

生体内PETイメージングによるアミロイドカスケードモデルの検証

国立長寿医療研究センター
精神科 物忘れセンター
安野 史彦

研究内容

アミロイドカスケード仮説においては、amyloid- β ($A\beta$) の集積が Alzheimer's disease (AD)発症の引き金であり、tau のリン酸化/凝集、神経脱落、そして神経細胞死につながることを提唱。

本研究においては $A\beta$ 陽性被験者において、パス解析を使用し、アミロイドカスケード仮説の検証を行った。

[11C] Pittsburgh Compound-B (PiB) ($A\beta$ 測定) および[18F]THK5351 (tau 凝集 / MAO-Bを介した神経炎症を測定)をリガンドとして用いたpositron emission tomography (PET) データおよびmagnetic resonance imaging (MRI) による側頭葉内側の萎縮に関連するデータを用いた。

さらに、パス解析では評価できない、tau 凝集 / 神経炎症が側頭葉内側部の萎縮に及ぼすtoxic effect に対する $A\beta$ の影響について、 $A\beta$ 陽性および陰性被験者のそれぞれで、側頭葉内側部萎縮を従属変数、THK5351-SUVR を独立変数とした回帰分析によって評価を行った。

○被験者

- ・本研究はNational Center for Geriatrics and Gerontology (NCCG) において行われている健常被験者、mild cognitive impairment (MCI)、ADをターゲットとした前向き縦断的研究であるMultimodal Neuroimaging for Alzheimer's disease Diagnosis (MULNIAD) study に基づいている。
- ・被験者の年齢は65-85歳、全例で抗認知症薬は服用せず、 $[^{11}\text{C}]$ PiB- と $[^{18}\text{F}]$ THK5351-PET検査を受けている
- ・アミロイド陽性被験者: 36名
[cognitively normal (CN) (n=10), mild cognitive impairment (MCI) (n=9) and dementia (n=17)]
- ・アミロイド陰性被験者: 49名 [CN (n=45), MCI (n=4)] .

○PET 検査

両側海馬/海馬傍回のPiB / THK5351 それぞれのstandardized uptake value ratio (SUVR) (PiB-MTR-SUVR / THK5351-MTR-SUVR)が小脳を参照部位として算出

○MRI 検査

側頭葉内側部の萎縮は、Voxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD[®] advance, Eisai Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用いて、評価された。VSRAD は側頭葉内側部萎縮の程度を、健常被験者データベースと比較したZ値として算出する。

○解析手法

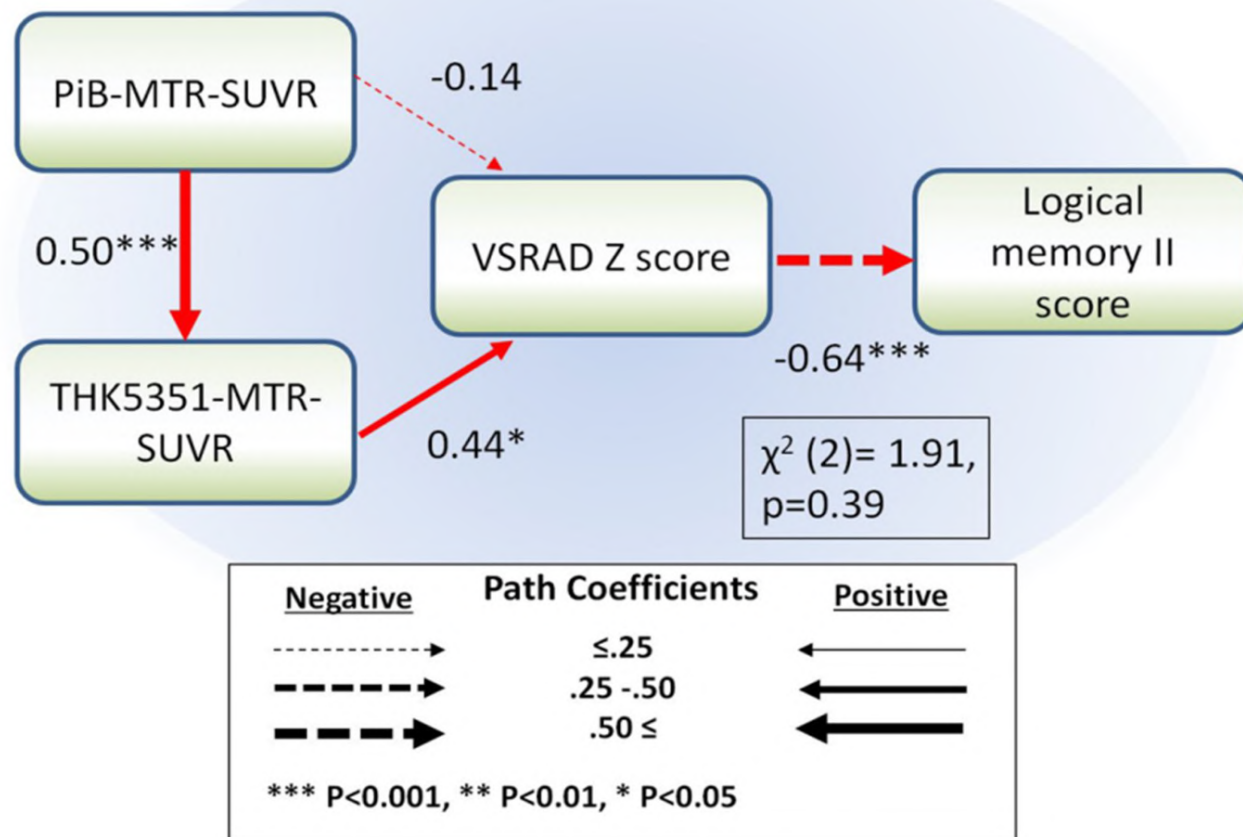
- ・パス解析が、側頭葉内側部における A β accumulation (PiB-MTR-SUVR)、tau aggregation / neuroinflammation (THK5351-MTR-SUVR) およびgrey matter atrophy (VSRAD Z-score)、記銘力 (logical memory II score) の間の関係について、アミロイド仮説に基づくモデルを用いたパス解析で評価を行った。
- ・tau 凝集 / 神経炎症が側頭葉内側部の萎縮に及ぼすtoxic effect に対する A β の影響について、A β 陽性および陰性被験者のそれぞれで、側頭葉内側部萎縮を従属変数、THK5351-MTR-SUVR を独立変数とした回帰分析によって評価を行った。

表. Aβ陽性および陰性被験者のデモグラフィックデータ

Characteristic	Aβ陽性(n=36)	Aβ陰性(n=49)	t or χ^2	P
CN, MCI, AD (n)	10, 9, 17	45, 4, 0	$\chi^2=39.0$	<0.001***
PiB-MTR-SUVR	1.40±0.12 [1.16-1.62]	1.32±0.08 [1.06-1.50]	t=3.49	0.001**
THK5351-MTR-SUVR	2.29±0.27 [1.78-2.96]	2.22±0.17 [1.86-2.62]	t=1.33	0.19
VSRAD-Zscore	1.43±0.94 [0.30-3.27]	0.77±0.59 [0.18-2.62]	t=3.72	<0.001***
Age (years)	75.8±5.5 [65-85]	73.9±4.7 [65-83]	t=1.72	0.09
Female sex (n, %)	16 (44%)	14 (54%)	$\chi^2=0.02$	0.88
MMSE score	25.0±4.9 [10-30]	29.0±1.6 [24-30]	t=4.69	<0.001***
ADAS-J Cog	11.1±7.3 [2.6-32.7]	6.19±2.26 [2.4-11.3]	t=3.87	<0.001***
Logical memory II, score	9.3±8.7 [0-22]	17.8±7.3 [0-36]	t=6.28	<0.001***
APOEε4 carrier, n (%)	14 / 26 (54%)	7 / 49 (14%)	$\chi^2=13.2$	<0.001***

Data are mean±sd [minimum-maximum]. * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

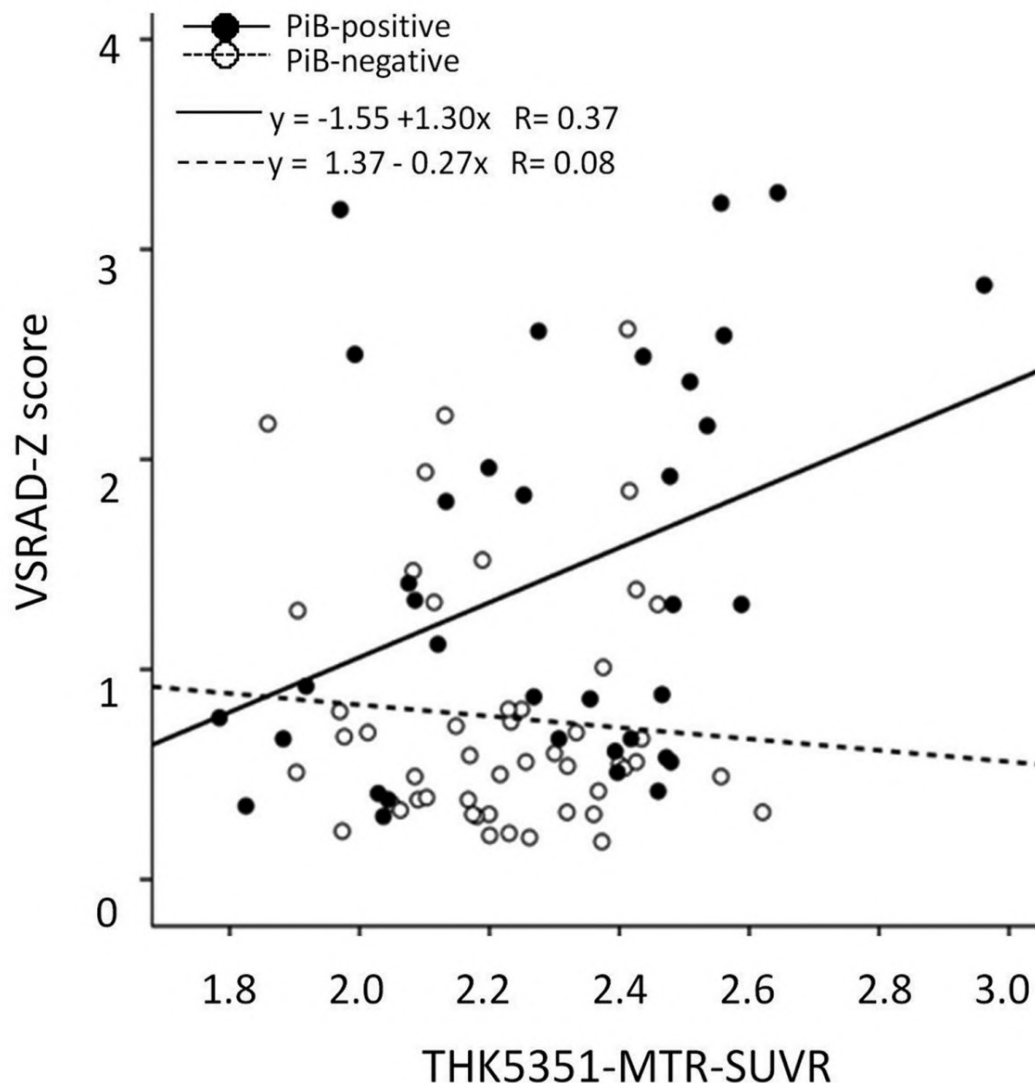
結果1:パス解析の結果



パス解析の結果は、アミロイドカスケード仮説を支持する結果であり、側頭葉内側部におけるAβ凝集は、tau凝集 / 神経炎症を促進し、これらの病理変化が側頭葉内側部の萎縮を介して記憶力低下につながることを示した

結果2:

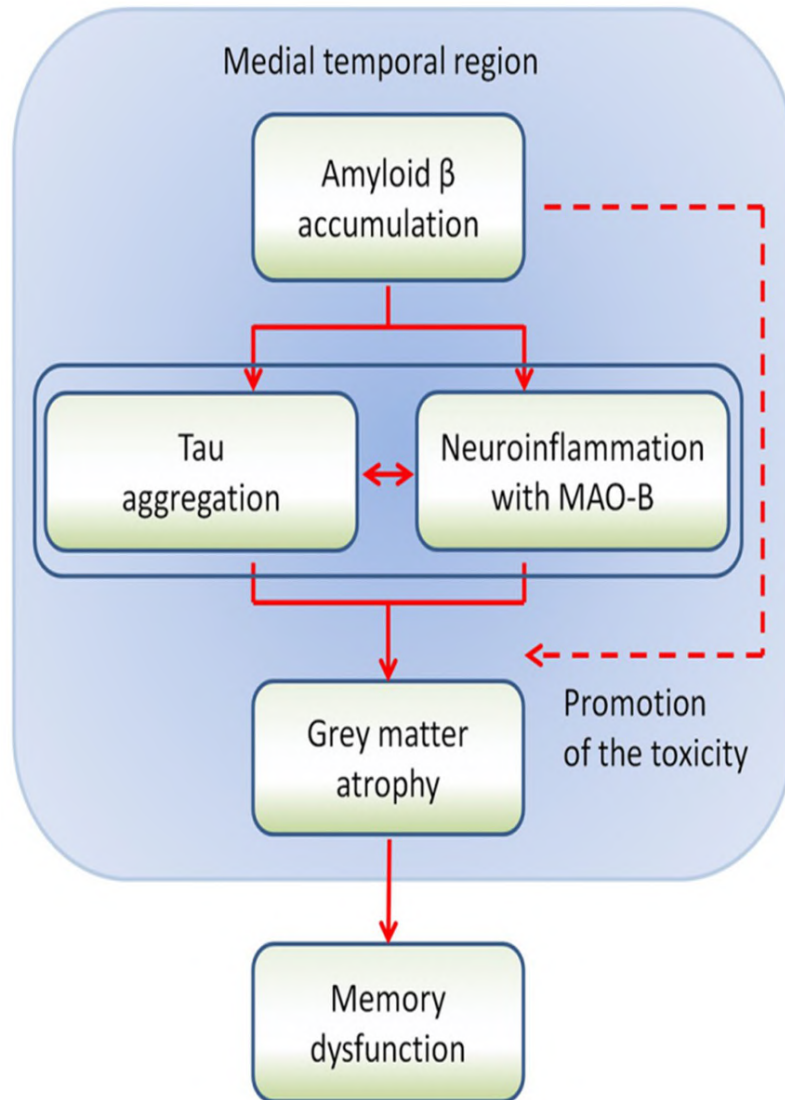
Tau 凝集 / 神経炎症が側頭葉内側部の萎縮に及ぼすtoxic effect に対する A β の影響



アミロイド陽性および陰性患者群におけるTHK5351-MTR-SUVR (tau 凝集 / 神経炎症) が海馬萎縮に及ぼす影響に関する回帰分析の結果は、アミロイド陽性患者でのみ、有意な影響を認めた (アミロイド陽性患者群: $\beta = 0.37$, $p = 0.03$, アミロイド陰性患者群: $\beta = -0.08$, $p = 0.58$).

海馬萎縮に対するTHK5351-MTR-SUVR (tau 凝集 / 神経炎症) とグループ群の交互作用効果は有意であり ($F_{1, 81} = 4.28$, $P = 0.04$)、tau 凝集 / 神経炎症が海馬萎縮に及ぼす影響はアミロイド陽性および陰性患者群で有意に異なることが示された。

結論



パス解析から得られた結果:
アミロイド陽性被検者において、tau 凝集 / 神経炎症が、アミロイド班に比べてより直接的に神経細胞脱落や認知機能低下に関連することが示された。

しかしながら、アミロイド陽性者と陰性者で、それぞれtau 凝集 / 神経炎症が海馬萎縮に及ぼす影響を検証したところ、アミロイド陽性患者でのみ、有意な影響を認めた。このことは、tau 凝集 / 神経炎症が及ぼす神経細胞に対する毒性は、 $A\beta$ の存在に影響されることを示している。

我々の生体内PETおよびMRIデータから得られた所見は、左図で示すような修正を伴うアミロイドカスケード仮説を支持するものである

$A\beta$ の増大は病理過程の引き金であり、海馬におけるtau 凝集 / 神経炎症を引き起こす。さらに、 $A\beta$ は、tau 凝集 / 神経炎症を加速させるだけでなく、その神経細胞に対する毒性を増大させることで、病理過程と認知機能低下に影響を及ぼすものと考えられた。