

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461321

研究課題名(和文) レヴィ小体病における脳機能の代償とアミロイド分布の関連に関する研究

研究課題名(英文) Relationship between compensation for brain dysfunction and distribution of beta-amyloid in Lewy body disease

研究代表者

三品 雅洋 (Mishina, Masahiro)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：70322518

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)：レヴィ小体病の各病型でアミロイドの脳内分布を明らかにするため、PMODの部分容積補正およびAutomated Anatomical Labelingを用いた自動関心領域法により、脳内の集積を算出した。また、SPM 8上のDiffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra法を用いた空間的標準化法の応用し解析した。いずれの手法でもPrecentral gyrusなどの領域でアルツハイマー病とレヴィ小体型認知症普通型の11C-PiB集積が増加していたが、レヴィ小体型認知症普通型のみで集積している領域はなかった。

研究成果の概要(英文)：We investigate regional difference of brain A $\beta$  accumulation between in subtype of Lewy body diseases (LBD). We recruited 26 normal controls (NR), 33 patients with Alzheimer's disease (AD), four patients with dementia with Lewy bodies common form (DLBc), three patients with DLBp, five patients with PAF and three patients with PD without dementia. They are performed 11C-PiB and 18F-FDG PET and MRI. Method 1: Two PET images were corrected for partial volume effect (PVC) with MRI. Method 2: Using diffeomorphic anatomical registration through exponentiated Lie algebra (DARTEL) and SPM8, PET images are spatially normalized. The SUVR for 11C-PiB PET of AD and DLBc was significantly larger than of NR in several regions, although there was no area with distinctive SUVR in the patients with DLBc. There was no area with significant A $\beta$  accumulation in the LBD groups other than DLBc. Our results suggested that 11C-PiB PET can not differentiate between AD and DLBc.

研究分野：脳神経疾患における脳機能画像解析

キーワード：A レヴィ小体型認知症 パーキンソン病 アルツハイマー病 PET 純粋自律神経不全症

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は黒質緻密層のドパミン作動性神経細胞の変性により発症する。ドパミン分泌のピークは20歳頃で、その20%まで低下するとパーキンソニズムを生じると考えられている (Jankovic J, ArchNeurol 2009)。ドパミン減少で即座に障害が出ないのは、様々な神経機構の代償が機能しているからである。私たちは、レヴィ小体病の代表であるパーキンソン病 (PD) において、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体、シグマ<sub>1</sub> 受容体が、ドパミン欠乏の代償として、初期パーキンソン病のパーキンソニズムの左右差を是正する方向で作用していることを明らかにした (Mishina M et al. Neuroradiol J 2011; Mishina M et al. PLoS One 2011; Mishina M et al. Acta Neurol Scand 2005)。一方、アデノシン A<sub>1</sub> 受容体では代償作用は証明されなかった (Mishina M et al. Synapse 2017)。アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の研究は、抗 PD 薬としてのアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬の出現で、世界中から注目をあびた (Mishina M et al. Synapse 2012; Mishina M et al. PLoS One 2011)。

これらの研究を踏まえ、私たちは、この代償機構と、変性疾患の病態の中心である神経細胞内の異常タンパクの蓄積の関連に着目した。レヴィ小体病ではシヌクレインである。もう一つのレヴィ小体病の代表、レヴィ小体型認知症 (DLB) は、老人斑に代表されるアルツハイマー病の病理を伴う common form (DLBc) と、伴わない pure form (DLBp) に分類される。PD でも、認知症を伴う進行例ではアルツハイマー病 (AD) の病理を伴う。レヴィ小体病では、シヌクレインも重要だが、AD 病理の主体であるアミロイドタンパクも、無視できない存在と言える。

分子イメージングの進歩により、脳内のアミロイドタンパク分布は PET を用いると画像化できるようになった。代表的な放射性薬剤が、<sup>11</sup>C-Pittsburgh Compound-B (PiB) である。<sup>11</sup>C-PiB PET は、AD を中心に多数の研究に用いられてきたが、DLB や認知症を伴う PD においても検討されるようになった。しかしながら、下記のように、先行研究の見解は一致していなかった。一方、シヌクレインの画像化は研究段階であり、ヒトで実現できたのは、アミロイドイメージング剤として開発された、BF227 による臨床研究があるのみである (Kikuchi A et al. Brain 2010)。

### 2. 研究の目的

本研究は、アミロイドタンパクの蓄積と、ドパミン欠乏の代償機能の関係を明らかにすることが目的である。そのために、レヴィ小体病の各病型、すなわち、PD・DLBc・DLBp・

PAF において、<sup>11</sup>C-PiB PET を用いてアミロイドタンパクの脳内分布、特に健常者 (NR) だけでなく AD との局所の分布の違いを検討する。同時に、ブドウ糖代謝・ドパミン系画像など他の PET 画像も併用し、アミロイドタンパク分布と局所脳機能の変化との関連を調査する。

### 3. 研究の方法

対象は、表 1 に示した。DLBc と DLBp の

表 1 対象の内訳

症例	略称	症例数	男性	平均年齢
Normal control	NR	26	17	66.2±10.3
Alzheimer's disease	AD	33	14	71.4±10.4
Dementia with Lewy body common form	DLBc	4	3	71.5±9.7
Dementia with Lewy body pure form	DLBp	3	2	79.0±1.7
Pure autonomic failure	PAF	5	4	79.5±5.7
Parkinson's disease	PD	3	1	76.0±5.0

鑑別は、<sup>11</sup>C-PiB PET を用い、集積が有る場合は DLBc、無い症例は DLBp とした。PD は全例認知症を伴わなかった。全例頭部 MRI three-dimensional spoiled gradient-recalled echo (SPGR)、<sup>11</sup>C-PiB PET、<sup>18</sup>F-FDG PET を実施した。アミロイドタンパク分布と局所脳糖代謝のパターンを明らかにするために、以下の手法で PET の半定量を実施した。

まず、PMOD 3.0 (PMOD Technologies, Zurich, Switzerland) を用いて、<sup>11</sup>C-PiB PET は <sup>18</sup>F-FDG PET に co-registration した。

次に、以下の 2 つの手法を用いて、脳萎縮を補正した。

1) 二つの PET は MRI SPGR を用いて部分容積効果の補正 (PVC) をした。

2) <sup>18</sup>F-FDG PET を、Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8) に内蔵されている Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra (DARTEL) 法を用いて空間的標準化を実施した。<sup>18</sup>F-FDG PET と同じパラメータを、<sup>18</sup>F-FDG PET に co-registration した <sup>11</sup>C-PiB PET に適用し、空間的標準化した。

1) 2) で作成された画像は、PMOD 3.0 条の Automated Anatomical Labeling (AAL) を用いて <sup>18</sup>F-FDG PET・<sup>11</sup>C-PiB PET に関心領域 (VOI) を設置し、リガンド集積値を得た。小脳の値で除することで、小脳を参照領域とした standardized uptake value ratio (SUVR) を算出した。

これらのデータを、ノンパラメトリック検定を使用して検定した。すなわち、全体の検定は Kruskal-Wallis の検定、Kruskal-Wallis の検定が有意の場合に Steel-Dwass 検定による各群の比較、及び Steel 検定による健常者群をコントロールとした各疾患との差の検定を行った。p<0.05 を有意とした。

#### 4. 研究成果

2つの解析方法とも同様の結果であった。すなわち、PiB SUVRは、Whole brain、Precentral gyrus、Postcentral gyrus、Rolandic operculum、Superior frontal gyrus、Middle frontal gyrus、Inferior frontal gyrus、Supplementary motor area、Paracentral lobule、Straight gyrus、Olfactory cortex、Temporal gyrus、Heschl gyrus、Parietal gyrus、Angular gyrus、Supramarginal gyrus、Precuneus、Occipital gyrus、Cuneus、Calcarine fissure and surrounding cortex、Lingual gyrus、Fusiform gyrus、Anterior Cingulum、Middle Cingulum、Insula、Putamen、Pallidumで、ADとDLBcで健常者と比べ有意に高かった。Posterior CingulumとAmygdalaではADのみが健常者と比べ有意に高かった。DLBcのみが有意差がある領域はなかった。DLBpでは、Olfactory cortexで有意に健常者より低下した。PAFではStraight gyrus・Olfactory cortexで有意に低下した。ADとPAFの比較では、Whole brain、Rolandic operculum、Superior frontal gyrus、Middle frontal gyrus、Inferior frontal gyrus、Straight gyrus、Olfactory cortex、Temporal gyrus、Heschl gyrus、Parietal gyrus、Angular gyrus、Supramarginal gyrus、Precuneus、Cuneus、Calcarine fissure and surrounding cortex、Anterior Cingulum、Middle Cingulum、Insula、PutamenでPAFの集積が有意に低下した。PDでは、健常者と有意差がある領域はなかった(表3)。

FDG SUVRは、ADにおいて、Whole brain、Superior frontal gyrus、Middle frontal gyrus、Straight gyrus、Olfactory cortex、Temporal gyrus、Heschl gyrus、Parietal gyrus、Angular gyrus、Precuneus、Middle Cingulum、Posterior Cingulum、Calcarine fissure and surrounding cortex、Caudate nucleus、ThalamusのSUVRが健常者と比べ有意に低かった。DLBcでは、いずれの領域でも健常者との有意差はなかった。DLBpとPDでは、Angular gyrusとPrecuneusで有意に健常者より低下した(表5)。PAFでは、Temporal gyrus、Heschl gyrus、Angular gyrusで有意に健常者より低下した。

以上より、<sup>11</sup>C-PiB PETでは、レヴィ小体病のうちDLBcで集積が認められるが、疾患特異的な集積はないことがわかった。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

三品雅洋、石井賢二：特集 神経難病ケアのオペルニクス的転回、神経難病診療の新たな画

像検査を活かす。総合診療 25(3) 215-218, 2015

三品雅洋：特集 I. パーキンソニズムの画像update、パーキンソニズムのPET。神経内科 82(2) 135-141, 2015

〔学会発表〕(計 4 件)

三品雅洋、石井賢二、石渡喜一、坂田宗之、豊原潤、織田圭一、木村和美：レヴィ小体病各臨床病型およびアルツハイマー病における脳アミロイド蓄積の局所的相違。第54回日本神経学会学術総会、2014年11月6日～8日、大阪

Mishina M, Ishii K, Ishiwata K, Sakata M, Toyohara J, Oda K, Kimura K: Regional accumulation of [C-11]PiB and [F-18]FDG in subtype of Lewy body disease. 第56回日本神経学会総会、2015年5月20日～5月23日、新潟

Mishina M, Ishii K, Ishiwata K, Sakata M, Toyohara J, Oda K, Kimura K: REGIONAL ACCUMULATION OF [C-11]PIB AND [F-18]FDG IN SUBTYPE OF LEWY BODY DISEASE. 38th European Society of Neuroradiology, Sept 17-20, 2015, Naples.

Mishina M, Ishii K, Ishibashi K, Sakata M, Toyohara J, Ishiwata K, Kimura K: Regional difference of brain  $\beta$ -amyloid accumulation between in subtype of Lewy body disease and in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Association International Conference 2017, July 16-20, 2017, London.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.nms.ac.jp/nppi/>

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

三品 雅洋 (MISHINA, Masahiro)  
日本医科大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号： 70322518

(2)連携研究者

石渡喜一 (ISHIWATA, Kiichi)  
一般財団法人脳神経疾患研究所南東北創薬・サイクロトロン研究所・所長  
研究者番号： 50143037

(3)連携研究者

石井賢二 (ISHII, Kenji)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センタ  
ー研究所・神経画像研究チーム・研究部長

研究者番号： 10231135