

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25年 6月28日現在

機関番号：13802
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22591258
 研究課題名（和文） 先端神経画像法を駆使したアルコール性前頭葉傷害発生機構の解明
 研究課題名（英文） Frontal lobe abnormalities in alcoholics: a multimodal molecular imaging study
 研究代表者
 岩田泰秀（IWATA YASUhide）
 浜松医科大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号：10285025

研究成果の概要（和文）：アルコール依存症の認知機能障害の基盤に、前頭葉における神経傷害、白質の軸索走行異常、活性化ミクログリアの増加が示唆されている。本研究では、アルコール依存症患者の生体における前頭葉傷害の詳細を明らかにする目的で、現在断酒中のアルコール依存症患者10名と対照10名を対象に、拡散テンソル画像法、ポジトロン断層法による活性化ミクログリアの分子イメージング、同じくポジトロン断層法による脳神経活動イメージングを行い、認知心理学検査バッテリーにより評価される前頭葉機能との関連性について検討した。その結果、いずれの画像所見においても患者群と対照群との間に有意な差を認めなかった。今後、更に例数を増やし、再検討することが必要と考えられる。

研究成果の概要（英文）：Evidence suggests that the degeneration of neurons, abnormal axon travelling, and activation of microglia may underpin the frontal lobe dysfunction in alcohol dependence. In this study, in order to clarify the details of the frontal lobe injury in living alcoholism patients, we recruited 10 patients with alcoholism and 10 healthy comparison subjects, and examined their brain with the diffusion tensor imaging, molecular imaging for activated microglia, and glucose metabolism by positron emission tomography. We also examined the relevance of the frontal lobe function to be evaluated by cognitive psychology testing battery. As a result, we found no significant difference between the control and patients group in any of neuroimaging findings, suggesting that further evaluations with more participants will be required.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：中毒性精神障害、アルコール依存、分子イメージング

1. 研究開始当初の背景

アルコール依存症患者は、慢性の認知機能障害を合併する。これはアルコールの神経毒性に基づくものと考えられるが、その詳細は不明である。

アルコール依存症の認知機能障害において、注目すべき脳部位は前頭葉である。アル

コール依存症では脳室拡大に示されるように全脳に萎縮がみられるが、とりわけ前頭葉の容積減少が顕著である。Diffusion Tensor Imaging (DTI) による研究からも前頭葉における fractional anisotropy (FA) 値の低下が報告されている。すなわち、アルコール依存症者の前頭葉では、神経傷害による萎縮と、そ

れに伴う軸策走行の異常が存在し、認知機能障害の基盤となっていることが示唆される。

また、アルコールによる神経傷害の基盤の、少なくとも一部には、ミクログリア活性化で示される神経炎症が関与している。アルコール依存症者の死後脳研究によれば、前頭葉における活性化ミクログリア数の増加が報告されているし、動物実験からも慢性のアルコール投与が活性化ミクログリア数の増加をもたらすことが示されている。しかし、アルコール依存症者の前頭葉における神経傷害と白質の軸策走行異常に、ミクログリア活性化がどのように関与しているのかはいまだ明らかでない。生体脳でミクログリアの挙動を捉えることが困難であったからである。

我々は、研究開始当初までにポジトロン断層法 (PET) による活性化ミクログリアのイメージング手法を確立した。具体的には、活性化ミクログリアが発現する末梢型ベンゾジアゼピン受容体に特異的に結合する PET トレーサー¹¹C-PK11195を用いる方法である。この手法と、他の画像法や認知機能検査を組み合わせることにより、アルコール依存症における前頭葉障害のメカニズムに迫ることが可能と考えられる。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、断酒中のアルコール依存症患者を対象に複数の脳画像検査 (神経の機能を評価する¹⁸F-FDGによるPET、ミクログリア活性測定のための¹¹C-PK11195によるPET、白質を評価するDTI) と認知機能検査バッテリーとを施行し、アルコール性認知機能障害の発生機序を解明することを目的とした。一方、アルコール依存症者の症状の重症度には、アルコール代謝酵素のひとつであるアセトアルデヒド脱水素酵素 2 型 (ALDH2) の多型に基づく活性の違いが影響することが知られている。本研究では、この遺伝子多型と上記の各検査所見とがいかなる関係にあるかについても検討することとした。

3. 研究の方法

① 対象の選定

20~60歳のアルコール依存症患者(10名)、および、年齢・性別を一致させた飲酒の習慣がない健康者(10名)を選定することとした。

アルコール依存症患者は、いずれも、アルコール依存専門病棟に入院中の患者で、DSM-IV-TRに基づき診断した。入院に先立つ3年間に寛解状態のなかった者を選定した。他の精神神経疾患を合併する者、重篤な身体疾患、ウェルニッケ脳症、コルサコフ症候群を合併する者は除外した。

全ての対象者に研究の目的・方法・危険性について文書で説明し、書面での同意が得ら

れた者のみを対象とした。

② 臨床評価

入院前の年間アルコール摂取量を Alcohol Use Disorder Identification Test で評価した。認知機能については、ウェクスラー成人知能検査簡易実施法により IQ を、Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) により前頭葉機能 (実行機能と注意) を、それぞれ評価した。

③ MRI 検査

GE社製 Signa EXCITE HD 3.0Tを用いた。撮像パラメータは以下の通り。

MRI用: TR = 35 ms, TE = 7 ms, FA = 30°, FOV = 24 cm, matrix = 256 × 256 × 124, voxel = 0.9375 × 0.9375 × 1.5 mm, axial image.

DTI用: TE = 78.7 ms, TR = 17,000 ms, b-value = 1300 sec/mm², FOV = 26 cm, slice thickness = 3.0 mm, Number of slices = 52, gradient directions = 25, NEX = 1, T2 image = 3, Matrix = 128 × 128.

DTI用撮像データはFSL (FMRIB Software Library; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) を用いてFA値を算出し、FAマップを作成し、白質障害の指標とした。

④ PET 検査

浜松ホトニクス (株) 社製頭部専用 PET スキャナ SHR12000 を用いた。血漿検査のための静脈血 10 ml を採取した後、ミクログリア活性化の計測を行った。¹¹C-PK11195 トレーサーを 3.5 MBq/kg [体重] の用量で静脈内投与し、62 分間の連続撮像を施行した。¹¹C-PK11195 の PET 撮影終了から 3 時間後、神経活動の評価のために¹⁸F-FDG を静注し、45 分後から 15 分間の連続撮像を行った。

¹¹C-PK11195 の PET 画像より、Simplified reference tissue model 法に従い小脳を参照領域として全脳における¹¹C-PK11195 の binding potential (BP) を算出し、これを活性化型ミクログリアの指標とした。¹⁸F-FDG の PET 画像については、標準化取り込み率 (SUV) を算出し、これを脳神経活動の指標とした。

PET 画像解析ソフトウェア PMOD により¹¹C-PK11195 BP と¹⁸F-FDG SUV との3次元パラメトリック画像を作成し、画像統計解析ソフトウェア SPM を用いた voxel-level での統計解析に供した。

⑤ ALDH2 の遺伝子型判定

空腹時に静脈血を採取し、末梢血リンパ球より DNA を調整し、TaqMan SNP Genotyping Assay (ABI PRISM) キットを用いて ALDH2 の遺伝子多型を決定した。

4. 研究成果

① 対象の選定

アルコール依存症患者 10 名 (全て男性) の年齢 (平均±SD) は 48.7±7.2 歳であり、対照者 10 名 (全て男性) の年齢 (47.2±7.4 歳) と比較し有意な差はなかった。すなわち、対象者のマッチングに問題はなかった。

② 臨床評価

ウェクスラー成人知能検査簡易実施法による IQ は、患者群において 88.7 ± 4.2、対照群において 96.9 ± 3.9 であり、両群に有意差はなかった ($t = 1.44, p = 0.16$)。

CANTAB においては、実行機能と注意の両指標とも、患者群において有意に低得点であった。

③ MRI 検査

患者群と対照群の T1 強調画像を用いて、voxel-based morphometry により、脳局所の体積に有意な差があるか否かを検討した。その結果、前頭葉を含む脳の広汎な部位において、患者群の脳が委縮している傾向を認めたが、多重比較の補正後に有意な差を示すクラスターは検出されなかった。

患者群と対照群の DTI 画像より FA マップを作成し、両群を比較したが、やはり、患者群で FA 値が低下している傾向はあるものの、多重比較の補正後には両群で有意な差を認める部位はなかった。

④ PET 検査

患者群と対照群の ^{11}C -PK11195 BP パラメトリック画像を作成し、両群を比較した。患者群のある者では、脳の広汎な部位で ^{11}C -PK11195 BP が上昇していた。しかし、2 群間の全脳レベルの比較では、多重比較の補正後に有意な差を示す脳部位は検出されなかった。

患者群と対照群の ^{18}F -FDG SUV パラメトリック画像を作成し、両群を比較した。患者群のある者では、脳の広汎な部位で ^{18}F -FDG SUV が低下していた。しかし、2 群間の全脳レベルの比較では、多重比較の補正後に有意な差を示す脳部位は検出されなかった。

⑤ ALDH2 の遺伝子型判定

患者群と対照群の ALDH2 ハプロタイプを調べたところ、活性型ホモ接合体の ALDH2*1/1 型、ヘテロ接合体の ALDH2*1/2 型、活性欠損型ホモ接合体の ALDH2*2/2 型の 3 タイプの分布において、患者群と対照群の間に有意な不均衡を認めなかった。このため、以後の解析は実施しなかった。

以上、本研究からは、アルコール依存症患者群と対照群との間で、画像所見と遺伝子型における有意な差が認められなかった。これはおそらく、対象者の例数が少なく、件出力が十分でないことに起因すると考えられる。今後、被検者をさらに増やした上で再解析する必要があると考えられた。

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 7 件)

1. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jan; 70(1):49-58. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.272.
2. Kikuchi M, Hirohara T, Yokokura M, Yagi S, Mori N, Yoshikawa E, Yoshihara Y, Sugihara G, Takebayashi K, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Ueki T, Minabe Y, Ouchi Y. Effects of brain amyloid deposition and reduced glucose metabolism on the default mode of brain function in normal aging. *J Neurosci*. 2011 Aug 3;31(31):11193-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2535-11.2011.
3. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Tsujii M, Futatsubashi M, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takebayashi K, Wakuda T, Yoshihara Y, Suda S, Kikuchi M, Takei N, Sugiyama T, Irie T, Mori N. Reduced acetylcholinesterase activity in the fusiform gyrus in adults with autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar; 68(3): 306-13. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.4.
4. Nakamura K, Iwata Y, Anitha A, Miyachi T, Toyota T, Yamada S, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Iwayama Y, Yamada K, Hattori E, Matsuzaki H, Matsumoto K, Suzuki K, Suda S, Takebayashi K, Takei N, Ichikawa H, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N. Replication study of Japanese cohorts supports the role of STX1A in autism susceptibility. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Mar 30;35(2):454-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.033.

5. Yokokura M, Mori N, Yagi S, Yoshikawa E, Kikuchi M, Yoshihara Y, Wakuda T, Sugihara G, Takebayashi K, Suda S, Iwata Y, Ueki T, Tsuchiya KJ, Suzuki K, Nakamura K, Ouchi Y. In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Feb; 38(2): 343-51.
doi: 10.1007/s00259-010-1612-0.
6. Suzuki K, Iwata Y, Matsuzaki H, Anitha A, Suda S, Iwata K, Shinmura C, Kamenoy Y, Tsuchiya KJ, Nakamura K, Takei N, Mori N. Reduced expression of apolipoprotein E receptor type 2 in peripheral blood lymphocytes from patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Aug 16; 34(6): 1007-10.
doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.014.
7. Iwata Y, Yamada K, Iwayama Y, Anitha A, Thanseem I, Toyota T, Hattori E, Ohnishi T, Maekawa M, Nakamura K, Suzuki K, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Suda S, Sugihara G, Takebayashi K, Yamamoto S, Iwata K, Mori N, Yoshikawa T. Failure to confirm genetic association of the FXYD6 gene with schizophrenia: the Japanese population and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010 Sep; 153B(6): 1221-7.
doi: 10.1002/ajmg.b.31095.

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページには未公開である。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩田泰秀 (YASUHIDE IWATA)
浜松医科大学・医学部・講師
研究者番号：10285025

(2) 研究分担者

中村和彦 (KAZUHIKO NAKAMURA)
弘前大学・医学部・教授

研究者番号：80263911

鈴木勝昭 (KATSUAKI SUZUKI)
浜松医科大学・医学部・准教授
研究者番号：00285040

植木孝俊 (TAKATOSHI UEKI)
浜松医科大学・医学部・准教授
研究者番号：60317328

竹林淳和 (KIYOKAZU TAKEBAYASHI)
浜松医科大学・医学部・講師
研究者番号：50397428