

200718037A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

軽度認知障害の推定背景病理に基づく、
最適認知症進展予防法の開発
に関する研究

平成19年度 総括・分担 研究報告書

主任研究者 村山 繁雄

平成20（2008）年 3月

目次

I.	総括研究報告書	
	長寿科学総合研究事業	1
	村山 繁雄 (東京都老人総合研究所・高齢者脳バンク)	
II.	分担研究報告書	
	1. 軽度認知障害における画像診断の役割・VSRAD 初期経験を踏まえて、推定背景病理に基づく画像診断とは	24
	徳丸 阿耶ら (東京都老人医療センター・放射線科)	
	2. 軽度認知障害の背景病理推定における PET の意義: VSRAD 解析との比較	32
	石井 賢二ら (東京都老人総合研究所・附属診療所・ポジトロン医学研究施設)	
	3. MCI およびアルツハイマー型認知症患者における PIB-PET と髄液および血漿バイオマーカーの関連	40
	嶋田裕之 (大阪市立大学 医学部 1 老年内科・神経内科)	
	4. ヒト脳における各部位への β アミロイド蓄積の進展及び定量的評価	43
	齊藤祐子、○初田裕幸 ら 東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク	
	5. 開頭連続剖検例を用いた変性型老化の網羅的研究	46
	齊藤祐子、○山寺みさき ら 東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク	
	6. リバーミード行動記憶検査と脳脊髄液バイオマーカーとの関連	50
	金丸和富 東京都老人医療センター神経内科	
	7. NINCDS-ADRDA による Alzheimer 病診断	55
	小尾智一 独立行政法人国立病院機構 (NHO) 静岡てんかん・神経医療センター	
	8. 東京病院「物忘れ外来」での神経心理検査の経過 -MCI での DLB の診断可能性とパーキンソン病 MCI の検討-	60
	栗崎博司 NHO 東京病院神経内科	

	9. 武蔵病院の物忘れ外来の, “自覚的記憶障害”・軽度認知障害・認知症群とその 背景病理推定	65
	有馬邦正ら 国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部、	
	10. 地域病院における認知症症例追跡プロジェクト (第2報) — 美原記念病院における MCI 症例の追跡調査の経過 —	75
	高尾昌樹 慶應義塾大学医学部法医学	
	11. MCI の精神症状—軽微な精神症状から背景疾患の予想は可能か—	81
	池田 学 熊本大学大学院医学薬学研究部脳機能病態学分野	
	12. 軽度認知障害の脳血流 SPECT の MRI を用いた部分容積効果補正	84
	松田博史 埼玉医科大学病院核医学科	
	13. 東京都老人医療センターもの忘れ外来の現状	85
	小山恵子 東京都老人医療センター 精神科	
III	研究成果の刊行に関する一覧表	87
付	当該年度別刷	91
	付録	335

I. 総括研究報告書

軽度認知症の推定背景病理に基づく認知症進展予防最適介入法の開発に関する研究

主任研究者：村山繁雄 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク

研究要旨

軽度認知障害者に対し、連続多数剖検例の検討結果を前提に、統合的もの忘れ外来を基盤とした症例毎の至適評価法により、背景病理を予測し、最適の認知症予防法を確立することを試みた。高齢者ブレインバンク連続剖検例におけるCDR0.5例背景病理を明らかにしたところ、アルツハイマー病（AD）、レビー小体型認知症（DLB）、血管障害型認知症早期に加え、高齢者タウオパチー（嗜銀顆粒性認知症・神経原線維変化優位型認知症）、欧米で問題となっている海馬硬化、さらに複合病理が原因と考えざるを得ない症例が多数認められた。これを背景に、CTと簡易知能検査で一次スクリーニング、記憶検査・VSRAD・脳血流シンチ eZis3.0 VAF、髄液バイオマーカーで二次スクリーニングを行い、三次スクリーニングとして糖代謝（FDG）・アミロイドPET（PIB）を行った。その結果、もの忘れ外来受診というバイアスがかかっているにもかかわらず、剖検症例と同様多彩な背景が明らかとなった。さらに縦断的追求を行うことで、最適介入法を明らかにしていく予定である。

分担研究者

徳丸阿耶：東京都老人医療センター（以下センター）放射線科・医長、

金丸和富：センター神経内科・医長、

齊藤祐子：センター剖検病理科・医員

石井賢二：東京都老人総合研究所（以下研究所）附属診療所長（ポジトロン医学研究施設）

小尾智一：独立行政法人国立病院機構（以下NHO）静岡てんかん・神経医療センター 神経内科 医長

栗崎博司：NHO 東京病院 神経内科・リハビリテーション科 医長

有馬邦正：国立精神・神経センター武蔵病院 臨床検査部長

松田博史：埼玉医科大学病院 脳核医学 教授

池田学：熊本大学精神科 教授

高尾昌樹：美原記念病院神経内科部長

嶋田裕之：大阪市立大学附属病院老年病科・神経内科講師

小山恵子：センター精神科 部長

本吉慶史：NHO 下志津病院 神経内科 医長

研究協力者

加藤貴行：センターリハビリテーション科 医長

小宮正：センター神経内科 医長

仁科裕史、椎名盟子、砂川昌子、広吉祐子、倉重毅志：同医員

山寺みさき：研究所高齢者ブレインバンク・協力研究員

千石錬平、池村雅子、足立正：同非常勤研究員

初田弘幸：同流動研究員

崎山快夫：研究所特別プロジェクト、高齢者認知症の総合的研究・非常勤研究員

A. 研究目的

本研究の目的は、高齢者ブレインバンク（the Brain Bank for Aging Research、以下BBAR）内に蓄積された、軽度認知障害

(MCI) 該当例の、臨床(治療経過を含む)・画像・病理所見を比較検討することで、MCI 期の病理学的背景と、予想される最適の診断・介入法を抽出し、物忘れ外来を基盤とした MCI の臨床前向き研究と組み合わせることで、認知症発症予防に貢献することである。

BBAR は、臨床・画像・病情報と蓄積脳資源の集積から構成され、認知症例について、後方視的検討で、MCI 期の精神・神経症状を抽出することが可能である。

後方視的にその情報を抽出し、背景病理ごとの最適介入法について、検討することを試みた。

次いで、前方視的臨床研究としては、物忘れ外来並びに神経内科外来受診者より、MCI 症例を抽出し、背景病理を明らかにすることを試みた。神経内科外来を含めるのは、レビー小体型 MCI は、物忘れでなく、運動障害、自律神経障害を初発とする可能性があるからである。

一次スクリーニングとしては CT と簡易知能検査で MCI 候補者を抽出、二次スクリーニングとして、MRI Voxel base morphometry (VBM) VSRAD、脳血流 SPECT eZis 3.0 specific voxel analysis (SVA) を用い、検者・施設間格差の是正を試みた。髄液バイオマーカーとして、tau、phosphorylated tau (ptau)、Aβ1-42 を用い、以前の研究との継続性を担保した。

PET が用いることができる施設では、FDG、PIB による三次スクリーニングを行い、二次スクリーニングまでの結果を検証することを試みた。

このように背景病理を推定した症例に、最適な介入を行うこととした。前方視的に追求し、これら症例が不慮の転機をとった時、できる限り剖検を得ることで、後方視的病理研究と結合させることを試みた。

三年間という短い期間であるが、これまでの研究との継続性により、一定の成果を得るため、MRI コア(徳丸)、PET コア(石

井)、髄液バイオマーカーコア(金丸)、神経病理コア(齊藤)、精神症状・神経心理コア、SPECT コア(松田)、ネットワークコア(本吉)が、症例蓄積参加施設(小尾、栗崎、有馬、小山)を支援、統合(村山)する構造をとった。

B. 研究方法

1. 後方視的病理研究

1.1. BBAR プロトコールによる検索

高齢者ブレインバンクは、在宅高齢者支援総合救急病院の連続開頭剖検例よりなり、運動・認知機能障害の評価が看護サイドで入院毎に行われており、病歴と画像が全て保存されているため、後方視的に、死亡時 MCI 期症例の抽出、並びに死亡時認知症発症例の、MCI 期の症状の抽出とその後の経過の解析の、後方視的検討が可能であり、この伝統を活用した。さらに参加施設全例について、剖検例には Web に公開した BBAR プロトコールに準拠し、神経病理学的解析を行った。すなわち凍結半球より 8 箇所、固定側より 27 箇所を標本とし(図 1)

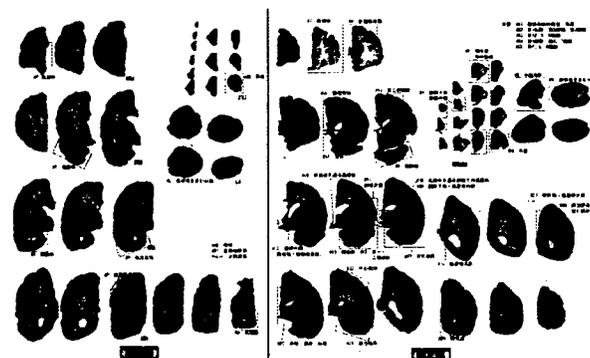


図 1. 高齢者ブレインバンク切り出し部位
(www.mci.gr.jp/BrainBank/より引用)

BBAR プロトコール(表 1)に従い検索を行った。

表 1. 検索方法

1. H.E.、K.B. 染色を全切片
2. 特染は一次スクリーニングと精査の二段階
Gallyas- Braak、Methanamine 銀：前方海馬
コンゴ赤：後頭葉、
Elastica- Masson：基底核
3. 免疫染色は初期沈着部位の一次スクリーニングと精査の二段階
リン酸化タウ：左右扁桃核・左前方海馬・右後方海馬
3R/ 4R タウ：右扁桃核・黒質
Aβ：右前頭・側頭・後頭極、右小脳、右後方海馬
リン酸化αシヌクレイン：左延髄・橋・青斑核・扁桃核・

1.2. BBAR 必須プロトコールによる検索

さらに、BBAR が神経病理学的検索を引き受けている、東京大学医学部附属病院、国立国際医療センターの開頭剖検例全例に対し、BBAR 必須プロトコールに基づく老化変化の網羅的検索を開始した（齊藤の項参照）。

2. 前方視的臨床研究

2.1. 一次スクリーニング

前方視的には、一次スクリーニングとして CT scan で粗大病変と、慢性硬膜下血腫を除外した。本人及び介護者のインタビュー、さらに国立精神神経センター武蔵病院版、Mini-mental State Examination (MMSE)・改訂版長谷川式簡易知能スケール (HDSR) 同時評価バージョンを用いた。明らかなもの忘れの自覚・他覚所見があるが、MMSD・HDSR がカットオフ以上の症例を、MCI 候補者とした。

2.2. 二次スクリーニング

早期アルツハイマー病診断手法として、MRI を用いた Voxel Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's disease (VSRAD、2005 松田作成) のもとに、神経放射線専門医が読影ないし援助するかたちをとった。Sequence として、T1 強調画像矢状断、T2 強調画像、拡散強調画像水平断、FLAIR 冠状断に、適宜 T2 star (出血強調シークエンス)、プロトン密度画像を加えることとした。この撮像法は、全施設共通とした（徳丸の項参照）。

脳血流シンチグラフィとして、ECD-SPECT を用い、松田の開発した eZis 3.0 Specific Volumetric Analysis (SVA) による Extent、Ratio、Severity の三つのパラメーターを用い、ファントム補正を加えることで、検査機種間・施設間・検査者間誤差の是正を試みた（松田の項参照）。

神経心理検査として、Rivermead 行動記憶検査 (RBMT) を記憶検査として採用し、必要に応じ、Wechsler Memory Scale Revised (WMSR) を追加することとした。前頭葉機能評価には、Frontal Assessment

Battery (FAB) を採用した。うつスケールには、Standard Depression Scale ではうまく検出できない傾向が明らかとなったため、Geriatric Depression Scale (GDS) に変更した。さらに、Neuropsychiatry Inventory (NPI) の採用に向けた検討を行った（池田の項参照）。

髄液検査に関しては、Innogenetics の kit を使い、tau、phosphorylated tau、Aβ 1-42 測定を継続した（金丸の項参照）。

以上の検討の上、RBMT が cut off を切っているか、MMSE の三語再生が 1 点以下の症例で、記憶障害の明らかなエビデンスを持つ症例を、MCI として分離した。

2.3. 三次スクリーニング

主任研究者の施設では、これら MCI 例で、髄液を含む全検査を受け、かつ前方視的追求に同意した例について、文書同意の元に、FDG・PIB PET を試行した（石井の項参照）。大阪市立大学医学部附属病院では、前方視的追求同意がなくても、これら両検査を行った（嶋田の項参照）。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行について、アポ E ε4 多型検査、髄液バイオマーカー、PET (含 PIB) については、項目毎に主任研究者施設倫理委員会承認済みであり、分担研究者施設でも、倫理委員会の承認を施行の前提とする。前向き臨床研究への参加については、参加しなくても不利益を受けないこと、いつでも同意撤回可能であることを説明の上、本人の文書同意を前提とした。

C. 研究結果

1. 後方視的神経病理学的研究

1.1. 高齢者ブレインバンクプロトコール

BBAR 今年度新たな登録数は 60 例であり、うち Clinical Dementia Rating (CDR) 0.5 の症例は 3 例で、嗜銀顆粒性疾患 (AGD)、アルツハイマー病 (AD) 早期にラクナ梗塞の合併、ラクナ梗塞のみの一例ずつであった。

2001 年 7 月から 2006 年 3 月の 545 例を再検討した。

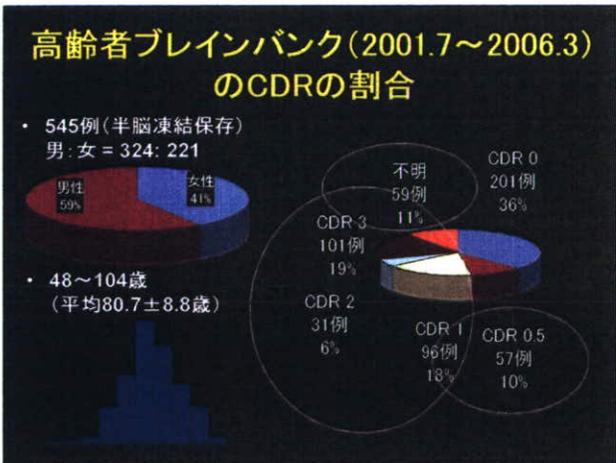


図 2. 高齢者ブレインバンク例のプロフィール

MCIにほぼ相当する CDR 0.5 例は 10%、CDR 1 以上の認知症例が 43% であった。



図 3.a. CDR 0.5 例の内訳

CDR 0.5 例中変性型 64%、血管障害性が 22%であった。

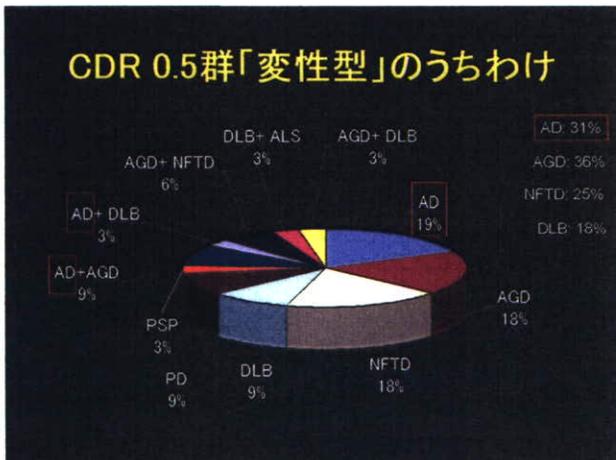


図 3.b. CDR 0.5 群中変性型の内訳

変性型の内訳では、嗜銀顆粒性認知症 36%、早期アルツハイマー病 31%、神経原線維変化優位型認知症 (NFTD) 25%、レヴィー小体型認知症 (DLB) 18%の順であった (Saito et al 2007)。特発性海馬硬化例を 2 例認めた点は、注目に値する (巻末付録、認知症専門医テキスト病理の項参照)。

参加他施設で、本年度 CDR 0.5 レベルでの剖検例はなかった。

一方 CDR 1 以上の認知症レベルの症例では、変性型と血管障害型の比率は CDR0.5 例と差はなかったが (図 4.a.)、

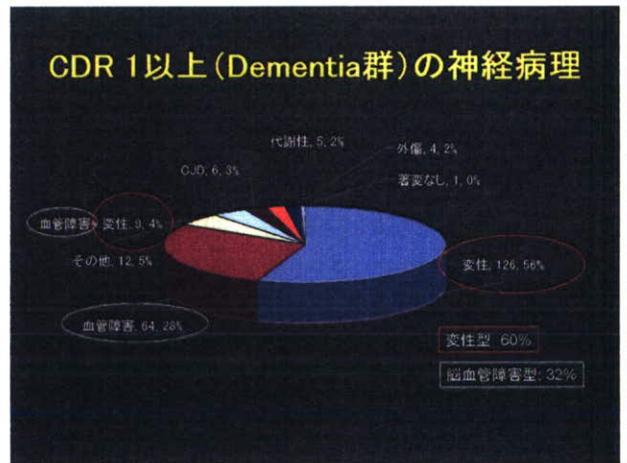


図 4.a. 認知症例の内訳

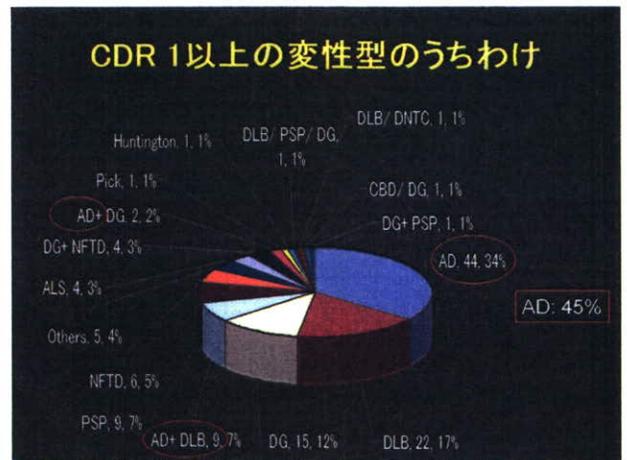


図 4.b. 変性型認知症例の内訳

AD: アルツハイマー病、DLB: レヴィー招待型認知症、DG: 嗜銀顆粒性認知症、PSP: 進行性格状性麻痺、NFTD: 神経原線維変化優位型認知症、ALS: 筋萎縮性側索硬化症、Pick: Pick 病、Huntington:

Huntington 病、DNTC: 石灰化を伴うびまん性神経原線維変化症

変性型の内訳においては、AD、DLB、DGの順であった。また、変性型においても、重複病理を持つ症例が多数認められた。

注目すべき点が、PSP の比率の多さである（巻末付録参照）。また、AD は変性型認知症中頻度として最も高いが、DLB 合併例を加えても、認知症全体の 3 割程度ということになる。

このことを確認するため、鍍銀染色と免疫染色で、変性型老化性変化の半定量評価が終了している 1,628 例について、老人斑と神経原線維変化のステージを組み合わせ、微小変化群、神経原線維変化優位群、老人斑優位群 (PSC)、アルツハイマー型変化群 (ADC) に分類した。ADC は、最も甘いメルボルン大学ブレインバンクの AD の診断基準に該当するが、およそ 20%であった。より厳密な我々の施設の基準では AD は 10%で、認知症全体が約 40%である点からは、やはり 1/4 程度という結論となった。

Braak		神経原線維変化ステージ					
		0	I	II	III	IV	V
老人斑	0	MSC (49.9%)			NFTC (8.0%)		
	A	PSC (21.9%)			ADC (20.4%)		
	B	PSC (21.9%)			ADC (20.4%)		
	C	PSC (21.9%)			ADC (20.4%)		

MSC: 微小変化群; NFTC: 神経原線維変化優位群;
PSC: 老人斑優位群; ADC: アルツハイマー型変化群;

図 4.a. アルツハイマー型変化による老年性変化の分類

遺伝子発現解析可能検体: 1,628 例								
	0	I	II	III	IV	V	VI	total
0	29	309	97	47	14	2	0	498
A	13	282	82	53	15	0	0	445
B	8	160	90	66	16	3	1	344
C	3	48	48	73	58	81	30	341
total	53	799	317	239	103	86	31	1628

アルツハイマー病(病理): 169/ 1628

図 4.b. より細かい内訳。より厳密なアルツハイマー病理を呈する症例は 10%程度。

問題なのは、PSC で、ADC と同程度存在し、アミロイドペット (PIB) では区別がつかない可能性が推定された。

1.2. BBAR 必須プロトコルの適応

国立国際医療センター41 例、東京大学医学部附属病院 25 例の開頭剖検例全例に、脳 16 カ所、脊髄 17 箇所よりなる必須プロトコルを適応した（齊藤の項参照）。症例数は少ないが、国立国際医療センターでは、BBAR とほぼ同様の結果が得られつつある。しかし東京大学医学部附属病院については、CDR 0.5 以上の症例がほとんど存在せず、バイアスがかかった群であることが再確認された。

2. 前方視的臨床研究

一次スクリーニング、二次スクリーニングを主任研究員施設では、一泊二日の認知症パス入院で行った。また、パーキンソン症状を呈する場合は、五泊六日のパーキンソン病パスの中に、一次スクリーニング、二次スクリーニングを含めるかたちとした。

2006.10 から 2007.7 までに 89 例の症例がパス入院した。男女比は 32:57 で、平均 76.6 歳であった。うち MMSE が 24 点以上で RBMT の Standard Profile 点が 16 点未満か、MMSE の三語再生が 1 点以下の症例

が 35 例、MMSE が 24 点未満で RBMT が 16 点未満の症例が残りであった。

この 35 例中、髄液バイオマーカーの異常（タウ高値、あるいは Aβ1-42 低値）、画像上の異常（eZis 3.0 SVA のいずれかの値、あるいは VSRAD Z score が cut off 1.3 以上）の両方を満たす症例を、AD-MCI として分離したところ、12 例が該当した。（表 2）

これらの症例に、FDG/ PIB PET を施行した。髄液 Aβ 値が高値の症例 7, 10 は PIB PET は陰性で、FDG で側頭葉内側面の低下が認められ、高齢者タウオパチーが疑われる結果であった。

これらの症例には、塩酸ドネペジルの投与に加え、メモを取り、日記を書かせる記憶強化療法を行っている。症例 7 については、AGD を、症例 10 については、NFTD を疑い、フォロー中である。残り 10 例については PIB 陽性で、AD の診断が支持された結果と考えた。

#	age	G	MMS	3	SP	tau	Abeta	Sever	Exte	Rati	VSRAD
1	72	F	24	2	19	513.7	511.1	1.4	23.94	3.98	2.67
2	76	F	24	2	5	483.5	88.9	1.04	8.37	1.81	<1.3
3	76	F	24	2	11	614.0	524.8	1.17	11.36	1.53	1.87
4	79	F	26	1	2	468.2	325.6	0.91	3.32	0.31	3.2
5	73	M	27	1	18	530.1	209.3	0.97	5.68	1.27	2.08
6	64	M	27	0	7	574	311	2.32	66.01	5.6	
7	78	F	28	1	8	392.9	1155.4	0.83	3.18	0.56	5.15
8	77	F	29	2	14	332.4	288.9	1.71	30	4.12	pending
9	73	F	29	3	21	574.2	222.2	0.77	1.14	0.18	2.18
10	86	M	30	3	11	468.1	903.6	1.13	9.34	2.74	>1.3
11	77	F	25	0	12	27.9	395.3	1.7	9.8	1.59	1.06
12	77	F	25	2	12	418.5	46.5	1.12	9.34	1.17	1.98

表 2. アルツハイマー病背景病理が疑われる軽度認知障害（MCI）群

D. 考察

本研究で得られた最も重要な知見は、認知症例中 AD がしめる比率は、いかに高く見積もっても半数を超えることはなく、厳密にみれば 1/4 程度であるという事実である。変性型認知症を全て AD とし、剖検を

得ずに経過した場合、AD はあらゆる型の症状を出すので、非常に多彩であるというこれまでの議論となるのであろう。しかし、背景病理を正確に評価する立場をとらない限りは、特に治験においては正確な評価は不可能であろう。

CDR 0.5 例で高齢者タウオパチーの頻度が著しく高くなるのは、Mayo Study とほぼ一致しており、これらタウオパチーは経過が長い場合、CDR 0.5 に長くとどまるといふ、我々の臨床観察とよく一致する。

これらの症例を AD と誤診せず、いかに社会活動を維持させていくかが、高齢化社会における大きな課題であろう。

髄液バイオマーカー、MRI VSRAD、eZis 3.0 SVF を駆使しても、高齢者タウオパチーを完全に除外できず、PIB による確認が必要である点は、今後留意すべきである。

一方、PIB の AD 正診率は、神経病理学的検討からは、およそ 50% と考えられる。FDG 等と慎重に対応させながら、やはり総合評価が重要であろう。

次年度（最終年度）は、髄液・血漿バイオマーカーとして、Aβ42/ 40 比を追加し、有用性の検討を行う予定である。さらに、NPI を採用し、精神症状の評価を積極的に取り入れていく予定である。

E. 結論

MCI は、操作的定義であり、その段階での背景病理を明らかにすることで、早期診断・早期治療に繋がる。本研究班では、高齢者タウオパチー、海馬硬化等の、比較的新しい疾患概念を積極的に評価していくことで、よりきめ細かな認知症予防が可能になることが予想される。

[参考文献]

Saito Y, Murayama S: Neuropathology of mild cognitive impairment.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

紙上発表(英文)

1. Ishida K., Mitoma H., Wada Y., Oka T., Shibahara J., Saito Y., Murayama S., Mizusawa H. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 190-192.
2. Kobayashi S, Sakurai M, Murayama S, Kanazaaw I: A Japanese family with early-onset ataxia with motor and sensory neuropathy. *J Neurol Sci* 2007; 254: 44- 48
3. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S: Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lesy body disease. *J Neuropath Exp Neurol* 2007; 66: 469-480
4. Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama M, Yuji Y, Kim H, Miyasaka T, Murayama S, Ikai A, Takashima A: Granular Tau Oligomers as Intermediates of Tau Filaments. *Biochemistry* 2007; 46: 3856-3861
5. Mohri I, Kadoyama K, Kanekiyo T, Sato Y, Kagitani-Shimono K, Saito Y, Suzuki K, Kudo T, Takeda M, Urade Y, Murayama S, Taniike M: Prostaglandin D₂ receptor, DP₁ is selectively up-regulated in microglia and astrocytes within senile plaques from human patients and a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuropath Exp Neurol* 2007; 66: 469-480
6. Kanekiyo T, Ban T, Aritake K, Huang Z-L, Qu W-M, Okazaki I, Mohri I, Murayama S, Ozono K, Taniike M, Goto Y, Urade Y: Lipocalin-type prostaglandin D synthase/ β -trace is a major amyloid β -chaperone in human cerebrospinal fluid. *PNAS* 2007; 104: 6412- 6417
7. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, White CL 3rd, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DM: Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007; 114: 5-22
8. Sahara N, Maeda S, Yoshiike Y; Mizoroki T, Yamashita S, Murayama M, Park JM.; Saito Y; Murayama S, Takashima A: Molecular chaperone-mediated tau protein metabolism counteracts the formation of granular tau oligomers in human brain. *J Neurosci Res* 2007; 85: 3098-3108
9. Saito Y, Murayama S: Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology* 2007; 27: 578- 584
10. Tachida Y, Nakagawa K, Saito T, Saido TC, Honda T, Saito Y, Murayama S, Endo T, Sakaguchi G, Kato A, Kitazume S, Hashimoto Y: Interleukin-1 upregulates TACE to enhance α -cleavage of APP in neurons: resulting decrease in A β Production. *J Neurochem* (in press)
11. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Kuroda S, Akiyama H: Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. *Acta Neuropath* (in press)

口頭発表(欧文)

1. Murayama S, Saito Y, Hatsuta H: TDP 43 immunocytochemistry is sensitive but not specific method to detect motor neuron-disease type neuronal inclusions. 83rd Annual Meeting of the American Association for Neuropathologists, Washington D.C. 2007.4, *J Neuropath Exp Neurol* 2007; 66 (5): 421:
2. Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Ishii K, Tokumaru A: The Brain Bank for Aging Research, Japan. 2007 World Congress of International Brain Research Organization, Melbourne, 2007.7
3. Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Ishii K, Tokumaru A: The Brain Bank for Aging Research Project, Japan. International Geriatric Psychiatry, 2007.10, Osaka
4. Murayama S, Saito Y, Ikemura M: Adrenal gland is useful to evaluate peripheral autonomic nervous system in

Lewy body disease. 5th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience, Kyoto, 2007.10

紙上発表 (日本語)

1. 齊藤祐子, 村山繁雄. 2006. 【軽度認知障害 認知症克服のキーコンセプト】 軽度認知障害 新たな注目点 病理学的観点からの軽度認知機能障害. *Modern Physician* 2006; 26 (12): 1889-1892
2. 大場洋, 徳丸阿耶, 村山繁雄, 齊藤祐子, and 松田博史. 2007. 【Parkinson 病 What's new?】 画像検査 パーキンソン病の画像診断 MRI. *Clinical Neuroscience* 2007; 25 (01): 55-58.
3. 村山繁雄, 齊藤祐子: 【進行性多巣性白質脳症の新しい展開 PML が治る時代へ向けて】 PML の神経病理. *BRAIN and NERVE* 2007; 59 (02): 119-124.
4. 村山繁雄, 齊藤祐子: 【シヌクレイノパチーの臨床と基礎研究】 α -シヌクレイノパチーの病理. *Dementia Japan* 2007; 21 (04): 15-24.
5. 徳丸阿耶, 齊藤祐子, 村山繁雄, 金丸和富: 画像で診る感染症 中枢神経系 クロイツフェルト・ヤコブ病の画像所見. *感染症* 2007.37, (3) (05): 109-112, 97-99.
6. 徳丸阿耶, 齊藤祐子, 村山繁雄, 金丸和富: 画像で診る感染症 中枢神経系 高齢者の中枢神経感染症. *感染症* 2007; (3) (05): 113-115, 100.
7. 齊藤祐子, 福田覚, 村山繁雄 【末梢神経-基礎から臨床まで】 末梢神経の基礎 解剖学的側面. *Clinical Neuroscience* 2007; 25 (06): 746-749.
8. 村山繁雄, 齊藤祐子, 初田裕幸, 崎山快夫: 【プリオン病と遅発性ウイルス感染症最新の基礎・臨床研究】 プリオン病 プリオン病の病理診断. *日本臨床* 2007; 65 (08): 1401-1406.
9. 村山繁雄, 齊藤祐子: 【神経と環境・中毒】 神経障害を来す中毒物質 有機溶媒. *Clinical Neuroscience* 2007; 25 (08): 894-895.

単行本

1. 村山繁雄・齊藤祐子: PDD (認知症を伴うパーキンソン病) と DLB (レヴィー小体型認知症) の臨床と病理. *Annual Review 神経病理* 2007、中外医学社、東京、p 167-174

口頭発表 (日本語)

1. 杉本泉; 松本ルミネ; 崎山快夫; 清水潤; 辻省次; 山口大介; 矢作直樹; 森川鉄平; 村山繁雄: 心肺蘇生後 27 時間で CT 上両側線条体・小脳に一致する境界明瞭な低呼吸病変を認めた低酸素脳症の 55 歳男性例. *神経救急学会誌*、2007; 19 (1): 49-52
2. 沢辺元司, 濱松晶彦, 深田敦子, 笠原一郎, 新井富生, 齊藤祐子, 村山繁雄, 田久保海誉: 頸動脈エコー所見で冠動脈粥状硬化症が予測できるか? 総頸動脈・冠動脈粥状硬化症不一致例の検討. *日本病理学会会誌* . 2007; 96: 325.
3. 仙石鍊平; 齊藤祐子; 池村雅子; 沢辺元司; 望月秀樹; 井上聖啓; 村山繁雄: 嗅球の Lewy 小体病理 Lewy body pathology in the olfactory bulb *Neuropathology* 2007: 27S:
4. 初田裕幸; 齊藤祐子; 久保田暁; 森啓; 村山繁雄: 高齢者の筋萎縮性側索硬化症では、ユビキチン化神経細胞質内封入体を高率に認めた (会). 第 48 回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16
5. 加藤貴行; 小宮正; 金丸和富; 齊藤祐子; 村山繁雄: 高齢者パーキンソン病評価クリニカルパスにおける神経心理検査の検討 (会). 第 48 回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16
6. 崎山快夫; 齊藤祐子; 金丸和富; 沢辺元司; 長谷川成人; 森啓; 辻省次; 村山繁雄: 進行性核上性麻痺 (PSP) の解剖部位特異性 τ 沈着 (第二報). 第 48 回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16
7. 広吉祐子; 佐藤進; 柴山秀博; 西野洋; 福武敏夫; 村山繁雄: Parkinsonism の剖検症例の検討 (会). 第 48 回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16
8. 村山繁雄: 高齢者ブレインバンクでの軽度認知障害 (MCI) / 早期 Alzheimer 病 (AD) (会). 第 48 回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16
9. 仙石鍊平; 齊藤祐子; 初田裕幸; 崎山快夫; 望月秀樹; 井上聖啓; 村山繁雄: Lewy 小体病 (LBD) 初期における嗅球病理の位置付け. 2007: 第 48 回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16
10. 栗崎博司; 井上里美; 四茂野はるみ; 村山繁雄: パーキンソン病 (PD) 軽度認知障害 (MCI) はパーキンソン病認知症 (PDD) の前駆症状か? (会). 第 48 回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

11. 初田裕幸; 齊藤祐子; 沢辺元司; 森啓; 村山繁雄: アミロイドアンギオパチーの進展ステージ分類の提唱. *Neuropathology* 2007; 27S: 131
12. 初田裕幸; 齊藤祐子; 石井賢二; 穴水依人; 徳丸阿耶; 沢辺元司; 森啓; 村山繁雄: 後索の破壊・脱髄を主体とした、頸椎症性脊髄症の92歳女性剖検例 *Neuropathology* 2007; 27S: 147
13. 五十川孝志; 中山貴博; 今福一郎; 長谷川直樹; 角田幸雄; 村山繁雄; 齊藤祐子; 西野一三; 萩野美恵子: 特発性心筋症の臨床型が前景にたち特徴的筋病変分布を認め、筋ジストロフィーが疑われた一剖検例. *Neuropathology* 2007; 27 S: 178
14. 坂田増弘; 齊藤祐子; 村山繁雄: ヒト中枢神経系老化の一型としての神経原線維優位型変化. *Neuropathology* 2007; 27S: 86
15. 寺田達弘; 小尾智一; 杉浦明; 山崎公也; 溝口功一; 村山繁雄; 齊藤祐子; 坪井義夫; 山田達夫: ペントサン治療後のCreutzfeldt-Jakob disease (CJD)の1例. *Neuropathology* 2007; 27S: 151
16. 広吉祐子; 柴山秀博; 福武敏夫; 崎山快夫; 齊藤祐子; 村山繁雄: Parkinson病と進行性核上性麻痺の双方の臨床病理学的特徴を示す一例 *Neuropathology* 2007; 27S: 119
17. 徳丸阿耶; 齊藤祐子; 村山繁雄; 金丸和富; 山川道隆: 皮質基底核変性症: 画像病理連関によって得られた新たな知見 (会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16
18. 橋本昌也; 川崎敬一; 鈴木正彦; 井上聖啓; 三谷和子; 金丸和富; 村山繁雄; 織田圭一; 木村裕一; 石渡喜一; 石井賢二: Lewy主体型認知症における後頭葉の機能低下に関連する遠隔部位の機能亢進。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16
19. 石井賢二; 橋本昌也; 石渡喜一; 木村裕一; 織田圭一; 齊藤祐子; 徳丸阿耶; 金丸和富; 村山繁雄: アミロイド・イメージング (会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16
20. 石井賢二; 橋本昌也; 石渡喜一; 木村裕一; 織田圭一; 齊藤祐子; 徳丸阿耶; 金丸和富; 村山繁雄: アミロイドブローブ PIB とFDG-PETによる認知症の早期鑑別診断 (会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16
21. 齊藤祐子; 仙石鍊平; 池村雅子; 金丸和富; 村山繁雄: 純粹レヴィー小体病の臨床. 神経病理 (会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16
22. 新井裕至; 山崎峰雄; 山崎昌子; 大秋美治; 齊藤祐子; 村山繁雄; 片山泰明; 森修: 球麻痺症状で発症し、易怒性が顕著な精神症状を伴った筋萎縮性側索硬化症(ALS)の1剖検例 *Neuropathology* 2007; 27S: 121
23. 村山繁雄; 齊藤祐子; 徳丸阿耶; 石井賢二; 金丸和富; 小山恵子: 高齢者ブレインバンクの構築と、the Japanese Brain Net 創設の礎となることを目指して. *Neuropathology* 2007; 27S: 51
24. 栗崎博司; 四茂野はるみ; 崎山快夫; 村山繁雄; 蛇沢晶; 齊藤祐子: パーキンソン病の臨床像を呈し、Lewy小体病変を合併したSCA2の剖検例 *Neuropathological study of a case of parkinsonian phenotype of SCA2 with Lewy body.* *Neuropathology* 2007; 27S: 80
25. 横田修; 土谷邦秋; 池田学; 寺田整司; 小柳清光; 村山繁雄; 中野今治; 秋山治彦; 黒田重利: 好塩基性封入体を伴う前頭側頭型認知症6剖検例における臨床症状、形態画像所見、及び病理学的特徴の検討. *Neuropathology* 2007; 27S: 145
26. 橋本明子; 清水潤; 山本知孝; 牛久哲男; 村山繁雄; 辻省次: 球脊髄性筋萎縮症の69歳剖検例の検討. *Neuropathology* 2007; 27S: 160
27. 池村雅子; 齊藤祐子; 新井富男; 沢辺元司; 深山正久; 村山繁雄: 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病(DNTC)の2剖検例 *Two autopsy cases of diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC).* *Neuropathology* 2007; 27S: 130
28. 石川欽也; 村山繁雄; 吉田真理; 橋詰良夫; 水澤英洋: 第16番染色体長腕優性遺伝性連鎖型脊髄小脳変性症でのPurkinje細胞の形態的变化. *Neuropathology* 2007; 27S: 79
29. 石津暢隆; 崎山快夫; 齊藤祐子; 松本ルミネ; 坪井義夫; 山川達夫; 堂浦克美; 蛇澤晶; 栗崎博司; 村山繁雄: ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与中に死亡した、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJR)nの1剖検例. *Neuropathology* 2007; 27S: 151
30. 石浦浩之; 余郷麻希子; 竹内壯介; 上坂義和; 望月眞; 笹尾ゆき; 高橋裕二; 辻省次; 村山繁雄; 國本雅也: パーキンソン病ブレインリゾースネットワークの一環としてのパ

ーキンソン症候群患者の入院検査の現状.
Neuropathology 2007; 27S: 127
31. 鎌田正紀; 平田秀爾; 片多史明; 佐藤進;
柴山秀博; 福武敏夫; 齊藤祐子; 村山繁雄:
失調性歩行より初発し、末梢神経障害、起立
性低血圧を認めた経過灼く 30年の多系統
変性症. Neuropathology 2007; 27S: 157
32. 齊藤祐子, 新井富生, 沢辺元司, 村山
繁雄. 2007. 副腎を用いたレヴィー小体病
の末梢自律神経系の病理学的検討. 日本老
年医学会雑誌 2007; 44 (Suppl.): 129.
33. 村山繁雄, 齊藤祐子, 石井賢二, 金丸和
富. 2007. パーキンソン病ブレインリゾース
の構築. 日本老年医学会雑誌 44, (Suppl.)

2007; (05): 72.

34. 金丸和富, 齊藤祐子, 村山繁雄: レビ
ー小体型認知症における脳脊髄液
HVA,5HIAA 測定の意義 剖検例を用いた
検討. 日本老年医学会雑誌 2007; 44,
(Suppl.): 41.

H. 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
- その他 なし

軽度認知障害における画像診断の役割

VSRAD 初期経験を踏まえて、推定背景病理に基づく画像診断とは

徳丸阿耶¹⁾、齊藤祐子²⁾、村山繁雄³⁾、石井賢二⁴⁾、金丸和富⁵⁾、小山恵子⁶⁾

- 1) 東京都老人医療センター 放射線科
- 2) 東京都老人医療センター 剖検病理科
- 3) 東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析研究チーム (神経病理)
- 4) 東京都老人総合研究所 PET センター
- 5) 東京都老人医療センター 神経内科
- 6) 東京都老人医療センター 精神科

〔目的〕軽度認知障害(MCI)の背景病理に基づいた正確な診断は、最適介入法開発に直結する。空間分解能などの限定が大きい視覚に頼った形態診断には限界があり、松田らが開発した、アルツハイマー病早期診断解析ソフト VSRAD による統計解析評価による初期アルツハイマー病の形態診断の有用性は高まっている^{1,3-9)}。一方、MCI の背景病理はアルツハイマー病か否かに二分されるわけではなく、特に高齢者においてはその背景は多岐に渡る可能性が推測される。高齢者専門病院での認知症の正確な画像評価のために、統計解析法を導入し、病理、臨床、画像の連関をもった形態診断の立場から見直し、MCI 背景病理を推定しうる画像所見を検討した。

〔方法〕2005年12月から2007年11月までに施行されたVSRAD926例のうち、臨床診断に基づくMCI 232例、50-94歳(平均75.9歳)、男性71例、女性161例につき、ZスコアとMMSEの相関を検討し、さらに背景病理を推定しうる形態的特徴がないか検討した。うち12例には、PIB (Pittsburgh Compound B) によるアミロイドイメージングが付加された。また、昨年までの検討でMCIに一定の割合で存在することが推定された嗜銀顆粒性痴呆(AGD)海馬硬化症(HS)の剖検例につき、可能な限り画像病理連関を試みた。

〔結果および考察〕MCI 232例では、MMSEとZスコアに有意の相関は得られなかった(図1)。Zスコア1.3以上のうち38例は16.4%は初期アルツハイマー病疑いであった。232例中21例9.3%は深部側頭葉萎縮に左右差があり、とくに腹側での萎縮を指摘しえた。いずれもMMSE27-29点と保たれているのに、1例を除きZスコアはすでに高値を示していた。4例にPIBを施行したが、3例に取り込みを確認できず、1例は土の所見であり、初期アルツハイマー病とは異なる病態の存在、嗜銀顆粒性痴呆の可能性が示唆された。当院剖検病理、東京都老人総合研究所神経病理の嗜銀顆粒性痴呆102例中画像病理連関が得られた10例中7例には左右差ある側頭窩萎縮、腹側有意の萎縮を指摘しえた。

232例中4例1.7%に片側(本検討では全例右側)の萎縮と、FLAIRでの高信号が示され、海馬硬化症が示唆された。剖検例では海馬硬化症疑い例のうちpure typeで画像が得られているのは4例で、いずれも深部側頭葉萎縮の疑いが示された。アルツハイマー病など、嗜銀顆粒性痴呆など海馬領域萎縮を示す他の変性型認知症の病理が得られず、海馬萎縮がある例の中に、海馬硬化症の病理が混在する。1例に、視床前内側核梗塞に追従すると思われる同側乳頭体萎縮が指摘された。

包括的臨床概念であるMCI、高齢者群には、初期アルツハイマー病、嗜銀顆粒性痴呆が、統計解析を加えた形態診断、他の機能画像などを加味して、より正確に背景病理を推定できる可能性がある。この事実は、患者のマネジメント、治療に有用な情報を与える。認知症疑いで検査に供された1%強に、海馬硬化症が画像的に示された。神経病理学的には近年報告が散見されるが、画像的に指摘しえたのは本稿が初めてである。認知症にどの程度関与しているのか、その病態生理はどのようなものであるかなどの検討を経て、さらに臨床的意義を検討する必要がある。

〔結論〕臨床的MCIに、適切な画像診断を付加することで背景病理推定の可能性が示された。

厚生労働省長寿科学総合研究事業
軽度認知障害の、推定背景病理に基づく、最適認知症進展予防法の開発に関する研究班
(分担)研究報告書

軽度認知障害の背景病理推定における PET の意義: VSRAD 解析との比較

分担研究者氏名: 石井賢二¹⁾

研究協力者氏名: 橋本昌也¹⁾、石橋賢士¹⁾、川崎敬一¹⁾、橋本昌也¹⁾、織田圭一¹⁾、石渡喜一¹⁾、
仁科裕史⁴⁾、初田裕幸²⁾、齊藤祐子³⁾、徳丸綾⁵⁾、金丸和富⁴⁾、村山繁雄²⁾

1) 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設、2) 同 高齢者ブレインバンク

3) 東京都老人医療センター 剖検病理、4) 同 神経内科、5) 同 放射線科

研究趣旨

高齢者認知症の背景病理を推定する上で PET 検査の与えるインパクトを、近年急速に普及した MRI による AD 診断支援ツールである VSRAD 解析の結果と比較して検討した。健常者 6 例、軽度認知障害者 15 例、認知症患者 37 例の計 58 症例に対して ¹¹C 標識 Pittsburgh Compound-B(¹¹C-PIB)と PET による脳アミロイド蓄積の評価、¹⁸F-FDG による脳ブドウ糖代謝評価と VSRAD 解析による海馬傍回萎縮の評価を合わせて施行した。¹⁸F-FDG と ¹¹C-PIB 所見がアルツハイマー病診断に矛盾しない 26 例のうち 7 例 (27%) で有意な海馬傍回の萎縮を認めなかった。一方、¹¹C-PIB 集積が無く、¹⁸F-FDG でも前頭側頭型認知症の診断が支持された 10 症例のうち、8 症例では有意な海馬傍回の萎縮を認めた。MRI による形態診断のみでは高齢者認知症の背景病理を推定することには困難があり、診断支援ツールを用いる上で十分な配慮が必要である。

A. 研究目的

高齢者認知症の背景病理を推定する上で PET 検査の与えるインパクトを、近年急速に普及した MRI による AD 診断支援ツールである VSRAD 解析の結果と比較して検討した。

B. 研究方法

臨床的に診断されたアルツハイマー病 (AD) 患者 27 例、嗜銀顆粒性認知症 (AGD) や神経原線維変化優位型認知症 (NFTD) 疑いを含む前頭側頭型認知症 (FTD) 10 例、軽度認知障害 (MCI) 15 例、健常者 6 例に対し、FDG および PIB による PET 検査と VSRAD による萎縮評価を施行し、これらの所見を比較した。PIB-PET は SUVR>2.0 の局所的皮質集積がある場合を陽性所見とした。FDG-PET は視覚的読影と SPM による統計画像解析結果を合わせて、Silverman の分類に従い、N 型 (正常ないし非変性疾患)、P1 型 (AD 型)、P2 型 (FTD 型) に分類した。MRI は 3D 撮像した画像を VSRAD で解析し、海馬

傍回の萎縮を示す Z スコア>1.3 を陽性とした。

C. 研究結果

PET で診断が支持された AD 26 例のうち 7 例で海馬傍回萎縮を認めなかった。このような症例は若年発症例でも高齢発症例でも見られた。一方 FTD 10 例のうち 8 例で海馬傍回の萎縮が見られた。

D. 考察

深部側頭葉萎縮が目立たない AD が存在する。一方、FTD は AD と誤診されることが多いと考えられる。

E. 結論

PET を用いた非 AD 疾患の早期診断法確立が必要。

F. 健康危険情報: 該当せず

G. 研究発表

1. 石井賢二 アミロイドイメージング 臨床神経学 2007:915-917.
2. 石井賢二ら 日本神経学会総会 2007.5.16-18
3. 石井賢二ら 日本核医学会総会 2007.11.4-6

H. 知的財産権の出願・登録状況: 該当せず

MCI およびアルツハイマー型認知症患者における PIB-PET と 髄液および血漿バイオマーカーの関連

(分担) 嶋田裕之¹⁾、

研究協力者氏名 安宅鈴香²⁾、三木隆己¹⁾、渡邊恭良³⁾

1) 大阪市立大学医学部老年内科神経内科、

2) 大阪市立大学医学部システム神経科学、3) 理研分子イメージング研究プログラム

研究趣旨

MCI およびアルツハイマー型認知症 (AD) 患者において、PIB-PET におけるアミロイド沈着と髄液および血漿バイオマーカーとの関連について検討した。対象は MCI 患者 16 例、AD 患者 12 例、健常者 (N) 7 例。MCI 群と AD 群は全例 PIB-PET、髄液および血漿を採取した。N 群は PIB-PET のみ施行した。髄液 A β 1-40、1-42、Tau、P-Tau、血漿 A β 1-40、1-42 の測定を行った。その結果 PIB-PET の MCDVR は N 群に比し、MCI 群と AD 群は有意に高値を示したが、MCI 群と AD 群間には有意差を認めなかった。MCDVR は髄液 A β 1-42 と有意な負の相関 ($P < 0.01$)、A β 40/42 とは正相関 ($P < 0.05$) を示した。また P-tau および tau はそれぞれ有意な正相関を示した ($P < 0.01$, $P < 0.04$)。血漿 A β は A β 1-42、A β 40/42 とも有意な相関を認めなかった。

A. 研究目的

PIB-PET は脳内アミロイドを画像化する事が可能な方法である。今回この PIB-PET において得られたアミロイドの沈着の程度と髄液および血漿バイオマーカーとの関連について検討した。

B. 研究方法

対象は MCI 患者 16 例、AD 患者 12 例、健常者 (N) 7 例。MCI 群と AD 群は全例 PIB-PET、髄液および血漿を採取した。N 群は PIB-PET のみ施行した。髄液 A β 1-40、1-42、Tau、P-Tau、血漿 A β 1-40、1-42 の測定を行った。A β の測定は和光社の、Tau、P-Tau は Innogenetics 社のキットを用いた。PIB-PET は小脳をリファレンスとした Logan DVR 法で、脳内に関心領域 (ROI) を設定し、各部位の DVR 値を求めた。今回の解析ではこれらの ROI の平均を MCDVR とした。すべて倫理委員会の承認を得て研究を行った。

C. 研究結果

PIB-PET の MCDVR は N 群 1.05 ± 0.1 、MCI 群 1.37 ± 0.27 、AD 群 1.31 ± 0.35 で N 群に比し、MCI 群と AD 群は有意に高値を示したが、MCI 群と AD 群間には有意差を認めなかった。PIB-PET は MCI 群のうち 2 例で、また AD 群では 4 例で陰性であった。PIB-PET が陰性の 6 例は高齢者タウオパチーが疑われた。PIB-PET とバイオマーカーの比較では、アミロイド蓄積の指標である MCDVR は髄液 A β 1-42 と有意な負の相関 ($P < 0.01$)、A β 40/42 とは正相関 ($P < 0.05$) を示した。また P-tau および tau はそれぞれ有意な正相関を示した ($P < 0.01$, $P < 0.04$)。血漿 A

β は A β 1-42、A β 40/42 とも有意な相関を認めなかった。しかし PIB-PET が陰性な患者を除いて解析すると、いずれのバイオマーカーとも有意な相関は認められなくなった。またそれは MCI 群単独および AD 群単独での解析でも同様であった。

D. 考察

MCI 患者や臨床的には AD と診断されても PIB-PET が陰性でアミロイドの蓄積が認められない患者が存在し、それらは高齢者タウオパチーが考えられ、その背景病理を推測するのに PIB-PET は有用であると考えられた。また髄液バイオマーカーとアミロイド蓄積は相関し、脳内の病態を反映すると考えられたが、血漿は相関せず、血漿値は背景病理の推測に有用とは考えられなかった。

E. 結論

MCI 患者の背景病理を推測するのに PIB-PET は有用と考えられた。また髄液バイオマーカーは有用であるが、血漿測定に有用性は見いだされなかった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 1. 論文発表 : なし

2. 学会発表

International Conference on Prevention of Dementia June 6-12, 2007, Washington, DC
第 26 回日本認知症学会 10 月 17-18 日、大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし 2. 実用新案登録 なし

厚生労働省長寿科学総合研究事業
軽度認知障害の、推定背景病理に基づく、最適認知症進展予防法の開発に関する研究班
(分担)研究報告書

ヒト脳における各部位への β アミロイド蓄積の進展及び定量的評価

(分担)研究者氏名 齊藤祐子¹⁾

協力研究者氏名 初田裕幸²⁾ 石井賢二³⁾ 村山繁雄³⁾

1) 東京都老人医療センター 剖検病理科

2) 東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク

3) 東京都老人総合研究所 附属診療所 ポジトロン研究施設

研究趣旨

アミロイド β の沈着は、Pittsburgh Compound B (PIB) を用いたアミロイドペット画像の出現により、その進展様式が注目されている。高齢者連続開頭剖検例を用い、免疫組織化学的に検討、定量的評価を加えることで、PIB ペット画像とのより対比を行うことが可能であることを示す。

A.研究目的

最近、アミロイド β 蛋白(A β)の沈着については、Pittsburgh Compound B (PIB) を用いたアミロイドペット画像の出現で、後部帯状回や楔前部へ早期より沈着が起こる点、視床や線条体への取込みが早期より上昇している点を示され、A β の初期沈着、進展形式が注目を集めている。老人斑の進展に関して、Braak らのステージ分類のみであり、しかも基底核の評価はされていない。在宅高齢者をほぼ代表する高齢者ブレインバンク連続剖検例を用い、各部位における老人斑の頻度、また定量的な評価でその程度を検討した。

B.研究方法

2006年4月よりの当施設連続開頭剖検 183例を対象とした。両側頭葉・縁上回・海馬、右前頭極・後頭極・小脳半球、左後部帯状回・楔前部・中心前回・島回・被殻・視床・中脳、頸髄のパラフィン切片を、抗 amyloid β 11-28, 1-40, 1-42 抗体により免疫組織化学的に検索した。また、老人斑の定量的評価として、低倍率で撮像した画像を Image-Pro Plus[®] Version 5.1 を使用し、陽性部位の面積比を計測した。

C.研究結果

183例中、それぞれの部位における老人斑の出現症例数は、右前頭極:138、右側頭葉:131、右海馬:69、

左側頭葉:131、右海馬:68、左中心前回:82、右頭頂葉:133、左頭頂葉:137、左後部帯状回:127、左楔前部:128、右後頭極:130、左島回:109、被殻:80、視床:66、小脳半球:31、中脳:61、頸髄:0であった。Image-Pro を使用した検討では、免疫染色の陽性部位を一定の色レンジで指定すると、老人斑は特異度・感度ともに極めて高く抽出、面積比として数値化可能であった。

D.考察

Image-Pro を使った老人斑の定量的検討は、評価法の一つになりうると思う。陽性頻度だけでなく、これを用いることにより、より詳細な A β の沈着、進展様式を表現できるものと判断され、PIB ペット画像とのより詳細な対比を行うことが可能と考える。

E.結論

Image-Pro を使った老人斑の定量的検討は、A β の沈着、進展様式を表現する一つの方法となりうる。

F.健康危険情報 特になし。

G.研究発表

- 1.論文発表 なし
- 2.学会発表 なし

H.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 特になし。

リバーミード行動記憶検査と脳脊髄液バイオマーカーとの関連

(分担) 金丸和富¹⁾

小宮正¹⁾, 村山繁雄²⁾

¹⁾ 東京都老人医療センター神経内科,

²⁾ 東京都老人総合研究所老年病ゲノム神経病理

研究趣旨

【目的】 MMSE が 24 点以上の症例について、リバーミード行動記憶検査(Rivermead Behavioral Memory Test: RBMT)と脳脊髄液バイオマーカー (CSF tau, ptau, A β 42) との関連について検討した。【方法】対象は、2002 年 12 月から神経内科に軽度認知障害(MCI), あるいは、アルツハイマー病初期の疑いなどにて検査入院し、RBMT を施行した症例のうち、パーキンソン関連疾患を除き、かつ MMSE が 24 点以上である 70 例 (年齢 75.9 \pm 6.0 歳. 男 30 例, 女 40 例. MMSE の平均 26.6 \pm 1.9). CSF tau, ptau(181p), A β 42 は ELISA(Innogenetics)によって測定し、RBMT SPS 値 (標準プロフィール点) と CSF tau, ptau, A β 42 値(pg/ml)との相関を検討した。

【結果】 RBMT SPS 値と CSF tau ($p < 0.005$, $r = -0.353$), ptau ($p < 0.005$, $r = -0.367$)は有意に相関し、RBMT SPS 値が低値であるほど CSF tau, ptau が高値をとった。一方、RBMT SPS 値と CSF A β 42 とは関連を認めなかった。CSF A β 42 の低下は、MMSE の低下と相関していた ($p < 0.005$, $r = 0.338$)。

【結論】 CSF tau, ptau の上昇は、RBMT で示される記憶障害を反映している。このことは、側頭葉内側 (海馬や海馬傍回) など大脳皮質における tau pathology の進展が、記憶障害の進行に関連していることを示唆している。一方、CSF A β 42 の低下は、むしろ、MMSE で示される全般的な認知機能の低下を反映していた。

A.研究目的

MMSE が 24 点以上の症例について、記憶障害の程度と脳脊髄液バイオマーカー (tau, ptau, A β 42)との相関を調べた。

B.研究方法

記憶検査としてリバーミード行動記憶検査 (RBMT) を施行した症例のうち、MMSE が 24 点以上の 70 例 (年齢 75.9 \pm 6.0 歳. 男 30 例, 女 40 例) を対象とした。RBMT SPS と CSF tau, ptau, A β 42 値(pg/ml)との相関を検討した。

(倫理面への配慮) 脳脊髄液の検査は、informed consent を取得した症例について施行した。

C.研究結果

RBMT SPS 値と CSF tau ($p < 0.005$, $r = -0.353$),

ptau ($p < 0.005$, $r = -0.367$)は有意に相関した。

MMSE の低下は、CSF A β 42 の低下と相関した。
($p < 0.005$, $r = 0.338$)。

D.考察および E.結論

CSF tau, ptau の上昇は、RBMT で示される記憶障害を反映している。一方、CSF A β 42 の低下は、むしろ、MMSE で示される全般的な認知機能の低下を反映していた。

F.健康危険情報 なし

G.学会発表

金丸和富ら. レビー小体型認知症における脳脊髄液 HVA, 5HIAA 測定の意義 -剖検例を用いた検討. 第 49 回日本老年医学会. 札幌. 2007. 6. 21.

H.知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働省長寿科学総合研究事業
軽度認知障害の、推定背景病理に基づく、最適認知症進展予防法の開発に関する研究班
(分担)研究報告書

NINCDS-ADRDA による Alzheimer 病診断

(分担) 研究者氏名 小尾智一¹⁾

研究協力者氏名 寺田達弘¹⁾、杉浦明¹⁾、宍戸丈郎¹⁾、山崎公也¹⁾、溝口功一¹⁾

¹⁾ 所属 独立行政法人 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 神経内科

研究趣旨

Dementia 例と MCI 例に 2007 年版 NINCDS-ADRDA 診断基準を適用し、髄液 biomarker と統計画像解析(VSRAD と eZIS)による Alzheimer 病 (AD) の臨床診断の有用性を検討した。対象は core diagnostic criteria に一致した 44 症例。DLB と vascular dementia の診断基準に該当する例は除外した。Dementia と MCI は RBMT の cut-off で分類した。更に exclusion criteria を適用して AD type dementia と non-AD type dementia、AD type MCI と non-AD type MCI に亜分類した。髄液 biomarker と統計画像解析の陽性率は AD type dementia でそれぞれ 96%、92%。Non-AD type dementia では 14%、100%。AD type MCI で 92%、83%。Non-AD type MCI は 0、100%。髄液 biomarker は probable AD の特異的診断に有用で、統計画像解析は変性型認知症の形態学的診断に有用。種々の手法の組み合わせで認知症の背景病理推定が可能になる。

A.研究目的

NINCDS-ADRDA 診断基準を適用し、髄液 biomarker と統計画像解析(VSRAD と eZIS)による Alzheimer 病 (AD) の臨床診断の有用性を検討した。

B.研究方法

6 か月以上にわたる緩徐進行性の記憶障害に加えて客観的にも出来事記憶の障害があることで NINCDS-ADRDA の core diagnostic criteria に一致する 44 症例を対象とした。DLB と NINDS-AIREN の両診断基準で DLB と vascular dementia を除外した。操作上 Dementia と MCI は Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT) の cut-off で分類した。更に NINCDS-ADRDA の exclusion criteria により AD type dementia (24 例) と non-AD type dementia (7 例)、AD type MCI (12 例) と non-AD type MCI (1 例) に亜分類した。supportive feature の検討のために、髄液 biomarker (hTau、pTau、Aβ42) の測定、MRI による VSRAD、ECD-SPECT による eZIS を施行し異常の有無を判定した。髄液バイオマーカーの測定

は倫理委員会の承認を得て説明と同意の後に行った。

C.研究結果

髄液 biomarker と統計画像解析の陽性率は AD type dementia でそれぞれ 96%、92%。Non-AD type dementia では 14%、100%。AD type MCI で 92%、83%。Non-AD type MCI は 0、100%であった。

D.考察

髄液 biomarker は probable AD の特異的診断に有用で、VSRAD と eZIS による統計画像解析は変性型認知症の形態学的診断に有用。

E.結論

NINCDS-ADRDA で提案された種々の手法の組み合わせで AD をはじめとした認知症の背景病理を推定することが可能になる。

F.健康危険情報 なし

G.研究発表

1.論文発表 なし 2.学会発表 なし

H.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