

長寿医療研究開発費 2021年度 総括研究報告

東京都健康長寿医療センターと連携して行う MCI 研究ならびにタウ/アミロイド PET を用いた AD continuum の病態解析と認知症の鑑別診断 (21-35)

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 (部長)

研究要旨

本研究は、二つの独りした研究、(1)MK-6240 タウ PET およびアミロイド PET を用いた AD continuum の病態解析と認知症の鑑別診断、(2)東京都健康長寿医療センターと共同して行う軽度認知障害 (MCI) 研究 (主任研究者: 鳥羽研二東京都健康長寿医療センター理事長) から構成される。研究(1): 前年度までに、確立した第二世代タウ PET 薬剤 MK-6240 の GMP 合成体制を維持し、他の認知症研究と協調しながら、タウ PET 等の画像検査を進めた。MK-6240PET により、認知機能正常から AD dementia までの AD continuum のタウ集積変化を示す画像が得られた。また、非 AD 型認知症では、病的意義があると推定される高集積が認められなかった。このことから、MK-6240 PET 画像は、AD の診断、病態解明に有力な方法であることが確認された。研究(2): 本研究の主目的は、MCI からの trajectory 特に reversion の要因を、リスク、バイオマーカー、画像により層別化して解明することある。本年度は、TV 会議などを通じて、研究計画の作成を行った。MCI の縦断的变化の中でも、reversion に着目し、その要因を MCI の層別化することであきらかにすること、層別化には、生活習慣を含む諸リスク、血液バイオマーカー、MRI を用いること、対象は、主として両センターが持つ地域のコホート研究から組み入れることが決まった。組み入れ後 3 年間経過観察し、MCI から健常基準、MCI 維持、認知症基準に移行する群において液性あるいは画像バイオマーカーおよびその他の要因の群間差などを検討する予定である。

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 (部長)

分担研究者

荒井秀典 国立長寿医療研究センター 理事長室 (理事長)

櫻井 孝 国立長寿医療研究センター 病院 (副院長)

島田裕之 国立長寿医療研究センター

老年学・社会科学研究センター (センター長)

中村昭範 国立長寿医療研究センター バイオマーカー開発研究部（部長）
二橋尚志 国立長寿医療研究センター 放射線診療部（医長）
櫻井圭太 国立長寿医療研究センター 放射線診療部（医長）

A. 研究目的

本研究は、二つの独りした研究から構成される。一つ目は、MK-6240 タウ PET およびアミロイド PET を用いた AD continuum の病態解析と認知症の鑑別診断で、二つ目は、東京都健康長寿医療センターと共同して行う軽度認知障害（MCI）研究（主任研究者：鳥羽研二東京都健康長寿医療センター理事長）である。

前者で用いる MK-6240 は、タウ病のうちアルツハイマー病(AD)や原発性年齢関連タウオパチー（primary age-related tauopathy (PART)）のタウ病変に対して高い親和性を有する。そこで、本研究では、昨年度までに確立した MK-6240 の GMP 合成体制を維持しつつ、第 1 にこの MK-6240 PET による NFT に対する Braak stage (I-VI)を評価するための、視覚的読影と数値解析のそれぞれで判定する方法を確立し、AD の診断と病態解析に役立てることを目的とする。

後者は、両センターにおけるレジストリの症例蓄積を生かし、軽度認知障害(MCI)を対象に Conversion と Reversion の差異を MCI 層別化によって明らかにし、認知症への進展/予防介入を科学的に担保する喫緊の課題に解決の道筋をつけることを目的とする。

B. 研究方法

<MK-6240 タウ PET およびアミロイド PET を用いた AD continuum の病態解析と認知症の鑑別診断>

センター内外で進められている複数の PET 画像を用いた認知症研究を強調しながら、認知機能正常者、MCI 患者、認知症患者に対して、MK-6240 タウ PET、フルテメタモルアミロイド PET、MRI の検査を実施した。また、生活機能、認知機能検査を含む臨床評価を行った。MK-6240 PET 画像を、視覚的、数量的に評価する方法を開発した。その方法を画像データに適用して AD continuum（認知機能正常から MCI、AD dementia までの連続体）の数量的病態解析をおこなう（二橋）とともに、MK-6240 集積意義に関する視覚的検討（櫻井圭太）を行った。

<東京都健康長寿医療センターと連携して行う MCI 研究>

2021 年度は、TV 会議などを通じて、研究計画の作成を行った。東京都健康長寿医療センターと国立長寿医療研究センターとでは、使用できる研究資源が大きく異なるため、MCI の何に着目するか、その目的のためにどのような方法が採用可能かの検討が進められた（加藤、荒井、櫻井孝、島田、中村）。

（倫理面への配慮）

＜MK-6240 タウ PET およびアミロイド PET を用いた AD continuum の病態解析と認知症の鑑別診断＞

特定臨床研究としての倫理承認の下に、被検者および代諾者から、インフォームドコンセントを得て実施した。

＜東京都健康長寿医療センターと連携して行う MCI 研究＞

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に基づいて、東京都健康長寿医療センターにおいて、一括した倫理審査を受ける予定である。

C. 研究結果

＜MK-6240 タウ PET およびアミロイド PET を用いた AD continuum の病態解析と認知症の鑑別診断＞

今年度末までに、107 例の MK-6240 PET 検査を実施した。認知機能正常者、アミロイド PET 陽性の MCI、AD dementia の AD continuum では、病態進行に伴い、すべてのブランクステージの領域において MK6240 の集積が増加する傾向が見られた。AD では、認知機能正常者より統計学的に有意に高い集積を示した。早期発症の AD dementia は、晩期発症の AD dementia と比較して、より高い MK-6240 集積が認められた（二橋）。

視覚的評価では、アルツハイマー病連続体では嗅内野、移行嗅内野、海馬傍回、扁桃核、側頭葉を中心とした MK6240 集積分布が認められた。早期発症例では、嗅内野を含めた辺縁系や側頭頭頂葉、前頭葉を中心とした広範な分布を呈しており、一方、晩期発症の AD は辺縁系の集積が相対的に高かった。非 AD 認知症には、病的と思われる MK6240 集積は認められなかった。一方、アミロイド PET の結果に関わらず、一部の認知機能正常者において、嗅内野/移行嗅内野などに MK6240 の集積が認められた（櫻井圭太）。

＜東京都健康長寿医療センターと連携して行う MCI 研究＞

MCI の縦断的变化の中でも、**reversion** に着目し、その要因を MCI の層別化することで明らかにすることを主目標とした。層別化には、生活習慣を含む諸リスク、血液バイオマーカー、MRI 画像を用いる。対象とする MCI は、**reversion** 率が高いことが過去の研究から推定されることから主として両センターが持つ地域のコホート研究から組み入れる。認知機能正常者と MCI の両方を組み込むことができるように操作的基準設定し、認知機能正常者を対照群として用いる。組み込んだ全例に対して、採血と MRI 検査を実施する。組み込み後、3 年間にわたり 1 年ごとに、認知機能、MRI などの経過観察検査を行う。

主要評価項目は、MCI から健常基準、MCI 維持、認知症基準に移行する群において液性あるいは画像バイオマーカーおよびその他の要因の群間差、液性あるいは画像バイオマーカー、その他で層別化された群におけるイベントのハザード比、割合、オッズ比、ほかとした（加藤、荒井、櫻井孝、島田、中村）。

D. 考察と結論

<MK-6240 タウ PET およびアミロイド PET を用いた AD continuum の病態解析と認知症の鑑別診断>

MK6240 は, off-target binding が少なく, NFT 蓄積を反映すると考えられる良好な集積を示した. AD continuum では, 病態進行による神経変性の重症度を可視化することができると考えられた. また, nonAD では脳実質に明確な集積は認められなかった. 病理組織を用いた autoradiography による検討から, MK6240 は NFT 以外のタウや α -synuclein, TDP-43 蛋白には集積しないことが判明しており, 今回得られた結果と矛盾しないと考えられた.

<東京都健康長寿医療センターと連携して行う MCI 研究>

2022 年度に、東京都健康長寿医療センターにおいて倫理申請を行い、研究を開始する予定である。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakurai K, Kaneda D, Inui S, Uchida Y, Morimoto S, Nihashi T, Kato T, Ito K, Hashizume Y. Simple Quantitative Indices for the Differentiation of Advanced-Stage Alzheimer's Disease and Other Limbic Tauopathies. J Alzheimers Dis. 2021;81(3):1093-1102. doi: 10.3233/JAD-210043.
- 2) Zhang S, Otsuka R, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Tange C, Tomida M, Ando F, Shimokata H, Arai H. Green tea consumption is associated with annual changes in hippocampal volumes: A longitudinal study in community-dwelling middle-aged and older Japanese individuals. Archives of Gerontology and Geriatrics, Sep-Oct 2021;96:104454. doi: 10.1016/j.archger.2021.104454. Epub 2021 Jun 1.
- 3) Sakurai K, Kaneda D, Uchida Y, Inui S, Bundo M, Akagi A, Nihashi T, Kimura Y, Kato T, Ito K, Ohashi W, Hashizume Y. Can Medial Temporal Impairment Be an Imaging Red Flag for Neurodegeneration in Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus? J Alzheimer's Dis. 2021;83(3):1199-1209. doi: 10.3233/JAD-210535.
- 4) Sakurai K, Iwase T, Kaneda D, Uchida Y, Inui S, Morimoto S, Kimura Y, Kato T, Nihashi T, Ito K, Hashizume Y. Sloping Shoulders Sign: A Practical Radiological

- Sign for the Differentiation of Alzheimer's Disease and Argyrophilic Grain Disease. *J Alzheimer's Dis.* 2021;84(4):1719-1727. doi: 10.3233/JAD-210638.
- 5) Nihashi T, Sakurai K, Kato T, Iwata K, Kimura Y, Ikenuma H, Yamaoka A, Takeda A, Arahata Y, Washimi Y, Suzuki K, Bundo M, Sakurai T, Okamura N, Yanai K, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group. Patterns of Distribution of 18F-THK5351 Positron Emission Tomography in Alzheimer's Disease Continuum. *J Alzheimers Dis.* 2022;85(1):223-234. doi: 10.3233/JAD-215024.
 - 6) Uchida Y, Nishita Y, Otsuka R, Sugiura S, Sone M, Yamasoba T, Kato T, Iwata K, Nakamura A. Aging Brain and Hearing: A Mini-Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022 Jan 13;13:791604. doi: 10.3389/fnagi.2021.791604. eCollection 2021.
 - 7) Chen WL, Nishita Y, Nakamura A, Kato T, Nakagawa T, Zhang S, Shimokata H, Otsuka R, Su KP, Arai H. Hemoglobin concentration is associated with the hippocampal volume in community-dwelling adults *Archives of Gerontology and Geriatrics*. Volume 101, July–August 2022, 104668
 - 8) Yasuno F, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Ichise M, Sakurai T, Ito K, Kato T. Kinetic modeling and non-invasive approach for translocator protein quantification with ¹¹C-DPA-713. *Nucl Med Biol.* 2022 Mar 12;108-109:76-84. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2022.02.005. Online ahead of print.
 - 9) Ogata A, Ji B, Yamada T, Hattori S, Abe J, Ikenuma H, Zhou X, Seki C, Ono M, Nagai Y, Ishise M, Koyama H, Minamimoto T, Higuchi M, Zhang MR, Suzuki M, Kato T, Ito K, Kimura Y. [11C]NCGG401, a novel PET ligand for imaging of colony-stimulating factor 1 receptors, a specific biomarker of microglia. *Bioorg Med Chem Lett.* 2022 Jun 1;65:128704. doi: 10.1016/j.bmcl.2022.128704. Epub 2022 Mar 26.
 - 10) 古山浩子、石井英樹、加藤孝一、加藤隆司、鈴木正昭. 先端の分析法 新訂第2版：第9章 医療・診断，第4節、生体トモグラフィー、第3項 PET (株) エヌ・ティー・エス、2022年1月発行
 - 11) 伊藤健吾、木村泰之、加藤隆司. b) 脳画像検査～アミロイド・タウイメージングを含めて～第II章 実践！認知症の包括的診療 認知症サポート医・認知症初期集中支援チームのための認知症診療ハンドブック 南江堂、P60-69、2021年4月15日発行
2. 学会発表
- 1) 加藤隆司 講演：IMP 脳血流 SPECT による認知症診断. 第 61 回日本核医学会学術総会、2021 年 11 月 5 日、名古屋市

- 2) 加藤隆司 シンポジウム : Centiloid scale によるアミロイドPET の半定量評価. 治験即応コホート 第40回日本認知症学会学術集会、2021年11月28日、東京
- 3) 大島禎生、古山浩子、小縣 綾、池沼 宏、木村泰之、加藤隆司、鈴木正昭. 中枢神経保護作用をもつギンセノシド類の 11C 標識化と PET イメージング. 第 52 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2021 年 10 月 30-31 日、静岡市
- 4) 小縣 綾、山田貴史、服部沙織、池沼 宏、阿部潤一郎、鈴木正昭、加藤隆司、伊藤健吾、木村泰之. 脳内に発現するCasein kinase 2を標的とした新規PETリガンドの開発. 第61回日本核医学会学術総会、2021年11月4-6日、名古屋市
- 5) 境 崇行、服部沙織、小縣 綾、山田貴史、阿部潤一郎、池沼 宏、市瀬正則、鈴木正昭、加藤隆司、伊藤健吾、木村泰之. PETイメージングを用いたラット脳内NET密度測定とNE濃度に関する研究. 第61回日本核医学会学術総会、2021年11月4-6日、名古屋市
- 6) 櫻井圭太、二橋尚志、加藤隆司、岩田香織、池沼 宏、木村泰之、武田章敬、新畑 豊、中村昭範、伊藤健吾、ADSAT Study Group. 認知症における18F-MK-6240の集積分布 - 視覚的評価を中心に-. 第61回日本核医学会学術総会、2021年11月4-6日、名古屋市
- 7) 二橋尚志、櫻井圭太、加藤隆司、岩田香織、池沼 宏、木村泰之、武田章敬、新畑 豊、中村昭範、伊藤健吾、ADSAT Study GROUP. 認知症診断における[18F]MK-6240の使用初期経験. 第61回日本核医学会学術総会、2021年11月4-6日、名古屋市
- 8) Sakai T, Yamada T, Ikenuma H, Ogata A, Ichise M, Hattori S, Abe J, Suzuki M, Ito K, Kato T, Imamura S, Kimura Y. Development of novel PET ligands to image the Receptor Interacting Protein Kinase 1. NRM 2021 MAPPING NEURORECEPTORS AT WORK, 14 Dec 2021, online
- 9) Ogata A, Yamada T, Abe J, Ichise M, Ikenuma H, Koyama H, Suzuki M, Kato T, Ito K, Kimura Y. PET imaging of [11C]NCGG401 for colony stimulating factor 1 receptor. NRM 2021 MAPPING NEURORECEPTORS AT WORK. 14 Dec 2021, online
- 1 0) Ikenuma H, Ogata A, Koyama H, Yamada T, Abe J, Ichise M, Kato T, Suzuki M, Ito K, Kimura Y. Development of a novel PET ligand for receptor-interacting protein kinase 1 in brain. NRM 2021 MAPPING NEURORECEPTORS AT WORK. 14 Dec 2021, online
- 1 1) 池沼 宏、古山浩子、小縣 綾、季斌、山田貴史、永井裕司、阿部潤一郎、市瀬正則、加藤隆司、鈴木正昭、木村泰之. RIPK1を標的とした新規PETリガンド開発の試みと有効性の評価. 第61回日本核医学会学術総会、2021年11月4-6日、名古屋市
- 1 2) 二橋尚志、櫻井圭太、加藤隆司、岩田香織、池沼 宏、木村泰之、武田章敬、新畑 豊、中村昭範、伊藤健吾、ADSAT Study GROUP. AD continuum における 18FMK6240

の集積分布 初期使用経験. 第40回日本認知症学会学術集会、2021年11月26-28日、東京

- 1 3) 岩田香織、加藤隆司、新畑 豊、田中美香、鈴木啓介、櫻井 孝、新飯田俊平、伊藤健吾、中村昭範、BATON Study Group. 認知機能正常者における脳の機能的連結変化と血液Aβバイオマーカーの関係. 第40回日本認知症学会学術集会、2021年11月26-28日、東京
- 1 4) 岩田香織、加藤隆司、鈴木啓介、辻本昌史、二橋尚志、櫻井圭太、木村泰之、西尾正美、小島明洋、中村昭範、井狩彌彦、新美芳樹、石井賢二、千田道雄、伊藤健吾、岩坪 威、J-TRC Study Group. フルテメタモルPET 検査の撮像収集時間の違いがSUVR 値、Centiloid scale 値に与える影響. 第40回日本認知症学会学術集会、2021年11月26-28日、東京
- 1 5) 加藤隆司. 認知症診療における核医学診断の現状と今後の展望. 第27回浜松核医学カンファレンス、2021年7月21日、浜松市 (WEB開催)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

発明者：鈴木正昭、伊藤健吾、加藤隆司、池沼宏、古山浩子

発明の名称: 11C 標識カテコール誘導体、それを用いたリン酸化タウ凝集阻害剤のPETプローブ、及びそれらの製造方法.

出願番号: 16315305

登録日: 2022/1/18 (米国特許)

登録番号: US11224667

出願人：国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし