

## 健常者ならびに認知機能障害患者におけるアミロイド蓄積とタウ蛋白病変

分担研究者 須原哲也<sup>1)</sup>

研究協力者 島田 斉<sup>1)</sup>、樋口真人<sup>1)</sup>、篠遠 仁<sup>1,2)</sup>、伊藤 浩<sup>1)</sup>

1) 放射線医学総合研究所 分子イメージングセンター、2) 神経内科千葉

### 研究要旨

Alzheimer 病、軽度認知機能障害、健常ボランティアにおける脳内アミロイド蓄積と脳内タウ蛋白病変を、各々<sup>[11C]PiB</sup>と<sup>[11C]PBB3</sup>で評価し、各々の分布の異同や臨床症状との関連などを検討した。アミロイド蓄積は軽度認知機能障害の時点で既に分布も蓄積程度もほぼ Alzheimer 病と同程度に達していたが、タウ蛋白病変の分布は嗅内皮質から徐々に新皮質へと広がり、認知機能障害が重度になるにつれてタウ蛋白病変の蓄積程度も増加していた。

### A. 研究目的

Alzheimer 病 (AD) の背景病理は、アミロイド β 蛋白 (Aβ) の蓄積と異常にリン酸化したタウ蛋白の凝集に始まり、これらが一連の神経炎症や神経伝達異常を引き起こし、最終的に神経細胞死に至ると想定されている。近年登場した生体内の Aβ を可視化するアミロイドイメージング技術により、AD の病態研究は急速な進歩を遂げた。しかしながら健常者から軽度認知機能障害 (MCI) を経て AD を発症する過程において、Aβ 蓄積とタウ蛋白病変がどのように出現し、臨床症状と関連するののかについては、今まで知見が乏しかった。

我々は独自に新規のタウイメージング用 PET リガンドである<sup>[11C]PBB3</sup>を開発し、前臨床試験及び予備的な臨床研究において、タウ蛋白病変への高い親和性と選択性が認められることがわかってきている。

本研究では健常者ならびに認知機能障害患者におけるアミロイド蓄積とタウ蛋白病変の分布を PET と<sup>[11C]PiB</sup>ならびに<sup>[11C]PBB3</sup>を用いて評価し、各々の分布の異同ならびに臨床症状との関連について検討を行う。

### B. 研究方法

本研究の実施に当たっては、放射線医学総合研究所の研究倫理審査委員会より承認を得た。また全被

験者に口頭と書面による説明を行い、本人ないしは家族から研究に参加する旨の同意書を書面で頂いた。

### 対象

対象は臨床診断基準に則り診断された AD 14 例、MCI 7 例、健常高齢者 16 例。

但し本研究においては、<sup>[11C]PiB</sup> PET の小脳を参照とした standardized uptake value 比 (SUVR) 画像を用いた視覚判定により、AD 及び MCI 患者は全例 PiB 集積陽性 (PiB (+))、健常高齢者は全例 PiB 集積陰性 (PiB (-)) と判断した症例のみを対象として組み入れた。

### 神経心理

Mini-mental state examination (MMSE)、clinical dementia rating scale (CDR) などによる評価を行った。

### PET 撮像と解析

70 分間の<sup>[11C]PBB3</sup> PET ならびに<sup>[11C]PiB</sup> PET を施行し、前者は投与後 30-70 分、後者は投与後 50-70 分の加算画像を小脳皮質の集積で標準化した SUVR 画像の作成を行い、<sup>[11C]PBB3</sup> 集積の特徴と<sup>[11C]PiB</sup> 集積との異同、臨床症状との関連について検討した。

## MRI 撮像

PET と同日に 3.0T MRI(GE 3.0T Excite system) を用いて、3D-T1 強調画像水平断の撮像を行った。

## C.研究結果

対象被験者間で年齢、性別に有意な差はなかった。

AD および MCI 症例において、 $^{11}\text{C}$ PiB 集積の乏しい側頭葉内側面に $^{11}\text{C}$ PBB3 の強い集積を認めた (図 1)。

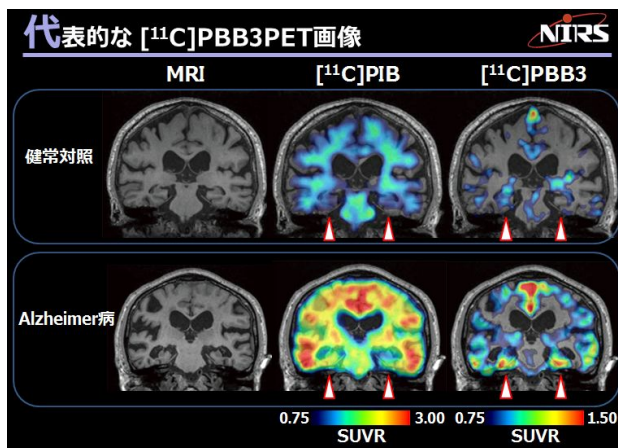


図 1. 代表的なタウ PET 画像

AD では大脳皮質に A $\beta$  蓄積を反映する $^{11}\text{C}$ PiB の集積を認めるが、傍海馬領域における集積は乏しい。一方 $^{11}\text{C}$ PBB3 は傍海馬領域に強い集積を認めるが、これは同部位が A $\beta$  蓄積に乏しくタウ蛋白病変が豊富であることを反映した結果と判断される。

$^{11}\text{C}$ PBB3 の集積は認知機能障害の程度が強くなるに従い、辺縁系から新皮質に及んだ (図 2)。

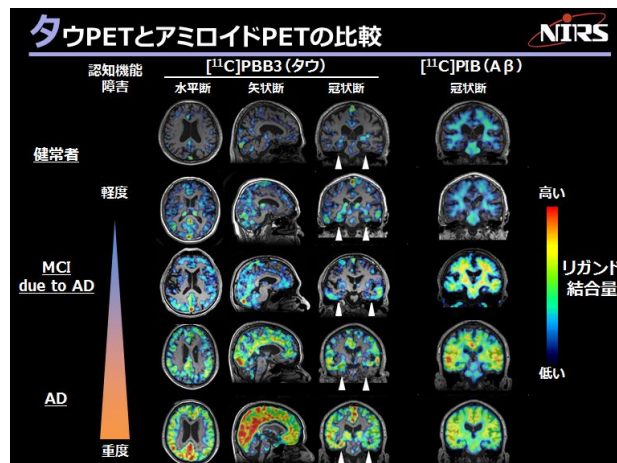


図 2. A $\beta$  蓄積とタウ蛋白病変の比較

A $\beta$  蓄積は MCI の時点で既に AD と同等程度の広がりを持って蓄積しており、その後は変化が乏しい。タウ蛋白病変は嗅内皮質から始まり、認知機能障害が重度になるにつれ徐々に新皮質へ及ぶ。

健常高齢者でも側頭葉内側面に $^{11}\text{C}$ PBB3 集積を認める症例では、傍海馬領域に軽度の萎縮を認めた。

認知機能障害の重症度の指標である CDR sum of boxes と PET で測定した A $\beta$ 、タウの蓄積量の関係を見ると、大脳皮質の $^{11}\text{C}$ PBB3 集積が高い (タウの量が多い) ほど CDR sum of boxes のスコアは高く、有意な正の相関を示した ( $p = 0.002$ ,  $r^2 = 0.414$ )。一方、大脳皮質の $^{11}\text{C}$ PiB 集積 (A $\beta$  蓄積量) と CDR sum of boxes のスコアとの間には有意な相関を認めなかった ( $p = 0.179$ ) (図 3)。

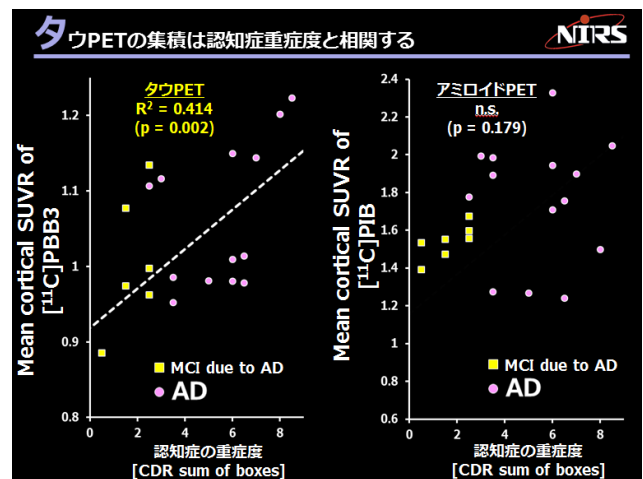


図 3. A $\beta$  蓄積/タウ蛋白病変と認知症重症度

タウ蛋白病変は認知症の重症度 (CDR sum of boxes) と有意な正の相関を認める。一方 A $\beta$  蓄積と認知症重症度の間には有意な相関を認めない。

## D.考察

PET で評価した A $\beta$  蓄積とタウ蛋白病変は、AD においては外側側頭葉や前頭葉、頭頂葉などにおいてその分布に重なりを認めたが、一方で傍海馬領域において A $\beta$  蓄積は乏しくタウ蛋白病変は顕著であるという差を認めた。

さらに PET で評価した A $\beta$  蓄積は MCI の時期には既に AD と同等程度の広がりを持っており、以後は認知機能障害が重度になっても蓄積程度に著変はなかったが、タウ蛋白病変は、嗅内皮質から広がり、認知症が重度になるにつれて新皮質に及んでいた。これはタウ蛋白病変の病理学的な進展様式仮説にも類似していた。また、タウ蛋白病変の蓄積程

度は認知症の重症度と正の相関を認め、PET を用いたタウ蛋白病変の定量測定は、AD における重症度の客観的指標となり得る可能性を示唆するものと思われた。

本研究を進める過程で、A $\beta$  蓄積を認めないために解析から除外した MCI 症例の一部で、 $^{11}\text{C}$ ]PBB3 集積を認める症例が散見された。これらの症例の中には、顕著な近時記憶障害が前景に立つ認知機能障害を認め、左右差を伴う迂回回りの萎縮を呈する症例を認めた。同症例の臨床症状や形態学的変化は 4repeat tauopathy の一種である嗜銀顆粒性認知症の特徴と類似しており、非 AD 性タウオパチーの発症前のタウ蛋白病変の蓄積を捉えられている可能性が示唆された。

さらに preliminary な解析として、A $\beta$  蓄積を認めない若年者を含む健常対象群 21 例において、年齢と $^{11}\text{C}$ ]PBB3 集積が相関する部位を全脳で探索的に検討すると、左側の嗅内皮質を含む側頭葉内側面に有意な正の相関を示す領域を認めた。このことはタウ蛋白病変の蓄積が A $\beta$  蓄積とは独立して起こりうることを示唆している可能性があり、今後さらに多数例での解析が必要と考えられた。

## E. 結論

$^{11}\text{C}$ ]PBB3 と $^{11}\text{C}$ ]PiB を用いた PET 検査で、健常者ならびに MCI/AD 患者における A $\beta$  蓄積とタウ蛋白病変の分布の異同と、臨床症状との関連の一端が明らかとなった。今後さらなる多数例での縦断的なデータ集積を行い、様々な臨床症状と各々の病理変化の関連を検討することが、認知症病態の解明と新規治療戦略の確立に重要と考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ito H, Shimada H, Shinotoh H, Takano H, Sasaki T, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Takahata K, Seki C, Kodaka F, Eguchi Y, Fujiwara H, Kimura Y, Hirano S, Ikoma Y, Higuchi M, Kawamura K, Fukumura T, Bö

EL, Farde L, Suhara T. Quantitative Analysis of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using PET and the Radiotracer  $^{11}\text{C}$ -AZD2184. *J Nucl Med*. 2014 Apr;14: [Epub ahead of print]

- 2) Sato K, Fukushi K, Shinotoh H, Shimada H, Hirano S, Tanaka N, Suhara T, Irie T, Ito H. Noninvasive k3 estimation method for slow dissociation PET ligands: application to  $^{11}\text{C}$ ]Pittsburgh compound B. *EJNMMI Res*. 2013 Nov 16;3(1):76.
- 3) Ito H, Shinotoh H, Shimada H, Miyoshi M, Yanai K, Okamura N, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Kodaka F, Ono M, Eguchi Y, Higuchi M, Fukumura T, Suhara T. Imaging of amyloid deposition in human brain using positron emission tomography and  $^{18}\text{F}$ ]FACT: comparison with  $^{11}\text{C}$ ]PIB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Nov 14. [Epub ahead of print]
- 4) Mori T<sup>†</sup>, Shimada H<sup>†</sup>, Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Yamada M, Fukuhara R, Tanimukai S, Zhang MR, Kuwabara S, Ueno S, Suhara T. Apathy correlates with prefrontal amyloid  $\beta$  deposition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Apr;85(4):449-55.  
<sup>†</sup>: equally contributed
- 5) Maruyama M<sup>†</sup>, Shimada H<sup>†</sup>, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron*. 2013;79(6):1094-1108.  
<sup>†</sup>: equally contributed

## 2. 学会発表

- 1) 島田 斉 . タウを見る、タウで診る！-次世代型認知症研究の幕開け- 第 17 回認知症を語る会 . 東京 . 2014.2.
- 2) 島田 斉 . PET で見えた！放医研から世界へ広がるタウイメージング研究 . 第 8 回画像診断セミナー . 千葉 . 2014.2.
- 3) 島田 斉 . タウイメージング-どこまで何が見えるのか？- . AD 研究会画像診断サブコミッティ . 東京 . 2014.2.
- 4) Shimada H, Higuchi M, Shinotoh H, et al. Tau deposition estimated by [<sup>11</sup>C]PBB3 PET in Alzheimer's disease, MCI with and without amyloid deposition, and cognitive healthy subjects. Human Amyloid Imaging Conference. Miami, USA. 2014.1.
- 5) 島田 斉 . アルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症のタウイメージング . (独)放射線医学総合研究所 第 8 回分子イメージング研究センターシンポジウム . 東京 . 2013.12.
- 6) 島田 斉 , 平野成樹 , 篠遠 仁 , 他 . [<sup>11</sup>C]PBB3 PET によるタウイメージング . 第 31 回千葉大学神経内科教室例会 . 千葉 . 2013.12.
- 7) 島田 斉 . アルツハイマー病の画像診断 -現状と展望- . 平成 25 年度日本神経学会 関東・甲信越地区生涯教育講演会 . 東京 . 2013.12.
- 8) Suhara T, Shimada H, Maruyama M, et al. In vivo PET imaging of tau pathology in Alzheimer patients compared to normal controls. 52nd Annual Meeting of American College of Neuropsychopharmacology (ACNP). Florida, USA. 2013.12.
- 9) 島田 斉 , 篠遠 仁 , 平野成樹 , その他 . [<sup>11</sup>C]PBB3 PET によるタウイメージング . 第 31 回日本認知症学会学術集会 . 長野 . 2013.11.
- 10) 島田 斉 , 篠遠 仁 , 平野成樹 , その他 . In vivo visualization of tau pathology using [<sup>11</sup>C]PBB3 PET . 第 53 回日本核医学会学術総会 . 福岡 . 2013.11.
- 11) 島田 斉 . 画像で何が見えるのか？-パーキンソン病及び関連疾患における分子イメージング- . 第 9 回 Western Chiba Neurological Seminar . 千葉 . 2013.10.
- 12) 島田 斉 . コリン神経イメージング研究-レヴィ小体関連疾患を中心に- . Neurology SPECT 定量検討会 . 東京 . 2013.10.
- 13) 島田 斉 . どれだけ早期に認知症が診断できるのか？ . 千葉市医師会認知症研究会 . 第 10 回市民公開講座 . 千葉 . 2013.10.
- 14) 島田 斉 . タウイメージングは認知症臨床をどう変えるか？ . PET サマーセミナー2013 . 石川 . 2013.8.
- 15) 島田 斉 . 認知症のイメージング . 分子イメージングサマーセミナー . 兵庫 . 2013.8.
- 16&17) Shimada H, Higuchi M, Ikoma Y, et al. In vivo visualization of tau pathology in Alzheimer's disease patients by [<sup>11</sup>C]PBB3-PET. AAIC2013(国際アルツハイマー病会議) & AIC. Boston, USA. 2013.7.
- 18) 島田 斉 . 失敗例に学ぶ-批判的吟味による自験例の考察- . 千葉市医師会認知症研究会 . 千葉 . 2013.5.
- 19) 島田 斉 . その治療の意義、語れますか？ ~ 分子イメージングが紡ぐ認知症治療戦略 ~ 愛宕認知症カンファレンス . 東京 . 2013.5.

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
樋口真人 , 須原哲也 , 丸山将浩 , 張 明栄 , 島田 斉 . 脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングするための新規化合物 .
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし