

長寿医療研究開発費 2019年度 総括研究報告

脳内炎症イメージングによるアルツハイマー型認知症患者の脳内炎症動態の解明  
(19-11)

主任研究者 安野 史彦 国立長寿医療研究センター 精神科部 (医長)

研究要旨

Positron emission tomography (PET)は、糖代謝、脳血流、神経伝達物質およびその受容体のマーカーを用いることで、これらを生体内で非侵襲的に定量することのできる神経画像的手法である。アルツハイマー病の特徴的病理である老人斑や神経原線維変化周囲に、アストロサイトやミクログリアの浸潤を認め、従来から神経炎症が神経障害に関わると考えられてきた。近年、脳神経系の炎症イメージングマーカーとして、生体内のグリア上に存在するトランスロケーター蛋白(TSPO)に特異的に結合する放射性薬剤：TSPOリガンドが臨床研究に用いられてきている。TSPOはミトコンドリア外膜に存在し、コレステロールの膜輸送に関連する受容体で、脳内では活性化したミクログリアやアストロサイトに高発現している。神経細胞の損傷もしくは変性による炎症反応に伴うグリア活性化で、そこに存在するTSPO結合が増大することから、その定量によりグリア活性化を介した炎症の生体内評価が可能である。

本研究において、AD患者を対象として、すぐれた感度と定量性を有する $[^{11}\text{C}]$ DPA-713を用いたPETにより、変性過程において生じる脳内炎症反応について生体内での定量を行い。同時に炎症によって引き起こされる神経組織・神経回路網および髄液・末梢血中タンパク・サイトカイン・炎症系細胞のダイナミックな変化と、認知症の認知・精神行動面を中心とした臨床症状との関連について定量的に解析を行った。

主任研究者

安野 史彦 国立長寿医療研究センター 精神科部 (医長)

分担研究者

木村 泰之 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・分子探索子開発室 (室長)

渡邊 淳 国立長寿医療研究センター 共同利用推進室 (室長)

加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 放射線診療部（部長）

## A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) において神経炎症が神経障害に関わると考えられてきた。近年、脳神経系の炎症イメージングマーカーとして、生体内のグリア上に存在するトランスロケーター蛋白(TSPO)に特異的に結合する放射性薬剤：TSPO リガンドが臨床研究に用いられてきている。神経細胞の損傷もしくは変性による炎症反応に伴うグリア活性化で、そこに存在する TSPO 結合が増大することから、その定量によりグリア活性化を介した炎症の生体内評価が可能である。

TSPO を標的とした PET イメージングによって、AD やその前段階の軽度認知機能障害の患者で TSPO の上昇を認め、神経炎症の病態への関与が臨床的に明らかにされてきた (Yasuno et al. Biol Psychiatry 2008 & Psychiatry Res, Neuroimaging 2012)。しかしながら、これまでの AD 患者における脳内炎症についての生体内での評価は感度と定量性に劣る旧来の TSPO リガンドを用いた検討が中心であり、症状の進展に伴う脳内炎症と、その臨床症状、脳構造・機能および髄液・末梢血中の炎症系物質との関連は十分に明らかでない。

本研究の目的は、これまで十分に検討がなされていない AD の症状と進行における炎症の動態と役割を、生体内において脳から全身まで多面的に明らかにすることである。近年、TSPO リガンドの改良が進み、なかでも<sup>[11C]</sup>DPA-713 は、シグナル・ノイズ比が著しく改善されている。本研究では、AD 患者を対象として、<sup>[11C]</sup>DPA-713 を用いた PET により、変性過程において生じる脳内炎症反応について生体内での定量を行い。同時に炎症によって引き起こされる神経組織・神経回路網および髄液・末梢血中タンパク・サイトカイン・炎症系細胞のダイナミックな変化と、認知症の認知・精神行動面を中心とした臨床症状との関連について定量的に解析を行う。

## B. 研究方法

### (1) 全体計画

#### a) 研究デザイン：症例対照研究

##### AD患者における臨床症状、神経画像および炎症反応の定量的解析

臨床診断により鑑別され、髄液中のリン酸化タウ蛋白の存在によって診断確定された、適格基準を満たす未治療のアルツハイマー型認知症(AD)患者および正常対照被験者群で脳内炎症病態を定量し、同時に臨床症状評価、MRIによる脳構造・機能検査および髄液(患者のみ)・血液中の炎症系サイトカインを中心とした網羅的プロテオミクス解析を実施し2群での比較検討を行う。

#### b) 評価項目

## 主要評価項目

・ポジトロンCTによる分子イメージング評価：

脳内炎症機序に関連したグリア細胞の活性化を評価しえる<sup>[11C]</sup>DPA-713を用いた撮像を行い、PETデータ収集時間に対応した動脈採血データを入力関数として、コンパートメントモデル解析に基づき、患者脳内の炎症に範囲と程度について定量的に評価を行う。

## 副次評価項目

### A. MRIによる画像評価

- a) T1強調画像：脳形態的評価、
- b) T2強調画像：脳虚血性変化評価
- c) 拡散テンソル画像法（Diffusion Tensor Imaging；DTI）：白質微小構造評価
- d) 安静時機能的MRI：脳機能的評価

### B. 髄液（AD患者のみ）・末梢血評価：

血液/髄液：炎症系サイトカインと蛋白：TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8、CRP

髄液：アミロイド $\beta$  42、リン酸化タウ蛋白、総タウ蛋白

### C. 認知症病態評価：

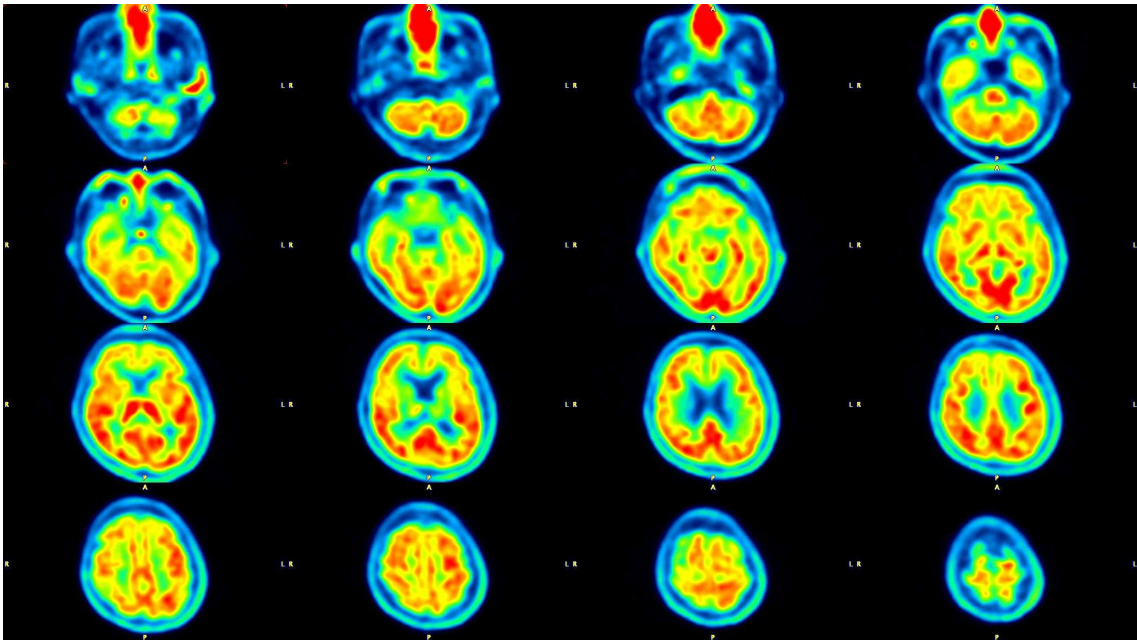
- 1) MMSE, 2) ADAS, 3) CDR, 4) WMS-R 論理記憶I,II, 5) RCPM, 6) FAB
- 7) NPI, 8) GDS

## （倫理面への配慮）

放射性化合物を扱うPETプローブの合成は、同センターのRI管理者の指導のもとに「電離放射線障害防止規則」等の関連規則を遵守し、適切な防護、遮蔽等の安全対策を行い実施する。PET薬剤については、日本核医学会の指針「分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準」に従い、製造法の標準化、安全性及び被曝線量の評価済みであり、その内容について、当センターに設置された短寿命放射性薬剤臨床利用委員会の客観的な評価を受け、その臨床利用について承認されている。臨床研究の実施においては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」にもとづき、同センターの人を対象とする医学系研究等倫理規程を遵守する。すなわち、当センターの倫理・利益相反委員会において研究計画書、同意説明文書の審査を受け、承認を受けた方法でのみ検査を実施する。被験者には検査内容や予想される副作用（放射線被曝を含む）、謝金等について口頭および文書にて十分に説明して文書にて同意を得る。また、被験者の個人情報、画像情報は直接研究に関与する医師、診療放射線技師、看護師などにのみ開示され、守秘義務が課せられる。研究データとして解析・発表する際には、個人の特定に結びつく情報は隠され、順に割り振った被験者番号のみで解析・発表を行う。

### C. 研究結果

本研究における研究初年度の計画は、AD 患者において、PET 分子イメージングにより、脳内炎症病態を定量し、同時に臨床症状評価、MRI による脳構造・機能検査および髄液・血液中の炎症関連物質の解析を実施することである。その実施にあたり、2019 年 8 月の倫理・利益相反委員会における申請を行った。その結果、2019 年 9 月 12 日に、倫理・利益相反委員会の承認を得た。同年 10 月に研究保険加入を完了し、同年 11 月 28 日に被験者に対する PET 検査を実際に開始した。2020 年 6 月までの時点で、7 名のアルツハイマー型認知症患者（男性 3 名、女性 4 名、平均年齢  $75.2 \pm 2.3$  歳、体重  $57.9 \pm 13.0$  kg、MMSE  $23.0 \pm 3.3$ ）に対して、PET および MRI 撮像、血液髄液採取および認知症病態評価を終了している。下図に患者の PET 加算画像の一例を示した。



分担研究者の木村泰之室長による PET リガンド合成/定量的解析に関する検討において、脳と血液のデータから得られた時間放射能曲線を用いて、モデル解析を行い、分布容積 ( $V_T$ ) を算出することが可能であることが確認された。同じく、分担研究者の加藤隆司部長による 60 分間のスキャン中の適切な頭部固定法の検討により、大きな頭部の動きを抑制できることを確認できた。さらに、血液・髄液中のプロテオミクス解析に関する検討において、分担研究者の渡邊淳室長により、現在、解析を行うための ELISA kit の入手を通じ、解析のための準備が進行中である。

### D. 考察と結論

現時点ではすべての検査を終えた患者数は 7 例にとどまり、これらのデータから有意な結果を導くことは難しい。しかしながら、当センターの設備、人員、環境下で TSPO リガン

ドを合成し、実際に患者に対して炎症イメージングの撮像を行い、安定的に定量的な画像データを得ることができることを確認できたことは、今後の研究において大きな意義があったと考えている。

今年度は、これまでの経験に基づき検査を継続し、アルツハイマー型認知症患者の被験者数を拡大する（目標 25 症例）。そのうえで髄液・血液中の髄液・末梢血中タンパク・サイトカイン・炎症系細胞の解析を実施する。PET データに基づき、変性過程において生じる脳内炎症反応について生体内での定量を行い、同時に炎症によって引き起こされる髄液・末梢血中タンパク・サイトカイン・炎症系細胞のダイナミックな変化と、認知症の認知・精神行動面を中心とした臨床症状との関連について定量的な解析検討を行う。

また、脳内グリンパティック系は、中枢神経系の組織内から老廃物を除去するシステムであるが、MRI を介したグリンパティック系効率の評価を行い、炎症がグリンパティック系効率に及ぼす影響とその臨床症状の関係についても評価を行う予定である。

生体内における疾患に伴う脳内炎症と、髄液・末梢血中の炎症系物質との関連を総合的に検討した報告はこれまでになく、本研究を継続発展させることで、非常に特色のある結果が期待できる。また、結果をもとに a) 脳内炎症バイオマーカーの同定による新たな病態評価法の開発、b) 抗炎症作用に基づく治療方法の開発へ向けた新たな基盤的情報の獲得も期待できると考えている。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yasuno F, Ando D, Yamamoto A, et al. Dendrite complexity of the posterior cingulate cortex as a substrate for recovery from post-stroke depression: A pilot study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2019;287:49-55.
- 2) Takahashi M, Yasuno F, Yamamuro K, et al Detection of brain amyloid- $\beta$  deposits due to the repetitive head trauma in a former karate player. *Psychogeriatrics*. 2019;19:276-281.
- 3) Yasuno F, Kajimoto K, Ihara M, et al. Amyloid  $\beta$  deposition in subcortical stroke patients and effects of educational achievement: A pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 ;34:1651-1657.
- 4) Yasuno F. PET/CT for Inflammatory Diseases, PET/CT for Neuroinflammation, Alzheimer's Disease/MCI. Springer: Singapore 2020 pp219-221
- 5) 安野史彦 認知症・神経変性疾患 Alzheimer 病におけるグリア細胞の PET イメージング 医学のあゆみ 270 巻 9 号 p 725-758 (2019 年 8 月)

- 6) 安野史彦 老年精神医学分野における MRI を中心とした技術の発展 老年精神医学雑誌 31 巻 3 号 p 219-226 (2020 年 3 月)

2. 学会発表

- 1) 安野史彦 環境と認知症：アミロイド/タウイメージングからの視点 第 41 回日本生物学的精神医学会 2019/6/23
- 2) 安野史彦 後部帯状回の神経樹状突起の可塑性と脳梗塞後のうつ状態からの回復との関連について 第 41 回日本生物学的精神医学会 仙台 2019/6/23
- 3) 南ひかる 安野史彦 脳梗塞患者のアミロイドβ集積と、その抑制因子に関する検討 第 34 回老年精神医学会 新潟 2019/6/7
- 4) 南博之 安野史彦 後部帯状回の神経樹状突起の可塑性と脳梗塞後のうつ状態からの回復との関連について 第 34 回老年精神医学会 新潟 2019/6/7
- 5) Ando D, Yokota C, Sato T, Yasuno F, et al. Diffusion tensor imaging study of early gait training using Hybrid Assistive Limb in patients with acute stroke Brain and PET 2019 Yokohama 2019/7/5

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