

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03590

研究課題名(和文)アルツハイマー型認知症の脳内炎症の動態・役割の解明から治療へ：PET炎症画像研究

研究課題名(英文)In vivo investigation of neuroinflammation of AD with PET molecular imaging

研究代表者

安野 史彦 (Yasuno, Fumihiko)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・病院・部長

研究者番号：60373388

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー型認知症患者に対して、放射性薬剤：11C-DPA-713を用いたPET分子イメージングにより脳内炎症病態を定量し、臨床症状評価および血液中の炎症関連物質の定量を実施し以下の結果を得た。1) 脳内炎症病態と精神行動症状との関連：扁桃体および内側側頭葉領域の炎症病態が興奮/易刺激性に関連することを示した。2) 血液中の炎症関連物質を用いた脳内のPET炎症定量値の推定可能性について変数減少法に基づく重回帰分析を用いた検討：性別と診断を共変量としたグリア細胞活性関連物質の血中濃度を用いたモデルにより脳内のPET炎症定量値が推定できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1) アルツハイマー型認知症(AD)患者において、扁桃体および内側側頭葉領域の炎症病態が興奮/易刺激性に関連するという今回の所見は、AD患者の精神行動症状に対する免疫炎症学的な介入が新たな治療戦略の基礎となる意味で学術的にも社会的にも重要である。
2) グリア細胞関連物質の末梢血中濃度を用いたモデルにより脳内のPET炎症定量値が推定できるという結果は学術的に意義深いと同時に、侵襲性の少ない血液検査による認知症患者の神経炎症動態のマスキングへの道を開くものであり、脳内炎症を指標とした初期診断、疾患の進行もしくは治療効果のモニタリングにつながることから社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：11C-DPA-713 binding measured with positron emission tomography (PET) can be used as a sensitive tool for the determination of level of glial activation due to neuroinflammation in the brain by the quantification of translocator protein.

1) We investigated the relationship between regional 11C-DPA-713 binding shown as 11C-DPA713-binding potential (BPND) and neuropsychiatric symptoms in amyloid-positive Alzheimer's disease (AD) continuums. The contribution of the neuroinflammation in the medial temporal region and its neighboring area was shown in the generation of agitation symptoms of AD continuums. 2) We examined and validated the model with blood-based biomarkers which can predict the level of glial activation due to neuroinflammation estimated by 11C-DPA-713 PET. We found that the model including the concentration of blood-based biomarkers related to the neuroinflammatory responses of glial cells and co-variates of gender and diagnosis was the best one predicting brain TSP0-BPND.

研究分野：老年精神医学

キーワード：アルツハイマー型認知症 脳内神経炎症 ポジトロンCT トランスロケーター蛋白 認知症行動心理症状 血液バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) において神経炎症が神経障害に関わると考えられてきた。近年、脳神経系の炎症イメージングマーカーとして、生体内のグリア上に存在するトランスロケーター蛋白 (TSPO) に特異的に結合する放射性薬剤 : TSPO リガンドが臨床研究に用いられてきている。神経細胞の損傷もしくは変性による炎症反応に伴うグリア活性化で、そこに存在する TSPO 結合が増大することから、その定量によりグリア活性化を介した炎症の生体内評価が可能である。

TSPO を標的とした positron emission tomography (PET) イメージングによって、AD やその前段階の軽度認知機能障害の患者で TSPO の上昇を認め、神経炎症の病態への関与が臨床的に明らかにされてきた (Yasuno et al. Biol Psychiatry 2008 & Psychiatry Res, Neuroimaging 2012)。しかしながら、これまでの AD 患者における脳内炎症についての生体内での評価において、症状の進展に伴う脳内炎症と、臨床症状、脳機能および末梢血中の炎症系物質との関連は十分に明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、これまで十分に検討がなされていない AD の症状と進行における炎症の動態と役割を、生体内において脳から全身まで多面的に明らかにすることである。近年、TSPO リガンドの改良が進み、なかでも ^{11}C -DPA-713 は、シグナル-ノイズ比が著しく改善されている。本研究では、AD 患者および認知機能健常 (Cognitively Normal : CN) 被験者を対象として、 ^{11}C -DPA-713 を用いた PET により、変性過程において生じる脳内炎症反応について生体内での定量を行い、同時に末梢血中の炎症系物質の変化と、認知症の認知・精神行動面を中心とした臨床症状との関連について定量的に解析を行った。

3. 研究の方法

AD患者およびCN被験者における臨床症状、神経画像および炎症反応の定量的解析

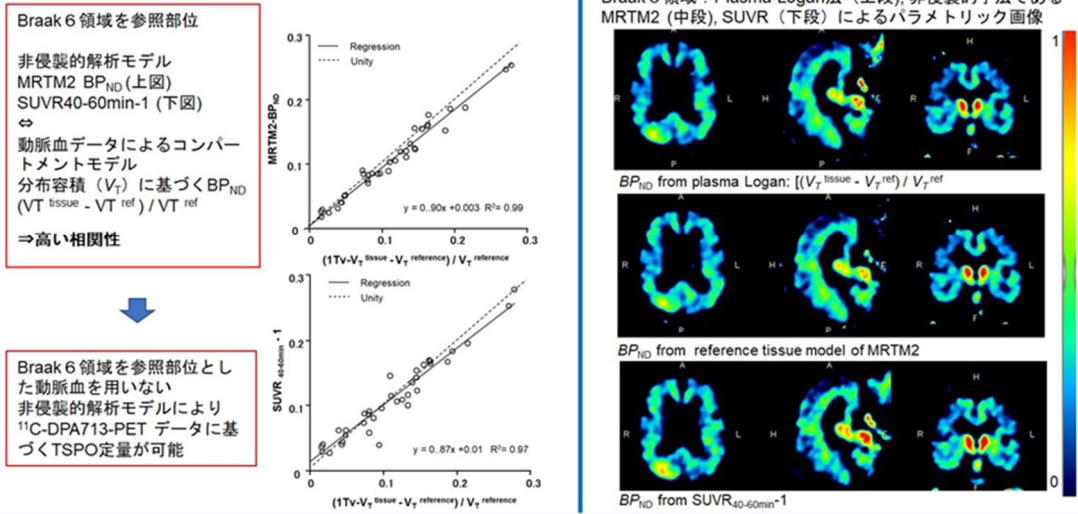
臨床診断により鑑別され、髄液中のアミロイド β の定量によって診断確定された、適格基準を満たす未治療の AD 患者および対照としての CN 被験者で脳内炎症病態を ^{11}C -DPA-713-PET により定量し、同時に臨床症状評価、同時に末梢血中の炎症系物質の変化と、認知症の認知・精神行動面を中心とした臨床症状との関連について定量的に解析を行った。

4. 研究成果

(1) ^{11}C -DPA-713 を用いた脳内炎症病態の定量解析方法についての検証

動脈血データを用いた定量解析において 1 コンパートメントモデルが最適であり、また神経原線維変化の脳内進展に基づくブランクステージにおける最も進展の遅い領域 : ブランク 6 領域を参照部位とすることで、動脈血を用いることなく炎症に関連する特異的結合の評価が可能であることを示した (図 1) (Nucl Med Biol.2022;108-109:76-84)。

Braak 6 領域を参照領域とした非侵襲的な解析モデルによって¹¹C-DPA713-PET データに基づく TSPO 定量が可能



(2) 脳内炎症病態と AD の精神行動面の臨床症状との関連を検証。

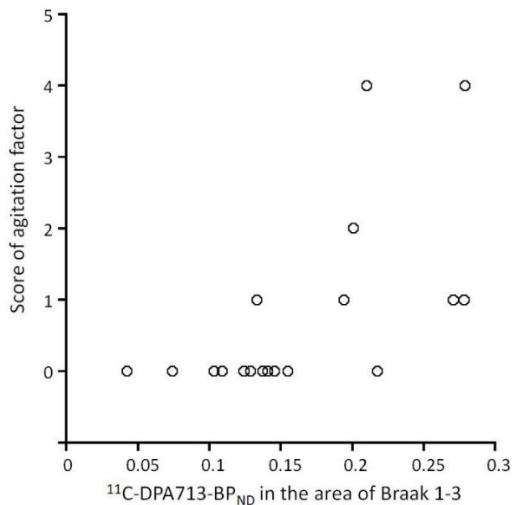
18 人のアミロイド陽性被験者 (AD15 名、CN3 名) において、認知症における行動・心理症状評価尺度である Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) の総得点と 4 つの下位項目 (興奮/焦燥、幻覚妄想、情動障害、アパシー) と、皮質 DPA-713-BP_{ND} との相関について評価を行った。NPI-Q におけるアジテーション: 興奮/焦燥の得点と、ブランク 1 - 3 領域 (扁桃体、海馬/海馬傍回、紡錘状回、舌状回) における ¹¹C-DPA-713 特異結合値の間で有意な正相関を認めた (下表)。また興奮/焦燥を呈する群で有意なブランク 1-3 領域の特異結合の増加を認めた。

表. ¹¹C-DPA713-BP_{ND} と NPI 得点 (総得点および 4 つの下位項目得点) のスピアマン相関解析結果 [(p)].

	総 NPI	興奮/焦燥	幻覚妄想	情動障害	アパシー
Braak 1-3 領域	0.35 (0.16)	0.69 (0.002)*	0.20 (0.43)	0.01 (0.99)	0.29 (0.24)
Braak 4 領域	0.36 (0.14)	0.55 (0.02)	0.18 (0.47)	0.03 (0.91)	0.35 (0.15)

* P<0.005 (0.05/10)

下図は、興奮/焦燥 (縦軸) と ¹¹C-DPA-713 特異結合値 (横軸) の関係を示した図である。



扁桃体を含む側頭葉内側領域とその近傍部における神経炎症の程度が AD 病理を有する被験者において、興奮/焦燥の程度と関連を有することが示された。

(3) 脳内炎症を反映する血液バイオマーカーの同定

血液中の炎症系物質の変化が、中枢内の神経炎症と関係性を有することを前提とし、血清中の炎症系物質データによる脳内の PET 炎症定量値の推定可能性について、変数減少法に基づく重回帰分析を用いた検討を行った。15 名の AD 患者及び 10 名の CN 被験者を対象とした。

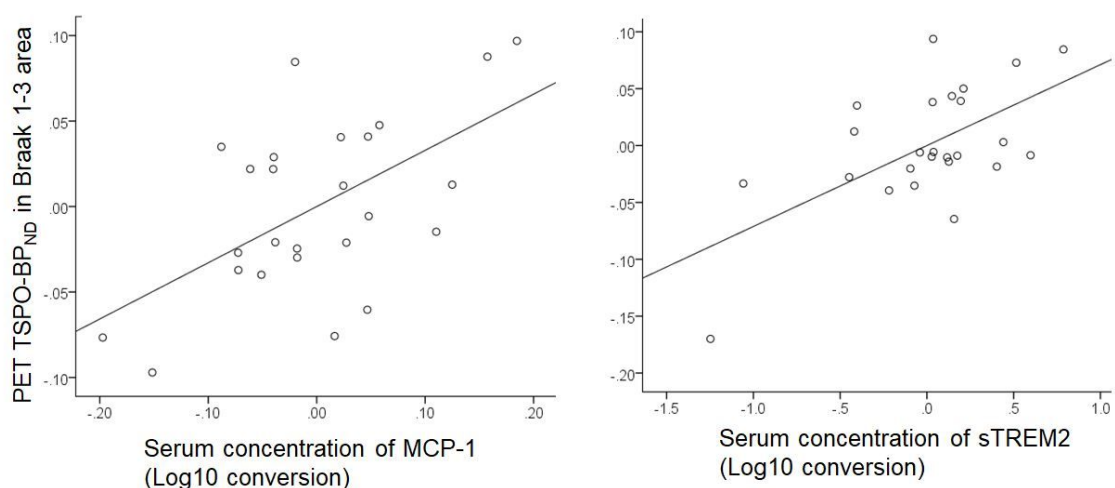
ブランク 1-3 領域における ^{11}C -DPA-713- BP_{ND} (脳内グリア細胞活性化を反映) を従属変数、独立変数として年齢、性別、診断とともに、グリア細胞活性化に関連する炎症系物質: monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1)、fractalkine、chitinase 3-like protein-1 (CHI3L1)、soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (sTREM2) および clusterin の血清中濃度を用いた。以下の表は変数減少法に基づく最終的なモデルを示したものである。

表 ブランク 1-3-TSPO- BP_{ND} の予測モデルに関する重回帰分析 (変数減少法) の結果

Step	t	P	F	df	P	R ²
Model			8.47	4, 20	<0.001	0.55
Sex	2.30	0.32	0.03			
Diagnosis (CN vs AD)	4.15	0.59	<0.001			
MCP-1 (pg/ml)	3.03	0.51	0.007			
sTREM2 (pg/ml)	3.60	0.60	0.002			

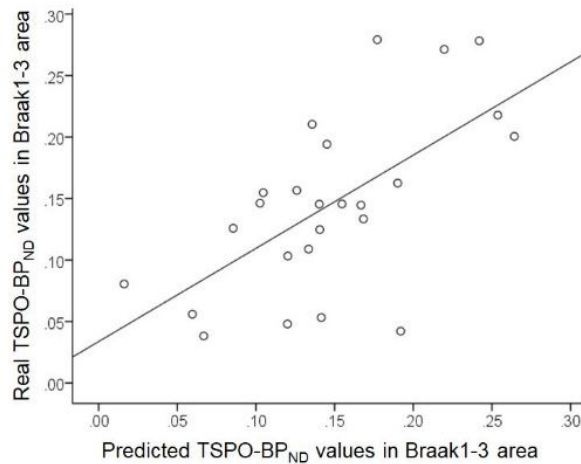
For serum concentration of blood-based biomarkers the log10 conversion were performed 結果は、性別と診断を共変量とした血清中 MCP-1 および sTREM2 の濃度を用いたモデルにより脳内の PET 炎症定量値が推定可能であることを示した。

下図は、ブランク 1-3 領域における ^{11}C -DPA-713- BP_{ND} (縦軸) と血清中 MCP-1 および sTREM2 の血清中濃度 (横軸) の関係を示した散布図である。血清中 MCP-1 および sTREM2 の血清中濃度は、皮質 DPA-713- BP_{ND} と正の関係性を認めることが示された。



Leave one out (L00) 法に基づくクロスバリデーション [cross validation (CV)] 解析において決定係数 L00 CV R² は 0.42 であり、このモデルがブランク 1-3 領域における DPA-713- BP_{ND} の変動の 42% を説明しえるものと考えられた。下図はブランク 1-3 領域に

における DPA-713-BP_{ND} の実測値（縦軸）と予測値（横軸）の関係を示したものである。



(4) 考察と結論

最終年度までに 15 名の AD 患者および 10 名の CN 被験者に対して、生体内のグリア上に存在するトランスロケター蛋白(TSP0)に特異的に結合する放射性薬剤：¹¹C-DPA-713 を用いた PET 分子イメージングにより、脳内炎症病態を定量し、同時に臨床症状評価および髄液・血液中の炎症関連物質の解析を実施した。そこで以下の結果を得た。

¹¹C-DPA-713 を用いた脳内炎症病態の定量解析方法について検証した。動脈血データを用いた定量解析において 1 コンパートメントモデルが最適であり、また神経原線維変化の脳内進展に基づくブラークステージにおける最も進展の遅い領域：ブラーク 6 領域を参照部位とすることで、動脈血を用いることなく炎症に関連する特異的結合の評価が可能であることを示した (Nucl Med Biol.2022;108-109:76-84)

¹¹C-DPA-713 を用いた PET 分子イメージングにおける脳内炎症病態と臨床症状との関連を検証した。認知症における行動・心理症状評価尺度である NPI-Q における興奮/易刺激性得点とブラーク 1-3 領域（扁桃体、海馬/海馬傍回、紡錘状回、舌状回）での ¹¹C-DPA-713 特異結合値において有意な正相関を認めた。また興奮/易刺激性を呈する群で有意なブラーク 1-3 領域の特異結合の増加を認めた。扁桃体および内側側頭葉周辺領域の炎症病態が興奮/易刺激性に関連することが示された。この結果は、興奮/焦燥に対する神経炎症/免疫に対する介入が、認知症における新たな治療手段になりえる可能性を示すと思われた（投稿中）

血液中の炎症関連物質データによる脳内の PET 炎症定量値の推定可能性について変数減少法に基づく重回帰分析を用いた検討を行った。従属変数として脳内炎症を反映する ¹¹C-DPA-713 特異結合値を用いた。独立変数として年齢、性別、診断とともに血清内のグリア細胞活性化に関連する物質：MCP-1、fractalkine、CHI3L1、sTREM2 および clusterin の血清中濃度を用いた。結果は性別と診断を共変量とした MCP-1 と sTREM2 濃度によるモデルにより脳内の PET 炎症定量値が推定可能であることを示した。血液バイオマーカーを用いた脳内炎症の評価は、認知症疾患の早期発見、進行のモニタリング、治療介入効果の判断などに有益であると思われた（投稿中）

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7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 Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nishashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Ichise M, Sakurai T, Ito K, Kato T	4. 巻 108
2. 論文標題 Kinetic modeling and non-invasive approach for translocator protein quantification with 11C-DPA-713	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nucl Med Biol	6. 最初と最後の頁 76-84
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nucmedbio.2022.02.005.	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, Minami H	4. 巻 -
2. 論文標題 Season of birth and vulnerability to the pathology of Alzheimer's disease: an in vivo positron emission tomography study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/psyg.12838.	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, Minami H.	4. 巻 36
2. 論文標題 Significant effects of cholinesterase inhibitors on tau pathology in the Alzheimer's disease continuum: An in vivo positron emission tomography study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Geriatr Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1274-1283
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/gps.5522.	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, Minami H, Hattori H	4. 巻 36
2. 論文標題 Relationship between neuropsychiatric symptoms and Alzheimer's disease pathology: An in vivo positron emission tomography study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Geriatr Psychiatry.	6. 最初と最後の頁 598-605
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/gps.5459.	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, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Sakurai T, Arahata Y, Washimi Y, Hattori H, Ito K	4. 巻 21
2. 論文標題 An evaluation of the amyloid cascade model using in vivo positron emission tomographic imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 14-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/psyg.12589	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 F.Yasuno, H. Minami, H Hattori	4. 巻 20
2. 論文標題 Interaction effect of Alzheimer's disease pathology and education, occupation, and socioeconomic status as a proxy for cognitive reserve on cognitive performance: in vivo positron emission tomography study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 585-593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/psyg.12552.	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, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Yamamoto A, Fukuda T, Kazui H, Iida H, Nagatsuka K	4. 巻 34
2. 論文標題 Amyloid deposition in subcortical stroke patients and effects of educational achievement: A pilot study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Geriatr Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1651-1657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gps.5178.	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 安野史彦	4. 巻 270
2. 論文標題 Alzheimer病におけるグリア細胞のPETイメージング	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 725-758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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5件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Fumihiko Yasuno
2. 発表標題 PET inflammatory imaging of glial activation in Alzheimer's disease
3. 学会等名 The 16th International Symposium on Geriatrics and Gerontology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安野史彦
2. 発表標題 脳内炎症、グリア細胞と認知機能障害：PETイメージングによる研究と考察
3. 学会等名 第45回日本神経心理学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安野史彦
2. 発表標題 アルツハイマー型認知症における脳内炎症イメージング
3. 学会等名 第36回日本老年精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安野史彦
2. 発表標題 環境と認知症：アミロイド/タウイメージングからの視点
3. 学会等名 第35回日本老年精神医学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安野史彦
2. 発表標題 環境と認知症：アミロイド/タウイメージングからの視点
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 F. Yasuno	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 pp219-221
3. 書名 PET/CT for Inflammatory Diseases	

〔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	小縣 綾 (Ogata Aya) (10805857)	岐阜医療科学大学・薬学部・助教 (33708)	
研究分担者	木村 泰之 (Kimura Yasuyuki) (20423171)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・認知症先進医療開発センター・副部長 (83903)	
研究分担者	加藤 隆司 (Kato Takashi) (60242864)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・放射線診療部・部長 (83903)	

6. 研究組織（つづき）

	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	渡邊 淳 (Watanabe Atsushi) (90321843)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・研究推進基盤センター・室長 (83903)	
研究分担者	田岡 俊昭 (Taoka Toshiaki) (30305734)	名古屋大学・医学系研究科・特任教授 (13901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関