

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19756

研究課題名(和文) タウイメージングによるアルツハイマー病の行動心理症状とタウ病変の関連に関する研究

研究課題名(英文) The relationship between tau accumulation and BPSD in Alzheimer disease: a tau PET imaging study

研究代表者

北村 聡一郎 (Soichiro, Kitamura)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：10714389

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(AD)の神経病理学的変化であるタウ蛋白蓄積はADの認知機能障害など臨床症候とよく関連することが知られているが、行動心理症状との関連性についてははっきりしていない。本研究ではADの行動心理症状とタウ蛋白蓄積の関連性について、タウ蛋白標識PETリガンド11C-PBB3を用いて検討した。行動心理症状のうち頻度の多いアパシー症状が前頭葉、特に眼窩前頭皮質におけるタウ蛋白蓄積と関連した。さらに同部位のタウ蓄積は直接的な神経細胞毒性および同部位の皮質菲薄化と接続する鉤状束の白質構造障害によるネットワーク障害から間接的にアパシー症状を引き起こす可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Pathological phosphorylated tau accumulation is main neuropathology in Alzheimer's disease (AD). Progressive cognitive impairment in AD is known to be associated with the spread of tau accumulation, while the relationship between behavioral and psychological symptom (BPSD) and tau accumulation in AD is unclear. The present study examined the relationship between BPSD and tau accumulation with tau PET ligand 11C-PBB3. Our data found that tau accumulation in frontal cortex, especially orbitofrontal cortex (OFC), was significantly associated with apathy, frequently show in AD. Additionally, tau accumulation in OFC was attributable to the apathy directly and through the cortical thinning in OFC and consequent white matter disruption in uncinete fasciculus. These findings suggest that tau induced focal and network disruption in frontal cortex is considered to be of critical importance for apathy in AD.

研究分野：老年精神医学

キーワード：アルツハイマー病 行動心理症状 タウ蛋白 前頭葉 眼窩前頭皮質 鉤状束

## 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD)における行動心理症状 (BPSD)は妄想, 幻覚, 抑うつ, 不安, 徘徊などの多彩な精神行動症状を呈し, しばしば認知症と合併して介護家族の負担増大や, 医療機関への入院の原因となる. 認知症疾患は今後も増加を続けることが考えられ, それに伴い BPSD への適切な対応が求められる一方で, その背景病理は依然はっきりしない.

## 2. 研究の目的

本研究の目的は, ADにおける行動心理症状の発現について, 陽電子断層撮像検査 (Positron Emission Tomography: PET)でタウ蛋白を標識する放射性化合物である<sup>11</sup>C-PBB3で評価したタウ蛋白の蓄積, およびMRIにおける脳内ネットワーク障害の関連性を臨床症状評価スコアおよび認知機能検査を含めて検討を行い, ADにおけるBPSDの発現についての生物学的な基盤について検討を行うことである.

## 3. 研究の方法

### (1) 研究対象の選択

放射線医学総合研究所 (以下, 放医研), 千葉大学神経内科の研究代表者および協力者である担当医師が, 研究の対象となりうるAD患者ボランティアを以下の基準で募集, 選択した.

#### アルツハイマー型認知症

The National Institute of Neurological, Communicative Disorders and Stroke AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)<sup>1)</sup>の選択基準をみたす患者と

した.

#### 軽度認知障害

Petersenの基準<sup>2)</sup>をみたす患者とした.

, とも,<sup>11</sup>C-PiB PETでアミロイドの蓄積を示唆するPETリガンドの集積を認めるものとした.

### (2) インフォームド・コンセント

被験者が研究の内容を理解したことを確認し, 研究への参加について被験者本人の自由意志による同意を文書により得た. 同意書に被験者本人および代諾者 (被験者の後見人等の法定代理人, 3親等以内の親族, その他これに準じる者)の自書による署名または記名・捺印を得た. 同意書原本は研究責任者の指示の下, 放医研企画部研究倫理企画支援室に保管し, その写しを被験者本人または代諾者に手交した.

### (3) 検査方法

承諾を得た対象に対し, 以下に示す画像検査, 認知機能検査を行った.

#### 画像検査

放医研においてPETおよびMRI検査を施行した. PET検査は<sup>11</sup>C-PBB3を<sup>11</sup>C-PiBを施行した. PET薬剤を静脈投与後, それぞれ70分間のダイナミック撮像を行った. また, 患者の状態に応じて撮像時間を短縮して行った. 脳の形態画像を獲得するために頭部MRI (T1, T2強調画像, 拡散強調画像)を施行した.

#### 神経心理検査

放医研において簡易認知機能検査 (MMSE), 簡易前頭葉機能検査 (FAB), 精神症状評価尺度 (Neuropsychiatric Inventory, やる気スコア, 老年期うつ病評価尺度 (GDS)など)を施行した.

#### データ解析

データ解析は、網羅的に様々な BPSD について検討を行った上で、AD で発現頻度が高い BPSD であるアパシー症状について検討をおこなった。

PET 検査は  $^{11}\text{C}$ -PBB3 および  $^{11}\text{C}$ -PiB について、それぞれ投与後 30-50 分、50-70 分のデータについて、小脳皮質を参照領域とした standard uptake value ratio (SUVR) 画像を作成し、各脳領域(前頭葉、外側および内側側頭葉、頭頂葉、後頭葉と、アパシーとの関連性が指摘されている眼窩前頭葉、前部帯状回)において関心領域内の平均 SUVR 値を算出した。

MRI 検査は T1 強調画像データについて Freesurfer software (ver 5.3.0) (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) を用いて関心領域の皮質厚を測定した。また、脳白質について拡散強調画像データを FSL software ([www.fmrib.ox.ac.uk](http://www.fmrib.ox.ac.uk)) の probabilistic tractography を用いて関心領域の拡散パラメータを測定した。

アパシー症状の評価について、やる気スコア 16 点以上を high apathy 群、15 点以下を low apathy 群とし、各パラメータについて両群での違いや、やる気スコアとの関連性について検討した。

#### 4. 研究成果

対象は 17 例の AD 患者 (アルツハイマー型認知症 8 例、軽度認知障害 9 例) で、high apathy 群は 10 例 (アルツハイマー型認知症 6 例、軽度認知障害 4 例)、low apathy 群は 7 例 (アルツハイマー型認知症 2 例、軽度認知障害 5 例) であった。high および low apathy 群で年齢、教育歴、性別、MMSE、FAB、

GDS で明らかな有意差はみられなかった。

$^{11}\text{C}$ -PBB3 SUVR 値は high apathy 群で前頭葉および眼窩前頭葉で low apathy 群で有意に高値を認めた (前頭葉:  $p = 0.006$ , 眼窩前頭葉:  $p = 0.0007$ ) (図 1)。他の部位では両群で有意差を認めなかった。 $^{11}\text{C}$ -PiB SUVR 値は、各脳領域で両群における有意差は認めなかった。また、アパシー症状に関連が示唆される眼窩前頭葉の皮質厚と、同部位に接続する神経線維束の鈎状束の拡散異方性パラメータ (fractional anisotropy: FA) は、両群で有意差は認めなかった。

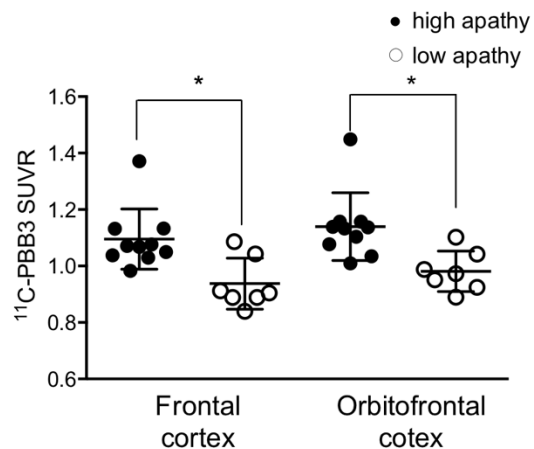


図 1. 前頭葉および眼窩前頭葉の  $^{11}\text{C}$ -PBB3 の集積。Frontal cortex: 前頭葉, Orbitofrontal cortex: 眼窩前頭葉。

眼窩前頭葉の  $^{11}\text{C}$ -PBB3 SUVR 値と同皮質厚、鈎状束の FA 値とやる気スコアの関連性について、年齢を共変量とした偏相関解析を行ったところ、やる気スコアと眼窩前頭葉の  $^{11}\text{C}$ -PBB3 SUVR 値との間に正の相関を ( $r = 0.53$ ,  $p = 0.037$ )、また眼窩前頭葉皮質厚 ( $r = -0.53$ ,  $p = 0.033$ )と鈎状束の FA 値 ( $r = -0.51$ ,  $p = 0.044$ )との間に負の相関を認めた (図 2)。 $^{11}\text{C}$ -PiB SUVR 値とやる気スコアの間には有意な相関はみられなかった。

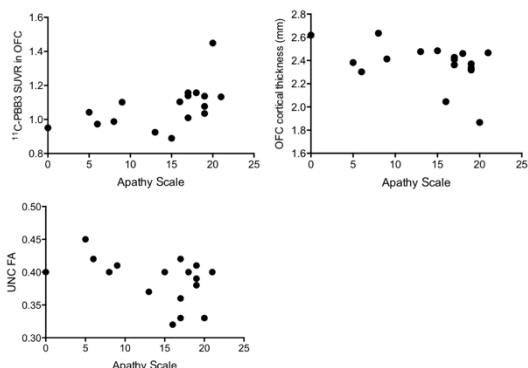


図 2. やる気スコアと各パラメータの関連性。OFC: 眼窩前頭葉, UNC: 鈎状束, Apathy scale: やる気スコア。

さらに、やる気スコアと各パラメータとの関連性についてパス解析による検討を行った (図 3)。眼窩前頭葉の  $^{11}\text{C}$ -PBB3 SUVR 値がアパシー症状と直接的に、さらに眼窩前頭葉の皮質厚低下から鈎状束の FA 値を介して関連するモデルについて、良好な妥当性が得られた ( $\chi^2(2) = 0.242, p = 0.886, \text{CFI} = 1.000, \text{RMSEA} < 0.001$ )。

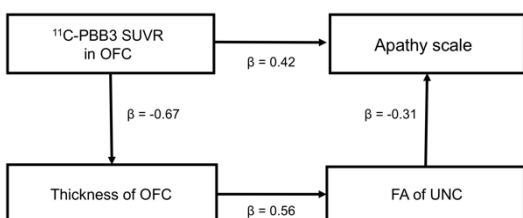


図 3. パス解析による AD のアパシー発現モデル。

これらの成果から、AD 患者におけるアパシー症状の発現に前頭葉、特に眼窩前頭葉における異常タウ蛋白の蓄積が関係することが示唆された。さらに、眼窩前頭葉における異常タウ蛋白の蓄積は、その神経毒性作用による直接的な前頭葉機能低下を引き起こすことと、ヒトの意欲・情動に関連する眼窩前頭葉-鈎状束という神経ネットワークの障害を引き起こすことによりアパシーを発

現させる可能性が示唆された。これらは、AD におけるアパシー発現の病態生理の理解の一助となると考えられる。アパシーをはじめとした BPSD はエビデンスに基づいた明確な治療方法が存在せず、対症療法が中心であるが、今回の知見により、病態基盤の理解に基づいた治療的アプローチの発展や、新規治療薬の開発・臨床研究への応用に進展することが期待される。

#### <引用文献>

- 1) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984;34:939-44.
- 2) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56:303-8.

#### 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)

Kitamura S, Shimada H, Niwa F et al. Tau-induced focal neurotoxicity and network disruption related to apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jun 8. pii: jnnp-2018-317970. doi: 10.1136/jnnp-2018-317970. [Epub ahead of print]. 査読有。

〔学会発表〕(計 1 件)

Alzheimer 病のアパシー症状とタウ病変の関連性;<sup>11</sup>C-PBB3 PET 研究. 北村聡一郎 島田 斉 篠遠仁 平野成樹 丹羽文俊 遠藤浩信 久保田学 高畑圭輔 森口翔 高堂裕平 木村泰之 張明栄 桑原聡 須原哲也 樋口真人. 第 32 回日本老年精神医学会. 2017.

〔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〕

なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

北村 聡一郎(KITAMURA, Soichiro)

奈良県立医科大学・精神科・助教

研究者番号：10714389

### (2)研究協力者

島田 斉(SHIMADA, Hitoshi)

篠遠 仁 (SHINOTOH, Hitoshi)

平野 茂樹 (HIRANO, Shigeki)

桑原 聡 (KUWABARA, Satoshi)

高畑 圭輔 (TAKAHATA, Keisuke)

森口 翔 (MORIGUCHI, Sho)

永嶋 朋久 (NAGASHIMA, Tomohisa)