

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461307

研究課題名(和文) タウオパチーにおけるタウ蛋白と脳機能の神経画像基盤研究

研究課題名(英文) Multimodal neuroimaging study in tauopathies.

研究代表者

平野 成樹(Hirano, Shigeki)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60375756

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：糖代謝PET画像を用いて、進行性核上性麻痺(PSP)13例および大脳皮質基底核変性症(CBD)12例と健常者19名を対象として、それぞれ疾患特異的共分散パターンの抽出を行った。PSPでは対称性のCBDにおいては非対称性の前頭葉、中脳被蓋、視床での相対的代謝低下が特徴であった。本パターンを用いて、脳血流SPECT画像(健常者17名、PSP 17例、CBD 16例、多系統萎縮症31例、パーキンソン病112例)を用いて妥当性を検討した。PSP関連パターンは、その他のパーキンソン症候群より高値で、CBD関連パターンはPSPとの分離が困難であったが、その他のパーキンソン症候群よりは高値であった。

研究成果の概要(英文)：Disease specific covariate brain pattern was extracted by glucose metabolic PET image of progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and healthy controls. The characteristics of PSP related covariate pattern was symmetrical relative glucose metabolism reduction in frontal area, midbrain tegmentum, thalamus. In corticobasal syndrome, asymmetrical relative glucose hypometabolism in frontal area, thalamus and midbrain tegmentum was a feature for its disease specific covariate pattern. These patterns were validated by using different set of cohort, including healthy controls, PSP, CBS, multiple system atrophy and Parkinson's disease, who were scanned with perfusion SPECT image. PSP related covariate pattern was significantly higher than other groups. Although CBD related covariate pattern did not discriminate from PSP, it was higher than other parkinsonian disorders.

研究分野：神経内科

キーワード：タウオパチー タウ 進行性核上性麻痺 皮質基底核症候群 FDG PET 脳血流 ネットワーク

1. 研究開始当初の背景

進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy: PSP)は核上性垂直性眼球運動障害、病初期より頻回の転倒、体軸に強い筋強剛、前頭葉徴候、偽性球麻痺などの症状が進行する治療抵抗性の神経変性疾患である。大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD)は非対称性のパーキンソニズム、失行、皮質性感覚障害、認知機能障害などを特徴とし、進行性の経過をたどる治療抵抗性の神経変性疾患である。PSPとCBDは神経病理学的に異常リン酸化タウ蛋白が蓄積するタウオパチーである。PSPとCBDはパーキンソン病などの運動障害を来す疾患との鑑別が注目されてきたが、臨床診断が大変困難であり、特にPSPとCBDとの間での区別が困難であることが知られている。また、PSPとCBDには運動障害だけでなく、認知機能障害や失語症状のみで発症するサブタイプが存在することも知られるようになり益々診断が困難となっている。共同研究機関である放射線医学研究所では脳内に異常蓄積することが生体で確認できる¹¹C-PBB3というPETトレーサーを開発し、やはり異常タウ蛋白が脳内に蓄積するアルツハイマー病において生体での蓄積を確認できることも報告した[1][2]。¹¹C-PBB3はPSPやCBDなどのタウオパチーにおいても脳内集積する。また、脳内の糖代謝を測定できる¹⁸F-FDG PETを用いると神経疾患における脳機能低下をネットワークパターンの異常として全脳評価ができ、診断に有用であることが確認できている[3]。当初PSPとCBD患者において¹¹C-PBB3 PETと¹⁸F-FDG PETを撮像し、タウオパチーにおける異常タウ蛋白分布と糖代謝低下との関連を調査する予定であった。一方、本邦での疾患特異的糖代謝パターンの確立が事前に必要であった。本研究では、糖代謝画像で抽出された疾患特異的共分散パターンを、糖代謝と関連し、日常診療において簡便に施行できる脳血流画像を用いて疾患得意的パターンの妥当性を検討した。

2. 研究の目的

本研究の目的は本邦でのPSPおよびCBDの疾患特異的パターンを糖代謝画像にて確立し、別に集めた脳血流画像を用いてパターンの妥当性を検討することである。

3. 研究の方法

(1)パターン形成群

放射線医学総合研究所にて糖代謝画像の撮像が行われた。Siemens ECAT HR+カメラを用いて20分間¹⁸F-FDG PET撮影した。対象は健常者19名、PSP13名、CBD12名である。CBD群では運動症状の左右差が強いため、罹患肢が左の場合、左右反転し、罹患側が右(脳での障害側左)になるよう調整した。各FDG画像はMatlab2009上で動作するspm5を用いて空間的標準化と空間的平滑化(半値幅8mm)を行った。各三次元FDG画像を用いて健常者群と疾患群が最も良く分離されるよう、主成分分析を用いて

複数の三次元主成分脳パターンに分けた。最も良く健常者群と疾患群とを分離できる各主成分パターンの組み合わせを、ロジスティック回帰分析を用いて定めた。健常者群とPSP群のFDG標準化画像を用いて作成された疾患得意的共分散パターンをPSP関連パターン(PSP related pattern: PSPRP)とし、健常者群とCBD群のFDG標準化画像を用いて作成された疾患特異的共分散パターンはCBD関連パターン(CBD related pattern: CBDRP)とした。

各FDG標準化画像は、FDGをよって作成された疾患特異的共分散パターンを適用し、topographic rating scale (TPR)法を用いて各個人でのPSPRPスコアとCBDRPスコアを算出した。

(2)疾患パターン妥当性検討

千葉大学医学部附属病院にて脳血流画像の撮像が行われた。¹²³I-IMP SPECTはGE Infinia Hawkeye 4を用いて24分間撮像が行われた。対象は健常者17名、PSP17名、CBD16名、多系統萎縮症(MSA)31名、パーキンソン病(PD)112名である。各IMP画像はMatlab2009上で動作するspm5を用いて空間的標準化と空間的平滑化(半値幅14mm)を行った。各IMP標準化画像は、FDGによって作成された疾患特異的共分散パターンを適用し、topographic rating scale法を用いて各個人でのPSPRPスコアとCBDRPスコアを算出した。

得られた各疾患特異的スコアはFDG画像とIMP画像とそれぞれ一元配置分散分析(ANOVA)を用いて検定し、その後の検定には最小有意差法を用いて、p値0.05未満を有意とした。

4. 研究成果

(1)疾患特異的共分散パターンの作成

PSPRPについては、第1、4、5、7、8、10、11三次元主成分脳パターンの組み合わせが最もよく健常者とPSPとを分離することができた(図1は単変量解析の結果を参考として呈示)。中脳被蓋部、視床内側、前頭葉内側などの部位に対称性相対的代謝低下を特徴とする。

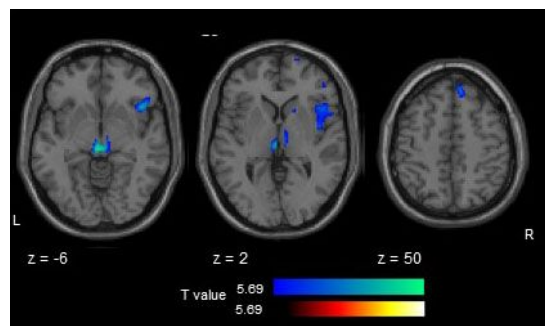


図1 健常者群と比較して進行性核上性麻痺において糖代謝異常が認められる部位

健常者19例とPSP13例の¹⁸F-FDG PET画像を用いて作成された。SPM5を用いたt-testにて統計閾値をP<0.05 FWE補正を行っている。

CBDRP については、第1, 2, 3, 5, 6, 7, 9 三次元主成分パターンの組み合わせが最もよく健常者と CBD とを分離することができた(図2 は単変量解析の結果を参考として呈示)。障害側(左脳)の中脳、視床内側、前頭葉背側などの部位に非対称性相対的代謝低下を特徴とする。

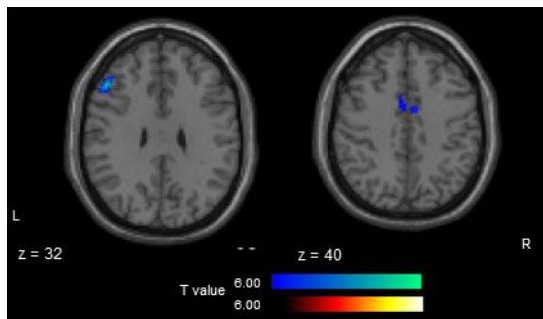


図2 健常者群と比較して大脳皮質基底核変性症群において糖代謝異常が認められる部位

健常者 19 例と CBD 12 例(罹患肢を右に調整)の ^{18}F -FDG PET 画像を用いて作成された。SPM5 を用いた t-test にて統計閾値を $P < 0.05$ FWE 補正を行っている。

(2)糖代謝画像を用いた疾患特異的パターンのスコア化

次に PSPRP を用いて FDG 元画像に TPR を用いて個人での PSPRP スコアを算出した(図3)。健常者群と PSP 群はパターン形成に用いられた者と同一である。本モデルは3群間のスコアが異なり($F = 86.1$, $p < 0.001$)、PSP 群は健常者群($p < 0.001$)と CBD 群($p < 0.001$)より高値であった。

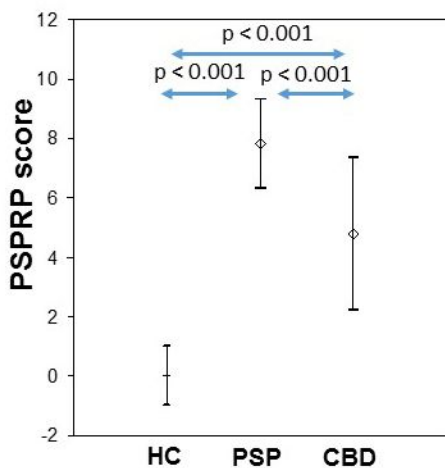


図3 進行性核上性麻痺関連パターン(PSPRP)を用いた糖代謝画像の個人スコア解析

健常者 19 例、PSP 13 例、CBD 12 名の ^{18}F -FDG PET 画像を

用いた PSPRP スコア

CBDRP を用いて FDG 元画像に TPR を用いて個人での CBDRP スコアを算出した(図4)。健常者群と CBD 群はパターン形成に用いられた者と同一である。本モデルは3群間のスコアが異なり($F = 33.0$, $p < 0.001$)、CBD 群は健常者群($p < 0.001$)と PSP 群($p = 0.007$)と比較して高値であった。

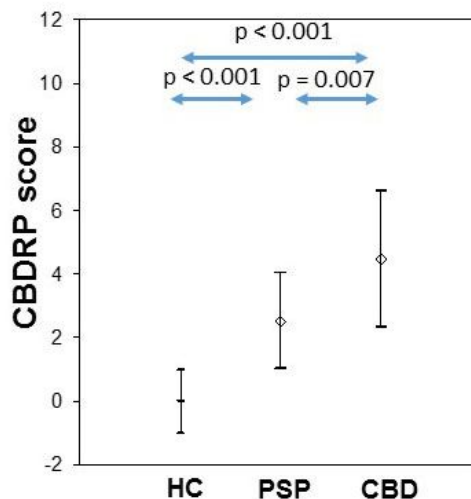


図4 大脳皮質基底核変性症関連パターン(CBDRP)を用いた糖代謝画像の個人スコア解析

健常者 19 例、PSP 13 例、CBD 12 名の ^{18}F -FDG PET 画像を用いた CBDRP スコア

FDG 画像を用いて作成された疾患特異的共分散パターンは PSP と CBD との間で群間差を認め、両者の鑑別診断に応用できる可能性が示唆された。

(3)脳血流画像を用いた疾患特異的パターンのスコア化

最後に別に用意した健常者、PSP、CBD、多系統萎縮症、パーキンソン病などの鑑別を要する疾患での PSPRP と CBDRP の有用性および妥当性について検討した。

PSPRP を用いて IMP SPECT 画像に TPR を用いて個人での PSPRP スコアを算出した(図5)。本モデルは5群間のスコアが異なり($F = 31.5$, $p < 0.001$)、PSP 群は健常者群、MSA 群、PD 群($p < 0.001$)、CBD 群($p = 0.01$)と比較して高値であった。

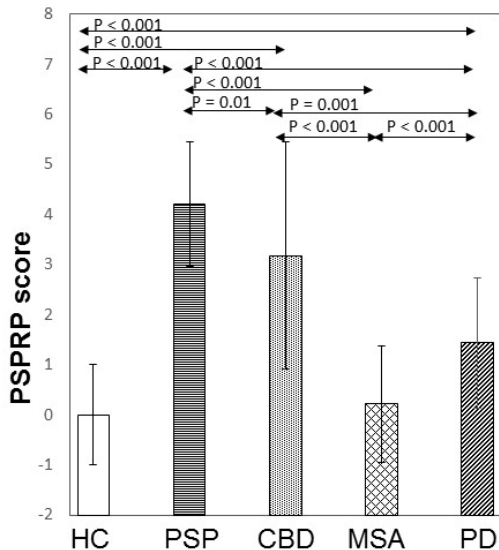


図 5 進行性核上性麻痺関連パターン(PSPRP)を用いた脳血流画像の個人スコア解析

健常者 17 例、PSP17 例、CBD16 名、MSA31 例、PD 112 例の ^{123}I -IMP SPECT 画像を用いた PSPRP スコア。(平均 \pm 標準偏差)

CBD RP を用いて IMP SPECT 画像に TPR を用いて個人での PSPRP スコアを算出した(図 6)。本モデルは 5 群間のスコアが異なり($F = 31.9$, $p < 0.001$)、CBD 群は健常者群、PD 群($p < 0.001$)、MSA 群($p = 0.013$)と比較して高値であった。しかし PSP 群との間では差を認めなかった。

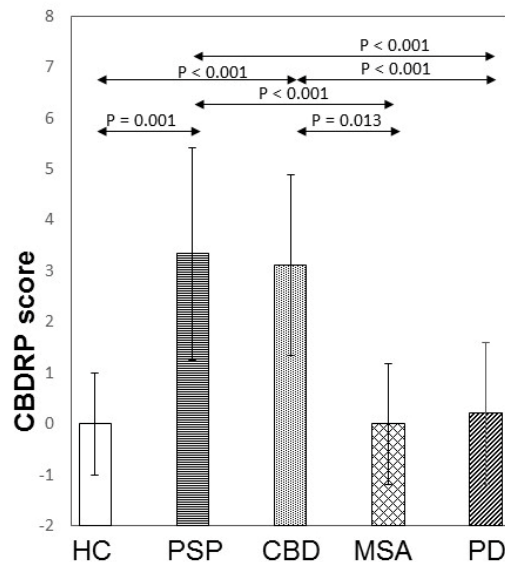


図 6 大脳皮質基底核変性症関連パターン(CBD RP)を用いた脳血流画像の個人スコア解析

健常者 17 例、PSP17 例、CBD16 名、MSA31 例、PD 112 例の ^{123}I -IMP SPECT 画像を用いた PSPRP スコア。(平均 \pm 標準偏差)

以上より糖代謝 PET 画像を用いて PSP と CBD の脳内神経異常ネットワークの抽出し、その 2 つのパターンが異なることを示した。脳血流画像を

用いた妥当性の検討では PSPRP は PSP 群で高い値を示し、今後の診断補助に有用と考えられた。CBD RP については PSP と CBD で高い値を示したが、両者の鑑別が可能とは言えなかった。

PSP や CBD は臨床診断が困難であり、本研究の対象も臨床的診断を用いていることから、今後の経過で診断がより確実になっていく可能性がある。また、タウ PET 画像との連関を検討することで、より高い診断精度を期待できる。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 1 件)

Shimada H, Kitamura S, Shinotoh H, Endo H, Niwa F, Hirano S, Kimura Y, Zhang MR, Kuwabara S, Suhara T, Higuchi M. Association between A and tau accumulations and their influence on clinical features in aging and Alzheimer's disease spectrum brains: A ^{11}C]PBB3-PET study. *Alzheimers Dement.* 2016;6:11-20.

(学会発表)(計 2 件)

Shigeki Hirano, Yilong Ma, Shichun Peng, Hitoshi Shimada, Hitoshi Shinotoh, Hironobu Endo, Yoshikazu Nakano, Hongliang Li, Makoto Higuchi, Satoshi Kuwabara, David Eidelberg, Tetsuya Suhara. Abnormal Metabolic Brain Networks In Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome:

Diagnostic Performance Using Perfusion SPECT Scans In Patients With Movement Disorders. 第 23 回世界神経学会(2017 年京都)

平野成樹、島田 斉、篠遠 仁、遠藤浩信、桑原 聡、樋口真人、須原哲也「進行性核上性麻痺の脳機能ネットワーク障害パターンの確立」第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(MDSJ)(2016 年京都) 最優秀演題(ポスター)

(図書)(計 0 件)

(産業財産権)

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

参考文献

[1] Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse

model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron*. 2013;79:1094-108.

[2] Shimada H, Kitamura S, Shinotoh H, Endo H, Niwa F, Hirano S, Kimura Y, Zhang MR, Kuwabara S, Suhara T, Higuchi M. Association between A β and tau accumulations and their influence on clinical features in aging and Alzheimer's disease spectrum brains: A [^{11}C]PBB3-PET study. *Alzheimers Dement*. 2016;6:11-20.

[3] Hirano S, Eckert T, Flanagan T, Eidelberg D. Metabolic networks for assessment of therapy and diagnosis in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24 Suppl 2:S725-31.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平野 成樹 (Shigeki Hirano)

千葉大学・医学部附属病院・神経内科・講師

研究者番号: 60375756

(2) 研究分担者

島田 斉 (Hitoshi Shimada)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発

機構・放射線医学総合研究所 脳機能イ

メージング研究部・主幹研究

研究者番号: 10422239

篠遠 仁 (Hitoshi Shinotoh)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発

機構・放射線医学総合研究所 脳機能イ

メージング研究部・上席研究員

研究者番号: 10178882

古川 彰吾 Shogo Furukawa

千葉大学・医学部附属病院・神経内科・医員

研究者番号: 00722943