

平成 21 年 4 月 30 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591351

研究課題名（和文）メチオニン PET によるアルツハイマー病患者の神経細胞障害の同定

研究課題名（英文）Discrepancy between regional blood flow and cerebral protein synthesis in patients with Alzheimer's disease

研究代表者

数井 裕光（KAZUHI HIROAKI）

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：30346217

研究成果の概要：軽度から中等度のアルツハイマー病（AD）患者に対してメチオニン PET（MET）と IMP-SPECT を施行し、後部帯状回（PCC）その他の領域の脳血流（CBF）と蛋白合成（CPS）を比較したところ、PCC の CBF は CPS より有意に低かった。このことより脳血流 SPECT で認められる PCC の血流低下は実際の神経細胞障害の程度以上であると考えられた。また MET で AD の神経細胞の障害を評価できる可能性が示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：アルツハイマー病、PET、SPECT、脳血流、メチオニン、蛋白合成、後部帯状回、画像検査

## 1. 研究開始当初の背景

現在、アルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）患者の脳機能障害の評価は脳血流を Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) 検査で測定することによって行われるのが一般的である。これは神経細胞機能と脳血流 (cerebral blood flow: CBF) とが相関するという事実に基づいてのことである。そして近年、脳血流 SPECT 検査を AD に対して行った複数の研究で、AD では初期から後部帯状回 (Posterior Cingulate Cortex: PCC) の CBF の低下が認められることが明らかになってきた。しかし PCC は、病

理的には初期の AD においては異常を認めにくい部位であることが知られており、両者に解離を認めることが問題となっている。

一方、脳腫瘍の診断のために現在、臨床的に用いられている  $^{11}\text{C}$ -メチオニンポジトロン断層画像 (MET) は、神経細胞の蛋白合成 (cerebral protein synthesis: CPS) を評価できるため、AD の神経細胞障害を直接測定出来る検査になりうるのではないかと考えられている。局所の CBF は、神経細胞が障害された領域だけではなく、その障害された領域と神経線維で密接に連絡されている領域でも低下することが知られている。CPS では、このよ

うな遠隔効果による見かけ上の低下がおこらないことが近年わかってきたため、この点でも CPS の測定は AD の神経細胞の障害の評価に有用であると考えられる。しかし、MET を実際の AD 患者に適応した研究は非常に少なく、AD 患者に対する MET の有用性は確立されていない。

## 2. 研究の目的

AD 患者に対し IMP-SPECT (IMP) を施行し CBF を測定する。また同一症例に対してメチオニン PET (MET) を施行し CPS を測定する。さらに健常高齢者に対しても IMP-SPECT を行う。そして AD 患者と健常高齢者との間で CBF を比較し、AD 患者に於いて CBF と CPS を比較した。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

AD 群の選択基準は①National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) の probable AD の診断を満たす、②Mini Mental State Examination (MMSE) の得点が 23 点以下で、かつ Alzheimer's disease assessment scale-cognitive component-Japanese version (ADAS J-cog) の得点が 10 点以上、③Clinical Dementia Ratings (CDR) が 1 か 2、④認知機能に影響を及ぼす他疾患を合併していない、⑤ApoE 遺伝子多型の epsilon 4 allele を有する、⑥magnetic resonance (MR) 画像または、computed tomography (CT) で脳萎縮以外の異常所見を認めないであった。対象 AD 群は 8 例(男性 4 例、女性 4 例)で、平均年齢 73.0 ± 5.4 歳、平均発症年齢 67.8 ± 5.0 歳、平均罹病期間 5.3 ± 2.3 年、平均教育年数 10.9 ± 1.5 年、平均 MMSE 得点 19.3 ± 3.3、平均 ADAS-Jcog スコア 21.3 ± 6.5 であった。CDR は 1 が 3 例、2 が 5 例、ApoE は 4 例が homozygote、4 例が heterozygote であった。

健常高齢者 (HC) 群は 8 名 (男性 2 例、女性 8 例)、平均年齢 72.5 ± 5.8 歳、平均教育年 11.0 ± 1.4 年、平均 MMSE 得点 28.6 ± 1.4 であった。

両群間で、年齢 ( $t=0.18$ ,  $p=0.86$ ,  $t$ -test)、教育年数 ( $t=0.17$ ,  $p=0.86$ ,  $t$ -test)、性別 ( $p=0.30$ , Fisher's exact probability test) に有意差無し。MMSE の得点は AD 群で有意に低下していた ( $t=7.42$ ,  $p<0.001$ ,  $t$ -test)。

### (2) 方法

AD 群の IMP 画像、MET 画像、HC 群の IMP 画像を比較した。各画像を、評価者によるバイアスを除外するために NEUROSTAT を用いて解剖学的標準化を行った後にテンプレート MRI 上に関心領域 (Region of Interest: ROI) を設定し、被験者間の核種の取り込みの差によ

るバイアスを除外するために後頭葉との比を算出した。ROI は、前頭葉 (Frontal lobe: FL)、頭頂葉 (Parietal lobe: PL)、内側側頭葉 (Medial Temporal lobe: MTL)、PCC、後頭葉に複数ずつ設定した (Figure 1)。

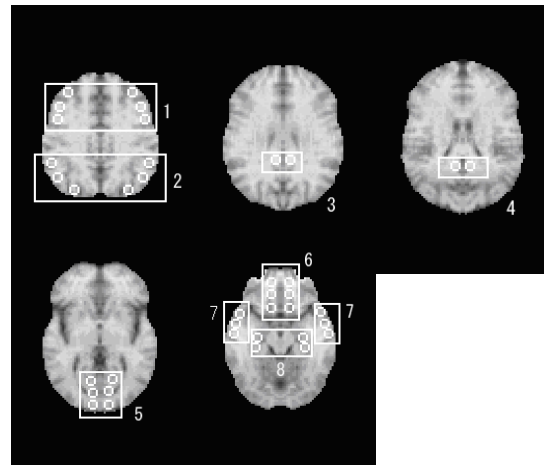


Figure 1 ROI

### (3) 解析

解析には、複数設定した ROI をそれぞれの領域 (FL, PL, MTL, PCC) ごとに平均した値を用いた。AD 群と HC 群との CBF については、群と領域の 2-way ANOVA で解析した。AD における CBF と CPS については核種と領域の 2-way ANOVA で解析した。ともに post hoc test には Tukey 法を用い、全ての解析の有意水準は 0.05 に設定した。

## 4. 研究成果

表 1 解析の結果

region	HC		AD		HC(IMP) vs AD(IMP)		AD(IMP) vs AD(MET)	
	rCBF	rCBF	rCBF	rCPS	p-value	p-value	p-value	
FL	0.80 ± 0.06	0.82 ± 0.09	0.80 ± 0.05		0.999		0.962	
PL	0.84 ± 0.08	0.79 ± 0.11	0.80 ± 0.09		0.981		1.000	
MTL	0.76 ± 0.03	0.63 ± 0.11	0.71 ± 0.10		0.442		0.132	
PCC	0.84 ± 0.11	0.60 ± 0.11†	0.70 ± 0.08‡		0.026		0.045	

Data are given as mean ± standard deviation (SD)

FL: frontal lobe, PL: parietal lobe, MTL: medial temporal lobe, PCC: posterior cingulate cortex

† significantly lower than rCBF in FL, PL and MTL (post-hoc Tukey HSD test)

‡ significantly lower than rCPS in FL and PL (post-hoc Tukey HSD test)

### (1) HC 群と AD 群の CBF の比較の結果

群の主効果 ( $F(1, 14)=10.8$ ,  $p=0.005$ )、領域の主効果 ( $F(3, 42)=11.7$ ,  $p<0.001$ )、群と領域の交互作用 ( $F(3, 42)=8.8$ ,  $p<0.001$ ) の全てが有意であった。Post hoc test では、HC 群においてはどの領域間でも有意差を認めなかった。AD 群では、MTL と PCC の CBF が FL と PL の CBF よりも有意に低かった。しかし MTL と PCC の間では有意差は認めなかった。

### (2) AD 群における CBF と CPS の比較の結果

核種の主効果(F(1, 7)=1.8, p=0.22)は有意ではなかったが、領域の主効果(F(3, 21)=14.1, p<0.001)と群と領域の交互作用(F(3, 21)=4.3, p=0.016)が有意であった。Post hoc test では、PCC のCPSはFLとPLよりも有意に低かった。MTLのCPSもFLとPLよりは低い傾向を認めたが、有意水準にはいたらなかった(vs FL, p=0.10; vs PL, p=0.058)。その他の領域間でCPSに有意差は認めなかった。

### (3) まとめ

①本研究では、HC群でMETを使ってCPSを測定できなかったため、健常者に於いてCBFとCPSとの間に差があるのか否かについては直接検討することは出来なかった。しかし過去の研究(Salmon E et al, 1996; Coope DJ et al, 2007)によると、健常者においてCPSは脳の全体でほぼ一定であるとされている。従って、これら過去の研究と今回の結果とをあわせ考えるとADではPCCのCPSが低下していると考えられた。すなわちこの知見はADのPCCに神経細胞障害が生じていることを示す重要な結果である。近年、voxel-based morphometry (VBM)の手法を用いてADのMR画像を解析した研究によって、ADではPCCに有意な脳萎縮が存在することが明らかになってきた。脳萎縮は神経細胞障害によって生じていると考えられるので、今回のPCCの神経細胞障害を示唆する結果はこのVBMの結果と一致するものである。すなわちこれまでは明確にされてこなかったが、初期から中期のADのPCCには神経細胞障害が生じているということが明らかになった。この知見はADの病態生理に解明の観点からも重要な知見である。

②今回の検討の結果より、AD群のPCCにおいては、CBFの低下の度合いの方がCPSの低下の度合いよりも大きいことが明らかになった。このことは実際のCPSの低下以上にCBFが低下しているということを示す。すなわち通常脳血流SPECT検査で認められるPCCの低下は、一部はPCC領域の神経細胞障害を反映したものであるが、これだけではなく、他領域の障害に伴う遠隔効果による血流低下を加味した結果である可能性が考えられた。この他領域の候補としては、海馬が最も考えられる。海馬とPCCの間には強い神経線維の連絡があることが知られているし、海馬はADにおいて最も早期から障害される部位であるからである。

③本研究は、ADの臨床において、非常に重要な関心事であった脳血流SPECT検査で認められるPCCのCBFの低下と早期のADではPCCは障害されにくい領域であるという病理学的知見との解離に対する回答を提出したと

考えられる。

④本研究によって、METが遠隔効果に影響されずにADの神経細胞障害をin vivoで評価可能な検査であることが示された。これによりMETはADに対する薬物治療の効果判定に使用可能なバイオマーカーとなりうると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計13件)

- ①数井裕光、武田雅俊. 認知症のBPSDを考える ; AD, DLB, FTDを中心に -BPSDと関連する脳障害部位-老年精神医学 20 増刊号I; 128-133, 2009 無
- ②数井裕光、武田雅俊. 認知症の症候学 この10年とこれから CLINICIAN 56: 72-76, 2009 無
- ③Kazui H, Harada K, Eguchi Y, Tokunaga H, Endo H, Takeda M. Association between quality of life of demented patients and professional knowledge of care workers. J Geriatr Psychiatry Neurol 2008;21(1):72-8有
- ④Tanaka T, Kazui H, Morihara T, Sadik G, Kudo T, Takeda M. Post-marketing survey of donepezil hydrochloride in Japanese patients with Alzheimer's disease with behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). Psychogeriatrics 2008; 8(3):114-123有
- ⑤Aidaraliev NJ, Kamino K, Kimura R, Yamamoto M, Morihara T, Kazui H, 17人. Dynamin 2 gene is a novel susceptibility gene for late-onset Alzheimer disease in non-APOE-epsilon4 carriers. J Hum Genet. 2008;53(4):296-302有
- ⑥Kurimoto R, Ishii R, Canuet L, Ikezawa K, Azechi M, Iwase M, Yoshida T, Kazui H, 10人. Event-related synchronization of alpha activity in early Alzheimer's

- disease and mild cognitive impairment: an MEG study combining beamformer and group comparison. *Neurosci Lett.* 2008;443(2):86-9有
- ⑦数井裕光、武田雅俊. アルツハイマー病の診断、臨床症状、中核症状(記憶とその他の認知障害). 日本臨床増刊号 アルツハイマー病 基礎研究から予防・治療の新しいパラダイムpp220-223、日本臨床社、大阪、2008無
- ⑧数井裕光. 瞬間人—過性全健忘症とアルツハイマー病. *こころの科学* 138:22-28, 2008 無
- ⑨数井裕光. アルツハイマー病における情動性記憶と扁桃体. *Clinical Neuroscience* 26:438-440, 2008 無
- ⑩Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, 21 人. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between {beta}-amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Hum Mol Genet.* 2007;16(1):15-23 有
- ⑪Kimura N, Kazui H, 11 人. Memory and physical Mobility in physically and cognitively independent elderly people. *Geriatrics and Gerontology International* 2007; 7 (3): 258-265. 有
- ⑫Nishio Y, Ishii K, Kazui H, Hosokai Y, Mori E. Frontal-lobe syndrome and psychosis after damage to the brainstem dopaminergic nuclei. *J Neurol Sci.* 2007 ;260(1-2):271-4. 有
- ⑬徳永 博正, 数井 裕光, 武田 雅俊. 認知症診断で用いられる行動評価尺度. *治療* 89:2943-2953, 2007無
- ① 数井裕光、木藤友実子、高屋雅彦、徳永博正、13 人. 高齢統合失調症と認知症—認知機能障害の観点からの鑑別— 第4回日本統合失調症学会 シンポジウム1: 高齢化する統合失調症患者への対応. 吹田、2009.1.30-31
- ② 数井裕光. 認知症のBPSDを考える -AD、DLBを中心に- BPSDと関連する脳障害部位. 第9回アルツハイマー病研究会学術シンポジウム、東京、2008. 4.5
- ③ 数井裕光. 認知症の臨床 ~BPSDの治療を中心に~. 第9回和歌山痴呆研究会、和歌山、2008.6.2
- ④ 徳永博正、数井裕光、ドロソベコフ・タラント、8 人. 軽度認知障害における記憶障害の代償機構:パス解析による検討. 第32回日本高次脳機能障害学会、松山、2008.11.19-20
- ⑤ 高屋雅彦、吉田哲彦、木藤友実子、和田民樹、野村慶子、上甲統子、徳永博正、数井裕光、武田雅俊. プレセニリン1遺伝子変異を有する家族性アルツハイマー病の臨床症状. 第32回日本高次脳機能障害学会、松山市、2008.11.19-20
- ⑥ 江口洋子、吉野文浩、数井裕光、大川原浩、高野晴成、武田雅俊. 健忘型軽度認知機能障害患者の金銭管理能力. 第32回日本高次脳機能障害学会 学術総会、愛媛・松山市、2008.11.19-20
- ⑦ 数井裕光. 認知症の症候 -神経心理学的観点からの理解-. 第12回つきじ放射線研究会 「認知症再訪 臨床像から診断・治療まで」、東京、2007.10.20
- ⑧ Kimura N, Kazui H, Kubo Y, Yoshida T, Ishida Y, Miyoshi N, Ogino A, Doronbekov T, Tokunaga H, Ikejiri Y, Takeda M. Memory and physical Mobility in physically and cognitively independent elderly people. 25<sup>th</sup> international psychogeriatric association, Osaka, Oct,14-18,2007
- ⑨ Yoshida T, Kito Y, Kubo Y, Kimura N, Talant D, Tokunaga H, Shimosegawa E, Kazui H, Hatazawa J, Takeda M. The difference between amino acid metabolism and cerebral perfusion in early Alzheimer's disease patients: L-[methyl-11C] methionine PET study 25<sup>th</sup> international psychogeriatric association, Osaka, Oct,14-18,2007
- ⑩ Tokunaga H, Kazui H, Talant D, Yoshida T, Kubo Y, Kito Y, Takeda M, Murakami S. Neural correlates of encoding and recognition in patients with Mild Cognitive Impairment. 25<sup>th</sup> international psychogeriatric association, Osaka, Oct,14-18,2007

[学会発表] (計11件)

- ⑪ 吉田哲彦、久保嘉彦、木藤友実子、木村修代、高屋雅彦、ドロンベコフ・タラント、徳永博正、数井裕光、池尻義隆、武田雅俊即時記憶と近時記憶における側頭葉内側部の役割 —深部電気刺激による機能研究— 第 31 回日本高次脳機能障害学会、和歌山、2007. 11. 22-23

〔図書〕（計 1 件）

- ① 数井裕光. 認知症ってどんな病気？絵でみる心の保健室（武田雅俊、田中稔久監修、大阪大学大学院医学系研究科・精神医学教室編集）pp50-53、アルタ出版、東京、2007

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

数井 裕光 (KAZUI HIROAKI)  
大阪大学・医学系研究科・講師  
研究者番号：30346217

### (2) 研究分担者

畑澤 順 (HATAZAWA JUN)  
大阪大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：70198745  
森原 剛史 (MORIHARA TAKASHI)  
大阪大学・医学系研究科・助教  
研究者番号：90403196

### (3) 連携研究者

なし