

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21591499

研究課題名（和文）

アミロイド PET と MRI によるアルツハイマー病の早期診断法の確立

研究課題名（英文）

Early diagnosis of Alzheimer's disease by amyloid PET and MRI

研究代表者

藁谷 正明 (WARAGAI MASAOKI)

東北大学 加齢医学研究所 非常勤講師

研究者番号：50533775

研究成果の概要（和文）： BF-227 PET と構造的 MRI を用いて、健常高齢者、軽度認知障害及び早期アルツハイマー病(AD)患者を解析した。BF-227 PET は早期から脳内アミロイド沈着を反映し、AD 早期診断に有用であった。構造的 MRI は病期の進行把握（脳萎縮の進行）に有用であった。アミロイド沈着と認知機能及び脳萎縮は必ずしも関連しなかった。

研究成果の概要（英文）： We studied subjects with non-demented controls, mild cognitive impairment(MCI) and early Alzheimer's disease using BF-227 PET and structural MRI. We found that BF-227 PET is useful for early diagnosis of MCI. We found that BF-227 PET is useful for early diagnosis for AD and structural MRI is suitable for tracking of disease progression of the disease. Amyloid deposition was not correlated with grey matter atrophy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科臨床系医学・精神神経科学

キーワード：アルツハイマー病、軽度認知障害、アミロイド PET、BF-227、構造的 MRI

1. 研究開始当初の背景

(1) アミロイド PET (PIB、BF-227PET) の実用化により、アルツハイマー病（以下 AD）の特徴的病理所見である脳内アミロイド沈着の生体内可視

化が可能になった。

(2) アミロイド PET により AD の診断がより正確になり、早期診断も可能となった。

2. 研究の目的
脳 MRI 解析による脳萎縮評価及び PET(positron emission tomography)による脳糖代謝、AD に特異的脳内蓄積物質であるアミロイドβを特異的に可視化するアミロイド PET 等の非侵襲的生体内病態解析方法と神経心理学的検査を用いて、アルツハイマー病患者(AD)、軽度認知障害(MCI)患者及び健康人について3年間以上の詳細な前向き検討を行い、認知症の早期診断法、予防法、治療法を確立する。

3. 研究の方法
BF-227(Kudo et al 2007)によるアミロイドイメージングと Matsuda らにより開発された Voxel-based-Specific analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD)(Hirata et al.2005)を用いた構造的 MRI 撮像による海馬傍回の脳萎縮評価法により健康高齢者、軽度認知機能障害 (MCI) 及びADの比較検討を行い、認知機能 (MMSE) とアミロイド沈着及び脳萎縮の相関を解析する。

4. 研究成果
(1) BF-227 の AD 脳内集積パターン
AD、MCI においては早期から、側頭葉、頭頂葉の有意にBF-227の集積を認めた。前頭葉にも集積を示すPIBの集積パターンと異なり、BF-227 集積域が本来のADの主病変により一致した。BF-227はPIBよりも、より成熟した老人斑に結合する可能性が示唆された。
(2) BF-227PET の AD 早期診断の有用性
健康高齢者群 (以下NC群)、MCI からAD非進展群、MCI からAD進展群及びAD群での大脳皮質BF-227 SUVR と後部帯状回糖代謝率の比較をANOVA 解析した。BF-227 SUVR 値は、MCI からAD進展群及びAD群で、有意にNC群、MCI からAD非進展群に比較し高値であった。さらにROC解析においても、BF-227 PET は、FDG-PET よりもADの診断感度、診断特異度において優れていた。以下に本研究で得られた各種AD診断法の特性、診断感度、特異度を示す。

① BF-227 PET (大脳皮質平均 SUVR : カットオフ値 1.11)
*正常群とAD群の鑑別
診断感度 : 100 %
診断特異度 : 91.7%
*MCI non-converter と converter の鑑別
診断感度 : 100 %

診断特異度 : 71.4%
② FDG-PET (後部帯状回 SUVR : カットオフ値 1.30)
*正常群とAD群の鑑別
診断感度 : 83.3%
診断特異度 : 72.7%
*MCI non-converter と converter の鑑別
診断感度 : 66.7%
診断特異度 : 33.3%
③ MRI-VBM (海馬傍回灰白質濃度 : カットオフ値 0.537)
*正常群とAD群の鑑別
診断感度 : 80%
診断特異度 : 100%
*MCI non-converter と converter の鑑別
診断感度 : 83.3%
診断特異度 : 42.9%

(3)アミロイド集積 (BF-227 集積) 程度と認知機能 (MMSE) 及び大脳皮質萎縮との関連。

研究代表者らの検討では、アミロイド集積の程度と、認知機能及びMRIで評価した大脳皮質萎縮の程度の有意な相関を認めなかった。

研究成果のまとめ

¹¹C]BF-227-PET はFDG-PET やMRIよりもAD早期診断精度に優れているが、進行度、重症度の評価にはFDG-PET やMRIの方が有用であることが示唆された。

しかし、アミロイド沈着は、MCI、AD発症例では既にほぼプラトーに達していることが示唆され、発症のかなり以前からアミロイド沈着が潜行性に進行していることが推測された。

アミロイド仮説に基づく、不溶性アミロイドの脳内沈着を除去する治療法あるいはAB42のproductionを抑制するセクレターゼ阻害剤は人間における臨床試験ではこれまで成功していない。その理由としては、我々がこの数年に得た知見であるアミロイド沈着除去開始時期(治療開始時期)を無症候性時期から開始しなければいけない事を提示したものである。

以上の研究結果から、今後は、発症前AD(preclinical AD)を標的とした診断、治療が重要となる。

それではpreclinical ADをどのように捉え、診断すべきかが重要となる。

現在のところ、preclinical ADとは、認知機能障害が正常で、アミロイドPETで陽性の対象者がsuspectされる。しか

し、はたして、アミロイドPETでアミロイド沈着を認めた対象者が、将来的にも少なくとも10-15年先にもADを発症しない場合はpreclinical ADでないことになる点で、さらなるpreclinical ADの臨床研究が必要な新たな段階にきている。

PET等の高度先進医療機器はADの診断に画期的進歩と病態の理解をもたらしたが、大がかりで、高価であり、一部の専門的施設に限られており、多くの患者に容易に検査できるツールではない。

我々の目指すのは、糖尿病における空腹時血糖、ヘモグロビンA1Cや、癌患者の診断、病状把握における腫瘍マーカー等の簡便な血液検査、最低でも髄液検査によるAD発病の予測と予防を目的としたAD特異的体液バイオマーカーによる検診レベルでのAD簡易スクリーニング法の確立である。

これにより、preclinical ADの抽出、AD発症の予測、予防及び介入が可能になるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線

[雑誌論文] (計8件 全て査読有)

1. Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Waragai M, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: comparison to FDG-PET. J Neurol. **2010**; 257:721-727.
2. Arai H, Okamura N, Waragai M, Furukawa K, Yanai K, Kudo Y. Pathobiology of Alzheimer's disease and biomarker development. Nihon Yakurigaku Zasshi. **2010**; 135:3-7.
3. Waragai M, Sekiyama K, Sekigawa A, Takamatsu Y, Fujita M, Hashimoto M. α -Synuclein and DJ-1 as Potential Biological Fluid Biomarkers for Parkinson's Disease. Int J Mol Sci. **2010** Oct 29;11(11):4257-66.
4. Fujita M, Sugama S, Sekiyama K, Sekigawa A, Tsukui T, Nakai M, Waragai M, Takenouchi T,

Takamatsu Y, Wei J, Rockenstein E, Laspada AR, Masliah E, Inoue S, Hashimoto M. A β -synuclein mutation linked to dementia produces neurodegeneration

when expressed in mouse brain.

Nat Commun. **2010** Nov 2;1:110.

5. Takenouchi T, Sekiyama K, Sekigawa A, Fujita M, Waragai M, Sugama S, Iwamaru Y, Kitani H, Hashimoto M. P2X7 receptor signaling pathway as a therapeutic target for neurodegenerative diseases. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). **2010** Apr;58(2):91-6. Review.

6. Waragai M, Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Funaki Y, Kato M, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Comparison study of amyloid PET and voxel-based morphometry analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. J Neurol Sci. **2009**; 285:100-108.

7. Wei J, Fujita M, Sekigawa A, Sekiyama K, Waragai M, Hashimoto M. Gangliosides' protection against lysosomal pathology of synucleinopathies. Autophagy. **2009** Aug;5(6):860-1.

8. Wei J, Fujita M, Nakai M, Waragai M, Sekigawa A, Sugama S, Takenouchi T, Masliah E, Hashimoto M. Protective role of endogenous gangliosides for lysosomal pathology in a cellular model of synucleinopathies. Am J Pathol. **2009** May;174(5):1891-909.

[学会発表] (計2件)

1. Alzheimer's Association International Conference 2010 (AAIC) 2010/7/11, Honolulu, Hawaii. Waragai M et al. Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alz

heimer's disease with [11C]BF-227:
comparison to voxel-based morpho-
metric MRI.

2. Alzheimer's Association International Conference 2010 (AAIC) 2010/7/11, Paris, France.

Waragai M et al. A study of correlation between the Mini Mental State Examination (MMSE) score, the grey matter atrophy and potentially Alzheimer's disease related plasma biomarkers.

[図書] (計 1 件)

1. 藁谷正明 : 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 日本臨床 69 巻 増刊号 10、451-454,2011 日本臨牀社

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藁谷 正明 (WARAGAI MASA AKI)
東北大学・加齢医学研究所・非常勤講師
研究者番号 : 50533775

(2) 研究分担者

荒井 啓行 (ARAI HIROYUKI)
東北大学・加齢医学研究所・教授
研究者番号 : 30261613

富田 尚希 (TOMITA NAOKI)
東北大学・病院・助教
研究者番号 : 00552796

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :