

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：24402

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790749

研究課題名(和文) PET分子イメージングを用いた慢性疲労症候群における脳内免疫異常の解明

研究課題名(英文) A PET study of neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome.

研究代表者

中富 康仁(Nakatomi, Yasuhito)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：90566184

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：CFS患者9名と健常者10名の脳を11C-(R)-PK11195を用いてPET検査で比較した。11C-(R)-PK11195はグリア細胞におけるTSPOと結合し炎症が起きた場所を可視化することができる。患者の脳内では主に、視床、中脳、橋、海馬、扁桃体や帯状回という部位での炎症が増加しており、炎症が強い患者ほど強い疲労感を訴えることが分かった。さらに、炎症が起きた部位とCFS/MEの各症状には相関があり、視床、中脳、扁桃体での炎症が強い場合は認知機能の障害が強く、帯状回や視床の炎症が強いほど痛みの症状が、また海馬での炎症が強いほど抑うつ症状が強いことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Nine CFS patients and ten healthy controls underwent 11C-(R)-PK11195 PET. 11C-(R)-PK11195 binds to translocator protein(TSPO) which glia cells express when inflammation begins. The BPND values of 11C-(R)-PK11195 in the cingulate cortex, hippocampus, amygdala, thalamus, midbrain, and pons was 45-199% higher in CFS/ME patients than in healthy controls. In CFS/ME patients, the BPND values of 11C-(R)-PK11195 in the amygdala, thalamus and midbrain positively correlated with cognitive impairment score, the BPND values in the cingulate cortex and thalamus positively correlated with pain score, and the BPND value in the hippocampus positively correlated with depression score.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般(含 心身医学)

キーワード：心療内科学

1. 研究開始当初の背景

慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome: CFS) は、ウイルス感染後疲労症候群ともよばれ、これまで健康に生活していた人がある日突然、原因不明の激しい全身倦怠感に襲われ、微熱、頭痛、脱力感や、思考力の障害などの感染症様症状が長期にわたって続く疾患である。1988年にCDC (米国疾病対策センター) により提唱され、これまでに免疫領域はもとより、神経、内分泌領域での様々な異常が報告されているが、この疾患の発生機序、病態に関しては未だ一致した見解がない。また客観的な診断マーカーが存在しないために、CFS患者はメンタルヘルス領域の診療科において診療されているが、効果的な診断法、治療法が確立されていないのが現状である。2009年にはScience誌にxenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV)がCFSの原因ウイルスである可能性があるとの報告があるなど (Lombardi et al., 2009 326(5952):585-9 Science)、特定の感染症である可能性が報告されたため、直ちに本邦におけるCFS患者のXMRV感染率を調査したが、陽性例は1例も存在しなかった。我々の研究からは、CFSは特定のウイルスによる疾患ではなく、中枢神経系でおこった免疫異常である可能性が強く示唆されており (Kuratsune, 2009 228(6):679-86 Prog Med.)、実際のCFS患者の中枢神経系の免疫機構を直接、評価した研究が望まれている。放射性同位体でラベルした化合物の集積情報がin vivoで決定できるPositron Emission Tomography (PET)を用いた分子イメージング技術は、組織中薬物濃度が定量的に解析できる。特に脳内の免疫機構に重要な役割を果たす活性型ミクログリアは $[^{11}\text{C}]$ PK11195を用いて可視化、定量化が可能であり、ヘルペス脳炎、アルツハイマー病をはじめとする神経内科領域での研究がおこなわれている。大阪市立大学医学部ではPETを用いた研究が可能であり、患者でのPET研究が直截にできる環境にある。また当大学附属病院においてはCFSの専門外来があり、CFS患者の臨床、研究経験が蓄積されている。従って、CFSと脳内ミクログリア活性との関連を解明するPET研究ができる適切な環境であると考え、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome: CFS) はウイルス感染後疲労症候群ともよばれ、ある日突然、風邪のような症状で始まり、社会生活に支障をきたすほど疲労感が持続する疾患である。この疾患は客観的な検査法が確立されていないために、メンタルヘルス領域で診療されており、これまでに免疫系の異常、原因ウイルスの検索がなされているが、その発生機序、病態は未だ不明である。本研究ではPositron Emission Tomography (PET)を用いて慢性疲労症候群患者における脳内

ミクログリア活性を調査することで、CFSにおける脳内免疫機構と疲労病態との関連を解明し、新たな診断、治療の可能性を探ることを目的とした。

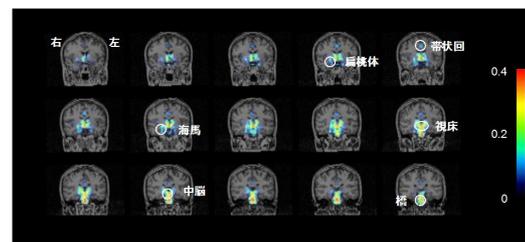
3. 研究の方法

CFS患者と対照群として性別・年齢が合致する健常被験者をリクルートし、PETを用いたin vivoイメージング法により、両群の脳内における $[^{11}\text{C}]$ PK11195、FDGの集積を定量した。質問紙、自律神経機能検査等を用いて疲労病態の症状、重症度評価をおこない、スコアと脳内ミクログリア活性レベル、脳内エネルギー代謝レベルとのそれぞれの関連を調査した。また、末梢血中の免疫関連物質、モノアミン代謝量を測定し、脳内ミクログリア活性レベル、脳内エネルギー代謝レベルとの相関をみた。

4. 研究成果

CFS患者12名についてFDGの集積を定量したが、健常被験者と明確な差は認めなかった。次にCFS患者9名と健常被験者10名について $[^{11}\text{C}]$ PK11195を用いて脳内炎症の程度を測定し、各患者の疲労度や抑うつ症状、認知機能については、質問表による自己診断やテストによる評価で症状の強さを評価した。PET検査の結果では、患者の脳内では主に、視床、中脳、橋、海馬、扁桃体や帯状回という部位での炎症が増加しており、炎症が強い患者ほど強い疲労感を訴えることが分かった。さらに、炎症が起きた部位とCFS/MEの各症状には相関があり、視床、中脳、扁桃体での炎症が強い場合は認知機能の障害が強く、帯状回や視床の炎症が強いほど痛みの症状が、また海馬での炎症が強いほど抑うつ症状が強いことが明らかとなった。これは、脳内の炎症が起こっている場所で脳機能が低下し、CFS/MEにおける様々な症状を引き起こしている可能性が示唆された結果である。

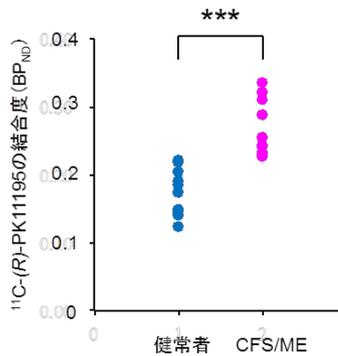
図1 慢性疲労症候群患者における脳内炎症



慢性疲労症候群 (CFS) 患者における脳内炎症をPETプローブ $[^{11}\text{C}]$ -PK11195を用いてPET検査した脳の断層図。脳の解剖的な位置を示すため、MR画像を重ねて表示している (いずれの写真も同一の患者で異なる断層面を撮像した写真。上側が頭側、下が足側)。CFS/ME患者の脳内では帯状回、扁桃体、海馬、視床、中脳、橋などの領域で炎症が増加している

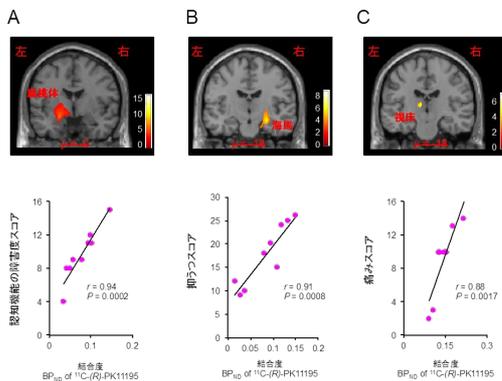
図2 慢性疲労症候群患者における脳内炎症

の程度



慢性疲労症候群 (CFS) の患者 9 名と健常者 10 名における PET プローブ ^{11}C -(R)-PK11195 の結合度 (BPND) の違い。結合度が高い程、脳内炎症が強く発生していることを示す。患者 (右側ピンク) の値は、健常者 (左側青色) の値より高いことが分かる

図 3 慢性疲労症候群患者における症状と脳内炎症の関係



慢性疲労症候群 (CFS) の患者 9 名における症状と 脳内炎症の程度 (PET プローブ BP_{ND} of ^{11}C -(R)-PK11195 との結合度) との関係。上の図は症状と最も関係のあった部位を示す PET 画像を MR 画像に重ねたもの。下は症状と実際の脳内炎症の程度との関係を表したグラフ。

A: 扁桃体の炎症と認知機能障害は正に相関し、炎症が強いほど症状が重い。

B: 海馬の炎症と抑うつ症状は正に相関し、炎症が強いほど症状が重い。

C: 視床の炎症と頭痛や筋肉痛の痛みは正に相関し、炎症が強いほど症状が重い。

< 補足説明 >

[1] 慢性疲労症候群 / 筋痛性脳脊髄炎 (CFS/ME)

極度の疲労が半年以上続き、正常な社会生活を営むことが困難な状態に陥る病気。従来の検査では異常を見つけることができず、治療法も確立していない。

[2] 陽電子放射断層画像法 (PET)

PET は Positron Emission Tomography の略。陽電子を放出する放射性同位体を薬などの分子に組み込んで個体に投与し、体内で崩壊して放出される線を測定して分子の体内分布を見る方法。

[3] マイクログリア、アストロサイト
神経系を構成するニューロン以外の細胞 (グリア細胞) の一種。脳の障害時や病原体の感染時に活性化し、壊死細胞や異物の除去など、脳内の免疫反応に関わる。

[4] セロトニン輸送体

セロトニンは神経伝達物質の 1 つ。セロトニンを分泌する神経細胞 (セロトニン神経) は、シナプスに放出したセロトニンを細胞内に再び取り込み、再利用する。このセロトニン再取り込みに関わる膜タンパク質をセロトニン輸送体と呼ぶ。

[5] 炎症性サイトカイン

炎症反応を制御するサイトカイン (細胞間相互作用を担うタンパク質性因子) の中でも、炎症症状を制御する働きをもつもの。

[6] TSPO

18-kDa translocator protein の略。活性化したマイクログリアやアストロサイトで多量に生産される。

[7] ^{11}C -(R)-PK11195

TSPO と結合する PET プローブ。正式な名称は、 ^{11}C -(R)-(2-chlorophenyl)-N-methyl-N-(1-methylpropyl)-3-isoquinoline-carboxamide。

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 1 件)

Yasuhiro Nakatomi, Kei Mizuno, Akira Ishii, Yasuhiro Wada, Masaaki Tanaka, Shusaku Tazawa, Kayo Onoe, Sanae Fukuda, Joji Kawabe, Kazuhiro Takahashi, Yosky Kataoka, Susumu Shiomi, Kouzi Yamaguti, Masaaki Inaba, Hirohiko Kuratsune, Yasuyoshi Watanabe, "Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a ^{11}C -(R)-PK11195 positron emission tomography study", *The*

〔学会発表〕(計 6 件)

中富康仁, 倉恒弘彦, 渡辺恭良. 慢性疲労症候群の脳内炎症に関する Positron Emission Tomography (PET) 研究. 第9回日本疲労学会総会・学術集会. 秋田. 2013. 6. 7.

Yasuhito Nakatomi. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome: a positron emission tomography study with [¹¹C]PK(R)-11195. 第35回日本神経科学大会. 名古屋. 2012. 9. 18.

中富康仁, 倉恒弘彦, 吉田政樹, 稲葉雅章, 渡辺恭良. 慢性疲労症候群と睡眠障害. 第8回日本疲労学会総会・学術集会. 東京. 2012. 6. 2.

Yasuhito Nakatomi. Neuroinflammation in patients with Chronic Fatigue Syndrome: Positron Emission Tomography study with [¹¹C]PK11195. 第89回日本生理学会. 長野. 2012. 3. 28

Yasuhito Nakatomi. Neuroinflammation in patients with Chronic Fatigue Syndrome. 14th Conference of Peace through Mind Brain Science. Hamamatsu. 2012. 2. 15

中富康仁. 慢性疲労症候群におけるミクログリア活性化: PET 研究. 第7回日本疲労学会総会・学術集会. 名古屋. 2011. 5. 21.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ

http://www.riken.jp/pr/press/2014/20140404_1/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中富 康仁 (NAKATOMI, Yasuhito)

(2) 研究分担者なし

(3) 連携研究者なし