

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461316

研究課題名(和文) アミロイドPET陰性認知症患者におけるタウ蛋白集積と神経細胞障害の評価

研究課題名(英文) Evaluation of tau accumulation with PBB3-PET in amyloid negative dementia patients

研究代表者

安宅 鈴香 (ATAKA, Suzuka)

大阪市立大学・大学院医学研究科・医員

研究者番号：40549755

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：神経変性疾患の脳内病理変化である神経原線維変化を新規タウイメージングである PBB3-PETを用いて評価した。

健康高齢ボランティアでは加齢に伴い頭頂葉のPBB3の集積が増加しており、加齢に伴うタウの集積が示された。アミロイド陰性認知症の患者群の背景は嗜銀顆粒性認知症や神経原線維変化優位型認知症が疑われたが、これらの患者では頭頂葉にPBB3集積の増加を認めた。MRIにて萎縮の左右差があり、嗜銀顆粒性認知症が疑われた患者ではPBB3-PETでも内側側頭葉の集積に左右差が認められ、剖検の病理所見ではアミロイド 蛋白11-28陽性老人斑が側頭葉と頭頂葉に、神経原線維変化が海馬傍回に認められた。

研究成果の概要(英文)：We underwent new brain tau imaging method PBB3-PET which can evaluate changes of neurofibrillary tangle in the brain. The healthy elderly volunteers showed parietal lobe PBB3 accumulation with age dependence. In PiB negative dementia patients showed higher temporal and parietal cortical binding of PBB3 suggested high tau accumulation in their brain. Amyloid negative dementia patients who suspected argyrophilic grain dementia showed medial temporal lobe PBB3 accumulation with laterality. Post mortem study with a argyrophilic dementia patient revealed very limited number of senile plaques positive for A-beta 11-28 were found in the temporal lobe and parietal lobe. Neurofibrillary tangle was moderately found in the parahippocampal gyrus and was positive for AT8 staining for phosphorylated tau. PBB3-PET imaging is useful to detect tau accumulation in the brain important pathological changes with dementia and other neurodegenerative disease.

研究分野：神経内科

キーワード：アミロイドPET陰性認知症 タウPET アミロイドPET PiB-PET PBB3-PET 嗜銀顆粒性認知症 アルツハイマー型認知症 タウオパチー

1. 研究開始当初の背景

認知症の最終的な診断は病理診断であるため、これまでは死後の解剖でしか確定診断ができなかった。ところが数年前よりアルツハイマー型認知症の主要な病理変化の一つ、アミロイド線維を主体とする老人斑に特異的に結合する PET (positron emission topography) 化合物、PiB(pittsburg compound-B) が開発され、これによりアミロイド PET 撮影が可能となった。この技術によりアルツハイマー型認知症を生前に診断できるようになった。またその数年後にはアルツハイマー型認知症だけでなく、神経変性疾患に重要な病理変化である神経原線維変化の主体であるタウタンパクに結合する PET 化合物 PBB3 (pyridinyl-butadienyl-benzothiazole 3) が開発され、タウ PET 撮影が可能となった。我々の研究では臨床的にアルツハイマー型認知症と診断されたが、アミロイド PET で陰性であった認知症の一群に注目し、タウ PET の撮影を行い、その背景病理を推測し可能であれば剖検をとって画像病理相関を検討することとした。

2. 研究の目的

臨床的にはアルツハイマー型認知症と診断されたが、PiB-PET によるアミロイドイメージングではアミロイドが陰性であった認知症群に対して PBB3-PET によるタウイメージングを行い、タウ蛋白の集積の程度と分布を評価し、背景病理を推測する。また健常高齢者との比較にて加齢の影響を除外する。

3. 研究の方法

本研究は当院の倫理委医会にて承認されている。(IRB:3009, 689) 全例に本人および家族から文章による同意説明を取得。健常高齢者は一般公募を行い、頭部 MRI、血液検査にて器質的な疾患を除外、病歴および神経診察により神経系の疾患があるものを除外した。心理検査は MMSE、HDSR、RBMT、FAB を行いいずれの検査でも認知機能の低下がないものを選択した。PiB 陰性認知症患者は全部で 9 例を対象としてその内訳は table 1 に示す。

Table 1. 高齢健常者と認知症患者の背景

* Dominantly affected side of hippocampus on MRI

HC: Healthy controls, AGD: argyrophilic grain disease, NFTPD: neurofibrillary tangle-predominant dementia, n.a. : not available

Case	Age	Gender	MMSE	Disease	Diagnosis	Clinical	In Atrophy*	Laterality	PiB
1	85	M	20	2	(autopsy)	L			(-)
2	82	F	25	6	AGD	L			(-)
3	82	M	22	6	AGD	L			(-)
4	83	M	21	4	AGD	R			(-)
5	87	M	14	11	AGD	L			(-)
6	74	F	24	1	NFTPD		(-)		(-)
7	81	M	18	5	NFTPD		(-)		(-)
8	83	F	15	1	NFTPD		(-)		(-)
9	85	M	28	7	NFTPD		(-)		(-)
HC	71.	M/	28.8	n.	n.a.		(-)		(-)
(n=	8±	F=	±1.3	a.					
12)	8.7	7/							
		5							

< PET 撮影方法 >

[¹¹C]PBB3 and [¹¹C]PiB はこれまでに報告された方法を用いて院内のサイクロトロンのあるホットラボにて合成した。

PiB は シーメンスの Biograph16 scanner (Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA) または島津の Eminence-B PET scanner (Shimadzu Co., Kyoto, Japan) を用いて撮影した。PBB3 はシーメンスの Biograph16 scanner のみを用いて撮影した。

撮影画像は PMOD の version 3.7 (Pmod Technologies Ltd., Zurich, Switzerland) を用いて SUVR 画像を作成し統計画像は、SPM12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いて作成した。

PiB の評価は J-ADNI の診断基準に基づいておこなった。ボクセル解析は SUVR の画像を個人の MRI T1 画像に重ね、DARTEL により標準化し、SPM12 を用いて健常高齢者と PiB 陰性認知症群で比較した。また同時に各皮質に ROI をおいて両群を paired t-test にて比較した。(Fig1)

4. 研究成果

Fig2 に示すように PiB 陰性高齢認知症では両側頭頂葉に PBB3 の高集積をみとめ、前頭葉にも中等度の集積を認めた。これらは加齢に伴うタウ蛋白の蓄積が示唆された。

ROI 解析は Fig3 に示すように、健常高齢者に比べて PiB 陰性認知症では PBB3 の SUVR 値の上

昇を認めている。

Fig1

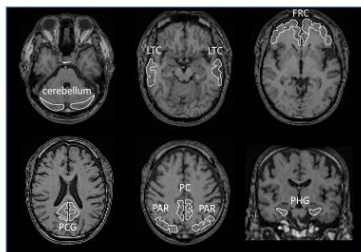


Fig2

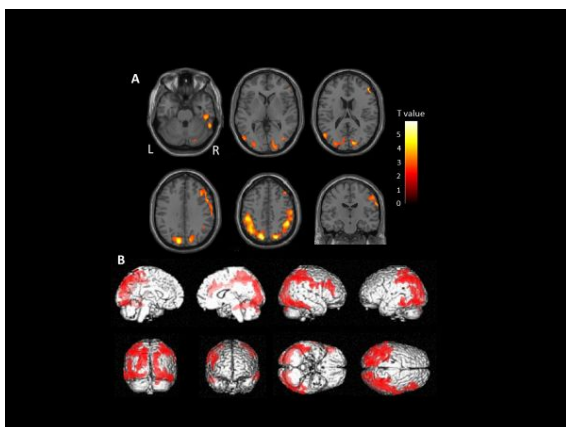
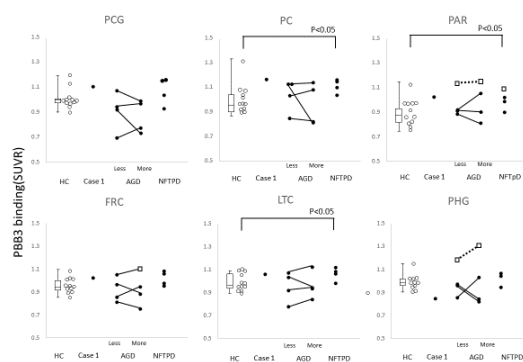


Fig3



嗜銀顆粒性認知症が疑われた患者の PBB3-PET 所見を Fig4 に剖検の病理所見を Fig5 に示す。

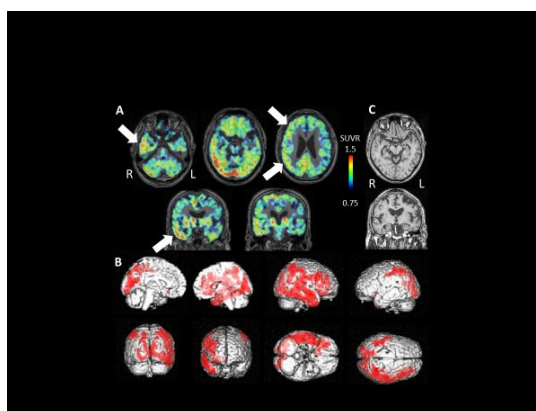
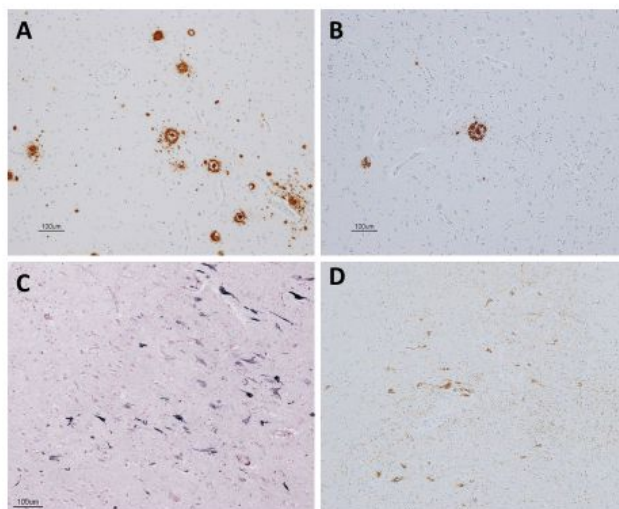


Fig4

PBB3 の集積は右側頭葉と頭頂葉に認められた。(A) MRI の重ね画像では右頭頂葉に集積が認められた。(B) MRI では右の海馬の萎縮を認めた(C)

Fig5



病理では側頭葉(A)、頭頂葉(B)に Ab11-28 に陽性の老人斑が、神経原線維変化は海馬傍回に認められ(C)リン酸化タウの染色である AT8 陽性であった。(D)

PBB3-PET は生前にアルツハイマー病と非アルツハイマー型認知症の鑑別診断に有用であり、背景病理を推測するための有力なツールとなることが期待される。

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 2 件)

Cerebral blood flow abnormality in clinically diagnosed Alzheimer's disease patients with or without amyloid accumulation on positron emission tomography. *Neurology and Clinical Neuroscience* 55 ~ 59, 2017. Mino Toshikazu, Saito Haruna, Takeuchi Jun, Ito Kazuhiro, Takeda Akitoshi, Ataka Suzuka, Shiomi Susumu, Wada Yasuhiro, Watanabe Yasuyoshi, Ito Yoshiaki 査読有

Localized Accumulation of Tau without Amyloid-Beta in Aged Brains Measured with [11C] PBB3 and [11C] PiB Positron Emission Tomography. *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism* 401 ~ 402, 2017

Kikukawa Takayuki, Saito Haruna, Hasegawa Itsuki, Takeuchi Jun, Takeda Akitoshi, Kawabe Joji, Wada Yasuhiro, Mawatari Aya, Watanabe Yasuyoshi, Kitamura Soichiro, Shimada Hitoshi, Higuchi Mahito, Suhara Tetsuya, Ito Yoshiaki 査読有

(学会発表) (計 14 件)

Amyloid imaging in clinically non-AD atypical dementias

Akitoshi Takeda, Jun Takeuchi, Haruna Saito, Joji Kawabe, Yasuhiro Wada, Aya Mawatari, Hisashi Doi, Yasuyoshi Watanabe, Yoshiaki Ito WCN2017, 2017

Localized tau accumulation in aging without obvious A burden

Jun Takeuchi, Saito Haruna, Akitoshi Takeda, Joji Kawabe, Yasuhiro Wada, Aya Mawatari, Hisashi Doi, Yasuyoshi Watanabe, Hitoshi Shimada, Mahito Higuchi, Tetsuya Suhara, Yoshiaki Ito WCN2017, 2017

原発性進行性失語症における

[11C]PBB3-PET の検討

第 57 回日本核医学会学術総会

武田景敏 2017 年

Posterior cortical atrophy 患者におけるアミロイド・タウ PET と臨床症状との関連 第 36 回日本認知症学会学術集会 武田景敏 2017 年

長期の経過をたどった Semantic dementia の 1 症例 武田景敏 第 41 回日本神経心理学学会学術集会 2017 年

脳アミロイドアンギオパチー患者における一過性神経症状について 三野俊和 第 28 回日本老年医学会近畿地方会 2017 年

Study of PiB-PET finding in dementia with Lewy body and Parkinson dementia. 第 57 回日本神経学会総会 長谷川俊樹 2016 年

Amyloid accumulation in patients with dementia and Parkinson's disease with dementia. CME2016 栃木 伊藤義彰 2016 年

PET 検査を行った非流暢性失語の症例 第 27 回日本老年医学会近畿地方会 江村俊也 2016 年

当院における MCI 患者の PET 所見と予後の見当 第 59 回日本脳循環代謝学会 菊川高行 2016 年

Transient neurological symptoms in cerebral amyloid angiopathy patients

第 42 回日本微小循環学会 三野俊和 2016 年

脳アミロイドアンギオパチー患者における PIB 集積の見当 第 57 回日本神経学会総会 三野俊和 2016 年

認知症診断におけるタウイメージングの進歩 第 56 回日本神経学会総会 嶋田裕之、2015 年

高齢タウオパチーを疑う認知症患者の PBB3-PET タウイメージング 第 34 回認知症学会 竹内潤 2015 年

〔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:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
特になし

6. 研究組織

(1)研究代表者

安宅鈴香(ATAKA Suzuka)
大阪市立大学・大学院医学研究科・医員
研究者番号:40549755

(2)研究分担者

樋口真人(HIGUCHI Mahito)
国立研究開発法人量子化学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所・脳機能イメージング研究部・チームリーダー
研究者番号:10373359

島田斉 (SHIMADA Hitoshi)
国立研究開発法人量子化学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所・脳機能イメージング研究部・主幹研究員
研究者番号:10422239

須原哲也(SUHARA Tetsuya)
国立研究開発法人量子化学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所・脳機能イメージング研究部・部長
研究者番号:90216490

渡辺恭良 (WATANABE Yasuyoshi)
大阪市立大学・大学院医学研究科・特任教授
研究者番号:40144399

嶋田裕之(SHIMADA Hiroyuki)
大阪市立大学・大学院医学研究科・特任教授
研究者番号:90254391

(3)連携研究者

伊藤義彰(ITO Yoshiaki)
大阪市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号:90265786
武田景敏(TAKEDA Akitoshi)
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号:90445015
竹内潤(TAKEUCHI Jun)
大阪市立大学・大学院医学研究科・病院講師
研究者番号:20771819

(4)研究協力者

土居久志(DOI Hisashi)
馬渡彩(MAWATARI Aya)
和田康弘(WADA Yasuhiro)
斉藤明奈(SAITO Haruna)
三野俊和(MINO Toshikazu)
菊川高行(KIKUKAWA Takayuki)
江村俊也(EMURA Toshiya)