

## 長寿医療研究開発費 平成28年度 総括研究報告

### タウ PET 検査による認知症イメージングの初期的報告と今後の課題 (27-4)

主任研究者 加藤 隆司 国立長寿医療研究センター (放射線診療部医長)

#### 研究要旨

本研究は、THK-5351 タウ PET、PiB アミロイド PET、FDG 糖代謝 PET を組み合わせて、アルツハイマー病、非アルツハイマー型認知症(non-AD)、正常加齢における早期および鑑別診断、病態解析を行うことにある。また、本研究では、症例など限られた臨床資源を有効に活用するために、他の臨床研究に THK-5351 PET 検査を提供するとともに、データを相互に共有することになっている。本年度は、初期的検討として、CN と AD における THK-5351 と PiB の分布の違いを確認した。また、分担研究者と、(1)集積度の精度の高い半定量的評価方法の開発と検討を行って画像の群統計解析が可能であることを示し、(2)組み入れ症例の中で失語の症候があった例の検討を行い、THK-5351 および PiB PET が鑑別診断に役立つことを明らかにした。なお、本年度になって、THK-5351 の monoamine oxidase B (MAOB)への off-target binding が明らかになったことで、THK-5351 の情報をどのように活用していくかの検討を開始した。

#### 主任研究者

加藤 隆司 国立長寿医療研究センター (放射線診療部医長)

#### 分担研究者

木澤 剛 国立長寿医療研究センター (放射線診療部医師)

武田 章敬 国立長寿医療研究センター (在宅医療・地域 連携診療部長)

#### 研究協力者

中村 昭範 国立長寿医療研究センター (脳機能画像診断開発部室長)

池沼 宏 国立長寿医療研究センター (研究技術員)

岩田 香織 国立長寿医療研究センター (研究生)

#### A. 研究目的

本研究は、THK-5351 タウ PET、PiB アミロイド PET、FDG 糖代謝 PET を組み合わせて、アルツハイマー病、非アルツハイマー型認知症(non-AD)、正常加齢における早期および鑑別診断、病態解析を行うことにある。また、本研究では、症例など限られた臨床資源を有効に活用するために、他の臨床研究に THK-5351 PET 検査を提供するとともに、データを相互に共有することになっている。

本年度は、初期的検討として、CN と AD における THK-5351 と PiB の分布の違いを確認した。また、分担研究者と、(1)半定量的集積度による精度の高い評価方法の検討、(2)組み入れ症例の中で失語の症候があった例の検討を行った。

## B. 研究の経過と方法

前年度までに THK-5351 の合成体制を確立した。本年度に入り、倫理利益相反委員会から倫理申請の承認を得た。まず、他の臨床研究向けに THK-5351 PET 臨床検査を開始し、続いて、本研究のための検査を開始した。2017 年 3 月末までに、臨床診断が軽度認知障害 (mild cognitive impairment, MCI) あるいはアルツハイマー型認知症 (Alzheimer type dementia, AD) の患者 30 例、非アルツハイマー型認知症 (nonAD) 6 例、認知機能正常者 (CN) 27 例の THK-5351 PET 検査を実施した。平行して、データ解析の手法の検討を開始し、群解析を試みた (分担研究報告書：木澤 剛)。また、個々の評価を行い、臨床症状と対照することで、非アルツハイマー型認知症や原発性失語が疑われる例 (分担研究報告書：武田章敬) を個別に検討し、カンファレンスに提供してきた。

(倫理面への配慮)

本研究は、倫理利益相反委員会への倫理申請を予定しており、その承認の下で実施する。

## C. 研究結果と考察

### (1) THK-5351 PET の事例

図 1 は、アルツハイマー型認知症患者 (AD) の PiB アミロイド PET (図左) と THK-5351 タウ PET (図右) である。前部帯状回、後部帯状回・楔前部ついで、頭頂側頭連合野、前頭葉連合野に、PiB の強い集積が認められるが、内側側頭葉には強い集積が認められない。これに対して、THK-5351 は、内側側頭葉や中下部側頭葉、内側前頭葉下部で特に強い集積が認められ、PiB と THK-5351 とで分布が異なっている。

図1. アルツハイマー型認知症患者のアミロイドPETとタウPET

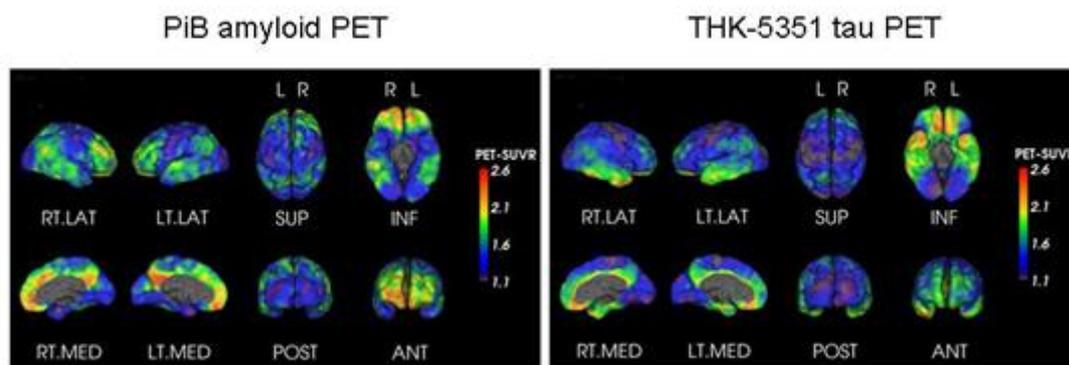


図2. Braakのタウ、アミロイドの病理ステージ

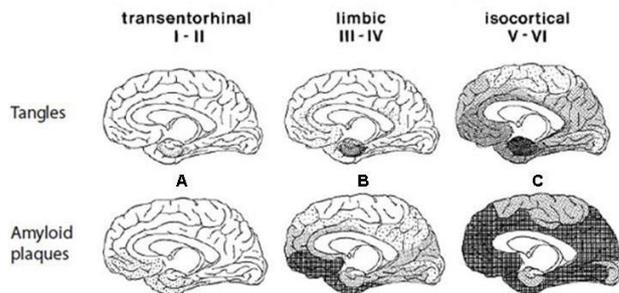


図2は、Braakのタウ（Tangle）病理である神経原線維変化、およびアミロイドプラーク（Amyloid plaque）の病理のステージを示したものである。これと対照すると、図1のAD患者のPiBおよびTHK-5351 PET画像とよく対応していることがわかる。もしPET画像を元に本症例のBraakステージを判定するとすれば、tangleがV-VI相当、amyloid plaqueがC相当である。

図3は、PiBアミロイドPET集積陰性の認知機能正常者のPiBアミロイドPET（図左）とTHK-5351タウPET（図右）である。PiBの高集積は認められず、集積判定としては陰性である。THK-5351は、広範囲の新皮質に広がるような高集積は認められないので、AD的なタウ病理を示す典型的特徴は無いと言える。しかし、内側および前部側頭葉、海馬およびに局限して、図1のAD症例と比較すると軽度の集積が認められる。この集積が、加齢性の範囲なのか、それとも何らかの病変の存在を示しているかは、今後の検討が必要である。

図3. アミロイド集積陰性の認知機能正常者のアミロイドPETとタウPET

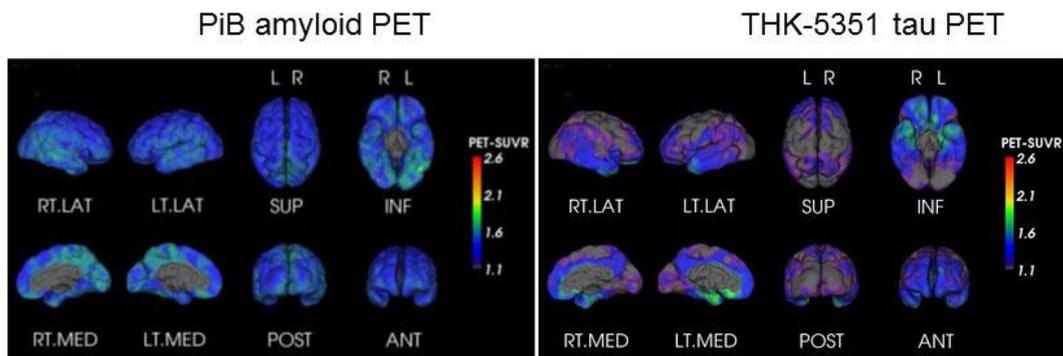
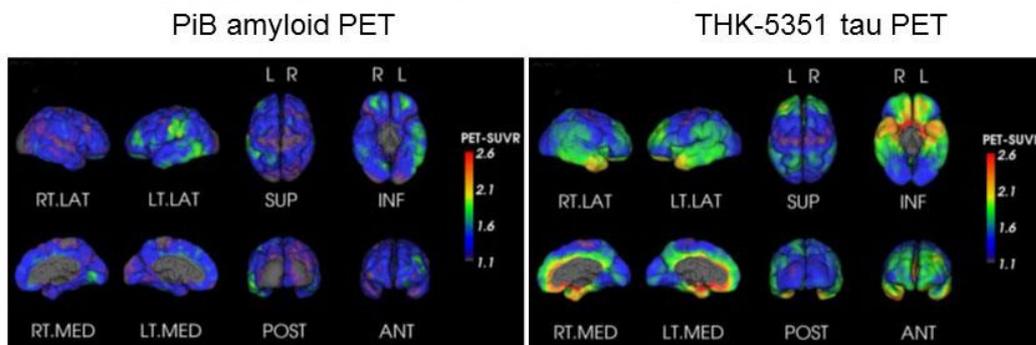


図4は、アミロイドPET集積陽性の認知機能正常者のPiBアミロイドPET（図左）とTHK-5351タウPET（図右）である。PiBの高集積が、左の側頭葉、頭頂葉、前頭葉に認められる。ADのアミロイド分布としては、やや非定型的である。THK-5351は、前部を主体とする側頭葉、内側下部を主体とする前頭葉、頭頂葉で、集積が増加している。アミロイドとタウの二つの病理変化が脳内で生じており、ADの病理進行が始まっていることが疑われる。

図4. アミロイド集積陽性の認知機能正常者のアミロイドPETとタウPET



以上のように、認知機能正常からアルツハイマー型認知症までの AD continuum において、THK-5351 がアミロイドと異なる病理で、タウ分布と一致する変化をとらえていることが確認できた（後述するように、この解釈に関しては検討の余地がある。）。

分担研究報告の原発性進行性失語の症例検討で示された通り、THK-5351 タウ PET、PiB アミロイド PET、FDG 糖代謝 PET を組み合わせることで、非 AD 性認知症、AD の非定型例の鑑別診断に有用な情報が得られることが期待される。

また、画像統計解析の分担研究で示されたように、画像の統計解析が可能になることで、症候との関係の病態解析や、横断データを使って AD の病気進行を解析することも可能になるとともに、加齢性変化の解明に役立つことが期待される。

## (2)THK-5351 の off-target binding と今後の検討

2017 年の 1 月から 3 月にかけて、THK-5351 の off-target binding に関する学会発表、論文発表があいついだ。

THK-5351 の off-target binding とは、ターゲットしているタウ病変以外への結合のことである。2017 年に入ってから報告で、THK-5351 は、monoamine oxidase B (MAOB) に結合することが明らかになった。MAOB は、モノアミンニューロンとアストロサイトに存在することがわかっている。アルツハイマー病における大脳皮質への THK-5351 の集積のうち 30-50%が MAOB 由来であることが明らかになった。このため、THK-5351 の集積は、タウに特異的ではないことを示しており、画像評価上大きな問題になる。

他方で、MAOB はアストロサイトに存在するため、脳内の神経変性に起因する炎症が生じている部位で、THK-5351 が高集積を示すと考えられる。図 1 で、THK-5351 の分布は、タウと MAOB の総和を見ていると推測できる。そして、AD の場合、THK-5351 の分布は、AD におけるタウ病理の分布とよく一致しており、タウに関連した神経障害の広がりを見ていると考えることが出来る可能性がある。

また、失語を検討した分担報告書で、意味性認知症の病変部位に THK-5351 の高集積が示されている。意味性認知症は、TDP-43 が蓄積する疾患であり、タウオパチーではない。

それにもかかわらず、THK-5351 が高集積を示したのは、アストロサイトの MAOB への集積と推測される。このような off-target binding は、糖代謝 PET やアミロイド PET では得られない情報を提供することを意味していると言える。

今後、THK-5351 をどのように生かしているかは、検討が必要である。

#### D. 結論

PiB、THK-5351、FDG PET を組み合わせることで、AD および非 AD 性の認知症の鑑別と病態解明、加齢性変化の解明に役立つことが期待される。他方、THK-5351 の MAOB への off-target binding が無視できないことが明らかになったことで、その活用方法に関して検討が必要となっている。

#### E. 健康危険情報

特になし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K. Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. Ageing Res Rev. 2016; Sep; 30 C: 73-84
- 2) Kato K, Nakamura A, Kato T, Kuratsubo I, Yamagishi M, Iwata K, Ito K. Age-related changes in attentional control using an n-back working memory paradigm. Experimental Aging Research, 2016, 42 (4), 390-402
- 3) Yamane T, Ishii K, Sakata M, Ikari Y, Nishio T, Ishii K, Kato T, Ito K, Senda M, J-ADNI Study Group. Inter-rater variability of visual interpretation and comparison with quantitative evaluation of 11C-PiB PET amyloid images of the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multicenter study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 May; 44(5):850-857. doi: 10.1007/s00259-016-3591-2. Epub 2016 Dec 13.
- 4) 加藤隆司, 中村昭範, 伊藤健吾. アルツハイマー病におけるアミロイドPETデータの評価. Dementia Japan 2016; 31(1):86-93
- 5) 伊藤健吾, 乾 好貴, 新畑 豊, 加藤隆司. SPECT/PETとアミロイドイメージング Clinical Neuroscience vol34. (9)1011-1013, 2016.9月
- 6) 中村昭範, Cuesta Pablo, 加藤隆司, 岩田香織, 倉坪和泉, 文堂昌彦, 新畑 豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group. アルツハイマー病の前臨床期におけるネットワーク変化: MEG と fMRI による検討. 日本生体磁気学会誌 2016 vol29. (1) 124-125
- 7) 岩田香織, 加藤隆司, Burkhard Maes, 文堂昌彦, 新畑 豊, 櫻井 孝, 木村ゆみ, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group. アルツハイマー病に伴う軽度認知

- 障害における顔認知機能の変化. 日本生体磁気学会誌 2016 vol29. (1) 126-127
- 8) 木村泰之, 加藤隆司, 木澤 剛, 伊藤健吾. タウイメーシングと診断・治療応用の現状. Bio Industry, 34(2): 10-18, 2017
2. 学会発表
- 1) Fujiwara K, Kato T, Kimura Y, Iwata K, Arahata Y, Inui Y, Ito K, Nakamura A, and MULNIAD Study Group. Which parametric image of PiB-PET shows superior performance? : a comparative study among SUVR and DVR images. Annual meeting 2016 of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, June 11-15 (13), 2016, San Diego
- 2) Sugimoto T, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Saji N, Arahata Y, Ito K, Toba K, Sakurai T, and MULNIAD study group. Altered regional cerebral glucose metabolism in patients with prodromal and early Alzheimer's disease associated with nutritional status. Alzheimer's Association International Conference 2016, July 22-28 (25), Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada
- 3) Ikenuma H, Koyama H, Kawasumi Y, Abe J, Kato T, Takashima A, Ito K, Suzuki M. Synthesis of (R,S)-[11C]Isoproterenol via Reductive Amination of [2-11C]Acetone with (R,S)-Norepinephrine, 2016 World Molecular Imaging Congress (Jacob K Javits Convention Center, New York, USA, Sep 7, 2016)
- 4) Kato T, Nishita Y, Nakamura A, Iwata K, Otsuka R, Tange C, Ito K, Ando F, Shimokata H, and Arai H. Age-related change of hippocampal volume of elderly people in a community-based cohort, NILS-LSA, 12th International Symposium of Geriatrics and Gerontology: Frailty and dementia -From its pathogenesis to prevention and treatment-, March 4, 2017, Aichi Health Plaza, Obu, Aichi, Japan
- 5) 加藤隆司. アミロイドPET. 認知症Core研究第一回シンポジウム, 2016年4月2日, 近畿大学医学部附属病院小講堂, 大阪府大阪狭山市
- 6) 加藤隆司. 認知症の核医学(血流/代謝). 教育講演 32 核医学3: 脳, 日本医学放射線学会総会, 2016年4月14-17日(17日), パシフィコ横浜, 横浜市
- 7) 加藤隆司. 認知症における核医学検査. 第24回徳島核医学研究会第38回徳島核医学技術勉強会特別講演, 2016年6月4日, 徳島大学病院 外来診療棟 5F 日亜ホール, 徳島市
- 8) 中村昭範, Cuesta Pablo, 加藤隆司, 岩田香織, 倉坪和泉, 文堂昌彦, 新畑 豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group. アルツハイマー病の前臨床期におけるネットワーク変化: MEG と fMRI による検討. 第31回日本生体磁気学会, 2016年6月9-10日, 金沢
- 9) 岩田香織, 加藤隆司, Burkhard Maes, 文堂昌彦, 新畑 豊, 櫻井 孝, 木村ゆみ,

- 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group. アルツハイマー病に伴う軽度認知障害における顔認知機能の変化. 第31回日本生体磁気学会, 2016年6月9-10日, 金沢
- 10) 加藤隆司. 認知症における DTSCAN, アミロイド PET の有用性. 第 73 回高知核医学症例検討会特別講演第 73 回高知核医学症例検討会, 2016 年 8 月 5 日ザ クラウンパレス新阪急高知, 高知市
  - 11) 倉坪和泉, 加藤隆司, 岩田香織, 木村ゆみ, 新畑 豊, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group. 認知機能正常高齢者における近時記憶スコアの長期学習効果に影響する因子. 第 40 回日本神経心理学会学術集会, 9 月 16 日, KKR ホテル熊本, 熊本市
  - 12) 本田 愛, 中村昭範, 加藤隆司, 新畑 豊, 岩田香織, 倉坪和泉, 佐藤弥生, 鈴木啓介, 伊藤健吾, MULNIAD study group. 「臨床研究におけるアミロイド PET 検査のインフォームドコンセントと結果開示の留意点に関する検討」第 16 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2016IN 大宮, 大宮ソニックシティ, 2016 年 9 月 18 日
  - 13) 加藤隆司. 「早期認知症診断のむずかしさ!? ～画像診断の立場から～」講演と討論, 第 32 回 Brain Function Imaging Conference, 2016 年 9 月 24 日, 国立京都国際会館, 京都市
  - 14) 加藤隆司. FDG PET による認知症診断 In 認知症丸わかりセミナー2. 画像診断の基礎から実践, 第 56 回日本核医学会学術総会, 2016 年 11 月 3 日, 名古屋
  - 15) 本田 愛, 中村昭範, 加藤隆司, 新畑 豊, 岩田香織, 倉坪和泉, 佐藤弥生, 鈴木啓介, 伊藤健吾, MULNIAD Study Group. 臨床研究で実施するアミロイド PET の結果開示に関する被検者意識の検討. In 核医学看護フォーラム, 第 56 回日本核医学会学術総会, 2016 年 11 月 3 日, 名古屋
  - 16) 岩田香織, 加藤隆司, 中村昭範, 乾 好貴, 深谷直彦, 文堂昌彦, 伊藤健吾, MULNIAD Study Group. AD 診断における PiB PET 早期画像による脳血流/糖代謝画像代用の可能性. 第 56 回日本核医学会学術総会, 2016 年 11 月 4 日, 名古屋
  - 17) 深谷直彦, 加藤隆司, 伊藤健吾. [I-123]FP-CIT シンチグラフィにおける脳脊髄液マスキが Cutoff 値に及ぼす影響. 第 36 回日本核医学技術学会総会学術大会, 2016 年 11 月 4 日, 名古屋
  - 18) 田島稔久, 林 絵美, 日比野新, 飯田昭彦, 伊藤由麿, 布谷隆史, 後藤啓介, 加藤隆司, 伊藤健吾. MIMneuro を用いた PiB アミロイド PET VOI 自動解析. 第 56 回日本核医学会学術総会, 2016 年 11 月 4 日, 名古屋
  - 19) 加藤隆司, 乾 好貴, 深谷直彦, 岩田香織, 倉坪和泉, 新畑 豊, 文堂昌彦, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD Study Group. 認知機能正常者におけるアミロイド集積と記憶機能の関係. 第 56 回日本核医学会学術総会, 2016 年 11 月 4 日, 名古屋
  - 20) 岩田香織, 加藤隆司, Burkhard Maess, 文堂昌彦, 新畑 豊, 櫻井 孝, 服部英幸, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group. Prodromal AD における顔認知機能の変化:MEG により検討. 第 35 回日本認知症学会学術集会, 2016 年 12 月 2 日, 東

京

- 21) 倉坪和泉, 加藤隆司, 岩田香織, 木村ゆみ, 新畑 豊, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group. 認知機能正常高齢者の近時記憶にアミロイド集積が及ぼす影響. 第 35 回日本認知症学会学術集会, 2016 年 12 月 2 日, 東京
- 22) 中村昭範, Cuesta Pablo, 加藤隆司, 岩田香織, 倉坪和泉, 文堂昌彦, 新畑 豊, 服部英幸, 櫻井孝, 伊藤健吾, MULNIAD study group. MCI 及び無症候期におけるアミロイド病変及び病態進行を反映する脳磁図マーカーの検討. 第 35 回日本認知症学会学術集会, 2016 年 12 月 2 日, 東京
- 23) 西田裕紀子, 中村昭範, 加藤隆司, 岩田香織, 大塚 礼, 丹下智香子, 富田真紀子, 安藤富士子, 下方浩史. 地域一般高齢者の海馬の加齢変化及びその影響因子—大規模縦断疫学研究より—第 35 回日本認知症学会学術集会, 2016 年 12 月 2 日, 東京
- 24) 永田達也, 本谷秀堅, 横田達也, 木村裕一, 伊藤康一, 加藤隆司, 岩田香織, 中村昭範. アミロイド  $\beta$  経時変化モデル構築のための Sparse NMF を用いた PET 画像解析. 医用画像研究会(MI), 2017 年 1 月 18 日, 那覇
- 25) 乾 好貴, 太田誠一郎, 外山 宏, 市原 隆, 宇野正樹, 豊田昭博, 石黒雅伸, 西堀 弘記, 木澤 剛, 加藤隆司, 伊藤健吾, 岡沢秀彦, 山崎孝浩, 佐久間肇, 大橋一郎.  $^{123}\text{I}$ -IMP 標準プロトコールに基づいて作成した統計解析用共通正常データベースの臨床的評価. 日本核医学会第 84 回中部地方会 2017 年 2 月 25 日, 津市

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし