

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10303

研究課題名（和文）アルツハイマー病における脳内アミロイド沈着の早期発見と病態解明に向けた研究

研究課題名（英文）A study of early detection of amyloid deposition and finding out the clinical state of Alzheimer's disease

研究代表者

吉山 顕次（Yoshiyama, Kenji）

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：20426498

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）：認知症の原因として過半数を占める疾患がアルツハイマー病で、早期発見をして治療に結び付けることが重要である。アルツハイマー病の原因となる、脳内に沈着したアミロイド（A β ）は従来であれば、脳脊髄液やアミロイドPETを用いてでなければ確認できなかったが、本研究において、臨床場面で比較的普及している、頭部MRIを用いて調べる方法を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症の原因となる疾患で、過半数を占めるのがアルツハイマー病であり、その治療については、症状がある程度進行してからでは遅く、いかに早期に診断して治療に結び付けるかが重要である。本研究において、臨床面で用いられることが多い頭部MRIを用いて、早期のアルツハイマー病の診断がつくことが可能となれば、アルツハイマー病の早期診断を広く行うことが可能となり、認知症の臨床場面に貢献できる。

研究成果の概要（英文）：Early detection and early treatment of Alzheimer's disease, which is the major cause of dementia, are important. The accumulation of amyloid β protein in the brain is the cause of Alzheimer's disease and is examined only by the cerebrospinal fluid or amyloid PET. In this study, we aimed to examine the accumulation of amyloid β by the head MRI that is usually used in a clinical scene.

研究分野：神経心理

キーワード：アルツハイマー病 アミロイド 頭部MRI 脳脊髄液

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省の平成 22 年の発表によると、日常生活に支障をきたす認知症患者数は 2015 年の時点で 65 歳以上人口に対する比率は 10.20%と推定され、今後も増え続けるとされている。このことから、現時点では少なくとも 65 歳以上の高齢者の 10 人に 1 人は日常生活に支障をきたす認知症患者であるということになる。この問題を解決するためには、認知症患者の治療をいかにするかが重要な役割を果たす。認知症の原因となる疾患で、治療可能な疾患はいくらかあるが、その大半は治療が困難であり、特に認知症の原因疾患の半分以上を占めるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は緩徐進行性の認知機能障害をきたし、根本治療薬が未だ確立されていない疾患である。

AD 患者の脳では、まず、アミロイド が沈着し、さらにタウ蛋白のリン酸化がおこる。そして神経細胞死が起こり、形態画像上で脳萎縮という形で異常が見られ、記憶障害を始めとした認知機能障害が緩徐に出現していく。それを示したのが図である。これらの一連の変化の関連を説明するものとして、アミロイド が脳内に沈着して老人斑として沈着し、神経細胞が死滅するという、アミロイド仮説が挙げられる。アルツハイマー病の治療に関しては、このアミロイド仮説に基づき、アミロイド の除去を目的としていろいろな治療薬が開発されているが、成功に結びついていない。その原因の一つとして、AD が発症して認知機能低下が認められる段階で脳内のアミロイド を除去しても、認知機能は改善できないのでは、という点が挙げられる。AD の前段階である、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) の時点で、アミロイド がほぼ蓄積し、認知機能障害が見られることから、AD への治療介入は、認知機能障害が出現した MCI の段階からですら遅いと考えられる。そのため、AD 根本治療として、臨床前段階から治療介入がなされるべきである。この臨床前段階において、すでにアミロイド の沈着が始まっているため、このアミロイド の沈着をいかに早期に発見できるかが重要となる。

現時点で、アミロイド の沈着を早期に発見できる有力な方法として、アミロイド Positron Emission Tomography (PET) が挙げられる。しかしながら PET 検査は限られた医療機関でのみ実施されるため、広く臨床で用いられるためには限界があり、またアミロイド PET の定量的測定や脳内分布の意義については研究段階であり、その臨床的意義は未確立である。一方で、比較的普及している MRI を用いて、アミロイド沈着を非侵襲的に定量化できる Phase Difference Enhanced Imaging (PADRE) を行うことで、脳内アミロイド沈着を直接評価することができる。この PADRE は熊本大学が開発し、特許を取得した最新の画像撮影法である。PADRE を用いることで、脳内のアミロイド沈着をより広く臨床で用いることが期待できる。さらに、MRI の空間分解能に優れるという長所から、PADRE から得られたアミロイド沈着の脳内分布について、アミロイド PET よりも詳細に調べることが可能となる。しかしながら、PADRE によるアミロイド沈着とアミロイド PET によるアミロイド沈着が直接比較されたことはない。

また、介護負担の原因として、認知症の行動・心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD) が認知機能障害よりも重要である。BPSD について、われわれは形態画像との関連を調べているが、アミロイド仮説から、形態画像上の異常よりもアミロイド沈着の脳内分布と BPSD の関連を調べることがより本質的な BPSD のメカニズムとその対応について知ることが可能となると考えられる。

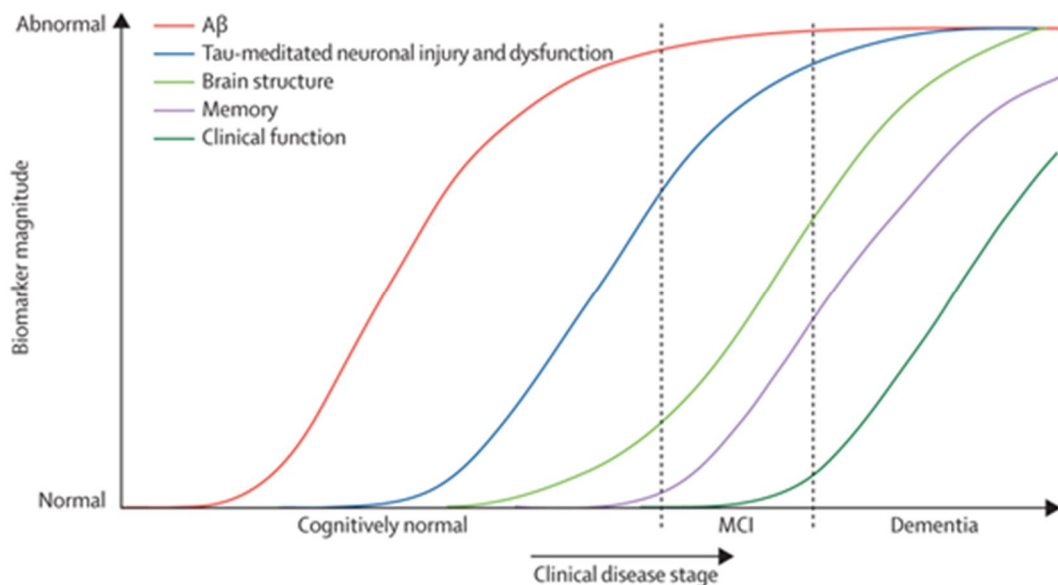


図 ADのバイオマーカーと臨床病期の関係 横軸が病期、縦軸がバイオマーカーの量を表す。

A : アミロイド MCI : 軽度認知障害 Jack et al. 2010 より

2. 研究の目的

PADRE を用いて、脳内のアミロイド沈着をアミロイド PET と同等に測定する方法を確立し、さらに PADRE を用いて同定したアミロイド沈着のパターンと認知機能障害や BPSD との関連を調べる

3. 研究の方法

アミロイドがすでに確認されている患者の頭部 MRI を用いて、PADRE で、大脳におけるアミロイド沈着の定量的測定を行う。この解析に当たって、米田哲也 は他の施設のデータと比較して、施設間の差異がないように、パラメータの最適化を行う。そして、認知症の症状と関連のあると考えられる関心領域 (Region of Interest: ROI) を設定し、エコーごとの定量値からアミロイドの値を推定することを目的に解析を行った。さらに、各患者の脳脊髄液のアミロイドの値と比較して、その精度を確認する。

4. 研究成果

合計で 26 例の頭部 MRI データについて、解析がなされた。この解析に当たって、米田哲也は他の施設のデータと比較して、施設間の差異がないように、パラメータの最適化を行った。そして、認知症の症状と関連のあると考えられる関心領域 (Region of Interest: ROI) を設定し、エコーごとの定量値からアミロイドの値を推定することを目的に解析を行った。まず、信号 (threshold) の違いが、認知症症状と関連していることがわかってきていることを考慮し、対象とする皮質は上前頭回、上側頭回、楔部、楔前部とした。このときに ROI をひく画

像は PADRE 画像の組織強調画像を用いることで、皮質の位置が明確に把握できるため、これを用いた。設定した ROI を echo ごとに得られている位相画像に適用して、位相信号を取得した。このようにして得た位相データをアミロイド由来の成分と加齢による成分に分け、アミロイドの定量値を得た。本研究のデータは multi-echo で取得しているため、複数の echo で定量値を得ることが出来ている。この定量値の TE に対する変化率（横軸 TE 縦軸定量値）がアミロイドの蓄積と相関する数値（磁化率相当）と考えて MMSE との相関をとったところ、4 つの ROI の定量値の差分値との相関が高い傾向にあった。特に上前頭回と楔前部との間の差分が最も高い相関を示す傾向にあった。この 2 野については、6 例まで 4 つの echo ごとの定量値をプロットし、そのグラフの傾きからアミロイドの量を推定できる状態まで解析を行った。さらに、各患者の脳脊髄液のアミロイドの値と比較して、その精度を確認するという手順を想定している。しかしながら、解析の困難さとコロナウイルスの影響で、ROI に関する解析が中断され、研究が途中で止まっている状況である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Azuma Shingo, Kazui Hiroaki, Kanemoto Hideki, Suzuki Yukiko, Sato Shunsuke, Suehiro Takashi, Matsumoto Takuya, Yoshiyama Kenji, Kishima Haruhiko, Shimosegawa Eku, Tanaka Toshihisa, Ikeda Manabu	4. 巻 19
2. 論文標題 Cerebral blood flow and Alzheimer's disease related biomarkers in cerebrospinal fluid in idiopathic normal pressure hydrocephalus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 527 ~ 538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/psyg.12435	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasuno F, Kazui H, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Takahashi M, Nakagawara J, Iida H, Kishimoto T, Nagatsuka K	4. 巻 13
2. 論文標題 Use of T1-weighted/T2-weighted magnetic resonance ratio to elucidate changes due to amyloid accumulation in cognitively normal subjects.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroimage Clin	6. 最初と最後の頁 209-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2016.11.029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasuno F, Kazui H, Kajimoto K, Ihara M, Morita N, Taguchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Takahashi M, Nakagawara J, Tsuji M, Iida H, Kishimoto T, Nagatsuka K	4. 巻 32
2. 論文標題 Mutual effect of cerebral amyloid and peripheral lymphocytes in cognitively normal older individuals.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Geriatr Psychiatry	6. 最初と最後の頁 e93-e99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gps.4660	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Azuma S, Kazui H, Matsumoto T, Suehiro T, Sato S, Suzuki Y, Kanemoto H, Yoshiyama K, Kishima H, Ikeda M
2. 発表標題 Association between high biomarker probability for Alzheimer's disease and change in quantitative regional cerebral blood flow after shunt surgery in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus
3. 学会等名 Hydrocephalus 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 東 眞吾、数井 裕光、松本 拓也、末廣 聖、佐藤 俊介、鈴木 由希子、鐘本 英輝、吉山 顕次、貴島 晴彦、池田 学
2. 発表標題 特発性正常圧水頭症患者におけるシャント術前後の血流変化と脳脊髄液マーカーとの関係
3. 学会等名 第18回正常圧水頭症学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高橋 洋人 (Takahashi Hiroto) (20617352)	大阪大学・医学系研究科・講師 (14401)	
研究分担者	梶本 勝文 (Kajimoto Katufumi) (30403067)	大阪大学・医学系研究科・特任助教(常勤) (14401)	
研究分担者	安野 史彦 (Yasuno Fumihiko) (60373388)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・病院・医長 (83903)	