

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591266

研究課題名(和文) 多系統萎縮症における脳内 α -シヌクレイン凝集体の画像化とその臨床応用

研究課題名(英文) In vivo visualization of synuclein deposition in multiple system atrophy and its clinical applicability

研究代表者

菊池 昭夫 (Kikuchi, Akio)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：80463785

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：多系統萎縮症(MSA)の病理学的特徴はグリア細胞質内封入体(GCI)であり、その主たる構成成分は α -シヌクレイン(α -S)蛋白凝集体である。今回、我々はMSA同一患者において[11C]BF-227 PETを繰り返し施行し、生体脳内 α -S蛋白凝集体の経時的変化について検討した結果、[11C]BF-227 PETによってMSAの生体脳内 α -S蛋白凝集体の蓄積量を経時的に測定できることを確認しえた。MSAにおいて[11C]BF-227 PETが病期進行や治療効果の判定としてのサロゲートマーカーに応用できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The histopathological hallmark of multiple system atrophy (MSA) is the appearance of glial cytoplasmic inclusions, which are mainly composed of α -synuclein fibrils. We aimed to study whether [11C] 2-(2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole (BF-227) positron emission tomography (PET) can show time-dependent changes of α -synuclein deposits in brain lesions in four MSA with predominant cerebellar ataxia (MSA-C) patients using the Easy Z-Score Imaging System software. [11C]BF-227 PET showed time-dependent increases of tracer uptake in brain lesions such as the subcortical white matter and from frontal to parietal cortex in all four MSA-C patients. We suggest that [11C]BF-227 PET can be used as a surrogate marker of in vivo α -synuclein deposition in MSA-C.

研究分野：神経内科

キーワード：多系統萎縮症 パーキンソン病 PET [11C]BF-227 α -シヌクレイン

1. 研究開始当初の背景

多系統萎縮症 (MSA) はオリブ橋小脳萎縮症、線条体黒質変性症、Shy-Drager 症候群の三疾患を包括する臨床病理学的概念である。MSA の主要病変は小脳系、黒質線条体系、自律神経系であり、各病変部位によって小脳失調、パーキンソン症状、自律神経症候が出現してくる。MSA では臨床症状に関係なくグリア細胞質内封入体 (GCI) が出現することが特徴である。このグリア細胞質内封入体の構成成分のひとつは α -シヌクレイン (α S) である。 α S の変性・凝集は神経細胞およびグリア細胞の機能障害と細胞死に強く相関することから、 α S 凝集体は MSA をはじめとする α S 病の病態を理解する上での重要なマーカーのひとつである。非侵襲的に生体脳内の α S 蛋白凝集体の蓄積量を測定することは、早期診断、病期の指標、治療の効果判定になることが考えられる。

2. 研究の目的

申請者らは、今まで不可能だった MSA 患者の生体脳内における α S 蛋白凝集体の可視化を $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET を用いて世界で初めて可能にしてきた¹⁾。本研究では、さらに発展させて $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET による非侵襲的な生体脳内の α S 蛋白凝集体の蓄積量測定が早期診断、病期指標、治療効果判定に応用できるかどうかを検討する。また、多系統萎縮症との比較においてパーキンソン病 (PD) 患者においても生体脳内における α S 蛋白凝集体の可視化が可能かどうかを preliminary 的に検討する。

3. 研究の方法

(1) 小脳失調を主徴候とする MSA (MSA-C) 患者 4 人 (症例 1: 44 歳女性、症例 2: 54 歳男性、症例 3: 65 歳女性、症例 4: 52 歳女性) (表 1) に、1 回目の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET 撮影から約 2 年の間隔を置いて、2 回目の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET 撮影を施行した。さらに、その 4 人のうち 2 人 (症例 1、症例 2) にさらに約 2 年の間隔を置いて 3 回目の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET 撮影を施行した。

撮像条件は全て同様に SET-2400W PET scanner (島津製作所社製) を用いて $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 投与後 60 分間 (5 scans \times 30 秒、5 scans \times 60 秒、5 scans \times 150 秒、8 scans \times 300 秒) の PET ダイナミック撮像で行った。UMSARS を用いて臨床的重症度を評価した。臨床的に認知機能障害や運動障害がなく、脳 MRI で脳血管障害を認めない 15 人を正常コントロール群とした (年齢: 58.9 ± 13.5 年; 性別 M/F: 10/5; MMSE score: 29.9 ± 0.2)。解析には e-ZIS ソフト²⁾ を用いて、全脳を参照領域とし、症例 1 例ずつを 15 人の正常コントロール群と比較した。Z-score は 2.0-8 の範囲で示した。

(2) 11 名の PD 患者に同様な撮像条件で PET を施行し、eZIS を用いて解析した。

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
発症年齢	43y7m	53y4m	65y2m	52y3m
性別	F	M	F	F
PET study (1回目)				
年齢	44y7m	54y5m	67y6m	53y7m
罹病期間	1y0m	1y1m	2y4m	1y4m
UMSARS (I+II)	37	28	30	28
PET study (2回目)				
年齢	46y8m	56y8m	69y4m	55y10m
罹病期間	3y1m	3y4m	4y2m	3y7m
UMSARS (I+II)	49	57	54	81
PET study (3回目)				
年齢	49y2m	58y11m		
罹病期間	5y7m	5y7m		
UMSARS (I+II)	60	68		

表 1

4. 研究成果

(1) 症例 1 での SUV 画像の経時的变化を図 1 に示す。1 回目 (罹病期間 12 ヶ月、左図) と比較し 2 回目 (罹病期間 37 ヶ月、右図) では大脳深部白質やレンズ核において $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET の集積亢進の増加を認めた。

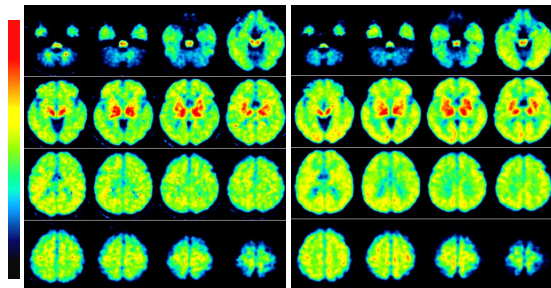


図 1

4 人の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET の eZIS における経時的な変化を図 2 に示す。1 回目の PET 検査では、4 人の MSA-C 患者はいずれも正常コントロール群と比較して、レンズ核、内包、大脳白質、前頭葉から頭頂葉かけての大脳皮質において $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ の集積亢進を認めた (図 2A, 2D, 2G, 2I)。特に症例 1、症例 2、症例 3 において集積亢進は目立っていた。2 回目の PET 検査では、症例 1 (図 2B) は大脳白質、前頭葉から頭頂葉かけての大脳皮質において、症例 2 (図 2E) はレンズ核、内包、大脳白質、前頭葉から頭頂葉かけての大脳皮質において、軽度集積増加を示した。症例 3 (図 2H) ではレンズ核、内包で軽度、大脳白質、前頭葉から頭頂葉かけての大脳皮質で中等度の集積増加を示した。症例 4 (図 2J) では大脳白質、前頭葉から頭頂葉かけての大脳皮質で軽度集積増加を示した。3 回目の PET 検査では、症例 1 (図 2C)、症例 2 (図 2F) とともにレンズ核、内包、大脳白質、前頭葉から頭頂葉かけての大脳皮質で集積増加と集積範囲拡大を示した。

このように、4 人の MSA-C 患者はいずれも正常健常者群と比較して、レンズ核、内包、大脳白質、前頭葉から頭頂葉かけての大脳皮質で $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ の集積亢進を認めた。いずれの症例においても、病期の進行とともにこれらの領域の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 集積は増加・拡大していった。 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 集積亢進を示したこれら

の領域は MSA の病理で GCI が多い分布と一致しており、経時変化も推定されている GCI 蓄積変化と酷似していた。このように $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET によって MSA の生体脳内 αS 蛋白凝集体の蓄積量を経時的に測定できることが確認できた。MSA において $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET が病期進行や治療効果の判定としてのサロゲートマーカーに応用できる可能性が示唆された。 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET は MSA の病態解明と根源的治療法の開発に極めて有力なツールとなることが期待される。

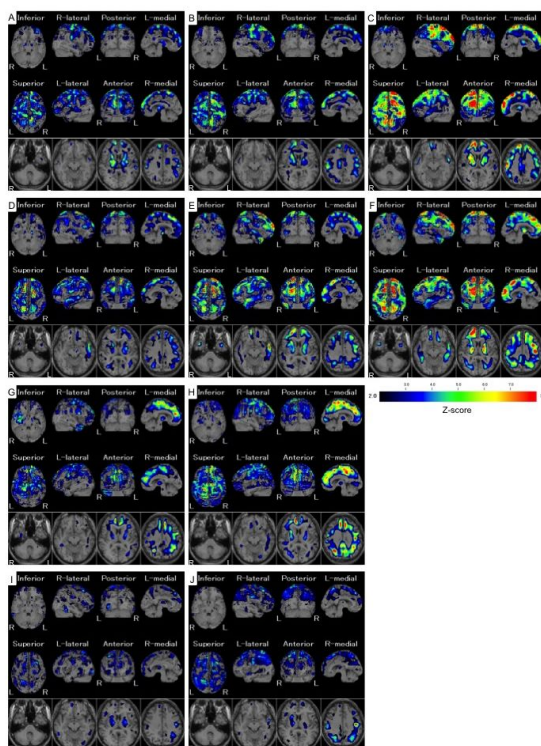


図 2

(2) 罹病期間が 1 回目の PET 検査施行時までの罹病期間が症例 1 で 1 年、症例 2 で 1 年 1 ヶ月、症例 3 で 2 年 4 ヶ月、症例 4 で 1 年 4 ヶ月であった。特に症例 1、症例 2、症例 3 は発症から 1 年 6 ヶ月以内に 1 回目の PET 検査を施行しているが、いずれの症例でもレンズ核、内包、大脳白質、前頭葉から頭頂葉にかけての大脳皮質にかけて、集積亢進を認めた。この結果から $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET は MSA の早期診断に有用なツールになる可能性が示唆された。

(3) 正常健常者群と比較して、約 2/3 の PD 患者において大脳辺縁系（扁桃体や帯状回）などに集積亢進がみられ、約 1/3 ではほとんど集積亢進がみられなかった。PD 患者の一部では、 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET で αS 蛋白凝集体の生体内での可視化・画像化が可能であること示唆された。また、BF-227 の集積パターンが PD と MSA では異なり、両者の鑑別に役立つ可能性が示唆された。

< 引用文献 >

Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Iwata R, Takahashi S, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y. In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain*. 133:1772-1778, 2010

Shao H, Okamura N, Sugi K, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Iwata R, Matsuda H, Kudo Y, Arai H, Fukuda H, Yanai K. Voxel-based analysis of amyloid positron emission tomography probe $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 30:101-111, 2010

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 9 件)

Miura E, Hasegawa T, Konno M, Suzuki M, Sugeno N, Fujikake N, Geisler S, Tabuchi M, Oshima R, Kikuchi A, Baba T, Wada K, Nagai Y, Takeda A, Aoki M. VPS35 dysfunction impairs lysosomal degradation of α -synuclein and exacerbates neurotoxicity in a Drosophila model of Parkinson's disease. *Neurobio Dis*. 71: 1-13, 2014. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.07.014. 査読有

Sugeno N, Hasegawa T, Tanaka N, Fukuda M, Wakabayashi K, Oshima R, Konno M, Miura E, Kikuchi A, Baba T, Anan T, Nakao M, Geisler S, Aoki M, Takeda A. K63-linked ubiquitination by E3 Ubiquitin Ligase Nedd4-1 facilitates endosomal sequestration of internalized alpha-synuclein. *J Biol Chem*. 289: 18137-18151, 2014. DOI: 10.1074/jbc.M113.529461. 査読有

Takeda A, Baba T, Kikuchi A, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Miura E, Mori E. Olfactory dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 4: 181-187, 2014. DOI: 10.3233/JPD-130277. 査読有

Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, Kobayashi M, Sugeno N, Konno M, Miura E, Hosokai Y, Ishioka T, Nishio Y, Hirayama K, Suzuki K, Aoki M, Takahashi S, Fukuda H, Itoyama Y, Mori E, Takeda A. Hypometabolism in the supplementary and anterior cingulate cortices is related to dysphagia in Parkinson's disease:

a cross-sectional and 3-year longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 3: e002249, 2013. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002249. 査読有

Konno M, Hasegawa T, Baba T, Miura E, Sugeno N, Kikuchi A, Fiesel FC, Sasaki T, Masashi Aoki M, Itoyama Y, Takeda A. Suppression of Dynamin GTPase decreases alpha-synuclein uptake by neuronal and oligodendroglial cells: A potent therapeutic target for synucleinopathy. *Mol Neurodegener*. 7: 38, 2012. DOI: 10.1186/1750-1326-7-38. 査読有

Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Suzuki K, Takahashi S, Fukuda H, Aoki M, Itoyama Y, Mori E, Takeda A. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3-year longitudinal study. *Brain*. 135: 161-169, 2012. DOI: 10.1093/brain/awr321. 査読有

Hasegawa T, Konno M, Baba T, Sugeno N, Kikuchi A, Kobayashi M, Miura E, Tanaka N, Tamai K, Furukawa K, Arai H, Mori F, Wakabayashi K, Aoki M, Itoyama Y, Takeda A. The AAA-ATPase VPS4 Regulates Extracellular Secretion and Lysosomal Targeting of α -Synuclein. *PLoS ONE*. 6: e29460, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0029460. 査読有

Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Takeda A. Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by [¹²³I] meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test. *Parkinsonism Relat Disord*. 17:698-700, 2011. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.07.011. 査読有

Baba T, Takeda A, Kikuchi A, Nishio Y, Hosokai Y, Hirayama K, Hasegawa T, Sugeno N, Suzuki K, Mori E, Takahashi S, Fukuda H, Itoyama Y. Association of olfactory dysfunction and brain. *Metabolism in Parkinson's disease*. *Mov Disord*. 26: 621-628, 2011. DOI: 10.1002/mds.23602. 査読有

[学会発表](計5件)

Kikuchi A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Sugeno N, Baba T, Konno M, Miura E, Oshima R, Furumoto S, Funaki Y, Iwata R, Takahashi S, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Aoki M, Itoyama Y, Takeda A. [¹¹C] BF-227 PET can visualize *in vivo*

α -synuclein deposition in Parkinson's disease. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 8th-12th June 2014. Stockholm (Sweden)

菊池昭夫, 馬場 徹, 長谷川隆文, 菅野直人, 今野昌俊, 三浦永美子, 大嶋龍司, 岡村信行, 古本祥三, 谷内一彦, 田代 学, 工藤幸司, 糸山泰人, 武田 篤, 青木正志. パーキンソン病における脳内 α -シヌクレイン蛋白凝集体の PET による画像化. 第 55 回日本神経学会学術大会. 2014 年 5 月 21 日-24 日. 福岡国際会議場 (福岡市)

菊池昭夫, 長谷川隆文, 小林理子, 菅野直人, 馬場 徹, 今野昌俊, 岡村信行, 古本祥三, 谷内一彦, 田代 学, 工藤幸司, 糸山泰人, 武田 篤. 多系統萎縮症における [¹¹C]BF-227 PET の経時的変化. 第 5 回パーキンソン病・運動障害疾患コングレス - MDSJ. 2011 年 10 月 6 日-8 日. 品川プリンスホテル (東京都)

Kikuchi A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Iwata R, Takahashi S, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y, Takeda A. *In vivo* visualization of α -synuclein deposition by [¹¹C]-BF-227 PET in multiple system atrophy. 15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 5th-9th June 2011. Toronto (Canada)

菊池昭夫, 長谷川隆文, 小林理子, 菅野直人, 馬場 徹, 今野昌俊, 岡村信行, 古本祥三, 谷内一彦, 田代 学, 工藤幸司, 糸山泰人, 武田 篤. 多系統萎縮症における [¹¹C]BF-227 PET の経時的変化. 第 52 回日本神経学会学術大会. 2011 年 5 月 18 日-20 日. 名古屋国際会議場 (名古屋市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

菊池 昭夫 (KIKUCHI, Akio))
東北大学・大学病院・助教
研究者番号: 80463785

(4)研究協力者

武田 篤 (TAKEDA, Atsushi)
独立行政法人国立病院機構仙台西多賀病院・院長
研究者番号: 70261534

岡村 信行 (OKAMURA Nobuyuki)
東北大学・医学系研究科・准教授
研究者番号: 40361076

古本 祥三 (FURUMOTO, Shozo)

東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソ
トープセンター・教授
研究者番号：00375198

田代 学 (TASHIRO, Manabu)
東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソ
トープセンター・教授
研究者番号：00333477

船木 善仁 (FUNAKI, Yoshihito)
東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソ
トープセンター・助教
研究者番号：50261491