

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月20日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10235

研究課題名(和文) アルツハイマー病のドーパミン神経伝達と脳内タウ蛋白蓄積量に関するPET研究

研究課題名(英文) PET study for Alzheimer disease tau aggregation and dopamine transmission

研究代表者

高野 晴成 (Takano, Harumasa)

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・部長

研究者番号：30348792

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)：アルツハイマー型認知症(AD)患者(軽度認知障害を含む)および健常者を対象に[18F]THK5351をプローブとしたpositron emission tomography (PET)検査を行った。その脳内集積の患者群と健常者群との比較を行い、さらに患者群の集積と臨床評価や認知機能との関連を検討した。患者群では[18F]THK5351の集積が健常者と比較して、両側側頭・頭頂葉、両側後部帯状回、楔前部、両側外側側頭葉、両側上部前頭葉皮質で増加していた。関心領域ごとの相関を見たところ前頭葉、側頭葉、頭頂葉と後部帯状回における集積と臨床症状の重症度と相関、神経心理検査の成績と負の相関の傾向を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

[18F]THK-5351をプローブとしてADスペクトラム患者を対象にPETを行った。ADでタウが蓄積するとされる部位にプローブの集積を認めたが、最近、臨床研究において[18F]THK-5351はモノアミン酸化酵素B(MAO-B)とも結合することが報告された(Ngら、2017)。即ち、[18F]THK-5351の集積はタウのみならずMAO-Bも反映し、特に大脳皮質では両者を反映している可能性が示唆されている。現在、[18F]THK-5351を含む第1世代のタウPETプローブに改良を加えた第2世代のプローブが開発されつつある。ただし、これらも発展途上であり、今後さらなる研究の蓄積が必要である。

研究成果の概要(英文)：Positron emission tomography (PET) studies were performed on patients with Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment due to AD and healthy subjects using 18F-THK5351 as the tracer to visualize tau deposition in the brain. The standardized uptake value ratio was calculated using statistical parametric mapping-12, with the cerebellum as the reference region. In patients with AD, widespread accumulation of 18F-THK5351 in the lateral temporal, temporoparietal, posterior cingulate, and suprafrontal regions was seen in contrast with the healthy controls. Volume of interest analyses showed mild correlations between severity of dementia and neuropsychological testing or the 18F-THK5351 uptake. Recent studies demonstrated, however, that 18F-THK5351 binds to MAO-B in addition to tau, which may reflect astrogliosis. Further developments in tau PET probes are needed.

研究分野：PET

キーワード：アルツハイマー型認知症 ポジトロン断層撮像(PET) タウ 核磁気共鳴画像(MRI)

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) の 2 大病理である老人斑と神経原線維変化の本体はそれぞれアミロイド 蛋白とリン酸化タウ蛋白であるが、近年両者は positron emission tomography (PET) により生体脳でイメージングできるようになりつつある。アミロイド PET は 2004 年にピッツバーグ大学で開発された $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ が最初に報告され、その後より半減期が長く搬送も可能な ^{18}F 製剤も複数開発されてほぼ確立された手法になっている。一方、タウ PET イメージングは 2013 年に我が国の放射線医学総合研究所から $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ が初めて報告されたのを皮切りに、その後いくつかのプロープが報告された。本研究で用いた $[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ はフェニルキノリン誘導体の最適化化合物として東北大学で開発された薬剤の 1 つである。

アミロイドは症状発現の 20 年程前から蓄積が始まり、一定量の蓄積後は横ばいの状態が続くと想定され、アミロイドの脳内の蓄積と AD の症候や重症度との関連は薄いとされている。一方、タウはより神経障害と密接に関連し、症候や重症度との関連がみられることが示唆されている。

2. 研究の目的

健常者および AD 患者 (軽度認知障害 MCI due to AD を含む) を対象に $[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ をプロープとした PET 検査を行い、その脳内集積の評価を行う。また、 $[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ の集積と臨床評価 (症候、重症度) や認知機能との関連を検討する。

3. 研究の方法

対象

国立精神・神経医療研究センター病院に通院中の 50 歳以上の National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) の Probable AD dementia および MCI due to AD を満たす患者と公募に応募した 50 歳以上の健常志願者 (いずれも男女を問わず) を対象とした。

症状評価ならびに認知機能評価

臨床症状の評価として Clinical Dementia Rating Sum of Boxes (CDR-SoB) , Global CDR (gCDR) を、認知機能検査として Mini-mental state examination (MMSE), Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J) を用いた。

PET 検査

国立精神・神経医療研究センター病院内に設置されている PET 装置 (Biograph 16 TruePoint, Siemens, Germany) を用いた。 185MBq の $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ を静脈内に投与し、CT による減弱補正を行った上で投与 40 分後から 60 分までの 20 分間の 3D モードでの頭部の撮像を行った。

$[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ に関しても同様に、 555MBq の $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ を静脈注射 50 分後から 20 分間 3D モードで撮像した。

MRI 検査

全ての被験者は国立精神・神経医療研究センター内の 3 テスラの magnetic resonance imaging (MRI) 装置を用いて、脳の形態画像を得るための T1 強調および T2 強調 MRI を撮像した。

画像解析

$[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ -PET 画像の解析には statistical parametric mapping (SPM) 12 と PMOD (PMOD Technologies, Switzerland) を用いた。まず、個人の PET 画像を個人の MRI に位置合わせを行い、MRI は灰白質、白質、脳脊髄液等に分節化した。これらのデータを利用して PETPVE12 toolbox にて Müller-Gärtner 法による部分容積効果の補正を行った。さらに、画像データは Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie (DARTEL) 法を用いて MNI template に合わせるべく解剖学的標準化を行った。健常者の灰白質の平均画像を作り、小脳灰白質の関心領域を設定し、その集積で全体を除すことにより、standardized uptake value ratio (SUVR) 画像を作成した。さらにその解剖学的に標準化された $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ の SUVR 画像に対し、PMOD の Hammers のアトラスを用い、脳を 83 部位に分けて各部位の SUVR 値を求めた。

4. 研究成果

30 名の AD および MCI due to AD 患者群 (平均年齢 73.4 ± 8.9 歳、男性 9 名女性 21 名、平均 MMSE 22.3 ± 4.1) のうち、まずは $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ -PET の原画像での視察によるアミロイド陽性か陰性かの二分法にて、20 名が陽性で 10 名が陰性と判定された。陰性の 10 名は AD 以外の認知症が考えられた。一方、37 名 (平均年齢 66.4 ± 9.6 歳、男性 20 名女性 17 名、平均 MMSE 28.9 ± 1.5) の健常志願者のうち、30 名がアミロイド陰性で、7 名が陽性と判定された。

SPM12 を用いた voxel-by-voxel の解析で、アミロイド陰性健常者とアミロイド陽性 AD 患者との比較では、 $[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ の集積は両側側頭・頭頂葉、両側後部帯状回、楔前部、両側外側側頭葉、両側上部前頭葉皮質で増加していた (FWE-corrected at 0.05)。逆に、健常者の方が増加している部位はなかった。

$[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ の集積と臨床評価 (症候、重症度) や認知機能との関連については、voxel-by-voxel の uncorrected at $P < 0.001$ では CDRSoB, gCDR, MMSE, MoCA-J のいずれも有意に $[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ の集積と相関を示す脳皮質部位は見られなかった。健常者のアミロイド陽性群を加えて、即ち全てのアミロイド陽性者 37 名でも同様に有意な相関を認める部位はなかった。

次に、同対象者に対し探索的な検討として、Hammers のアトラスを用いて算出した関心領域ごとの SUVR 値と臨床評価および神経心理検査成績とを多重比較の補正をせずに緩やかな条件で相関をみたところ、CDRSoB ($r > 0.5$, $p < 0.01$) では右前頭葉眼窩部、右中下側頭回、左右頭頂葉、左右後部帯状回と、gCDR ($r > 0.5$, $p < 0.01$) は外側前方側頭葉、右海馬傍回、両側中下側頭回、右後部帯状回と、MMSE ($r > -0.5$, $p < 0.01$) は両側中前頭回、両側中下側頭回、両側後部側頭葉、両側頭頂葉、左後部帯状回、MoCA-J ($r > -0.5$, $p < 0.01$) は左中前頭回、左下外側側頭葉、両側中下側頭回と逆相関していた。即ち、臨床症状の重症度と相関、神経心理検査の成績と負の相関の傾向を示した。今回の研究では軽度の患者が中心で重くても中等度までが対象であったため、重症度にせよ神経心理の成績にせよ範囲が小さいことが緩やかな相関と関係していると推察される。既報 (Kang et al, 2017) では症例数が多い上に軽症から MMSE が 30 点満点中 1 桁のような進行した症例も多く含まれていた。また、患者群のうち、幻覚や妄想などの精神病症状の既往のある者は 3 名いたが、1 名はアミロイド陰性であった。

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ はタウ PET プローブとして開発され、AD 群で明らかに前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後部帯状回等で集積が増加し、AD でタウが蓄積するとされる部位とも合致している。ところが最近になって、臨床研究において $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ は monoamine oxidase B (MAO-B) と結合することが明らかとなった (Ng et al, 2017)。すなわち、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ の集積はタウのみならず MAO-B も反映し、特に大脳皮質では両者を反映している可能性が示唆されている。MAO-B はアストロサイトに多く存在し $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ の集積の増加は反応性のアストロサイトの増加、即ち非特異的な神経変性も反映している可能性がある。

現在、このような off-target binding (目的外の結合) や非特異的集積など、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ を含む第 1 世代のタウ PET プローブの問題点が明らかとなっており、それらに改良を加えた第 2 世代のプローブが開発されつつある。一方、MAO-B も非特異的な神経変性を示すマーカーとして有用である可能性があり、この方向での PET プローブの開発の可能性も考えられる。いずれにしてもアミロイド PET と比較してタウ PET は今なお発展途上であり、さらなる PET プローブの開発と臨床研究の蓄積が必要である。

(補遺)

本課題では当初 $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ を用いてドーパミン神経伝達も測定する予定であったが、 $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ の薬剤合成実験は行ったものの、臨床に上げる前に薬剤合成員が辞職することになり、臨床での $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ の使用は断念せざるを得なくなった。AD に関する $[^{18}\text{F}]\text{THK5351-PET}$ を用いた研究に報告者は開始時から参画して患者を組み入れ、その後自身および共同研究者の異動のため研究責任者として引き継ぎ、本課題の研究として継続した。また、薬剤合成員の欠員により一時 $[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ の合成も出来なくなり、精神病症状をもつ AD の追加は十分に行えなかった。さらに、 $[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ のタウへの選択性の問題が明らかとなったためと臨床研究法の施行による臨床研究の状況の変化のため、それまでのデータを解析することで本研究としては終了することとした。結果として、 $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ が出来なくなったなど申請時の予定とは異なるため、研究費を一部返納した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

1. Takano H. Cognitive Function and Monoamine Neurotransmission in Schizophrenia: Evidence From Positron Emission Tomography Studies. Front Psychiatry. 2018 May 29;9:228.
査読あり

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[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 なし

6．研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし

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。