

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月21日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09733

研究課題名(和文) タウ蛋白病変に関連する神経障害の重症度評価：PETおよび3T MRSによる検討

研究課題名(英文) Evaluation of tau protein related neural dysfunction: PET and 3T MRS study

研究代表者

高堂 裕平 (Takado, Yuhei)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部・研究員(任常)

研究者番号：60593564

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ポジトロン断層法(PET)と磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)によりタウ蛋白病変と神経障害の関連を明らかにし、認知症の客観的な重症度評価指標を確立することを目的とした。まず高感度MRSによる脳機能評価系を確立し、続いてタウオパチー患者においてタウPETとMRSを実施してタウの集積度と神経障害の関連について検討した。これまでの解析結果ではタウオパチー患者においてタウPETの信号集積と脳内代謝物濃度にいくつかの関係性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

異常タウ蛋白が脳に与える障害の有無を検討するため、ポジトロン断層撮像法(PET)と磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)を用いた評価を行った。PETはタウ蛋白を検出するための薬剤を用いて行い、MRSは高感度の撮像法を用いた。タウPETはタウオパチー患者における信号集積の上昇を同定することができた。MRSはタウオパチー患者において、脳内代謝物が病状を反映するマーカーとして使用できる可能性が示された。PETとMRSを併用することで、タウ蛋白が脳にダメージを与えうることが示唆され、タウ病態の理解をすすめることができた。今回得られた知見は、タウ蛋白をターゲットとした治療法開発に役立つものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this work is to evaluate the association between tau protein related pathology and neural dysfunction using positron emission tomography (PET) and magnetic resonance spectroscopy (MRS) in tauopathy patients. First, we validated the quality of spectra acquired by advanced MRS method in healthy human subjects. Secondly, we performed tau PET and advanced MRS in tauopathy patients. Results suggested that there were some associations between tau protein accumulations measured by PET and neural dysfunction measured by MRS.

研究分野：神経内科学

キーワード：磁気共鳴スペクトロスコピー ポジトロン断層撮像法 タウオパチー グルタミン酸 後部帯状回 パイオマーカー

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

認知症においては、アミロイドβおよびタウ蛋白の重要性が知られている。近年、アミロイドβ以上にタウ蛋白の重要性を示唆する報告が増えているが、生体においてタウ蛋白と神経障害の関連を検証できた報告はいまだ多くない。特に、タウ蛋白と脳内代謝物との関連は不明である。

2. 研究の目的

本研究はPETとMRSによりタウ蛋白病変と神経障害の関連を明らかにし、認知症の客観的な重症度評価指標を確立することを目的とする。具体的には以下の事項を明らかにする。

- (1) MRSを用いた認知症の神経障害に関する最適な評価手法。
- (2) 生体脳におけるPETで評価したタウ蛋白病変とMRSで評価した神経障害の関連。

3. 研究の方法

本研究では、より高精度の代謝物測定を効率よく実現するために、3T MR装置、32Chコイルおよび海外共同研究施設で開発された高感度MRS撮像法を併用した。

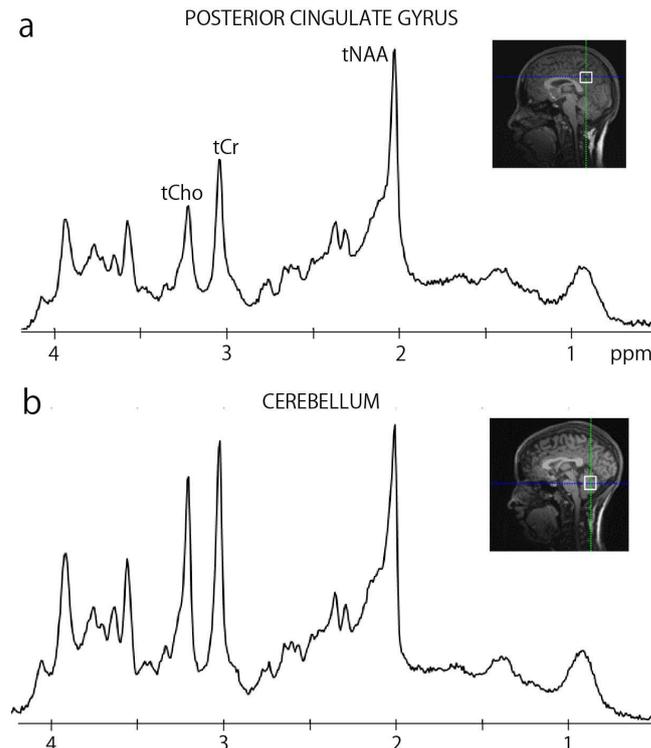
- (1) A. 被験者11名（男性6名、女性5名、 22.8 ± 1.5 歳）を対象に従来型MRS（PRESS）の撮像と高感度MRS（SPECIAL）の撮像を行い、信号雑音比（SNR）を比較した。
- B. 20名の20代男女各10名を対象に、高感度MRSで同日に2回の測定を反復し、代謝物測定の測定精度及び再現性を検討した。

- (2) タウオパチー患者（進行性核上性麻痺）と健常成人を対象にタウPETおよびMRSを実施し、タウ病変と神経障害の関連についての検討を行った。

4. 研究成果

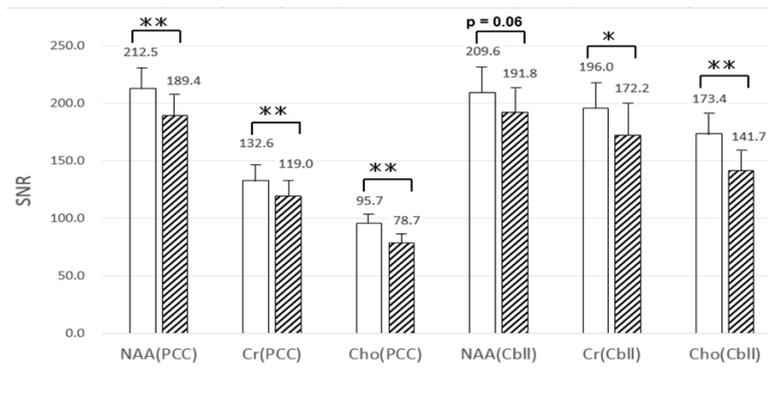
- (1)

A. 代表的なスペクトルの結果を図1に示す（a 後部帯状回（PCC）、b 小脳（Cb11））。



【図1. 代表的なスペクトル】

スペクトル測定前のシミング後の水ピークの水ピークの半値幅は後部帯状回（PCC）で 6.9 ± 0.7 Hz、小脳（Cb11）で 8.4 ± 1.1 Hzであった。得られたスペクトルから算出したPCCとCb11におけるSPECIALとPRESSのSNRの比を図2に示す。Cb11でのNAAを除き、各代謝物のSNRはSPECIALでPRESSよりも有意に高い結果となった（ $P < 0.05$ ）。

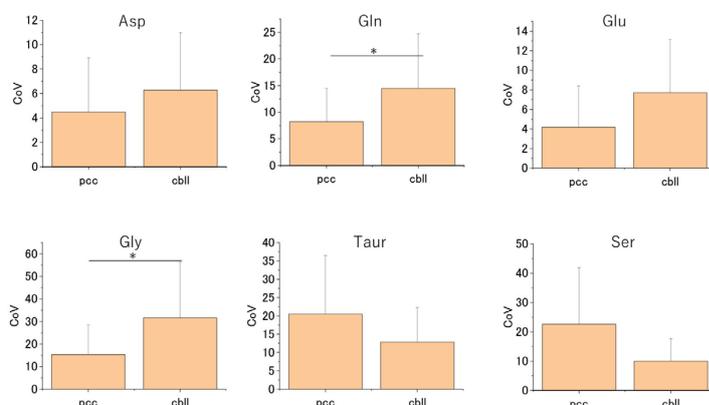


【図 2. SPECIAL と PRESS の SNR 比較】

B. 高感度 MRS による代謝物の測定精度を Cramér-Rao lower bound (CRLB(%)) で (表 1), 再現性を変動係数 (coefficient of variation (%CoV)) で検討した. 代謝物としては, 従来型の MRS では測定の困難な 6 代謝物とした (Asp;Aspartate, Gln;Glutamine, Glu;Glutamate, Gly;Glycine, Tau;Taurine, Ser;Serine).

| Metabolites | PCC | | | | Cbll | | | |
|-------------|------------|-----|-----|----------------|------------|-----|-----|----------------|
| | CRLB (%SD) | min | max | Subject number | CRLB (%SD) | min | max | Subject number |
| Asp | 8.4 | 7 | 10 | 20 | 13.3 | 10 | 24 | 20 |
| Gln | 10.75 | 8 | 14 | 20 | 9.2 | 7 | 12 | 20 |
| Glu | 3 | 2 | 4 | 20 | 3.95 | 3 | 6 | 20 |
| Gly | 18 | 12 | 35 | 20 | 16.7 | 10 | 27 | 17 |
| Tau | 21.9 | 12 | 41 | 19 | 12.4 | 8 | 32 | 19 |
| Ser | 15.65 | 10 | 22 | 20 | 22.3 | 13 | 49 | 19 |

【表 1. 代謝物の Cramér-Rao lower bound (CRLB(%))】



【図 3. 各代謝物の変動係数】

(2) タウオパチー患者におけるタウ PET と MRS の結果. 患者群において体動による影響が懸念されたが, 体動による問題は生じなかった. PCC においてタウ PET の集積値と MRS の GABA/Cr 比に逆相関の関係が示唆された. 今後, MRS 関心領域内の皮質・白質・髄液の比率を算出し, 脳萎縮を補正した代謝物濃度とタウ PET の集積値の検討を進める.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

1. Strategies for utilizing neuroimaging biomarkers in CNS drug discovery and development: CINP/JSNP working group report.

Tetsuya Suhara, Shigeyuki Chaki, Haruhide Kimura, Makoto Furusawa, Mitsuyuki Matsumoto, Hiroo Ogura, Takaaki Negishi, Takeaki Saijo, Makoto Higuchi, Tomohiro Omura, Rira Watanabe, Sosuke Miyoshi, Noriaki Nakatani, Noboru Yamamoto, Shyh-Yuh Liou, Yuhei Takado, Jun Maeda, Yasumasa Okamoto, Yoshiaki Okubo, Makiko Yamada, Hiroshi Ito, Noah M Walton, Shigeto Yamawaki

The international journal of neuropsychopharmacology, 20(4), 285 - 294, 2017-04

〔学会発表〕（計 6 件）

1. グルタミン・グルタミン酸の脳内濃度と血中濃度の関連：MRS と LC-MS による検討
佐藤 直人, 高堂 裕平, 神戸 勇汰, 富安 もよこ, 吉川 宏起, 佐原 成彦, 東
達也, 須原 哲也, 樋口 真人, 小島 隆行
第 31 回臨床 MR 脳機能研究会, 青木茂樹, 岡田知久, 2019-04-06
2. The associations between brain and blood metabolites probed by ¹H-MRS and LC-MS 代
謝物の脳内濃度と血中濃度の関連について：¹H-MRS と LC-MS による検討
高堂 裕平, 佐藤 直人, 神戸 勇汰, 富安 もよこ, Near Jamie, Xin Lijing, 東
達也, 須原 哲也, 樋口 真人, 小島 隆行
第 46 回日本磁気共鳴医学会大会, 一般社団法人日本磁気共鳴医学会, 2018-09-07
3. 磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）を用いた認知症病態研究
高堂 裕平
第 8 回 認知症研究を知る若手研究者の集まり 2018, 日本認知症学会, 2018-08-01
4. SNR comparison of 1H-MRS sequences: SPECIAL vs PRESS
佐藤 直人, 高堂 裕平, 富安 もよこ, Lijing Xin, Jamie Near, 吉川 宏起, 樋
口 真人, 小島 隆行
第 45 回日本磁気共鳴医学会大会, 日本磁気共鳴医学会大会, 2017-09-15
5. 1H-MRS 用シーケンス SPECIAL と PRESS における信号雑音比の比較
佐藤 直人, 高堂 裕平, 富安 もよこ, Hyerin Oh, Jamie Near, 吉川 宏起, 樋口
真人, 小島 隆行
第 29 回 臨床 MR 脳機能研究会, 高梨潤一、鈴木雄治, 2017-04-08
6. The association between plasma and brain glutamine and glutamate in healthy volunteers
probed by LC-MS and 1H-MRS
佐藤 直人, 高堂 裕平, 神戸 勇汰, 富安 もよこ, Lijing Xin, Jamie Near, Kohki
Yoshikawa, 東 達也, 須原 哲也, 樋口 真人, 小島 隆行
ISMRM 27TH ANNUAL MEETING & EXHIBITION, ISMRM, 2019-05-13

〔図書〕（計 1 件）

1. Haruo Fujino, Shugo Suwazono, Yuhei Takado
Myotonic Dystrophy, Disease Mechanism, Current Management and Therapeutic
Development, 2018-12, Springer Link

〔産業財産権〕

- 出願状況（計 0 件）
- 取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者 なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：須原 哲也

ローマ字氏名：SUHARA Tetsuya

研究協力者氏名：島田 斉

ローマ字氏名：SHIMADA Hitoshi

研究協力者氏名：生駒 洋子

ローマ字氏名：IKOMA Yoko

研究協力者氏名：小島 隆行

ローマ字氏名：OBATA Takayuki

※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。