

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07470

研究課題名（和文）セロトニンイメージングを用いた多系統萎縮症における突然死の病態機序の解明

研究課題名（英文）Elucidating the mechanism of sudden death in multiple system atrophy using serotonin imaging

研究代表者

伊藤 瑞規 (Ito, Mizuki)

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：50437042

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：多系統萎縮症（MSA）におけるセロトニンの意義を検討するため、123I-FP-CITを用いて、セロトニントランスポーター（SERT）を評価するSERTイメージングを開発した。MSA群では全体に集積が低下する例も認められたが、中脳で低下、橋で増加傾向を示す症例を多く認め、様々な臨床スコアと有意な相関を認めた。これらの変化は病理学的な検討でも、同様の所見を認めた。123I-FP-CITを用いたセロトニントランスポーターSPECT画像は多系統萎縮症におけるセロトニンの病理所見を反映し、各種臨床スコアと有意な相関を示し、MSAの病態や病期の把握などに極めて有用な情報を提供することができると思われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多系統萎縮症（MSA）では、延髄セロトニン神経細胞の脱落を認め、呼吸系、循環器系の障害が突然死と関連していることが判明しており、MSAにおいてセロトニンを評価することは突然死などを予見するために貴重な情報を提供することができると考えられ、非侵襲的に評価できる方法が乏しい。そのため、日本において汎用性の高い、123I-FP-CIT SPECTを用いて、セロトニントランスポーターSPECT画像を開発した。本画像は、MSAにおけるセロトニンの病理所見を反映し、各種臨床スコアと有意な相関を示し、MSAの病態や病期の把握などに極めて有用な情報を提供することができると思われた。

研究成果の概要（英文）：To investigate the significance of serotonin in multiple system atrophy (MSA), we developed the serotonin transporter (SERT) imaging to evaluate SERT using 123I-FP-CIT. In the MSA group, although there were cases in which the uptakes decreased overall, there were many cases in which the uptakes tended to decrease in the midbrain and increase in the pons. And these uptakes have significant correlations with the various clinical scores. Similar changes were observed in pathological examinations. Serotonin transporter SPECT images using 123I-FP-CIT reflects the pathological findings of serotonin in MSA, show significant correlations with the various clinical scores, Serotonin transporter SPECT images are useful for understanding the pathology and stage of MSA. We thought it could provide extremely useful information.

研究分野：神経内科学

キーワード：セロトニントランスポーター 多系統萎縮症 5-HIAA 自律神経障害 突然死 123I-FP-CIT SPECT

1. 研究開始当初の背景

多系統萎縮症 (MSA) は、小脳性運動失調、パーキンソニズム、自律神経障害などをきたし、平均 9 年程度で死亡する予後不良な孤発性神経変性疾患であり、50-60 歳代の働き盛りの世代を中心に、高齢者に至るまで幅広く発症する。近年、徐々に患者数が増加しており、現在では日本全国に約 12000 人前後の患者が存在すると推計されている。MSA では突然死の頻度が高く、声帯開大不全をはじめとする上気道閉塞、中枢性呼吸障害、心臓自律神経障害が原因として考えられているものの、その病態は未解明で、予測方法や予防方法の開発は喫緊の課題である。

従来の MSA の診断基準では、自律神経不全とパーキンソニズム、もしくは小脳性運動失調が必要であるため、その診断は遅れがちであったが、2020 年に protein misfolding cyclic amplification 法を用いることで、MSA では シヌクレインオリゴマーの特異的な上昇を確認できることが Nature 誌に報告され、より早期の診断方法の確立ならびに、シヌクレインに対する抗体療法をはじめとした病態抑止療法の開発へ向けた動きが急速に進んでいる。一方、この臨床治験の成功には、死因の最多原因である突然死の病態を明らかにし、それを予測するバイオマーカーの開発が極めて重要となる。

2. 研究の目的

これまで我々は、パーキンソニズムや小脳性運動失調を呈していないもしくは軽微な段階で突然死した MSA の剖検例の検討から、延髄セロトニン神経細胞の脱落と、それに伴う呼吸系や循環系の障害が突然死に関係していることを見いだした。さらに、MSA では脳脊髄液検査において、セロトニンの代謝産物である 5-HIAA が高度に低下しており、その低下の程度は突然死と密接に関連する自律神経不全の重症度と関係のあることを明らかにし、セロトニンと突然死との関係について更なるエビデンスを得ている。しかし、脳脊髄液検査における 5-HIAA の評価は、セロトニン神経そのものではなくセロトニン代謝産物の評価であり、侵襲的な検査でもあるため、一般臨床で用いることや、経時的に評価することは容易ではない。

この課題を克服するためには、非侵襲的に脳内のセロトニンを評価出来るシステムを用いた評価が望まれる。これまで Positron Emission Tomography (PET) では、 $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ 、 $[^{11}\text{C}]\text{McN5652}$ などの核種を用いてセロトニントランスポーターを可視化することが可能であったが、PET を用いる場合、核種の作成にサイクロトロンが必要となり、一部の専門機関でしか評価できない。一方、黒質から線条体に投射している神経終末に高発現しているドパミントランスポーターに高い親和性を有し、パーキンソン病やその他のパーキンソン症候群の診断に幅広く用いられている $^{123}\text{I}\text{-FP-CIT}$ Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) は、セロトニントランスポーターにも親和性を有することが 2000 年代から知られていた。しかし、ドパミントランスポーターほど親和性が高くないため、長く注目されてこなかった。

今回、我々は、注射後 3 時間で撮像すること、半値幅を調整することで分解能を高めることを中心とした撮像方法の最適化を重ねることで、安定したセロトニントランスポーターの可視化に成功した。さらに、MSA では健常者に比して脳幹のセロトニントランスポーターの集積が健常者よりも低下していることを予備的検討によって明らかにした。さらに、これらの SPECT 画像と MRI と重ね合わせることで、定量的評価が出来る段階にまで到達している。

そこで、この $^{123}\text{I}\text{-FP-CIT}$ を用いたセロトニントランスポーター-SPECT を用いることで、MSA の脳幹や視床下部などにおけるセロトニン神経の状態を可視化し、自律神経不全との関係や、突然死との関係を明らかにする研究計画を立案した。

本研究の目的は、MSA におけるセロトニントランスポーター-SPECT の意義を、健常者やパーキンソン病との比較、各種自律神経検査、声帯機能、髄液 5-HIAA、夜間の睡眠状態などと対比することで明らかにし、前方向的観察研究を加えることで、MSA の進行や突然死の予測におけるセロトニントランスポーター-SPECT の有用性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

MSA 20 症例を目標に、下記の内容を検討する。

・MSA の髄液 5-HIAA とセロトニントランスポーターイメージングとの関連

セロトニン神経の変性・脱落を推定する髄液 5-HIAA とセロトニントランスポーター-SPECT の結果を比較・検討することで、独自に開発したセロトニントランスポーター-SPECT が、MSA においてセロトニン神経の変性・脱落を正確に把握することが可能であるかを検討し、セロトニントランスポーター-SPECT の客観性・妥当性を明らかにする。

・MSA の自律神経機能障害とセロトニントランスポーター-SPECT との関連

脳幹におけるセロトニン神経の変性・脱落が、MSA に伴う各種自律神経機能障害と関連しているかについて、ヘッドアップチルト検査を用いた起立性低血圧や、自律神経機能障害をスコア化

した SCOPA-AUT などとセロトントランスポーター-SPECT による脳幹セロトニン神経脱落の程度と比較し、相関を示す指標やセロトニン神経の解剖学的変性部位を特定する。

・MSA の突然死とセロトントランスポーター-SPECT との関連

脳幹におけるセロトニン神経の変性・脱落が、MSA の突然死と関連しているかについて、登録した MSA 症例を前方向的に追跡することで、突然死した症例におけるセロトントランスポーター-SPECT の解剖学的変性部位を特定し、MSA における突然死の病態機序を解明し、予測因子となり得るか明らかにする。

4. 研究成果

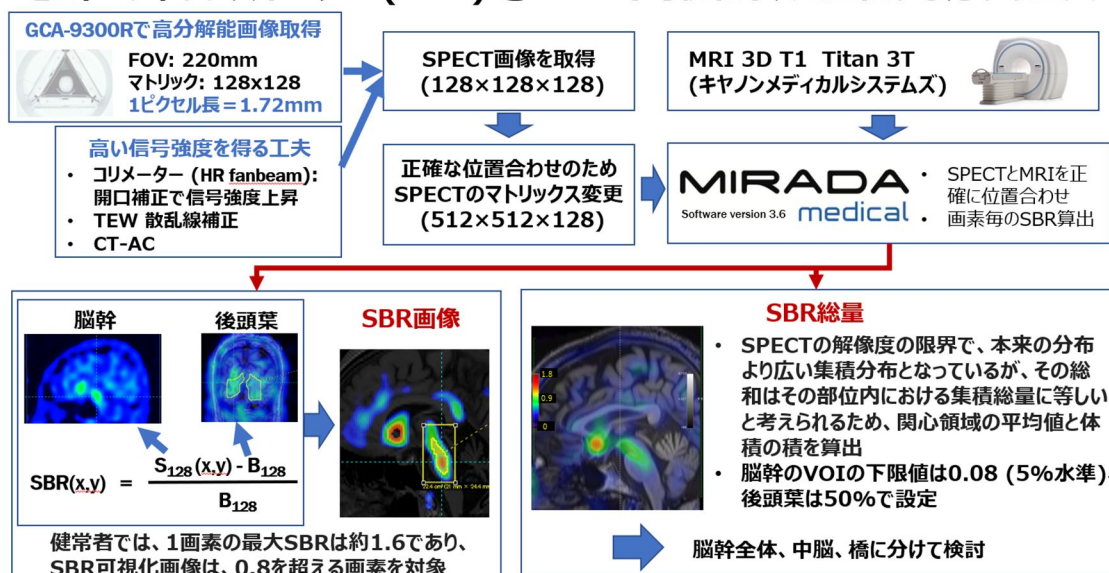
まず、多系統萎縮症 (MSA) におけるセロトニンの意義を検討するため、セロトニンの最終代謝産物である髄液 5-HIAA を、MSA 66 例 (possible 9 例、probable 57 例、MSA-C 39 例、MSA-P 27 例、男性 31 名、女性 35 名、平均年齢 62.43 歳、平均罹病期間 31.4 か月) とコントロール群 40 名 (男性 28 名、女性 12 名、平均年齢 62.9 歳) について測定した。結果として、髄液 5-HIAA はコントロール群と比べて MSA 群で優位に低下していた。さらに MSA-P 群は MSA-C 群に比して低下している傾向があった。また、網羅的な臨床スコアを確認した MSA 33 例における髄液 5-HIAA との関係については、UMSARS Part1 全体スコア、Part1 の歩行、起立性症状、Part2 の動作時振戦、歩行とそれぞれ相関していた。Geriatric Depression Scale とは相関する傾向を認めた。特記すべき特徴として、髄液 5-HIAA 高値群では SCOPA-AUT 高値の例を認めず、髄液 5-HIAA は自律神経不全の広がりに影響していると考えられた。

髄液5-HIAAはADLや起立性低血圧と有意な負の相関

Clinical parameters	Mean ± SD	rs or r	P-value
CSF 5-HIAA (ng/mL)	9.87 ± 4.87		
Onset age (years)	58.90 ± 9.31	0.2990	0.0859
Disease duration (months)	31.67 ± 21.06	0.1382	0.4358
UMSARS Part I	17.28 ± 10.86	-0.5363	0.0019
UMSARS Part II	22.18 ± 9.35	-0.4447	0.0122
UMSARS Part III Δ sBP	33.94 ± 17.72	-0.3537	0.0401
UMSARS Part III Δ dBP	18.45 ± 12.26	-0.3860	0.0241
UMSARS Part IV	2.43 ± 1.31	-0.4409	0.0102

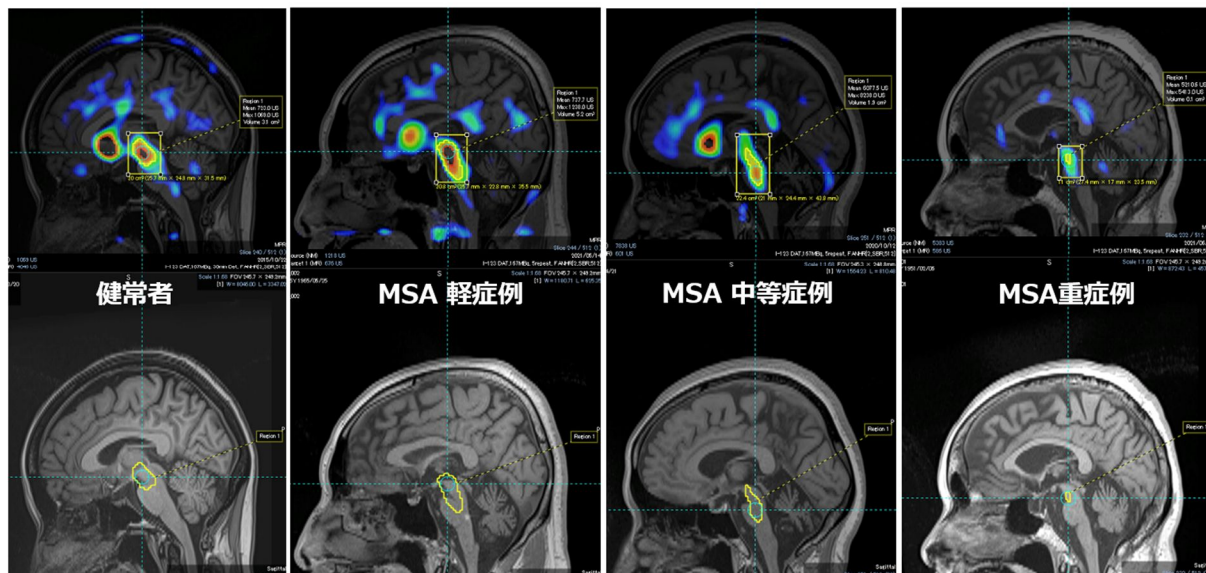
次に、我々は、これまでこのドパミントランスポーター-SPECT に様々な撮像上の調整を重ね、最適化を行い画像の分解能を高め、セロトントランスポーターの可視化に成功し、さらに後頭葉の集積を指標とし、Specific Binding Ratio (SBR) 値を算出することで、セロトントランスポーターを定量的に解析できる手法も確立した。

セロトントランスポーター (SERT) をSPECTで可視化し、定量化するための工夫



この手法を用いて MSA におけるセロトントランスポーターを評価したところ、健常者と比較して、MSA 群ではセロトントランスポーター-SPECT 画像の集積低下例も認めるが、保持されている症例が多く、集積最強点がコントロールと比較して中脳尾側に移動傾向にあることが判明した。また、定量画像では MSA 群においてコントロール群よりも橋レベルでむしろ増加傾向であることが判明した。これらの変化について、病理学的な検討を行ったところ、同様の所見が得られ、123I-FP-CIT を用いたセロトントランスポーター-SPECT 画像は病理所見を反映していると思われた。

MSAでは、健常者に比して、橋へのSERT集積が多くなるが、進行とともに集積は低下する



さらに、算出した SBR 値は、MSA の臨床症状の指標である Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) と高い相関を示すことも見出した。このようにセロトントランスポーター-SPECT は、これまで病期の進行を正確に把握するバイオマーカーの存在しなかった MSA において、画期的なバイオマーカーとなりうる可能性を秘めていると思われた。

UMSARS Part 1	rs	P-value	UMSARS Part 2	rs	P-value
1. Speech	-0.101	0.645	1. Facial expression	-0.040	0.855
2. Swallowing	-0.450	0.032	2. Speech	-0.416	0.048
3. Handwriting	-0.529	0.009	3. Ocular motor dysfunction	0.006	0.977
4. Cutting food and handling utensils	-0.473	0.023	4. Tremor at rest	-0.292	0.177
5. Dressing	-0.445	0.034	5. Action tremor	-0.186	0.394
6. Hygiene	-0.294	0.174	6. Increased tone	0.178	0.416
7. Walking	-0.683	0.0003	7. Rapid alternating movements of hands	-0.087	0.692
8. Falling	-0.315	0.144	8. Finger taps	-0.091	0.680
9. Orthostatic symptoms	-0.501	0.015	9. Leg agility	-0.193	0.378
10. Urinary function	-0.379	0.075	10. Heel-knee-shin test	-0.386	0.069
11. Sexual function	-0.159	0.469	11. Arising from chair	-0.507	0.014
12. Bowel function	-0.429	0.043	12. Posture	-0.138	0.530
			13. Body sway	-0.520	0.064
			14. Gait	-0.671	0.011

最後に、得られた SBR 総量と髄液 5HIAA は相関について検討し、両者は相関傾向を認め、特に中脳の SBR 総量と髄液 5HIAA は有意に相関していた。また、SBR 総量と各種臨床スコアとの相関を検討したところ、UMSARS Part4 と脳幹全体、中脳の SBR に有意な相関を認め、Geriatric Depression Scale、日本語版 Montreal Cognitive Assessment と橋の SBR 総量にも有意な相関を認めた。

このように、123I-FP-CIT を用いたセロトントランスポーター-SPECT 画像は多系統萎縮症におけるセロトニンの病理所見を反映しており、各種臨床スコアと有意な相関を示し、多系統萎縮症の病態や病期の把握などに極めて有用な情報を提供できると思われた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nagao Ryunosuke, Mizutani Yasuaki, Shima Sayuri, Ueda Akihiro, Ito Mizuki, Yoshimoto Junichiro, Watanabe Hirohisa	4. 巻 31
2. 論文標題 Correlations between serotonin impairments and clinical indices in multiple system atrophy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ene.16158	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 長尾 龍之介、東 篤宏、前田 利樹、島 さゆり、水谷 泰彰、植田 晃広、伊藤 瑞規、外山 宏、渡辺 宏久
2. 発表標題 多系統萎縮症における髄液5-HIAAの臨床的意義とセロトニントランスポーター画像
3. 学会等名 第53回日本神経精神薬理学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長尾 龍之介、水谷 泰彰、伊藤 瑞規、大嶽 れい子、安達 隼輔、河野 洋介、辻村 優次、江坂 好加、中野 頌子、林 和孝、加藤 邦尚、坂野 文彦、東 篤宏、菊池 洸一、前田 利樹、村手 健一郎、廣田 政古、島 さゆり、植田 晃広、渡辺 宏久
2. 発表標題 多系統萎縮症の臨床所見と髄液5-HIAA
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長尾 龍之介、水谷 泰章、伊藤 瑞規、外山 宏、渡辺 宏久
2. 発表標題 多系統萎縮症における臨床所見と髄液5-HIAAの臨床的意義とセロトニントランスポーターイメージングについて
3. 学会等名 第17回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尚 聡、乾 好貴、石黒 雅伸、市原 隆、田中 優美、長尾 龍之介、水谷 泰彰、伊藤 瑞樹、渡辺 博久、外山 宏
2. 発表標題 123I-FP-CIT SPECTを用いたMSA患者と健常者のセロトニントランスポータ分布の比較
3. 学会等名 第63回日本核医学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Cong Shang, Yoshitaka Inui, Masanobu Ishiguro, Takashi Ichihara, Yumi Tanaka, Ryunosuke Nagao, Yasuaki Mizutani, Mizuki Ito, Hirohisa Watanabe, Hiroshi Toyama
2. 発表標題 Assessment of Serotonin Transporter Distribution in Multiple System Atrophy Using 123I-FP-CIT SPECT: Investigation of the Correlation with Clinical Scores and CSF 5-HIAA
3. 学会等名 The 2023 Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長尾龍之介
2. 発表標題 多系統萎縮症における髄液5-HIAAと臨床所見
3. 学会等名 第75回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長尾龍之介
2. 発表標題 多系統萎縮症における髄液5-HIAAと臨床所見との関連
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤瑞規
2. 発表標題 セロトントランスポーター画像の開発にむけて
3. 学会等名 第25回日本ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 尚 聡
2. 発表標題 123I-FP-CIT SPECTによる局所SBR画像を用いたセロトニン・トランスポーターの集積量の検討
3. 学会等名 第95回日本核医学会中部地方会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤瑞規
2. 発表標題 日常診療機器を用いたパーキンソン病関連疾患の診断と病態解明
3. 学会等名 第39回日本神経治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋和也
2. 発表標題 123I-FP-CITとMRI合成画像によるセロトニン・トランスポーターの定量評価 臨床例による検討
3. 学会等名 第92回日本核医学会中部地方会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	渡辺 宏久 (Watanabe Hirohisa) (10378177)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	
研究分担者	水谷 泰彰 (Mizutani Yasuaki) (00750473)	藤田医科大学・医学部・准教授 (33916)	
研究分担者	植田 晃広 (Ueda Akihiro) (20600703)	藤田医科大学・医学部・准教授 (33916)	
研究分担者	島 さゆり (Shima Sayuri) (50725984)	藤田医科大学・医学部・講師 (33916)	
研究分担者	外山 宏 (Toyama Hiroshi) (90247643)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------