

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23791436

研究課題名(和文) 糖尿病の進行度が脳内アミロイド沈着及び糖代謝に及ぼす影響 PETによる検討

研究課題名(英文) Differences of the amyloid accumulation of PET study between diabetes and normal controls.

## 研究代表者

松島 成典 (Matsushima, Shigenori)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：70535575

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病患者は予備軍を含め2200万人と推計され、アルツハイマー病(AD)の有病率も健常者と比較して高いことが明らかとなっている。近年、アミロイドタンパク質を画像化する手法(アミロイドイメージング)が確率され、ADの発症前診断が可能になることが期待されている。本研究では糖尿病群7例、コントロール13例に対しPiB-PET検査を行い、大脳皮質の分布容積比を検討した。糖尿病群のPiB indexは $1.12 \pm 0.07$ 、コントロール群では $1.10 \pm 0.06$ と両群に有意差はなかった。ただし、症例数が限られていたこと、高齢のためコントロール群でも高集積だったことが影響している可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The number of patients with diabetes including pre-clinically diabetes, has estimated 22 million people at the time in 2007. And it become clear that the prevalence of Alzheimer's disease (AD) of those people, is higher than healthy individuals. Recently, amyloid imaging that image amyloid protein in the brain, have developed and expected to become possible presymptomatic diagnosis of AD. In this study, we performed PiB-PET imaging to 7 diabetic people and 13 non-diabetic people, then calculate distribution volume ratio of the cerebral cortex. PiB index of the diabetes group was  $1.12 \pm 0.07$ , and  $1.10 \pm 0.06$  in the control group. There was no significant difference in both group. However, there is possibility that the limited number of cases and high PiB accumulation of elderly people affect the result.

研究分野：核医学

キーワード：アミロイド 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、食生活の欧米化に伴い、糖尿病患者は漸増しており、2007 年時点では予備軍を含めると約 2200 万人に上ると推計されている。ロッテルダム研究 (Ott A. et al. Neurology. Vol.53 p1937-42 1999) や久山町研究 (Matsuzaki T. et al. Neurology. 2010 vol.75 p764-70 2010) などの大規模調査において、糖尿病患者の脳血管性認知症の有病率が健常者の 2 倍高いことが示されたが、Alzheimer 病(AD)の有病率も健常者と比較して 2~4 倍高いことが明らかになっている。最近の研究では、AD の病理像で認められるアミロイド タンパク質(Aβ)が、糖尿病状態では蓄積されやすいことが明らかになってきている (Wesley F. et al. Am J Pathol. vol.164 p1425-1434 2004)。

(2) Alzheimer 病(AD)においては最初の臨床症状が顕性化するはるか以前からアミロイド を主構成成分とする老人斑 (senile plaque) の蓄積が始まっているとされている。この Aβ のシート構造を認識するプローブ (低分子有機化合物) を、PET または SPECT で捉える核種で標識して生体に投与し、脳内アミロイド とプローブの結合量およびその空間的分布から AD を診断しようとするのがアミロイドイメージングである。Pittsburgh Compound B (PiB) は、この領域におけるイメージング製剤として最も注目を集めている物質の一つであり、この薬剤を投与し、PET 画像を収集・解析することで、糖尿病患者においてアミロイド の蓄積の有無を非侵襲的に確認することが可能である。また、糖尿病患者におけるアミロイド の蓄積が明らかになった場合には、アルツハイマー病の罹患リスクを早期に評価することができる可能性がある。

2. 研究の目的

(1) 糖尿病患者ではアミロイド タンパク質(Aβ)が健常人と比較して蓄積されやすいことが明らかになってきている。しかし、Aβ に特異的に結合する PiB を用いて糖尿病患者における Aβ の脳内分布を画像的に評価した研究は報告されていない。

(2) 本研究の第一の目標は、糖尿病患者において Aβ が健常人と比較して蓄積されやすい傾向があるのかを明らかにすることである。また、糖尿病が脳血管障害のみならず Alzheimer 病のような認知機能障害にも深く関与することを客観的に評価できないか検討を行う。

3. 研究の方法

糖尿病患者および健常者のリクルートを行い、神経学的評価ならびに PiB-PET 検査を施行した。PiB-PET 検査は、対象者に <sup>11</sup>C-PiB を投与し、70 分間の連続収集を行うことで取

得した。得られた dynamic 収集データに対して、Logan graphical analysis を行うことで、大脳の各領域におけるアミロイド タンパク質(Aβ)の分布容積比(DVR)を求めた。求められた DVR 画像より脳の各領域における平均 DVR を計測し、糖尿病患者群とコントロール群間で、有意差が生じるか検討を行った。また、追跡調査が可能であった例において、PiB の取り込みに増加が見られるのかの検討を行った。

4. 研究成果

(1) 本研究期間中において、糖尿病患者群 7 例、コントロール群 13 例をエントリーした。各群の人数および平均年齢は表 1 の通りである。

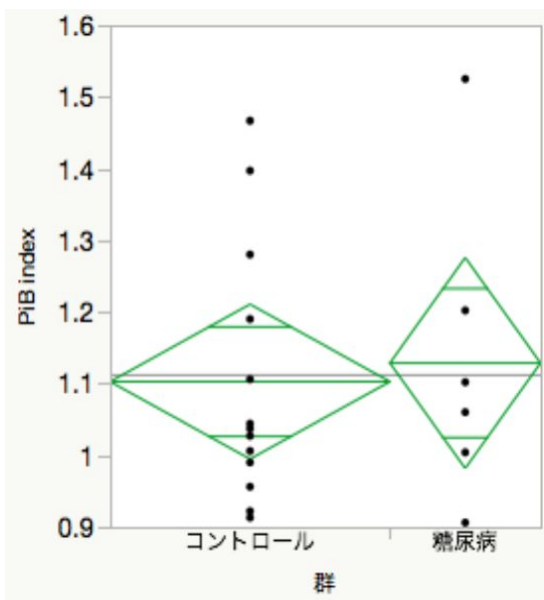
表 1

	性別	
	男性 (75.1±9.1)	女性 (69.3±7.2)
コントロール (74.2±10.9)	11 (75.1±11)	2 (68.9±12)
糖尿病 (72.5±9.0)	4 (74.8±3.5)	3 (69.5±5.7)

コントロール群と糖尿病群の間で有意な差は指摘できない。ただし、女性の平均年齢が男性と比較して低く、男女間の比較で bias が生じる可能性がある。

(2) 前頭葉、外側側頭葉、頭頂葉、帯状皮質に ROI を設定し、これらの領域における DVR の平均値 (PiB index) を算出した (Elizabeth C. et al. Neuroimage vol. 59 p1152-60 2012)。糖尿病群では 1.12±0.07、コントロール群では 1.10±0.05 であった (図 1)。糖尿病群で平均がわずかに高かったが、t 検定を行ったところ、p=0.768 であり、有意差を認めなかった。なお、2 年後に PiB-PET 検査を再施行した症例は 2 例あったが、いずれも PiB の集積に著変を認めなかった。

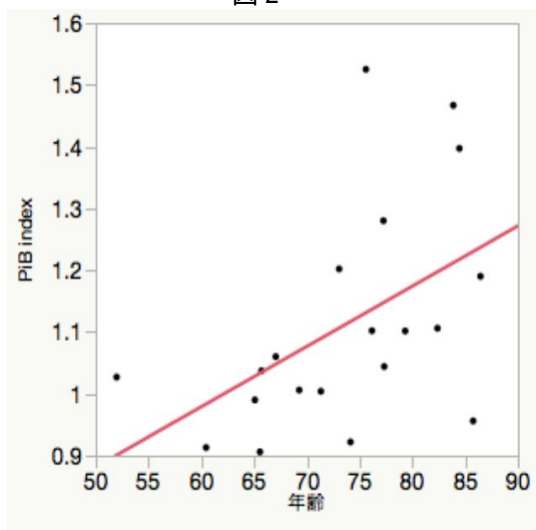
図 1



(3) Elizabeth C. et al らの報告に基づき、PiB index > 1.16 を cut-off 値としたところ、糖尿病患者群では7例中2例、コントロール群では13例中4例で、PiB 陽性と判定された。陽性率は糖尿病患者で 25.6%、コントロール群では 30.8%であった。Fisher の正確確率検定を行ったが、両群の陽性率に有意差を認めなかった。

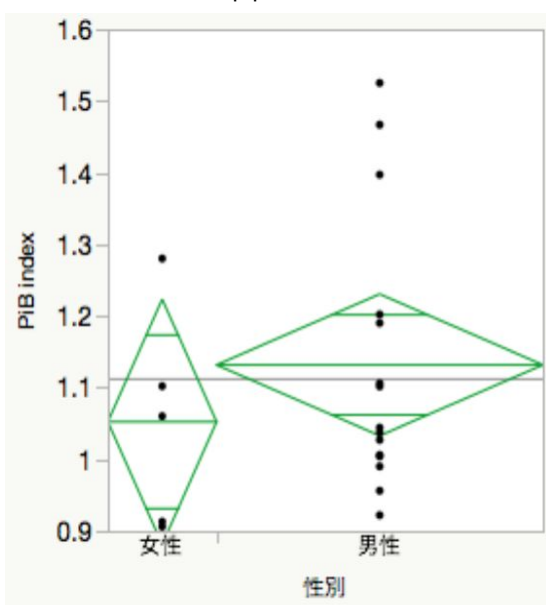
(4) 次に、年齢と PiB index をプロットし、散布図を作成した(図2)。グラフからは高齢者で PiB index は高い傾向にあることが窺われたが、相関係数  $R^2$  は 0.24 であり、年齢と PiB index の相関関係を示すことは出来なかった。

図 2



(5) 性別ごとに PiB index を求めたところ、男性では  $1.13 \pm 0.05$ 、女性では  $1.05 \pm 0.08$  であった。t 検定にて  $p=0.41$  であり、有意差は認められなかった。平均値が女性でわずかに低い、女性の平均年齢が男性と比較し低いことも関連している可能性があると思われる。

図 3



(6) 本研究では糖尿病患者およびコントロール群の PiB 集積に有意差を認めることはできなかった。ただし、症例数が限られていること、高齢者が多いため大脳皮質の集積が高い症例が多く含まれていることが背景にあり、これらが今回の結果に影響を及ぼしている可能性がある。今後は、若年～壮年者を対象として、糖尿病患者とコントロール群を比較・検討する事で、糖尿病患者における脳内アミロイド沈着の早期検出が可能であるか検討を行うことが望まれる。

## 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 4 件)

Kondo M, Tokuta T, Itsukage M, Kuriyama N, Matsushima S, Yamada K, Nakanishi H, Ishikawa M, Nakagawa M. Distribution of Amyloid Burden Differs between Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Alzheimer's Disease. The Neuroradiology Journal. 査読有 vol3 p129-134 2013. doi: 10.1177/197140091302600107

Fujiwara Y, Mizuno T, Okuyama C, Nagakane Y, Watanabe-Hosomi A, Kondo M, Kuriyama N, Tokuda T, Matsushima S, Nishimura T, Nakagawa M. Simultaneous impairment of intracranial and peripheral artery vasoreactivity in CADASIL patients. Cerebrovascular disease. 査読有 vol.33 p128-134 2012. doi: 10.1159/000334185.

Sano Y, Okuyama C, Iehara T, Matsushima S, Yamada K, Hosoi H, Nishimura T. New semi-quantitative 123I-MIBG estimation method compared with scoring system in follow-up of advanced neuroblastoma: utility of total MIBG retention ratio versus scoring method. Annals Nuclear Medicine. 査読有 vol.26 p462-70 2012. doi: 10.1007/s12149-012-0596-1

Kodani N, Okuyama C, Aibe N, Matsushima S, Yamazaki H. Clinical Nuclear Medicine 査読有 vol.37 p264-7 2012. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182444286.

〔学会発表〕(計 1 件)

松島成典、PET 検査の基本、日本医学放射線学会関西地方会、2012年11月10日、クリスタルタワー(大阪府大阪市)

〔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〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松島 成典 (Matsushima, Shigenori)

京都府立医科大学・大学院医学(系)研究

科・助教

研究者番号：70535575