

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09369

研究課題名(和文) ヒトにおけるPETミエリン(髄鞘)イメージングによる脱髄性病変の可視化

研究課題名(英文) Myelin PET Imaging in Demyelinative Disease

研究代表者

今林 悦子 (Imabayashi, Etsuko)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・脳病態統合イメージングセンター・室長

研究者番号：30406491

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：神経細胞の突起である軸索の周囲に絶縁体であるミエリン(髄鞘)が存在しており、電気信号による神経伝達が効率よく行われている。髄鞘が傷害されると神経伝導速度が遅くなり、多彩な神経症状が引き起こされる。これら脱髄疾患の病変を調べるためにはMRI(Magnetic Resonance Imaging)が有用とされているが、MRIの脱髄所見は非特異的で、鑑別疾患は多岐にわたる。陽性所見での描出が望ましいと考え、<sup>[11C]</sup>MeDASでの検討を試みたが、ヒトでの利用は難しいことが判明し、近年脱髄病変での集積低下が報告されている<sup>[11C]</sup>PiBにて、その集積とMRIでの白質の信号との関連について検討した。

研究成果の概要(英文)：Around the axon, Myelin (myelin) exists for insulation and it takes important role in efficient and fast neurotransmission carried out by electric signal. When the myelin sheath is once injured, the nerve conduction velocity decreases and various nervous symptoms are caused. Although MRI (Magnetic Resonance Imaging) is considered to be useful for examining lesions of such demyelinating diseases, findings of MRI are nonspecific, and many diseases cause the same MRI findings. Ideally, tracers those accumulate to demyelinated lesion should be examined and at first, our target was <sup>[11C]</sup> MeDAS. Though, this tracer is difficult to use for clinical purpose. Accordingly, we decided to use <sup>[11C]</sup> PiB. <sup>[11C]</sup> PiB is matured tracer for tracing brain amyloid accumulation. Recently in demyelinating lesions are reportedly found as defects in white matter in <sup>[11C]</sup> PiB PET. We examined the relationship between that accumulation and white matter signal in MRI.

研究分野：脳核医学

キーワード：PET <sup>[11C]</sup>PiB 脱髄 髄鞘

### 1. 研究開始当初の背景

神経細胞の突起である軸索の周囲に絶縁体であるミエリン(髄鞘)が存在しており、電気信号による神経伝達が効率よく行われている。髄鞘が傷害されると神経伝導速度が遅くなり、多彩な神経症状が引き起こされる。この髄鞘が傷害される代表的な脱髄疾患には多発性硬化症 Multiple sclerosis (MS) と視神経脊髄炎 Neuromyelitis optica (NMO)、急性散在性脳脊髄炎 Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM) がある。MS は神経の障害部位により麻痺、しびれ、視覚障害など様々な症状をきたす難病で、症状が2つ以上の病巣に由来する空間的多発性と再発・寛解を繰り返す時間的多発性が特徴で診断基準にもなっている。原因については、自己免疫疾患の可能性が言われているが不明な点も多く、治療法としてはステロイドをはじめ、血液浄化療法、免疫抑制剤、インターフェロン等があるが根治療法ではない。NMO は視神経と脊髄に病変が出現する MS の亜型で、血中の抗アクアポリン 4 抗体の存在を確認することによって診断される。ADEM は感染後や予防接種後の発症が多く、急性に中枢神経系に散在性に脱髄と炎症を来す疾患で、劇症化や後遺症を残すこともある。これら脱髄疾患の病変を調べるためには MRI (Magnetic Resonance Imaging) が有用とされているが、MRI の脱髄所見は非特異的で、鑑別疾患は多岐にわたる。初回時の MRI では臨床症状が伴わない場合や、確認できない場合に、例えば MS で初回時の MRI では臨床症状が伴わない場合や、確認できない場合に、時間的多発性の確認は難しく、診断は難しい。また、tumefactive な MS などの場合は、リンパ腫などの脳腫瘍が鑑別となることもあり、生検までもが必要となる場合がある。一般的に特異性の高い PET (Positron Emission Tomography) 検査によりミエリン代謝の評価ができ、確定的な診断を早期に下すことができれば、不要な侵襲的検査を省略できる可能性もある。しかし、ヒトで脱髄を陽性所見として評価できるトレーサーの報告は未だされておらず、開始当初は<sup>11</sup>C]MeDAS が期待されるトレーサーであった。動物実験では<sup>11</sup>C]PiB よりも脱髄病変の描出に優れるという結果が得られており、MS 診断用のトレーサーとして注目されている。さらに、Wu らは動物においては<sup>11</sup>C]MeDAS は神経の炎症ではなく、脱髄と再髄鞘化を描出していると報告しているので、他の炎症性疾患との鑑別においても有用性が期待されていた。

### 2. 研究の目的

脱髄疾患の患者に PET ミエリンイメージングを施行し、侵襲が少なく、特異性の高い診断法を達成することが目的である。研究開始後に<sup>11</sup>C]MeDAS は安定合成が難しいと判明し、ヒトで臨床的に用いる事は困難と考えられた。このため、<sup>11</sup>C]PiB のみについて検討

を行うこととなった。<sup>11</sup>C]PiB はアミロイドイメージング用製剤として、最も研究が進んでいるトレーサーである。生理的集積による大脳白質への強い親和性が知られている。Stankoff らは動物実験により、大脳白質における集積がミエリン濃度に依存することを発見し、MS 患者の脱髄病変は集積低下領域として検出できることを報告している。彼らはミエリン塩基性蛋白の  $\beta$  シート構造への<sup>11</sup>C]PiB の集積を推測している。この<sup>11</sup>C]PiB の白質集積の程度と T2 強調像における白質病変の関係性の評価が目的となった。

### 3. 研究の方法

まず、<sup>11</sup>C]PiB の合成と撮像開始のため、国立精神・神経医療研究センターにおける合成および品質保証法を確立し、バリデーション合成を実施、PET 薬剤委員会での承認を得た。まずは、<sup>11</sup>C]PiB の有用性がすでに確認されているアミロイド検出を目的とする研究を実施し、まずは、健常者と Alzheimer 病あるいは他のタウオパチーが疑われる患者群での<sup>11</sup>C]PiB PET 検査と MRI 画像のデータ収集を行った。その中で得られた健常者 30 例、初期アルツハイマー病が疑われる患者 18 例および他の認知症患者 42 例の画像について検討を実施した。<sup>11</sup>C]PiB PET 画像と MRI の T2 強調画像、脳容積を評価するための T1 強調 3D 画像、DTI (diffusion tensor imaging) の関連性を評価することとした。また、ADNI (Alzheimer's disease neuroimaging initiative) のデータが公開されているので、それらの画像の中での関係性評価を実施することとした。また、<sup>11</sup>C]PiB の集積とミエリン代謝の関連性についての報告は未だ少ないので、動物実験による確認を同時に実施することとした。

### 4. 研究成果

認知機能障害があり、大脳皮質のアミロイド集積がない、すなわちアミロイド PET 陰性群のため、アルツハイマー病ではないと診断され、臨床的に他の前頭側頭型認知症も否定された 8 例についての白質集積に関する評価を行った。白質集積は 4 例で高度に、3 例で軽度増加していた。年齢はそれぞれ、平均 73.3 歳と 74 歳であった。いずれも大脳白質にびまん性の T2 強調像；高信号域は伴っておらず、いわゆる虚血性変化とされる異常信号域との相関を示すものではないと考えられた。認知機能に関して、MMSE は高度増加群では平均 23、軽度増加群では 22、CDR の Sum of Box はそれぞれ 2.5 および 5.7、MoCA-J は 17.3 および 16 といずれも有意差なく、数値としては高度増加群でやや高い傾向にあった。側頭葉内側部のアルツハイマー病における pathologic voxels of interest 内の全脳萎縮に対する相対的な萎縮についての Z スコア平均はそれぞれ 2.38、1.75 でむしろ高度集積群で高い傾向にあった。Grecchi らにより、MS 患者にて<sup>11</sup>C]PiB の白質集積が増加していること

が報告され、また、MS 病変自体では集積が低下していることも確認され、これはミエリン代謝の亢進を反映している可能性があると考えられ、MRI での T2 強調画像とのかい離所見の報告も続いている。今回、我々が検討した認知機能障害のあり、大脳皮質のアミロイド集積陰性のすなわちアルツハイマー病が否定された認知症高齢者の画像においても、大脳白質のアミロイド PET 集積の程度の差と MRI 所見の関連はなく、また、認知機能に関して、有意差は出なかったものの、白質集積の高い群で数値上、認知機能が保たれている傾向が見られたことから、 $^{11}\text{C}$ PiB の白質集積は何らかのミエリン代謝の活性あるいは亢進を見ている可能性が考えられた。また、その原因として、認知機能障害がありながら皮質のアミロイドは陰性で、アルツハイマー病は否定的な事を考慮すると、タウあるいは他のタンパク質の蓄積、白質における何らかの神経炎症に対する免疫反応などが考えられた。側頭葉内側部の萎縮に関する Z スコアは高度集積増加群の方が高かったことは、高度集積増加群と軽度集積増加群が別の疾患と考えると、高度集積増加群が側頭葉内側部に萎縮を来すタウオパチーを反映している可能性が考えられた。もしくは、高度集積増加群は軽度集積増加群に経時的に移行すると考えると、他の大脳皮質の萎縮の進行に伴い Z スコアが相対的に小さくなった可能性を考え、この場合、集積増加の少ない群に関しては、一度増加した白質集積はやがて減少していく可能性があるのではないかと考えられた。従って今後は、経時的なアミロイド PET 検査結果を保有する公開データについて、引き続き、アミロイド PET の白質集積と MRI 所見についての検討を進めることで、 $^{11}\text{C}$ PiB の白質集積に関する考察が可能となり、当初の目的としていた MS など脱髄疾患のミエリン代謝の画像化を実現していきたいと考える。

Faria Dde, P., et al., PET imaging of focal demyelination and remyelination in a rat model of multiple sclerosis: comparison of  $^{11}\text{C}$ MeDAS,  $^{11}\text{C}$ CIC and  $^{11}\text{C}$ PIB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. 41(5): p. 995-1003.

Wu, C., et al., Longitudinal positron emission tomography imaging for monitoring myelin repair in the spinal cord. *Ann Neurol*, 2013. 74(5): p. 688-98.

Stankoff, B., et al., Imaging central nervous system myelin by positron emission tomography in multiple sclerosis using  $^{11}\text{C}$ [methyl-(1)(1) $^{11}\text{C}$ ]-2-(4'-methylaminophenyl)-

6-hydroxybenzothiazole. *Ann Neurol*, 2011. 69(4): p. 673-80.

Grecchi E, et.al. Multimodal partial volume correction: Application to  $^{11}\text{C}$ PIB PET/MRI myelin imaging in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017. 37(12): p. 3803-3817.

Zeydan B, et.al. Pittsburgh compound-B PET white matter imaging and cognitive function in late multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018. 24(6): p. 739-749

Matias-Guiu JA, et. al. Amyloid PET in pseudotumoral multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017, 15:p. 15-17

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

Shimizu S, Imabayashi E, et al. Case of progressive supranuclear palsy detected by tau imaging with  $^{18}\text{F}$ THK-5351 before the appearance of characteristic clinical features. *Geriatr Gerontol Int*. 査読有、18 巻、2018、pp501-502. doi: 10.1111/ggi.13229.

Kimura Y, Sato N, Ota M, Maikusa N, Maekawa T, Sone D, Enokizono M, Sugiyama A, Imabayashi E, et. al. A structural MRI study of cholinergic pathways and cognition in multiple sclerosis. *eNeurologicalSci*. 査読有、1 巻、2017、pp11-16. doi: 10.1016/j.ensci.2017.06.008.

三輪 建太, 我妻 慧, 山尾 天翔, 上高 祐人, 松原 佳亮, 赤松 剛, 今林 悦子. アミロイド PET の定量評価に関する研究. *日本放射線技術学会雑誌*、査読有、73 巻、2017、pp1165-1174. doi: 10.6009/jjrt.2017\_JSRT\_73.11.1165.

Sone D, Imabayashi E, et al. Regional tau deposition and subregion atrophy of medial temporal structures in early Alzheimer's disease: A combined positron emission tomography/magnetic resonance imaging study. *Alzheimers Dement (Amst)*. 査読有、4 巻、2017、pp35-40. doi:10.1016/j.dadm.2017.07.001.

Inubushi M, Kaneta T, Ishimori T, Imabayashi E, et al. Topics of nuclear medicine research in Europe. *Ann Nucl Med*. 査読有、31 巻、2017、pp571-574. doi: 10.1007/s12149-017-1198-8. Review.

今林 悦子, Rokicki, Jaroslav, 加藤 孝一 他、アルツハイマー型認知症における  $^{18}\text{F}$ -THK-5351 によるタウ PET イメージングの初期的検討、臨床核医学、査読有、49 巻、2016、5-9 <http://www.meteo-intergate.com>

Shukuri M, et.al. Detection of Cyclooxygenase-1 in Activated Microglia During Amyloid Plaque Progression: PET Studies in Alzheimer's Disease Model Mice.

〔学会発表〕(計5件)

Imabayashi E. et. al.; Utility Of <sup>18</sup>F-THK5351 PET in Diagnosis and Differentiation of Neurodegenerative Disease; The Alzheimer's Association International Conference® 2017, Lonson, 2017

Matsuda H, Maikusa N, Imabayashi E. et al. Structural Connectivity In Very Mild Alzheimer'S Disease Compared to Normal Controls;The Alzheimer's Association International Conference® 2017, Lonson, 2017

Imabayashi E. et al.. Deficiency in anatomical DTI connectivity is associated with [<sup>18</sup>F] THK-5351 accumulation in Alzheimer's disease; the 10th human amyloid imaging, Miami, Florida, 2016

Imabayashi E. et al.;Pilot data on <sup>11</sup>C-PiB PET in major depressive disorder, the 28th Annual EANM Congress, Hamburg, 2015

Imabayashi E. Movement Disorders IAEA Workshop on Nuclear Medicine Techniques in Neurological Diseases: Emphasis on Oncology and Neurology Senri,Osaka, 20170627

〔図書〕(計1件)

今林悦子 II 各論 2 .晩発性と比較した若年性 Alzheimer 病の特徴 7 . 後部皮質委縮症 9 . Lewy 小体型認知症、認知症を伴う Parkinson 病 18 . Huntington 病 25 . 脳炎「こう読む 認知症原因診断のための脳画像—内科系と脳外科の診断流儀」、松田博史、朝田 隆(編)、パーソン書房、2015/11 67-83、104-112、128-135、197-202、257-263

〔その他〕

第 18 回脳神経核医学研究会代表世話人 2017 年 10 月 7 日(土)13:30~15:45 横浜「ミエリンマッピング-髄鞘形成への画像からのアプローチ」講演 1:「ミエリンバイオロジーの進歩」馬場 広子(東京薬科大学 薬学部機能形態学教室)講演 2:「ミエリンイメージングに向けた PET トレーサー開発の試み」加藤 孝一(国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター)講演 3:「q-Space imaging を用いた新たな髄鞘の可視化法“ミエリンマップ”の開発」藤吉 兼浩(独立行政法人 国立病院機構村山医療センター 整形外科 脊髄損傷治療研究室 / 慶應義塾大学医学部整形外科)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

今林悦子 (IMABAYASHI, Etsuko)  
国立精神・神経医療研究センター・  
脳病態統合イメージングセンター・室長  
研究者番号: 30406491

(2)研究分担者

宿里 充穂 (SYUKURI, Miho)  
昭和薬科大学・薬品物理化学研究室・講師  
研究者番号: 20525571