

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2017

課題番号：26713031

研究課題名（和文）タウPETによる認知症神経病態の解明および客観的重症度評価指標確立に関する研究

研究課題名（英文）Tau PET study for revealing the pathogenesis and establishing the objective marker of disease severity in neurodegenerative dementia

研究代表者

島田 斉 (Shimada, Hitoshi)

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・主幹研究員  
(定常)

研究者番号：10422239

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 16,800,000円

研究成果の概要（和文）：高齢者に多い認知症(物忘れを起こす病気)は今後急速に増える見込みで、治療法および予防法の確立は急務であります。過去の研究から、さまざまな認知症患者さんの脳内にタウたんぱく病変(以下、タウ)というごみのようなものが出現し、物忘れを引き起こすと考えられています。

本研究ではPETという装置と専用の検査薬を用いて、さまざまな認知症患者さんの脳内タウの量を測定する簡便な方法を確立しました。さらにこの方法を用いて、タウが出現する場所と量が、認知症で見られる症状の種類やその重症度と関連することを明らかにしました。本研究の成果は、今後認知症を治す新しい薬を開発する上でも、重要な成果となると期待されます。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we established the practical methods for evaluating brain tau pathologies using positron emission tomography (PET) with tau PET ligand, <sup>11</sup>C-PBB3, with reference region instead of arterial blood data. We also demonstrated the association between tau accumulation and clinical features in cognitively healthy elderly and patients with diverse neurodegenerative dementia including Alzheimer's disease (AD) and non-AD tauopathies such as progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration syndrome, and so on. In summarize, distribution patterns of tau accumulations are associated with types of clinical symptoms, while regional amount of tau changes are associated with severity of clinical symptoms.

These results shed light on the pathogenesis of neurodegenerative dementia and would contribute to the drug discovery and development in diverse dementia.

研究分野：精神神経疾患の機能画像解析

キーワード：神経機能画像 TauPET 認知症 タウオパチー バイオマーカー アルツハイマー病 進行性核上性麻痺 重症度評価

## 1. 研究開始当初の背景

増え続ける認知症の治療法および予防法の確立は急務である。認知症病態にはβアミロイド(Aβ)蓄積やタウ蛋白病変などが密接に関与すると考えられており、創薬分野における標的分子となっている。これらの分子を標的とした治療薬の開発には、ポジトロン断層撮影(PET)などのイメージング技術を用いたヒト生体での薬効評価系の確立が不可欠である。既にAβを標的とした治療薬はPETによる評価系が確立しているが、これまでのところAβ標的薬は期待された効果が得られていない。一方タウ蛋白病変を標的とした治療薬は、今までヒト生体における薬効評価系が存在せず、開発が進んでいなかった。タウ蛋白病変は認知症の原因ごとに異なる複数の構成分子があることなどの要因もあり、ヒト生体におけるイメージング技術によるタウ蛋白病変の可視化は、今まで確立したものではなかった。

最近我々は、世界に先駆けて脳内タウ蛋白病変をPETで可視化する技術を確立した。我々の施設で行われた前臨床研究及び少数例を対象とした臨床研究において、<sup>11</sup>C]PBB3はタウ蛋白病変への高い結合性と選択性を示し、アルツハイマー病ならびに非アルツハイマー病性認知症において、PETで評価したタウ蛋白病変の集積程度や分布が、神経障害に密接に関与する可能性があること示した。

我々が確立した脳内タウ蛋白病変をPETで可視化するタウイメージング技術を応用することで、各種認知症における様々なタウ蛋白病変の分布の異同や神経障害との関連を明らかに出来ると考えられる。さらに本研究により、タウ蛋白病変の定量測定による認知症重症度の客観的な評価指標を確立し、認知症の根本治療薬の開発を進める基盤が整備されると期待される。

## 2. 研究の目的

本研究は、PETにより各種認知症のタウ蛋白病変と神経障害の関連を解明し、認知症の客観的な重症度評価指標を確立することを目的とする。そのために、以下の事項を明らかにする。

- 1) 各種認知症における脳内タウ蛋白病変の分布、程度の異同
- 2) 脳内タウ蛋白病変およびAβ蓄積と脳糖代謝、脳萎縮、安静時脳機能的結合神経障害、各種臨床症状ならびに認知機能検査等との関連
- 3) PETで測定した脳内タウ蛋白病の程度・分布が認知症重症度の客観的指標となり得るか

## 3. 研究の方法

### (1)研究対象の選択

国内外の24の共同研究施設の担当医師が、

研究の対象となり得る各患者を放射線医学総合研究所(以下、放医研)に紹介した。また放医研において健常対照者を以下の基準で募集・選択した。

### [被験者の選択基準]

①アルツハイマー病患者 30例  
②軽度認知機能障害患者 15例：  
厚生労働省長寿科学総合研究事業「J-ADNI コアスタディ(19122701)」の選択基準に年齢以外が合致。但しアルツハイマー病患者においてはCDR0.5~2、MMSE26点以下とし、薬剤使用許容範囲も変更する。

③大脳皮質基底核変性症患者 15例：  
Mayo clinicの診断基準(Boeve BF, 2003)とCambridgeの診断基準修正版(Mathew R, 2011)の少なくとも一方を満たす。

④進行性核上性麻痺患者 15例：  
NINDS-SPSPの診断基準(Litvan I, 1996)を満たす。

⑤前頭側頭型認知症患者 15例：  
Nearyらの臨床診断基準(Neary D, 1998)を満たす、もしくは遺伝子検査によってタウ遺伝子変異を伴う17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症(FTDP-17(MAPT))と診断されている。

### ⑥健常対照 30例

各群とも同意取得時に30歳以上88歳以下とし、年齢・性別の差が生じないように配慮した。

当該疾患以外の脳器質疾患・物質関連障害・重篤な身体疾患・閉所恐怖の合併を認めるもの、妊娠中および授乳中、その他研究担当者が不適当と判断したものは除外した。

### (2)インフォームドコンセント

被験者が研究の内容を理解したことを確認し、研究への参加について被験者本人の自由意思による同意を文書により得た。同意書に被験者本人および患者の場合には代諾者(被験者の後見人等の法定代理人、三親等以内の親族その他これに準じる者)の自書による署名または記名捺印も得た。同意書原本は、研究責任者の指示の下、放医研企画部研究倫理企画支援室に保管し、その写しを被験者本人または代諾者に手交した。

### (3)検査方法

承諾を得た対象に対し、以下の検査が二ヶ月以内に終了するように日程を組んだ。一部の項目が施行困難と判断した対象については、施行可能な項目に関してのみ評価を行った。

・臨床神経学的評価

問診と診察を行い合併症の有無を評価した。系統的神経学的診察に加え、Unified Parkinson's disease Rating Scale を用いた錐体外路症状の評価も行った。

・認知機能評価：簡易知能検査、簡易前頭葉機能検査、記憶検査(Wechsler Memory Scale-Revised)、臨床的認知機能評価、verbal fluency、Digit Span、Raven's Coloured Progressive Matrices、Geriatric Depression Scale、The Frontal Systems Behavior Scale、やる気スコア、精神症状を評価した。

・PET および MRI 検査：PET 検査ならびに MRI 検査を行い、脳内タウ蛋白病変、A $\beta$  蓄積、脳糖代謝、脳灰白質容積、安静時脳機能的結合などを定量的に評価した。PET 検査は [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 は約 15mCi、[ $^{11}\text{C}$ ]PiB は約 10mCi、[ $^{18}\text{F}$ ]FDG は約 5mCi 静脈内投与し、脳部位のダイナミック撮像([ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 & [ $^{11}\text{C}$ ]PiB：薬剤投与後 70 分、[ $^{18}\text{F}$ ]FDG：薬剤投与 30 分後から 30 分)を施行した。被験者の状態により、長時間の PET 撮像が困難と思われる場合は、[ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 PET および [ $^{11}\text{C}$ ]PiB PET は、薬剤投与後 30-50 分後から 20-30 分間の脳部位のダイナミック撮像へ変更した。放射性薬剤の精製は放医研の技師が行った。

(4)データ解析

PBB3 PET 検査データは、血漿入力関数を用いた動態解析法を行い、適切な定量指標の推定法の確立を試みた。同時に、参照領域を用いることで動脈採血を行わなくても解析可能な、簡易解析法の検討を行った。さらに病理学的知見から想定されるタウ蓄積の分布から、固定した参照領域の設定が困難な疾患における参照領域法の設定に関する検討も行った。

PiB PET ならびに FDG PET に関しては、小脳灰白質を参照領域とした standardized uptake value ratio(SUVR)をおのおの局所のアミロイド蓄積ならびに糖代謝活性の指標とした。

健常者と各疾患群において、既述の方法で推定した脳内病理変化と臨床症状の関連について検討した。

4. 研究成果

(1)動態解析法の確立に関する研究

健常高齢者 7 名とアルツハイマー病患者 7 名のデータを用いて、PBB3 PET の動態解析法について検討した。その結果、PBB3 PET の動態解析は、早期から血中に出現する代謝物を考慮した dual input モデルを用いたグラフ解析が安定したパラメータ推定が可能であることを見出した(図 1)。

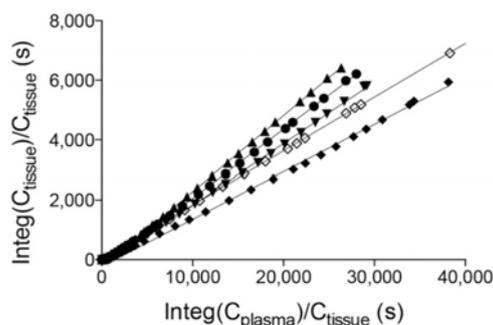


図 1 代表的なアルツハイマー病患者における血漿入力関数を用いた dual-input グラフプロット

T\*=11 分以後、高(▲)・中(●)・低(▼) 集積部位、タウ蓄積のない領域(◆)と小脳(◇)のプロットは線形となっている。

(2)簡易解析法の確立

代謝物を加味した Dual-input モデルを用いて推定した binding potential( $\text{BP}_{\text{ND}}^*$ )を、PBB3 PET における脳内タウ蓄積推定指標の標準基準として、参照領域法や SUVR などさまざまな簡易解析法を用いて推定した定量指標の妥当性評価を行った。その結果、original multiple reference tissue model (MRTMo)で推定した  $\text{BP}_{\text{ND}}^*$  や SUVR-1 は Dual-input モデルを用いて推定した  $\text{BP}_{\text{ND}}^*$  と良好な相関を認め、PBB3 PET の定量指標として有用であることを明らかにした(図 2)。

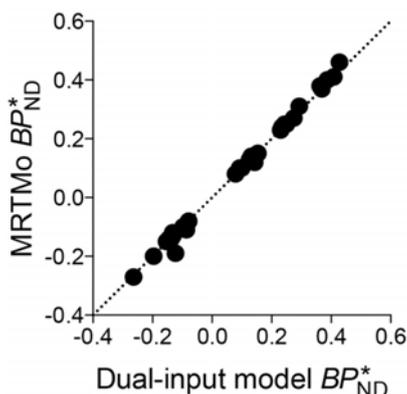


図 2 Dual-input モデルと MRTMo を用いて推定した  $\text{BP}_{\text{ND}}^*$  間の相関

両者は良好な相関を認める( $r^2=1.00$ )

(3)参照領域設定法の最適化に関する研究

過去の病理学的知見から、進行性核上性麻痺などの非アルツハイマー病性タウオパチーや遺伝性のアルツハイマー病の一部の症例においては、小脳灰白質などにもタウ病理

がおよび得ることが知られている。このような症例の解析を行う上では、小脳皮質を参照領域とした解析を行うと、脳内タウ蓄積量を過小評価してしまう可能性が懸念でされる。この問題を解決するため、小脳皮質を参照領域として使えない場合の最適な参照領域設定法について検討した。その結果、小脳皮質などの適当な参照領域を用いて全脳の  $BP_{ND}^+$  を推定したのちに、数学的に全脳灰白質内の中の低集積部位を抽出した脳領域を新たな参照領域として、あらためて  $BP_{ND}^+$  を推定することで、既述のような症例でも  $BP_{ND}^+$  の過小評価を避けられることを明らかにした(図 3)。

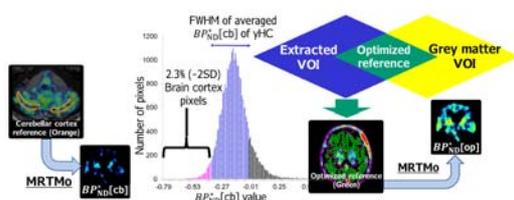


図 3 新参照領域法概念図

(4) 健常高齢者におけるタウ蓄積の特徴とその影響に関する研究

疾患研究を行うにあたり、健常高齢者を対象に、既述の解析法を用いて加齢に伴う脳内タウ病理の出現とその影響について検討した。その結果、若年健常者と比べると健常高齢者はアミロイド蓄積を認めない症例においても、①側頭葉内側に有意に PBB3 集積が高く、同部位へのタウ病理の出現が示唆されること、②側頭葉内側に PBB3 の高い集積を認める症例は、側頭葉内側の萎縮を認めること、③教育年数が高い症例においては PBB3 集積が軽度で、タウ病理も軽度であること、④同部位の PBB3 集積程度と WMS-R logical memory II で評価をした近時記憶の能力は負の相関を示し、同部位のタウ蓄積が同部位の近時記憶障害の発現を惹起し得ること、などを明らかにした(図 4)。

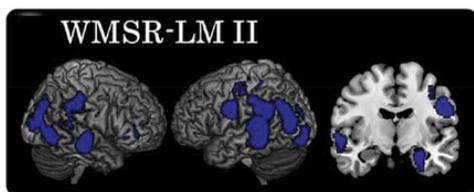


図 4 健常高齢者において WMSR-logical memory II のスコアが低いほど PBB3 集積が高い脳部位

(5) アルツハイマー病スペクトラム患者におけるタウ蓄積と神経障害との関連に関する

研究

アルツハイマー病スペクトラム患者を対象に、脳内タウ病理およびアミロイド病理と臨床症状や神経障害との関連を検討した。その結果、①軽度認知機能障害の時点で側頭葉内外測を中心に PBB 集積を認めること、②認知症発症後はさらに広範な大脳皮質に高度の PBB3 集積を認めること、③認知症の重症度は全脳の PBB3 集積の程度と相関すること、④PBB3 集積を認める脳部位に関連する脳機能が、集積が高いほど障害されていること、⑤PiB 集積と臨床症状の間には、既述のような有意な関係は認めないこと、⑥側頭葉内側の脳萎縮は PBB3 集積上昇部位とよく一致し、PiB 集積とは一致が少ないこと(図 5)、⑦PBB3 集積上昇部位の近傍には、病気が進むと FDG で評価した脳糖代謝低下部位が遅れて広がってくること、などを明らかにした。

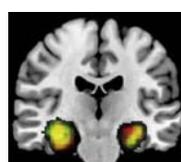


図 5 脳萎縮とタウ病理の関連  
萎縮(赤)と PBB3 集積(緑)はよく一致(黄)。

(6) アルツハイマー病におけるタウ蓄積と精神症状の関連に関する研究

発症前を含む比較的早期のアルツハイマー病スペクトラム患者におけるタウ蓄積と精神症状の関連について検討した。その結果、眼窩前頭皮質におけるタウ蓄積が重度な症例ほど、意欲低下の症状も重度で、同部位の脳萎縮や、同部位と他の脳部位をつなぐ神経線維の障害が重度で、意欲低下の症状も重度であること、を明らかにした。

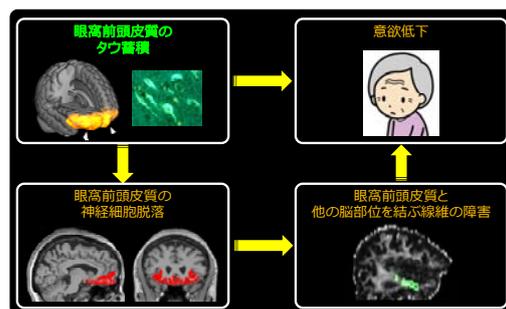


図 6 アルツハイマー病におけるタウ蓄積および神経障害と意欲低下の関連

眼窩前頭皮質のタウ蓄積はそれ自体が意欲低下の原因となり、さらに同部位の神経細胞死と、眼窩前頭皮質と他の脳領域をつなぐ線維の障害も引き起こすことで、意欲低下の重症化につながることを示唆された。

(7)非アルツハイマー病性タウオパチー患者におけるタウ蓄積と神経障害との関連に関する研究

非アルツハイマー病性タウオパチーにおけるタウ蓄積と臨床症状の関連について検討した。その結果各疾患において、①臨床症状の発現に密接に関連する脳領域に特徴的な PBB3 集積を認めること、②臨床症状の重症度と PBB3 集積の広がりや程度が相関すること、などを明らかにした。

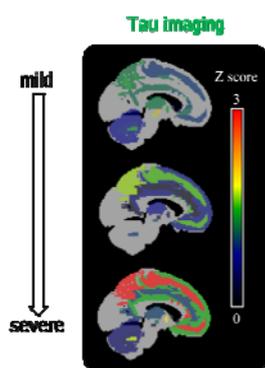


図 7 進行性核上性麻痺における、PBB3 で評価したタウ病理の分布・程度と臨床症状の重症度との関連

一連の研究結果から、1) PBB3 PET により、各種認知症における特徴的な脳内タウ病変の分布が評価可能であること、2) 脳内タウ病変の蓄積部位は、出現する臨床症状と密接に関連し、その集積程度は臨床症状や神経障害の重症度と相関すること、3) PET で測定した脳内タウ病の程度・分布が認知症重症度の客観的指標となり得ること、が明らかとなり、本研究におけるマイルストーンを達成した。

#### 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] (18 件) \*Corresponding author

1. Kitamura S, Shimada H\*, Niwa F, *et al.* Tau-induced focal neurotoxicity and network disruption related to apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 査読有, 2018. doi: 10.1136/jnnp-2018-317970. [Epub ahead of print]

2. Kikukawa T, Saito H, Hasegawa I, Takeuchi J, Takeda A, Kawabe J, Wada Y, Mawatari A, Watanabe Y, Kitamura S, Shimada H, Higuchi M, Suhara T, Itoh Y. Localized accumulation of tau without amyloid-beta in aged brains measured with [<sup>11</sup>C]PBB3 and [<sup>11</sup>C]PiB positron emission tomography. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 査読有, 2017;7(6):401. DOI: 10.4172/2161-0460.1000401

3. Tsunoda K, Yamashita T, Shimada H, *et*

*al.* A migration case of Kii amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex with the shortest stay in the endemic area and the longest incubation to develop the disease. *J Clin Neurosci*. 査読有, 2017;46:64-67. doi: 10.1016/j.jocn.2017.08.057.

4. Shimada H\*, *et al.* Association between Aβ and tau accumulations and their influence on clinical features in aging and Alzheimer's disease spectrum brains: A [<sup>11</sup>C]PBB3-PET study. *Alzheimers Dement (Amst)*. 査読有, 2016;6:11-20. doi: 10.1016/j.dadm.2016.12.009.

5. Kimura Y, Endo H, Ichise M, Shimada H, *et al.* A new method to quantify tau pathologies with (11)C-PBB3 PET using reference tissue voxels extracted from brain cortical gray matter. *EJNMMI Res*. 査読有, 2016;6(1):24. doi: 10.1186/s13550-016-0182-y.

6. Ichise M., Kimura Y., Shimada H., Higuchi M., Suhara T. PET Quantification in Molecular Brain Imaging Taking into Account the Contribution of the Radiometabolite Entering the Brain. *Perspectives on Nuclear Medicine for Molecular Diagnosis and Integrated Therapy*. 査読有, 2016;1:219-228.

7. Kimura Y, Ichise M, Ito H, Shimada H, *et al.* PET Quantification of Tau Pathology in Human Brain with <sup>11</sup>C-PBB3. *J Nucl Med*. 査読有, 2015;56(9):1359-65. doi: 10.2967/jnumed.115.160127.

8. 島田 斉\*. 診療のスキルアップを考える -この症例をどうみるか 2017-. *老年精神医学雑誌*. 2018;29.

9. 島田 斉\*. 3.パーキンソン病の診断のための画像検査には何がありますか?. *神経内科 Clinical Questions & Pearls*, 2018.

10. 島田 斉\*. 新しい診断法 : tau PET. *内科*. 2017;120(2).

11. 樋口 真人, 島田 斉. 前頭側頭葉変性症の画像診断. *前頭側頭葉変性症の療養の手引き*. 2017;36-38.

12. 杉山 淳比古, 島田 斉\*. タウイメージングに期待される認知症診療における役割. *Radioisotope*. 2016;65:517-522.

13. 島田 斉\*. 最新の機能画像研究研究からわかったこと. *内科*. 2016;118(2):265-268.

14. 丹羽 文俊, 島田 斉\*. 認知症診断におけるタウ PET の意義. MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY. 2016;1:22-25.

15. 遠藤 浩信, 佐原 成彦, 島田 斉\*. Tau PET. Clinical Neuroscience. 2015;33:1156-1158.

16. 島田 斉, 丸山 将浩, 樋口 真人, 須原 哲也. 認知症診断における tau, amyloid imaging の役割. 臨床画像. 2015;30:177-186.

17. 北村 聡一郎, 島田 斉\*. タウイメージング. 最新医学. 2015;70:1872-1876.

18. 島田 斉\*. パーキンソン病関連疾患タウイメージング. MDSJ Letters. 2015;8:4-5.

[学会発表/招待講演] (計 131 件)

1. Shimada H. Association between A $\beta$  and tau accumulations and their influence on clinical features in aging and Alzheimer's disease spectrum brains: A [ $^{11}$ C]PBB3-PET study. The 57th JSNM / The 12 th AOCNMB. 2017-10-05. (PACIFICO Yokohama, Japan)

2. Shimada H. What PBB3 PET can tell us about the AD and aging. International Tau Symposium. 2017-07-27. (The Westin NAGOYA Castle, Japan)

3. Shimada H. Detecting Changes Inside the Body: Brain Scans and Biomarkers. ADI Satellite Symposium 2017, ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. 2017-04-28. (Kyoto International Conference Center, Japan)

4. Shimada H. Functional Imaging in parkinsonism and dementia. 16th Japan International PD&MD symposium in Takamatsu. 2017-02-17. (Kagawa International Conference Hall, Japan)

5. Shimada H. Current efforts to overcome drawbacks of [ $^{11}$ C]PBB3 by developing new PBB3 derivatives: first-in-human PET study with [ $^{18}$ F]AM-PBB3 and [ $^{18}$ F]PM-PBB3. Human Amyloid Imaging 2017. 2017-01-11. (Miami Beach Hotel, USA)

6. Shimada H. Scanning Techniques for Alzheimer's Disease Advances in Amyloid and Tau Detection. OMEGA Scientific Symposium 2016. 2016-12-03. (Novotel-KLCC Hotel, Malaysia)

7. Shimada H. The association between A $\beta$  and tau accumulations and its influence on clinical features. The Alzheimer's Association International Conference (AAIC). 2016-07-23. (Metro Toronto Convention Centre, Canada)

8. Shimada H. Current status and issues of clinical application of tau PET in progressive supranuclear palsy. 57th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology. 2016-05-19. (KOBE Convention Center, Japan)

他, 123 件.

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

島田 斉 (SHIMADA HITOSHI)

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・主幹研究員

研究者番号 : 10422239

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

樋口 真人 (HIGUCHI MAKOTO)

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・チームリーダー

研究者番号 : 10373359

須原 哲也 (SUHARA TETSUYA)

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・部長

研究者番号 : 90216490

木村 泰之 (KIMURA YASUYUKI)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・認知症先進医療開発センター・室長

研究者番号 : 20423171

篠遠 仁 (SHINOTOH HITOSHI)

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 (任非)

研究者番号 : 10178882

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

北村 聡一郎 (KITAMURA SOICHIRO)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 10714389