

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461264

研究課題名(和文)アルツハイマー病における脳脊髄液とPiB-PETを用いた認知機能と分子病態の解明

研究課題名(英文)Elucidation of cognitive functions and molecular pathogenesis in Alzheimer's disease by CSF and PiB-PET

研究代表者

池田 将樹 (Ikeda, Masaki)

群馬大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：50222899

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ADにおける4つの臨床病型(早期発症記憶障害型、後期発症記憶障害型、発語減少型、視覚失認型)では非認知症群と比較して、いずれもptau-181増加、A β 1-42低下を認めた($p < 0.0001$)。大脳皮質微小出血(LCMBs)の総数分布では、I-AD(発語減少型進行性失語)でのLCMBsが他の病型に比して優位半球(左側)に有意に多く認められた。I-ADの優位半球側に血流と糖代謝の低下が認められたが、PiB集積について左右差は明らかではなかった。I-ADでは、LCMBsの分布が優位左半球に多くみられ、脳血流/糖代謝も優位左半球で低下していることから、失語の神経症候に関連があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：All four clinical subtypes of AD significantly increased CSF ptau-181 and decrease of A β 1-42 compared with non-demented subjects ($p < 0.0001$). In logopenic progressive aphasic AD (I-AD) patients group, the number of lobar cerebral microbleeds (LCMBs) significantly increased in the left hemisphere than right side, although visuospatial cognition deficit AD (v-AD) did not show such lateralities. Decreased cerebral blood flow (CBF) and glucose hypometabolism were observed in left side, which may lead to speech disturbance, especially logopenic progressive aphasia.

研究分野：医歯薬学

キーワード：アルツハイマー病 脳アミロイド 大脳皮質微小出血 PiB-PET 脳脊髄液 脳血流SPECT 進行性失語

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) における β アミロイド ($A\beta$) の蓄積は認知症発症の 15-20 年前より出現していることが近年報告された (Batesman R et al. NEJM2012)。AD 脳において $A\beta$ 蓄積が高次脳機能を含む認知症を引き起こす発症機序を明らかにする。

2. 研究の目的

今回われわれは、患者 CSF (脳脊髄液) 蛋白解析と脳アミロイド PET (PiB-PET) を用いて、 $A\beta$ 蓄積が基盤となる記憶障害優位型 AD に加え、高次脳機能障害を呈する変性性認知症である原発性進行性失語 (primary progressive aphasia: PPA)、特に発語減少型進行性失語 (logopenic progressive aphasia: lvPPA) や posterior cortical atrophy (PCA) を呈する AD 症例において CSF の $A\beta$ /tau の動態や PiB の集積の解析を行い、AD の病態解明を目指す。

3. 研究の方法

本研究は変異プレセニリン 1 (PS1) AD をはじめ孤発性記憶障害優位 AD (早期発症型 EOSAD、後期発症型 LOSAD)、lvPPA を呈する AD (l-AD)、視覚失認 (visual agnosia) を来たす PCA を呈する AD (v-AD) など 4 つの臨床病型の AD の症例を集積し、AD 関連脳神経画像マーカーであるアミロイド ^{11}C PET (PiB-PET)、糖代謝 ^{18}F FDG-PET、脳血流 ^{99m}Tc ECD-SPECT、磁性体 MRI (T2*WI) による大脳皮質脳内微小出血 (LCMBs: Lobar cerebral microbleeds) および CSF マーカー ($A\beta$ 1-42、p-tau-181、htau) の分析を行った。

4. 研究成果

平均発症年齢は、EOAD:58.9 歳、LOAD:72.2 歳、l-AD:64.2 歳、v-AD:62.8 歳。4 つの AD 臨床病型は非認知症群に比較して、いずれも p-tau-181 増加、 $A\beta$ 1-42 低下を認めた ($p < 0.0001$)。LCMBs 出現率は、EOAD (61.8%)、LOAD (56.3%)、l-AD (57.9%)、v-AD (37.5%) といずれも高率であった。LCMBs の総数分布では、l-AD での LCMBs が他の病型に比して優位半球側 (左側) に多く認められた。l-AD の左優位半球側に血流と糖代謝の低下が認められた。l-AD では、LCMBs の分布が左優位半球側に多くみられ、脳血流/糖代謝も左優位半球側で低下していることから、進行性失語 (発語減少型) の神経症候に関連性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 9 件)

Nagashima K, Furuta N, Makioka K, Fujita Y, Ikeda M, Ikeda Y. An analysis of prognostic factors after percutaneous endoscopic gastrostomy placement

in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 査読有, 376: 202-205, 2017

Furukawa K, Tomita N, Uematsu D, Okahara K, Shimada H, Ikeda M, et al. Randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial of Yokukansan for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Geriatr Gerontol Int. 査読有, 17: 211-218, 2017

Nagamine S, Yamazaki T, Makioka K, Fujita Y, Ikeda M, Takatama M, Okamoto K, Yokoo H, Ikeda Y. Hypersialylation is a common feature of neurofibrillary tangles and granulovacuolar degenerations in Alzheimer's disease and tauopathy brains. Neuropathology. 査読有, 36:333-345, 2016

Makioka K, Yamazaki T, Takatama M, Ikeda M, Murayama S, Okamoto K, Ikeda Y. Immunolocalization of Tom1 in relation to protein degradation systems in Alzheimer's disease. J Neurol Sci. 査読有, 375: 101-107, 2016

山口晴保, 中島智子, 内田成香, 甘利雅邦, **池田将樹**, 牧陽子, 篠原るみ, 高玉真光. 認知症病型分類質問票 41 項目版の試み. 日本プライマリケア連合学会誌. 査読有, 39:29-36, 2016

Furuta N, Ishizawa K, Shibata M, Tsukagoshi S, Nagamine S, Makioka K, Fujita Y, Ikeda M, Yoshimura S, Motomura M, Okamoto K, Ikeda Y. Anti-MuSK Antibody-positive Myasthenia Gravis Mimicking Amyotrophic Lateral Sclerosis. Intern Med. 査読有, 54:2497-2501, 2015

Ikeda M, Tashiro Y, Takai E, Kurose S, Fugami N, Tsuda K, Arisaka Y, Kodaira S, Fujita Y, Makioka K, Mizuno Y, Shimada H, Harigaya Y, Takatama M, Amari M, Yamazaki T, Yamaguchi H, Higuchi T, Okamoto K, Tsushima Y, Ikeda Y. CSF levels of $A\beta$ 1-38/ $A\beta$ 1-40/ $A\beta$ 1-42 and ^{11}C PiB-PET studies in three clinical variants of primary progressive aphasia and Alzheimer's disease. Amyloid. 査読有, 21:238-245, 2014

Miyashita A, Wen Y, Kitamura N, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Furukawa K, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, et al. Lack of genetic association between TREM2 and late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population. J Alzheimers Dis. 査読有, 41:1031-1038, 2014

Makioka K, Yamazaki T, Takatama M, Ikeda M, Okamoto K. Immunolocalization of Smurf1 in Hirano bodies. J Neurol Sci. 査読有, 336: 24-28, 2014

[学会発表] (計 30 件)

池田将樹. 脳アミロイドアンギオパチー関連小血管病変とアルツハイマー病. シンポジウム「脳出血診療とその周辺」第 42 回日本脳卒中学会学術集会 STROKE2017 (大阪), 2017.3.16

Nagashima K, Makioka K, Fujita Y, Ikeda M, Ikeda Y. Clinical usefulness of MoCA for the detection of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis patients. 27th international symposium on ALS/MND (Dublin, Ireland), 2016.12.8

池田将樹, 笠原浩生, 牧岡幸樹, 池田佳生. 脳表ヘモジゲリン沈着を呈するADにおけるCSFマーカーと脳画像の臨床的検討. 第35回日本認知症学会学術集会(東京), 2016.12.1-3

池田将樹. 日本医療研究開発機構(認知症研究開発事業)「家族性アルツハイマー病に関する縦断的観察コホート研究(DIAN-J)」. 「家族性アルツハイマー病とDIAN-Jでの活動報告」DIAN-J総会全体会議(東京), 2016.12.1

池田将樹, 笠原浩生, 牧岡幸樹, 池田佳生. 脳表ヘモジゲリン沈着を認めるADにおけるCSFマーカーと脳画像の検討. 第7回日本脳血管・認知症学会学術大会 Vas-Cog Japan 2016(金沢), 2016.8.6

長嶋和明, 牧岡幸樹, 藤田行雄, 池田将樹, 池田佳生. 筋萎縮性側索硬化症患者の認知機能評価におけるMoCA-Jの有用性についての検討. 第7回日本脳血管・認知症学会総会 VAS-COG Japan 2016(金沢), 2016. 8. 6

笠原浩生, 池田将樹, 牧岡幸樹, 池田佳生. PiB PET を施行した物忘れ外来受診患者におけるvascular risk factorsについての検討. 第7回日本脳血管・認知症学会学術大会 VAS-COG Japan 2016(金沢), 2016.8.6

Masaki Ikeda. Early Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease. Lunch Seminar. The 10th ICME International Conference on Complex Medical Engineering (CME2016). (Utsunomiya). 2017.8.4.

Ikeda M, Tashiro Y, Makioka K, Kasahara H, Fujita Y, Nagashima K, Hirayanagi K, Nagamine S, Furuta N, Amari M, Takatama M, Okamoto K, Yamazaki T, Yamaguchi H, Higuchi T, Tsushima Y, Ikeda Y. Analysis of microbleeds in clinical variants of AD on CSF and Neuroimaging markers. AAIC2016(Toronto, Canada), 2016.7.25

Ikeda M, Tashiro Y, Makioka K, Kasahara H, Fujita Y, Nagashima K, Hirayanagi K, Nagamine S, Furuta N, Tsukagoshi S, Sekine A, Furuta M, Amari M, Okamoto K, Takatama M, Yamazaki T, Yamaguchi H, Higuchi T, Tsushima Y, Ikeda Y. Microbleeds in clinical subtypes of AD on CSF and Neuroimaging markers. 第57回日本神経学会学術大会(神戸), 2016.5.18-21

甘利雅邦, 中島智子, 内田成香, 高玉真光, 山口晴保, 池田将樹, 岡本幸市. レビー小体型認知症にもVSRADは有効である. 第57回日本神経学会学術大会(神戸), 2016.5.18-21

笠原浩生, 池田将樹, 牧岡幸樹, 池田佳生. PiB PET を施行した物忘れ外来受診患者におけるvascular risk factorsについての検討. 第57回日本神経学会学術大会(神戸), 2016.5.18

長嶋和明, 牧岡幸樹, 藤田行雄, 池田将樹, 池田佳生. 筋萎縮性側索硬化症患者の認知機能評価におけるMoCA-Jの有用性についての検討. 第57回日本神経学会学術大会(神戸), 2016. 5. 18-21

Nagamine S, Yamazaki T, Makioka K, Fujita Y, Ikeda M, Takatama M, Okamoto K, Yokoo H, Ikeda Y. Hypersialylation is a common pathological feature in Alzheimer's disease and other tauopathies. 第55回日本神経学会学術大会(神戸), 2016. 5. 18-21

池田将樹. 日本医療研究開発機構(認知症研究開発事業)「家族性アルツハイマー病に関する縦断的観察コホート研究(DIAN-J)」. 「家族性アルツハイマー病の臨床とDIAN-Jについて」平成27年度DIAN-J研究全体会議(東京), 2016.2.14

池田将樹, 甘利雅邦, 高玉真光, 岡本幸市, 山崎恒夫, 山口晴保, 樋口徹也, 対馬義人, 池田佳生. ADの臨床病型におけるmicrobleedsとCSFおよびPiB-PET/神経画像の検討. 第35回日本認知症学会学術集会(青森), 2015.10.2

長嶋和明, 牧岡幸樹, 藤田行雄, 池田将樹, 池田佳生. 当院の筋萎縮性側索硬化症患者における認知機能障害の解析. 第34回日本認知症学会学術大会(青森), 2015.10.2

笠原浩生, 池田将樹, 牧岡幸樹, 池田佳生. PiB-PET を施行した物忘れ外来受診患者におけるvascular risk factorについての検討. 第35回日本認知症学会学術集会(青森), 2015.10.3

田中志子, 池田将樹, 高尾昌樹, 美原 盤, 北本哲之, 佐藤克也, 池田佳生. 認知症の急速な悪化を認め、約1年の経過で死亡したクロツフェルト・ヤコブの1例. 第35回日本認知症学会学術集会(青森), 2015.10.3

浦 茂久, 長沼亮滋, 黒島研美, 吉田一人, 大槻美佳, 池田将樹, 矢部一郎, 佐々木秀直. PES 症候群を呈し MAPT 遺伝子異常を認めた FTDP-17 の1例. 第35回日本認知症学会学術集会(青森), 2015.10.3

Ikeda M, Tashiro Y, Arai K, Amari M, Takatama M, Harigaya Y, Okamoto K, Yamazaki T, Yamaguchi H, Higuchi H, Tsushima Y, Ikeda Y. Early-onset Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and posterior cortical atrophy in cognitive deficits, CSF and ¹¹C PiB-PET. AAIC2015(Washington D.C., USA), 2015.7.20

Ikeda M, Amari M, Takatama M, Okamoto K,

Harigaya Y, Yamazaki T, Yamaguchi H, Higuchi T, Tsushima Y, Ikeda Y. Analysis of microbleeds in clinical variants of AD on CSF and Neuroimaging markers. 7th World Congress of the International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. (Tokyo, Japan) 2015.7.18

長嶋 和明, 牧岡幸樹, 藤田行雄, 池田将樹, 池田佳生. 当院の筋萎縮性側索硬化症患者における認知機能障害の解析. 第 6 回日本脳血管・認知症学会学術大会 (VAS-COG Japan 2015) (東京), 2015.9.19

Ikeda M, Fujita Y, Nagashima K, Makioka K, Nagamie S, Furuta N, Hirayanagi Y, Tsukagoshi S, Kasahara H, Higuchi H, Tsushima Y, **Ikeda Y**. Relationship between diabetes mellitus and ¹¹C PiB-PET in Alzheimer's disease. The 9th ICME International Conference on Complex Medical Engineering (Okayama, Japan), 2015.6.20

池田将樹, 田代裕一, 甘利雅邦, 和田直樹, 白倉賢二, 山崎恒夫, 山口晴保. 原発性進行性失語症の髄液マーカー/画像解析と言語・認知機能、リハビリ効果の検討. 第 56 回日本リハビリテーション医学大会 (新潟), 2015.5.30

池田将樹, 田代裕一, 藤田行雄, 牧岡幸樹, 甘利雅邦, 高玉真光, 岡本幸市, 山崎恒夫, 山口晴保, 池田佳生. 原発性進行性失語症の言語・認知機能および髄液マーカーと神経放射線学的検討. 第 56 回日本神経学会学術大会 (新潟), 2015.5.23

長嶋和明, 古田夏海, 牧岡幸樹, 藤田行雄, **池田将樹**, 池田佳生. 当院における筋萎縮性側索硬化症患者に対する胃瘻造設に関する検討. 第 56 回日本神経学会学術大会 (新潟), 2015.5.22

池田将樹, 田代裕一, 甘利雅邦, 高玉真光, 岡本幸市, 山崎恒夫, 山口晴保, 樋口徹也, 対馬義人, 池田佳生. PCA を呈する AD、早期発症型 AD、DLB の臨床および画像的検討. 第 34 回日本認知症学会学術大会 (横浜), 2014.12.1

池田将樹, 田代裕一, 甘利雅邦, 高玉真光, 岡本幸市, 山崎恒夫, 山口晴保, 樋口徹也, 対馬義人, 池田佳生. 原発性進行性失語症の言語・認知機能および神経放射線学的検討. 第 6 回日本脳血管・認知症学会学術大会 (VAS-COG Japan 2014) (東京), 2014.8.23

Ikeda M, Tashiro Y, Araki K, Kurose S, Takai E, Fugami N, Tsuda K, Shimada H, Amari M, Harigaya Y, Takatama M, Yamazaki T, Yamaguchi H, Okamoto K, Higuchi T, Tsushima Y, **Ikeda Y**. Analysis of cognitive functions, CSF and Neuroimaging in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease. AAIC2014 (Copenhagen, Denmark), 2014.7.14

池田将樹, 田代裕一, 白倉賢二, 山口晴保, 池田

佳生. posterior cortical atrophy を呈したアルツハイマー病症例の検討. 平成 26 年日本リハビリテーション医学会. (名古屋) 2014.6.5

池田将樹, 田代裕一, 荒木邦彦, 黒瀬佐知子, 高井恵理子, 普神直子, 津田和寿, 嶋田博孝, 岡本幸市, 樋口徹也, 対馬義人. posterior cortical atrophy を呈したアルツハイマー病の認知機能, ¹¹C PiB-PET、髄液の検討. 第 55 回日本神経学会学術大会 (福岡), 2014.5.24

〔図書〕(計 1 件)

池田将樹. 運動機能障害：不随意運動「看護学生のための神経内科学」平田幸一編著. 中外医学社 2015, pp132-137.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池田 将樹 (MASAKI, Ikeda)

群馬大学・大学院医学系研究科脳神経内科・准教授

研究者番号：50222899

(2) 研究分担者

池田 佳生 (YOSHIO, Ikeda)

群馬大学・大学院医学系研究科脳神経内科・教授

研究者番号：00282400

藤田 行雄 (YUKIO, Fujita)

群馬大学・医学部附属病院神経内科・講師

研究者番号：70420172

山口 晴保 (HARUYASU, Yamaguchi)

群馬大学・大学院保健学研究科・名誉教授

研究者番号：70420172

山崎 恒夫 (TSUNEO, Yamazaki)

群馬大学・大学院保健学研究科・教授

研究者番号：80200658

牧岡 幸樹 (KOUKI, Makioka)

群馬大学医学部附属病院神経内科・助教

研究者番号：1042017

対馬 義人 (YOSHITO, Tsushima)

群馬大学・大学院医学系研究科放射線診断核医学・教授

研究者番号：2037554

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者 なし