

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461303

研究課題名(和文) パーキンソン病における脳内 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 deposits in Parkinson's disease and its clinical applicability

研究代表者

菊池 昭夫 (Kikuchi, Akio)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：80463785

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病(PD)の病理学的特徴はLewy小体であり、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。我々はPDの生体脳内における α -S蛋白凝集体の可視化を[11C]BF-227 PETを用いて検討した。PD患者群は正常者群と比較して、中心前回、中心後回で有意に集積亢進を認めた($p<0.05$)。また、PD患者の経時的変化では、扁桃体、前帯状回、島、淡蒼球などで有意差をもって集積亢進を認めた(paired t-tests, $p<0.05$)。[11C]BF-227 PETがPDの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成り得る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The histopathological hallmark of Parkinson's disease (PD) is the appearance of Lewy bodies, which are mainly composed of α -synuclein fibrils. In vivo visualization of α -synuclein deposits should be for the assessment of therapy and severity of pathological progression in PD. We aimed to evaluate whether carbon-11-labeled 2-(2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl] ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole ([11C] BF-227) positron emission tomography (PET) can detect α -synuclein deposits in patients with PD. PD patients showed high uptake in precentral and postcentral cortices compared to normal controls. [11C] BF-227 showed time-dependent increases of tracer uptake in amygdala, anterior cingulate cortex, insula and globus pallidus, etc., in PD patients. Our data suggest that [11C] BF-227 PET can detect α -synuclein deposits and be used as a surrogate marker in PD patients.

研究分野：神経内科

キーワード：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

パーキンソン病 (PD) は黒質ドパミン神経細胞の変性脱落を主とする病理変化を背景に、無動・寡動、筋強剛、安静時振戦、姿勢反射障害という 4 大症状を呈する。PD では臨床症状に関係なく神経細胞に Lewy 小体が出現することが特徴であり、この Lewy 小体の主成分は 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 PD 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

我々は、今まで不可能だった多系統萎縮症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、 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET が PD の生体脳内の α S 蛋白凝集体を可視化でき、早期診断、病期進行の指標、治療の効果判定に応用可能かどうかを横断的・縦断的に検討することを目的としている。

3. 研究の方法

PD 患者 18 名、脳 MRI で脳血管障害を認めない正常健常者 14 名 (年齢 57.7 ± 13.3 歳) を対象に $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET 撮影を施行した。撮像条件は SET-2400W PET scanner (島津製作所社製) を用いて $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 投与 40 分後から 20 分間の撮像を行った。PD 患者 18 名のうち、13 名に $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ PET を施行した。また、8 名に 2 回目の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET を施行した。

$[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 投与量および体重で標準化した SUV (standardized uptake value) 値を算出した。PMOD (version 3.6) ソフトを用いて、各個人の脳 MRI をテンプレートに各脳領域に関心領域 (VOI) を設定し、その SUV 値を算出した。各領域と小脳との SUV 比 (SUVr) 値を用いて統計解析を行った。

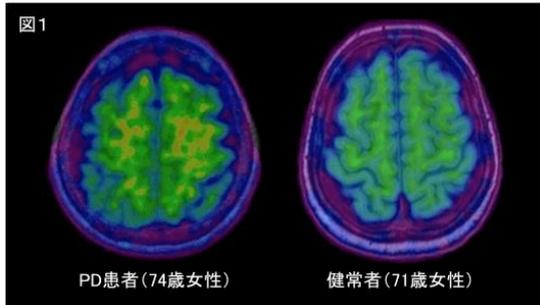
統計解析には、PD 患者群と正常健常者群との比較に Holm-Sidak 法を用いた。また、PD 患者群の経時的変化については、two-tailed paired t-test を用いた。

4. 研究成果

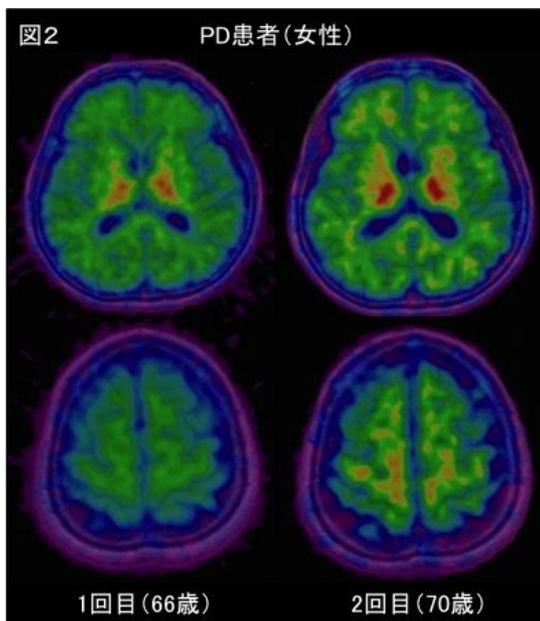
$[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ は α S 蛋白凝集体のみならず、アミロイド β 蛋白凝集体にも結合することが知られている。 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ はアミロイド β のみに結合することから、両プローブの PET を施行することにより、 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ が α S とアミロイド β のどちらに結合していたのかが判明する。本研究では、 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ PET を施行した PD 患者 13 名のうち、2 名において集積亢進を認めた。すなわち、 α S ではなくアミロイド β の集積亢進を認めた。この 2 名と $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ PET を施行しなかった 5 名を除いた

PD 患者 11 名 (年齢 62.0 ± 6.96 歳) を統計解析対象とした。また、PD 患者 8 名に 2 回目の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET を施行したが、同様の理由から、3 名を除き 5 名を統計解析対象とした。

PD 患者群 (11 名) は正常健常者群 (14 名) と比較して、中心前回、中心後回で有意に集積亢進を認めていた ($p < 0.05$) (図 1)。一方、黒質、被殻、淡蒼球、視床などでは集積亢進を認めなかった。この結果は Braak の仮説とは異なり、皮質から先に α S 蛋白凝集体が蓄積していく可能性が示唆された。



PD 患者 5 名の経時的変化では、眼窩前頭回、扁桃核、前帯状回、後帯状回、島、淡蒼球で有意差をもって集積亢進を認めていた (paired t-tests, $p < 0.05$)。また、被殻、尾状核では集積亢進傾向を認めていた (図 2)。 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ の集積亢進を示したこれらの領域は PD の病理で Lewy 小体が多い分布と一致していた。このように $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET によって PD 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が確認できた。PD 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 PD 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。



< 引用文献 >

1. 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

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 15 件)

1. Yoshida S, Hasegawa T, Suzuki M, Sugeno N, Kobayashi J, Ueyama M, Fukuda M, Ido-Fujibayashi A, Sekiguchi K, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Mochizuki H, Nagai Y, Aoki M. Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. *Hum Mol Genet*. 27:823-836, 2018. DOI: 10.1093/hmg/ddy003. 査読有
2. Narumi K, Mishima E, Akiyama Y, Matsuhashi T, Nakamichi T, Kisu K, Nishiyama S, Ikenouchi H, Kikuchi A, Izumi R, Miyazaki M, Abe T, Sato H, Ito S. Focal Segmental Glomerulosclerosis Associated with Chronic Progressive External Ophthalmoplegia and Mitochondrial DNA A3243G Mutation. *Nephron*. 138:243-248, 2018. DOI: 10.1159/000485109. 査読有
3. Hasegawa T, Sugeno N, Kikuchi A, Baba T, Aoki M. Membrane Trafficking Illuminates a Path to Parkinson's Disease. *Tohoku J Exp Med*. 242:63-76, 2017. DOI: 10.1620/tjem.242.63. Review. 査読無
4. Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Suzuki K, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Mori E. Longitudinal study of cognitive and cerebral metabolic changes in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 372: 288-293, 2017. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.068. 査読有
5. Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Ezura M, Kobayashi M, Tano O, Mugikura S, Iwata R, Ishiki A, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by ¹⁸F-THK5351 PET. *Neurology*. 87: 2309-2316, 2016. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003375. 査読有
6. Oshima R, Hasegawa T, Tamai K, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Kikuchi A, Baba T, Futatsugi A, Sato I, Satoh K, Takeda A, Aoki M, Tanaka N. ESCRT-0 dysfunction compromises autophagic degradation of protein aggregates and facilitates ER stress-mediated neurodegeneration via apoptotic and necroptotic pathways. *Sci Rep*. 6: 24997, 2016. DOI: 10.1038/srep24997. 査読有
7. Odagiri H, Baba T, Nishio Y, Iizuka O, Matsuda M, Inoue K, Kikuchi A, Hasegawa T, Aoki M, Takeda A, Taki Y, Mori E. On the utility of MIBG SPECT/CT in evaluating cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body diseases. *PLoS One*. 11: e0152746, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0152746. 査読有
8. Yoshihara A, Fukatsu M, Hoshi K, Ito H, Yamaguchi Y, Ishii R, Tokuda T, Miyajima M, Arai H, Kato T, Furukawa K, Arai H, Kikuchi A, Takeda A, Ugawa Y, Hashimoto Y. Subgroup differences in "brain-type" transferrin and alpha-synuclein in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Biochem*. 160: 87-91, 2016. DOI: 10.1093/jb/mvw015. 査読有
9. Kikuchi A, Takeda A, Sugeno N, Miura E, Kato K, Hasegawa T, Baba T, Konno M, Oshima R, Watanuki S, Hiraoka K, Tashiro M, Aoki M. Brain metabolic changes of cervical dystonia with spinocerebellar ataxia type 1 after botulinum toxin therapy. *Intern Med*. 55: 1919-1922, 2016. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5843. 査読有
10. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Dürr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wüllner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S. Variants associated with Gaucher disease in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2:417-426, 2015. DOI: 10.1002/acn3.185. 査読有り
11. Yoshida S, Kikuchi A, Tateyama M, Tano O, Nishiyama A, Akaishi T, Kato M, Aoki M. A case of steroid-responsive MADSAM with late appearance of partial conduction block in

- the forearm. J Neurol. 261: 825-827, 2014. DOI: 10.1007/s00415-014-7271-5. 査読有
12. 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
 13. Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Miura E, Oshima R, Aoki M, Takeda A. Improvement of freezing of gait in patients with Parkinson's disease by imagining bicycling. Case Rep Neurol. 6: 92-95, 2014. DOI: 10.1159/000362119. 査読有
 14. 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
 15. 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 alpha-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

[学会発表](計9件)

1. 菊池昭夫、江面道典、岡村信行、長谷川隆文、石木愛子、原田龍一、荒井啓行、谷内一彦、古本祥三、田代学、工藤幸司、武田 篤、青木正志. 大脳皮質基底核症候群における¹⁸F-THK5351 PETの経時的変化. 第36回日本認知症学会. 2017
2. Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Ezura M, Baba T, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. ¹⁸F-THK5351 PET in corticobasal syndrome. XXIII World Congress of Neurology. 2017
3. 菊池昭夫. 神経変性疾患におけるPETの最近の話題. 第10回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 2016
4. Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Toru Baba, Naoto Sugeno, Ryuji Oshima, Shun Yoshida, Junpei Kobayashi, Ezura M, Kobayashi M, Tano O, Mugikura S, Iwata R, Ishiki A, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. Assessment of tau pathology in patients with corticobasal syndrome using ¹⁸F-THK5351 PET. The Movement Disorder Society's 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2016
5. 菊池昭夫、岡村信行、馬場 徹、長谷川隆文、菅野直人、大嶋龍司、吉田隼、小林潤平、平岡宏太良、古本祥三、谷内一彦、田代学、工藤幸司、武田 篤、青木正志. パーキンソン病患者での[¹¹C]BF-227 PETによるα-シヌクレイン蛋白凝集体の画像化. 第57回日本神経学会学術大会. 2016
6. Kikuchi A, Okamura N, Tashiro M, Furumoto S, Hasegawa T, Watanuki S, Hiraoka K, Funaki Y, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Konno M, Miura E, Oshima R, Yoshida S, Iwata R, Takahashi S, Fukuda H, Itoyama Y, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Aoki M, Takeda A. Longitudinal [¹¹C]BF-227 PET study in MSA-C patients. 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2015
7. 菊池昭夫、岡村信行、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、吉田隼、古本祥三、平岡宏太良、谷内一彦、田代学、工藤幸司、糸山泰人、武田 篤、青木正志. [¹¹C]BF-227 PETにおける多系統萎縮症脳内α-シヌクレインの経時的変化. 第56回日本神経学会学術大会. 2015
8. 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. 2014
9. 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

6. 研究組織

(1)研究代表者

菊池 昭夫 (KIKUCHI, Akio)
 東北大学・大学院医学系研究科・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北西多賀病院・院長
 研究者番号：70261534

岡村 信行 (OKAMURA Nobuyuki)
 東北医科薬科大学・医学部・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・講師
研究者番号：50261491