\text{2FA}$ ではより視床に強く分布する)、 $\alpha 7$ ニコチン受容体は他の $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体よりも記憶や各種認知機能に関連があると考えられた。



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3件)

Okada H, Ouchi Y, Mikako Ogawa, Masami

Futatsubashi, Yuriko Saito, Etsuji

Yoshikawa, Tatsuhiro Terada, et al.

Alterations in $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptors in cognitive decline in Alzheimer's

etiopathology. Brain. 136:3004-17, 2013

Terada T, Kono S, Konishi T, Miyajima H,

Ouchi Y. Altered GABAergic system in the

living brain of a patient with

spinocerebellar ataxia type 8. J Neurol.

2013;260(12):3164-6.

Tatsuhiro Terada, Akihiro Kakimoto,

Etsuji Yoshikawa, Satoshi Kono, Tomoyasu

Bunai, Yasushi Hosoi, Makiko Sakao-Suzuki,

Takashi Konishi, Hiroaki Miyajima, Yasuomi

Ouchi. The possible link between GABAergic

dysfunction and cognitive decline in a

patient with idiopathic

hypoparathyroidism. Internal medicine

(inpress)

〔学会発表〕(計2件)

尾内康臣、寺田達弘、中泉享子、小川美香子、

間賀田泰寛、吉川悦次、垣本晃宏、磯部卓志、

ニッ橋昌実、岡田裕之。ヒト脳内 $\alpha 4\beta 2$ お

よび $\alpha 7$ ニコチン性受容体の分布。第54回

日本核医学会 大阪 2014/11/6-8

Yasuomi Ouchi, Tatsuhiro Terada, Kyoko

Nakaizumi, Etsuji Yoshikawa, Akihiro

Kakimoto, Takashi Isobe, Iori Suzuki,

Yasuhiro Magata. In vivo distribution of

$\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 7$ receptors in the human

brain.

21th HBM

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺田達弘 (TERADA Tatsuhiro)

浜松医科大学メディカルフォトリクス研

究センター 生体機能イメージング研究

室 特任助教

研究者番号: 80550178