

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16681

研究課題名（和文）新規タウPET薬剤を用いた認知症に共通するアパシーの病態基盤の解明

研究課題名（英文）Investigation for the pathological basis of apathy common to dementia using a novel Tau PET ligand

研究代表者

松岡 究（Matsuoka, Kiwamu）

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：80613794

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：アパシーは目標指向性の低下を特徴とし、QOL低下や介護負担を増大させる。本研究では、進行性核上性麻痺（PSP）患者と健常者を対象に、PET検査、MRSでのグルタチオン濃度評価、MRIでの脳容積測定を行った。結果、PSP患者のアパシー重症度と角回のタウタンパク集積量に正の相関があり、グルタチオン濃度が低いほどアパシースコアが高いことが確認された。これにより、脳後方部位の酸化ストレスがアパシー発症に関連する可能性が示唆された。これらの成果は、アパシーのメカニズム解明や治療法開発に寄与することが期待される（Matsuoka K et al. J Neurol Sci. 2023）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アパシーは自覚性の低下を特徴とし、アルツハイマー病や進行性核上性麻痺などの変性疾患において、しばしばみられる症状である。アパシーは患者の生活の質（QOL）の低下や介護負担の増加を引き起こすことが報告されるため、早期発見と介入が求められる。しかしながら、バイオマーカーが確立しておらず、臨床では見過ごされることがある。本研究の結果は、従来から報告される脳前方部のみならず、脳後方部位のアパシーへの関与を示唆し、タウタンパクの蓄積と酸化ストレスとの関連を示すものである。本研究結果はアパシーの神経基盤の解明につながり、バイオマーカーや新規治療法の開発に寄与すると期待される。

研究成果の概要（英文）：Apathy, characterized by decreased goal-directed behavior, deteriorates patients' quality of life (QOL) and increased caregiver burden. This study investigated apathy-related brain regions, focusing on the posterior brain areas. We examined progressive supranuclear palsy (PSP) patients and healthy controls using PET scans with florzolotau F 18 to evaluate tau protein, MRS for glutathione (GSH) levels, and MRI T1-weighted imaging for brain volume. We found a positive correlation between apathy severity in PSP patients and tau protein in the angular gyrus. Lower GSH levels were linked to higher apathy scores, and oxidative stress in posterior brain regions contributes to apathy. Atrophy in the anterior areas, such as the right inferior frontal gyrus and anterior cingulate cortex, was also observed. These findings provide insights into apathy mechanisms and potential therapeutic targets. (Matsuoka K et al. J Neurol Sci. 2023)

研究分野：神経画像

キーワード：アパシー タウ 酸化ストレス PET MRS 進行性核上性麻痺

### 1. 研究開始当初の背景

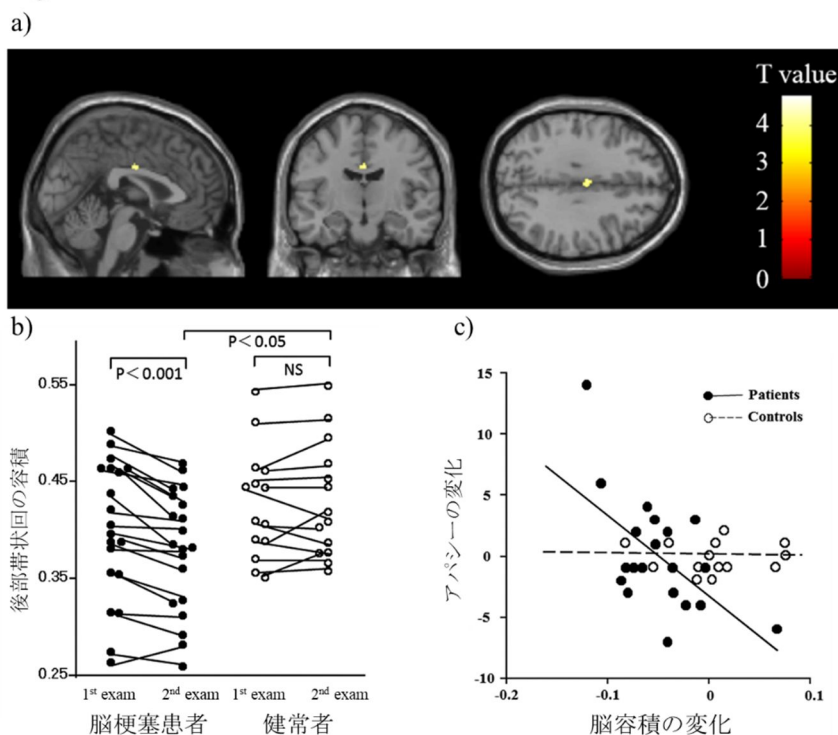
アパシーは目標指向性低下を特徴とする症状である (Le Heron et al., 2019)。アパシーは本人の Quality of Life (QOL) を低下させ (Hoe et al., 2007)、介護者の負担を増大させる (Terum et al., 2017) と報告されており、早期介入が重要である。しかし、そのメカニズムは不明な点が多く、治療法は確立していない (Azhar et al., 2022)。

アパシーをもたらす脳責任部位を調べるために、脳梗塞患者を対象に、アパシーと脳容積変化の関係について検討した。白質に限局して発症した脳梗塞患者 20 例に対して、脳梗塞発症後と半年後に、apathy scale (アパシーの評価スケール) などの心理検査や頭部 MRI 検査を行った。また、健常者 11 例に対しても、心理検査・頭部 MRI 検査を半年間の期間を置いて 2 回行い、脳梗塞患者群のデータと比較を行った。脳梗塞患者と健常者において、灰白質脳容積や心理検査の変化と、これらの相関を調べた。

結果として、初回検査時において、脳梗塞患者は健常者よりもアパシーの傾向がみられた ( $p = 0.008$ )。脳梗塞患者群では脳梗塞発症後半年間で後部帯状回において容積低下が認められ (uncorrected  $p < 0.001$ ) (Figure 1a)、健常群では容積低下は認められなかった (Figure 1b)。さらに、脳梗塞患者群における後部帯状回における容積低下の割合と apathy scale スコアの増悪に有意な相関がみられた ( $r = -0.59$ ,  $p = 0.006$ ) (Figure 1c)。

本研究に参加した脳梗塞患者は、白質の異なる部位に脳梗塞を発症していたが、共通して後部帯状回の容積低下がみられ、脳梗塞による二次的な神経変性過程 (Wallerian degeneration) を反映している可能性がある。後部帯状回は default-mode network を形成する脳部位の 1 つである (Leech et al., 2011)。同 network は行動企図に必要な内的情報の処理に関わるため、同部の脳容積低下がアパシーの発生に関係したと考えられた (Uddin et al., 2009)。本研究について、Geriatric Psychiatry 誌に受理された (Matsuoka et al., 2015)。

Figure 1. 脳梗塞患者におけるアパシーと後部帯状回萎縮の関係



### 2. 研究の目的

従来より、目標指向性に関わる前部帯状回や背外側前頭前野などの前方の脳部位がアパシーの責任部位として考えられてきた。しかし、我々が、脳梗塞患者における後部帯状回容積低下とアパシーに関係を見出したように、近年では後方部の脳部位とアパシーの関係が着目されている。たとえば、行動企図に必要な内的・外的情報を処理するための、後部帯状回や角回などの部位が挙げられる (Tumati et al., 2019)。

PSP は主要なタウオパチーの一つであり、半数以上がアパシーを呈すると報告される。タウタンパク集積が酸化ストレスを引き起こすことで、アパシーが関連する脳領域が脆弱化するという仮説を立てた。その検証のために、脳の後方部位とアパシーの関係について、PET を用いたタウタンパクなどの異常タンパクや、MRS を用いた脳内代謝物の観点から調査を行った。

### 3. 研究の方法

本研究では、PSP 患者 20 名と健常者 23 名を対象とした。

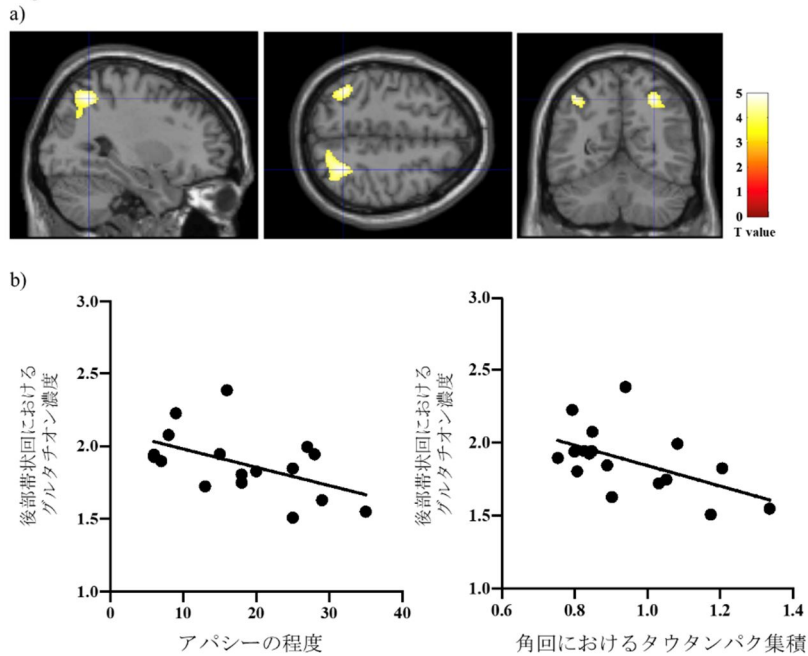
タウタンパクのリガンドである florzolotau F 18 を用いた PET 検査、MRS による抗酸化物質であるグルタチオン濃度の評価、および脳容積の測定を行った。apathy scale を用いて、アパシーの程度を評価した。

florzolotau F 18 集積は小脳灰白質を参照部位とした SUVR(standardized uptake value ratio)を用いて評価した。florzolotau F 18 SUVR や脳容積について、apathy scale スコアと関連を有する部位を SPM12 software を用いて全脳的に調べた。前部帯状回と後部帯状回のグルタチオン濃度と apathy scale スコアの相関を調べた。さらに、florzolotau F 18 SUVR、グルタチオン濃度、脳容積が apathy scale スコアにもたらす影響についてパス解析を用いてモデルを作成した。

### 4. 研究成果

PSP 患者において、apathy scale スコアと角回における florzolotau F 18 SUVR との間に正の相関が認められ (Figure 2a)、両側の角回の florzolotau F 18 SUVR が PSP 患者において有意に高かった(左角回:  $p = 0.006$ 、右角回:  $p = 0.004$ )。後部帯状回のグルタチオン濃度と apathy scale スコアの間に負の相関が認められ ( $r = -0.62$ 、 $p = 0.014$ )、後部帯状回のグルタチオン濃度と角回の florzolotau F 18 SUVR に負の相関が示された ( $r = -0.64$ 、 $p = 0.010$ ) (Figure 2b)。

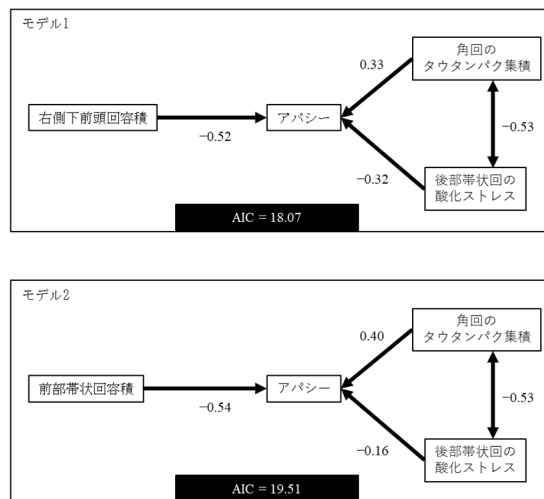
Figure 2. 角回のタウタンパク集積や後部帯状回のGSHとアパシーの関係



Apathy scale スコアと右側下前頭回および前部帯状回の灰白質容積との間に負の相関が認められた。パス解析の結果、apathy scale スコア、角回の florzolotau F 18 SUVR、後部帯状回のグルタチオン濃度、右下前頭回や前部帯状回の灰白質容積間にモデルが生成された (Figure 3)。

右側下前頭回や前部帯状回などのアパシーとの関連がよく知られる脳前方部の萎縮に加えて、行動企図や自己内省と関係が深い角回/後部帯状回のタウ蓄積量、後部帯状回のグルタチオン濃度がアパシーと関連することを見出した。また、florzolotau F 18 SUVR とグルタチオン濃度には負の相関がみられたが、タウタンパクが炎症を引き起こし、活性酸素を発生させるという過去報告と一致していた (Alavi Naini et al., 2015)。抗酸化物質であるグルタチオンは、タウタンパク集積による酸化ストレスの障害を抑制することで、レジリエンスとして機能しており (de Roos et al., 2015)、その破綻がアパシーを引き起こすと考えられた。本研究結果は学術誌に掲載された (Matsuoka K et al. J Neurol Sci. 2023)。

Figure 3. アパシーを説明するモデル



## 引用文献

1. Alavi Naini SM, Soussi-Yanicostas N. 2015. Tau Hyperphosphorylation and Oxidative Stress, a Critical Vicious Circle in Neurodegenerative Tauopathies? *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015:151979.
2. Azhar L, Kusumo RW, Marotta G, Lanctôt KL, Herrmann N. 2022. Pharmacological Management of Apathy in Dementia. *CNS drugs*. 36:143-165.
3. de Roos B, Duthie GG. 2015. Role of dietary pro-oxidants in the maintenance of health and resilience to oxidative stress. *Molecular nutrition & food research*. 59:1229-1248.
4. Hoe J, Katona C, Orrell M, Livingston G. 2007. Quality of life in dementia: care recipient and caregiver perceptions of quality of life in dementia: the LASER-AD study. *International journal of geriatric psychiatry*. 22:1031-1036.
5. Le Heron C, Holroyd CB, Salamone J, Husain M. 2019. Brain mechanisms underlying apathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 90:302-312.
6. Leech R, Kamourieh S, Beckmann CF, Sharp DJ. 2011. Fractionating the default mode network: distinct contributions of the ventral and dorsal posterior cingulate cortex to cognitive control. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 31:3217-3224.
7. Matsuoka K, Takado Y, Tagai K, Kubota M, Sano Y, Takahata K, Ono M, Seki C, Matsumoto H, Endo H, Shinotoh H, Sahara Y, Obata T, Near J, Kawamura K, Zhang MR, Suhara T, Shimada H, Higuchi M. 2023. Two pathways differentially linking tau depositions, oxidative stress, and neuronal loss to apathetic phenotypes in progressive supranuclear palsy. *Journal of the neurological sciences*. 444:120514.
8. Matsuoka K, Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K. 2015. Delayed atrophy in posterior cingulate cortex and apathy after stroke. *International journal of geriatric psychiatry*. 30:566-572.
9. Terum TM, Andersen JR, Rongve A, Aarsland D, Svendsboe EJ, Testad I. 2017. The relationship of specific items on the Neuropsychiatric Inventory to caregiver burden in dementia: a systematic review. *International journal of geriatric psychiatry*. 32:703-717.
10. Tumati S, Martens S, de Jong BM, Aleman A. 2019. Lateral parietal cortex in the generation of behavior: Implications for apathy. *Progress in neurobiology*. 175:20-34.
11. Uddin LQ, Kelly AM, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP. 2009. Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. *Human brain mapping*. 30:625-637.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsuoka Kiwamu, Takado Yuhei, Tagai Kenji, Kubota Manabu, Sano Yasunori, Takahata Keisuke, Ono Maiko, Seki Chie, Matsumoto Hideki, Endo Hironobu, Shinotoh Hitoshi, Sahara Yasuka, Obata Takayuki, Near Jamie, Kawamura Kazunori, Zhang Ming-Rong, Suhara Tetsuya, Shimada Hitoshi, Higuchi Makoto	4. 巻 444
2. 論文標題 Two pathways differentially linking tau depositions, oxidative stress, and neuronal loss to apathetic phenotypes in progressive supranuclear palsy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 120514 ~ 120514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2022.120514	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kiwamu Matsuoka, Yuhei Takado, Kenji Tagai, Manabu Kubota, Yasunori Sano, Keisuke Takahata, Maiko Ono, Chie Seki, Hideki Matsumoto, Hironobu Endo, Hitoshi Shinotoh, Jamie Near, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang, Hitoshi Shimada, Makoto Higuchi
2. 発表標題 Associations of tau aggregates and oxidative stress to apathy levels in progressive supranuclear palsy
3. 学会等名 the 2021 ISMRM & SMRT Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 Kiwamu Matsuoka, Yuhei Takado, Kenji Tagai, Manabu Kubota, Yasunori Sano, Keisuke Takahata, Maiko Ono, Chie Seki, Hideki Matsumoto, Hironobu Endo, Hitoshi Shinotoh, Jamie Near, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang, Hitoshi Shimada, Makoto Higuchi
2. 発表標題 Associations of the tau protein and oxidative stress to apathy levels in patients with progressive supranuclear palsy
3. 学会等名 The 5th ISMRM-JPC Annual Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------