

令和元年5月25日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09712

研究課題名(和文) アルツハイマー病患者におけるPET酸化ストレスイメージングによる病態解明

研究課題名(英文) PET imaging for oxidative stress in patients with Alzheimer's disease

研究代表者

井川 正道 (Ikawa, Masamichi)

福井大学・学術研究院医学系部門・講師

研究者番号：60444212

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)：アルツハイマー病(AD)では、酸化ストレスが発症や悪化などの病態に関与していることが基礎研究から示唆されているが、患者生体では不明であった。本研究では、[Cu-64]ATSM PET/MRIによる酸化ストレスイメージングをAD患者群と認知機能正常(CN)者群に実施した。比較検討によって、AD患者群では、重症度に比例した脳内の酸化ストレス増強が認められた。患者生体における、ADの病態への酸化ストレスの関与を強く示唆する結果であり、新たな病態評価や治療薬開発につながるものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、これまで基礎研究やモデル動物のみで示されていた、アルツハイマー病(AD)の病態における酸化ストレス増強を、実際の患者生体で明らかにすることができた点に大きな学術的意義がある。本研究の成果によって、[Cu-64]ATSM PET/MRIの酸化ストレスイメージングとしての有用性が示され、さらに酸化ストレスの抑制がADに対して有効である可能性が示唆された。ADに対する予防・予測および創薬につながる成果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Oxidative stress is assumed to be the pathogenic mechanisms underlying Alzheimer's disease (AD). In this study, we applied [Cu-64]ATSM PET/MRI to image cerebral oxidative stress in living patients with AD. PET imaging successfully demonstrated the increased uptake in brain patients with AD. The uptake correlated with disease severity, indicating that oxidative stress is associated with the neurodegenerative process in AD. [Cu-64]ATSM PET/MRI imaging for oxidative stress has improved our insights into the pathological mechanisms of neurodegenerative diseases including AD and may be a promising tool for monitoring further antioxidant therapies.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：アルツハイマー病 酸化ストレス PETイメージング 認知症

## 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) は、本邦の認知症患者の 6 割 (約 150 万人) を占める、代表的な認知症である。超高齢社会の到来に伴い、患者数はさらに増加することが予想され、病態の解明および有効な治療法の開発は急務である。AD 患者脳では、アミロイド β 蛋白 (Aβ) およびタウ蛋白の凝集・沈着が認められ、病態の中核を成すと考えられているが、蛋白の沈着を開始・促進させ、症状の発現・悪化をもたらす機序は依然として不明である。近年、酸化ストレスの病態への関与が、患者剖検脳や血液、モデル動物脳における酸化物の増加から示唆されている。さらに、AD の前段階である軽度認知障害 (MCI) の時点ですでに酸化物は増加しており、*in vitro* でも、酸化ストレスが Aβ の凝集を促進することが報告されている。したがって、酸化ストレスは、AD における病理変化の早期の段階から関与し、発症・悪化に関わる重要な因子であると考えられている (Querfurth HW, et al. *N Engl J Med* 2010)。しかし、これまで AD 患者生体脳において、病理変化・神経変性への酸化ストレスの関与を確認できた報告はなく、イメージングによる直接的な証明が望まれている。

以前より我々は、ミトコンドリア呼吸鎖不全による過還元状態 (過剰な電子滞留状態) が惹起する、活性酸素種の発生増加による酸化ストレスの PET イメージングを、<sup>62</sup>Cu-ATSM を用いて行っている。これまで、ミトコンドリア病 (MELAS)、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) といった、様々な脳神経疾患患者での脳病態関連領域における酸化ストレス増加を明らかにした (Ikawa M, et al. *Mitochondrion* 2009, Ikawa M, et al. *Nucl Med Biol* 2011, Okazawa H, *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2014, Ikawa M, et al. *Neurology* 2015)。また、*in vitro* においても、cybrid 技術によってミトコンドリア遺伝子変異を導入した培養細胞において、呼吸鎖不全による過還元状態に応じて <sup>64</sup>Cu-ATSM の集積が著明に増加することを明らかにした (Yoshii Y, et al. *Nucl Med Biol* 2012)。

これまで酸化ストレスイメージングとして、臨床では <sup>62</sup>Cu-ATSM を用いていたが、長半減期を有し、本学で生成可能な <sup>64</sup>Cu-ATSM を用い、さらに本学に導入された最新鋭の PET/MR スキャナによって撮影を行うことで、より精度の高い酸化ストレスイメージングを行うことを企図した。<sup>64</sup>Cu-ATSM PET/MR は、AD 患者生体脳における酸化ストレスをイメージングによって直接的に評価できる手法として有用であると考えられ、本研究の着想を得るに至った。

## 2. 研究の目的

本研究では、<sup>64</sup>Cu-ATSM PET/MR による新たな酸化ストレスイメージングを開発し、それによって AD 患者の生体脳における、酸化ストレスを中心とした病態の解明を目指した。

具体的には、AD および MCI 患者群、認知機能正常 (CN) 者群に対し、<sup>64</sup>Cu-ATSM PET/MR による酸化ストレスイメージングを施行し、群間の比較、臨床症状・重症度との相関、<sup>11</sup>C-PIB PET によるアミロイド沈着との比較検討を行い、酸化ストレスが AD の病態・神経変性の進行に与える影響を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

AD あるいは MCI と考えられる患者群、および認知機能正常 (CN) 者群を対象とした。被験者に対し、<sup>64</sup>Cu-ATSM PET および <sup>11</sup>C-PIB PET 撮影を行った。PET 撮影には PET/MR 一体型スキャナを用い、同時に MRI 撮影を実施した。さらに、MMSE、GDS、WMS-R、ADAS-cog、CDR などの心理・認知機能検査を行った。

心理・認知機能検査によって、臨床診断および重症度の評価を行った。MRI 画像によって大脳皮質を抽出し、脳領域に応じた関心領域を設定した。<sup>11</sup>C-PIB PET 画像によって、大脳皮質におけるアミロイド沈着を評価した。さらに <sup>64</sup>Cu-ATSM PET 画像によって、大脳皮質における酸化ストレスを評価した。

PET 画像から得られた脳内の各領域における酸化ストレスについて、AD/MCI 患者群と CN 群での群間比較、および患者群においてはアミロイド沈着や重症度との相関を検討した。

## 4. 研究成果

1 年度目には、動物 (マウス) を使用した前臨床試験 (毒性試験) を行って <sup>64</sup>Cu-ATSM の安全性を確認し、本研究プロトコールについて当大学の医学系研究倫理審査委員会の承認を受け、患者および健常者に対するパイロットスタディを行った。

2 年度目には、研究プロトコールに則り、AD あるいは MCI 患者群、および CN 者群に対して、<sup>64</sup>Cu-ATSM PET/MRI による酸化ストレスイメージング、<sup>11</sup>C-PiB PET/MRI によるアミロイドイメージング、WMS-R や CDR による詳細な心理・認知検査を実施した。

3 年度目には、引き続き上記の被験者群に対して画像および心理検査を実施し、解析を行った。その結果、<sup>11</sup>C-PiB PET/MRI にて大脳皮質へのアミロイド沈着がみられた AD 患者群では、同年代のアミロイド陰性の CN 者群に比べて、側頭葉などアルツハイマー病理に関連する脳領域における <sup>64</sup>Cu-ATSM 集積の増加が見出された。さらに <sup>64</sup>Cu-ATSM 集積は、<sup>11</sup>C-PiB 集積に

よるアミロイド沈着の程度や、CDR による臨床的重症度と正の相関をしており、アルツハイマー病態への酸化ストレスの関与を強く示唆する結果が得られた。

以上より、これまで基礎研究やモデル動物のみで示されていた、AD の病態における酸化ストレス増強を、実際の患者生体で明らかにすることができた。本研究の成果によって、<sup>64</sup>Cu-ATSM PET/MRI の酸化ストレスイメージングとしての有用性が示され、さらに酸化ストレスの抑制が AD に対して有効である可能性が示唆された。AD に対する予防・予測および創薬につながる成果であると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

1. 井川 正道, 岡沢 秀彦, 米田 誠. 酸化ストレスイメージング：ミトコンドリア病，神経変性疾患への応用. BRAIN and NERVE. 2019;71:161-166. 査読無  
<https://www.igaku-shoin.co.jp/journalDetail.do?journal=38422>
2. Ikawa M, Kimura H, Kitazaki Y, Sugimoto K, Matsunaga A, Hayashi K, Yamamura O, Tsujikawa T, Hamano T, Yoneda M, Okazawa H, Nakamoto Y. Arterial spin labeling MR imaging for the clinical detection of cerebellar hypoperfusion in patients with spinocerebellar degeneration. J Neurol Sci. 2018;394:58–62. 査読有  
DOI: 10.1016/j.jns.2018.09.007
3. Shrestha S, Singh P, Cortes-Salva MY, Jenko KJ, Ikawa M, Kim MJ, Kobayashi M, Morse CL, Gladding RL, Liow JS, Zoghbi SS, Fujita M, Innis RB, Pike VW. 3-Substituted 1,5-Diaryl-1 H-1,2,4-triazoles as prospective PET radioligands for imaging brain COX-1 in monkey. Part 2: Selection and evaluation of [11C]PS13 for quantitative imaging. ACS Chem Neurosci. 2018;9:2620-2627. 査読有  
DOI: 10.1021/acscchemneuro.8b00103
4. 井川 正道, 米田 誠. ミトコンドリア病の病態メカニズム. Medical Science Digest. 2018;44:559-562. 査読無  
<http://hokuryukan-ns.co.jp/cms/books/medical-science-digest%E3%80%802018%E5%B9%B4%E3%80%80%E6%9C%88%E5%8F%B7/>
5. Fujita M, Kobayashi M, Ikawa M, Gunn RN, Rabiner EA, Owen DR, Zoghbi SS, Haskali MB, Telu S, Pike VW, Innis RB. Comparison of four 11C-labeled PET ligands to quantify translocator protein 18 kDa (TSPO) in human brain: (R)-PK11195, PBR28, DPA-713, and ER176 – based on recent publications that measured specific-to-nondisplaceable ratios. EJNMMI Res. 2017;7:84. 査読有  
DOI: 10.1186/s13550-017-0334-8
6. Neishi H, Ikawa M, Okazawa H, Tsujikawa T, Arishima H, Kikuta KI, Yoneda M. Precise evaluation of striatal oxidative stress corrected for severity of dopaminergic neuronal degeneration in patients with Parkinson's disease: A Study with <sup>62</sup>Cu-ATSM PET and <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT. Eur Neurol. 2017;78:161-168. 査読有  
DOI: 10.1159/000479627
7. Kishitani T, Matsunaga A, Ikawa M, Hayashi K, Yamamura O, Hamano T, Watanabe O, Tanaka K, Nakamoto Y, Yoneda M. Limbic encephalitis associated with anti-NH<sub>2</sub>-terminal of  $\alpha$ -enolase antibodies: A clinical subtype of Hashimoto encephalopathy. Medicine (Baltimore). 2017;96:e6181. 査読有  
DOI: 10.1097/MD.00000000000006181
8. Ikawa M, Lohith TG, Shrestha S, Telu S, Zoghbi SS, Castellano S, Taliani S, Da Settimo F, Fujita M, Pike VW, Innis RB; Biomarkers Consortium Radioligand Project Team. 11C-ER176, a radioligand for 18-kDa translocator protein, has adequate sensitivity to robustly image all three affinity genotypes in human brain. J Nucl Med. 2017;58:320-325. 査読有  
DOI: 10.2967/jnumed.116.178996
9. 井川 正道, 米田 誠. ミトコンドリア代謝・酸化ストレスの分子イメージング. 医学のあゆみ. 2017;260:67-72. 査読無

10. 井川 正道, 米田 誠. ミトコンドリア病. 日本内科学会誌. 2017;106:1584-1590. 査読無  
DOI: 10.2169/naika.106.1584
11. Shrestha SS, Liow JS, Jenko K, Ikawa M, Zoghbi SS, Innis RB. The 5-HT<sub>1A</sub> Receptor PET Radioligand 11C-CUMI-101 Has Significant Binding to  $\alpha$ 1-Adrenoceptors in Human Cerebellum, Limiting Its Use as a Reference Region. J Nucl Med. 2016;57:1945-1948. 査読有  
DOI: 10.2967/jnumed.116.174151

〔学会発表〕(計 12 件)

1. Ikawa M, Kimura H, Kitazaki Y, Matsunaga A, Hayashi K, Yamamura O, Hamano T, Yoneda M, Okazawa H, Nakamoto Y. Feasibility of Arterial Spin Labeling MR Imaging for Detecting Cerebellar Hypoperfusion in Patients with Spinocerebellar Degeneration. American Academy of Neurology. 2018 年
2. Ikawa M, Okazawa H, Tsujikawa T, Yamamura O, Hamano T, Nakamoto Y, Yoneda M. PET neuroimaging for oxidative stress based on mitochondrial dysfunction in patients with neurodegenerative diseases. Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine. 2018 年
3. 井川 正道, 木村 浩彦, 北崎 佑樹, 松永 晶子, 林 浩嗣, 山村 修, 濱野 忠則, 米田 誠, 岡沢 秀彦, 中本 安成. Clinical application of arterial spin labeling MRI in patients with spinocerebellar degeneration. 第 59 回日本神経学会学術集会. 2018 年
4. 井川 正道. 神経変性疾患の酸化ストレス PET イメージング. 第 61 回日本脳循環代謝学会学術集会. 2018 年
5. Ikawa M, Okazawa H, Neishi H, Tsujikawa T, Kikuta K, Nakamoto Y, Yoneda M. Dopaminergic neuronal oxidative stress is increased with disease severity in patients with Parkinson's disease: A study with PET and SPECT. Brain & Brain PET. 2017 年
6. Ikawa M, Okazawa H, Neishi H, Kitazaki Y, Tsujikawa T, Kikuta K, Nakamoto Y, Yoneda M. Dopaminergic neuronal oxidative stress is increased with disease progression in patients with Parkinson's disease: A study with PET and SPECT. American Academy of Neurology. 2017 年
7. Ikawa M, Okazawa H, Tsujikawa T, Nakamoto Y, Yoneda M. PET neuroimaging for oxidative stress based on mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. World Congress of Neurology. 2017 年
8. 井川 正道. ミトコンドリア病のイメージング. 第 17 回日本ミトコンドリア学会年会. 2017 年
9. 井川 正道, 岡沢 秀彦, 辻川 哲也, 森 哲也, 清野 泰, 米田 誠. アルツハイマー病患者における <sup>64</sup>Cu-ATSM PET/MR 酸化ストレスイメージング. 第 57 回日本核医学会学術総会. 2017 年
10. 井川 正道, 岡沢 秀彦, 辻川 哲也, 清野 智恵子, 前田 浩幸, 川谷 正男, 畑 郁江, 木村 浩彦, 米田 誠. 分子イメージングによる MELAS 脳卒中様発作の病態解明. 日本人類遺伝学会第 62 回大会. 2017 年
11. Ikawa M, Yoneda M. Molecular Imaging for Mitochondrial Diseases. Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine. 2016 年
12. 井川 正道, 岡沢 秀彦, 辻川 哲也, 松永 晶子, 山村 修, 森 哲也, 濱野 忠則, 清野 泰, 中本安成, 米田 誠. Evaluation of cerebral oxidative stress in patients with ALS using <sup>62</sup>Cu-ATSM PET. 第 57 回日本神経学会学術集会. 2016 年

〔図書〕(計 4 件)

1. 井川 正道, 米田 誠. 技術情報協会 (東京). 希少疾患用医薬品の適応拡大と事業性評価. 2018年, 477-484 頁
2. 井川 正道, 岡沢 秀彦, 米田 誠. 中外医学社 (東京). Annual Review 神経 2017. 2017年, 87-93 頁
3. 米田 誠, 井川 正道, 岡沢 秀彦. メディカルドゥ (東京). 脳内環境辞典. 2017年, 76-77 頁
4. 井川 正道, 米田 誠. 医歯薬出版 (東京). 別冊・医学のあゆみ. 2017年, 67-72 頁.

〔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：  
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：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：岡沢 秀彦

ローマ字氏名：(Okazawa, hidehiko)

所属研究機関名：福井大学

部局名：高エネルギー医学研究センター

職名：教授

研究者番号 (8桁)：50360813

研究分担者氏名：米田 誠

ローマ字氏名：(Yoneda, makoto)

所属研究機関名：福井県立大学

部局名：看護福祉学部

職名：教授

研究者番号 (8桁)：70270551

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。