

脳内ニコチン受容体とアミロイド蓄積 – 認知機能異常の病態 –

分担研究者 尾内康臣¹⁾

1) 浜松医科大学

研究要旨

AD 患者脳内のアミロイド (A β) 蓄積 (^{11}C]PiB 結合) と α 4 β 2 nAChR 密度 (^{18}F]2FA 結合) との関係を探した。高齢者と初期 AD 患者に対して、複数の神経心理学的評価を行い、 ^{18}F]2FA 結合能と ^{11}C]PiB 結合を判定量的に測定した。患者におけるこれらの値の関係や、各種臨床パラメーターとの関連について、関心領域法と統計画像解析法を用いて検討した。その結果、AD では視床、マイネルト基底核領域 (NBM)、前頭葉、側頭葉で ^{18}F]2FA 結合の有意な低下を示し、特に前頭前野と NBM の ^{18}F]2FA 結合と前頭前野の ^{11}C]PiB 集積との間に有意な逆相関が示された。また、NBM と前頭前野での ^{18}F]2FA 結合が FAB スコアと相関していた。AD では全脳で α 4 β 2 nAChR 密度が低下し、特にコリン系の投射領域で著明であることが示唆された。コリン神経系の投射領域での A β 集積が同投射領域の α 4 β 2 nAChR 密度と逆相関を示したことから、A β 集積によるコリン神経系障害特に α 4 β 2 nAChR 機能の障害が AD の認知機能障害の病態に重要であると推察された。

A. 研究目的

新規トレーサーである 2- ^{18}F]F-A-85380 (^{18}F]2FA) はニコチン受容体の α 4 β 2 サブタイプに高親和性を有するアゴニストである。我々は前年 ^{18}F]2FA を用いて正常人のヒト脳内での α 4 β 2 受容体の生体内組織結合分布を定量的に評価した。その際、通常 4 時間の長時間の撮影を短縮する簡便法を確立した。今回は、このトレーサーを用いてアルツハイマー病 (AD) 患者におけるニコチン性 α 4 β 2 受容体 (α 4 β 2 型 nAChR) の変化について正常者と比較した。

α 4 β 2 受容体のヒト脳内分布密度は、視床、橋、中脳で高く、小脳や線条体、淡蒼球や脳梁で小さいとされ、アセチルコリン神経の起始核である前脳基底核 (Nucleus basalis magnocellularis, NBM) でも発現していることがラットで報告されている。本研究では、AD 患者においてこれらの領域の ^{18}F]2FA 結合を測定し、神経機能を示す臨床スコアとの関係を調べることで、AD の α 4 β 2 型 nAChR の病態生理について検討した。

B. 研究方法

[方法]これまで健常若年と高齢者 11 人を対象に頭部 PET を用いて、動脈採血法を施行し、 ^{18}F]2FA 静注後 4 時間まで間欠の連続撮像を施行した定量法と静注 3 時間半からの後期像のみを用いる簡便法を比較して、簡便法でも結合能の評価ができることを示した。今回は、このトレーサーを用いて AD 患者 20 人におけるニコチン性 α 4 β 2 受容体の変化について健常高齢者 20 人と比較した。PET は 3MBq/kg の ^{18}F]2FA 投与後 3 時間半からの 30 分間の連続撮像を行い、解析には MRI 情報をもとにした脳梁を参照領域として、組織脳梁比 (BPr) を算出し、関心領域法と統計画像法 (SPM) を用いて検討した。複数の神経心理テスト (MMSE、日常性記憶課題の Rivermead 行動記憶テスト、前頭葉機能検査 FAB) を施行し、との相関を調べた。

C. 研究結果

[結果] AD では、全脳で ^{18}F]2FA 結合が低下を示し、特に視床、マイネルト基底核領域、前頭葉、側頭葉で健常人に比較して有意に低下していた (図 1)。

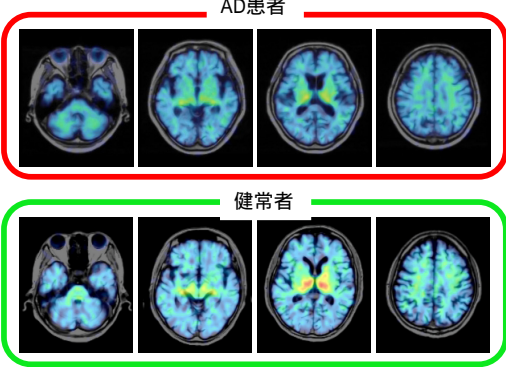
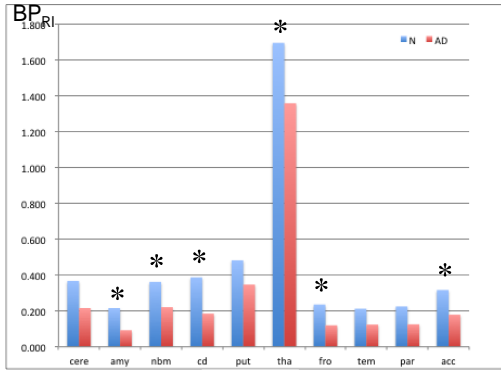


図 1

MMSE や記憶課題等ではどの脳領域でも相関を示さなかったが、FAB では前頭葉内側領域と頭頂葉の $[^{18}\text{F}]2\text{FA}$ 結合が正の相関を示すことがわかった (図 2)。

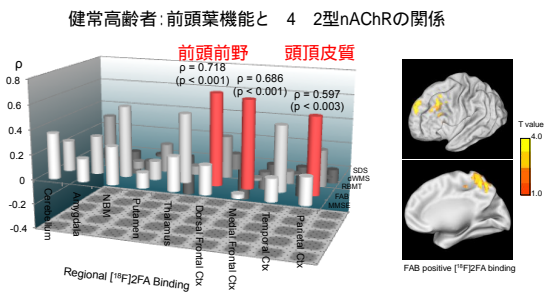


図 2

AD を含めて神経心理スコアとの比較を行うと、マイネルト基底核領域と前頭葉での $[^{18}\text{F}]2\text{FA}$ 結合が FAB スコアと相関していた (図 3)。

さらに、アミロイド集積と $\alpha4\beta2$ 型 nAChR 結合との関係を調べると、NBM と側頭葉、前頭葉における $[^{18}\text{F}]2\text{FA}$ と前帯状回における PIB 集積が逆相

関を示したが、NBM での相関がより強かった (図 4)。

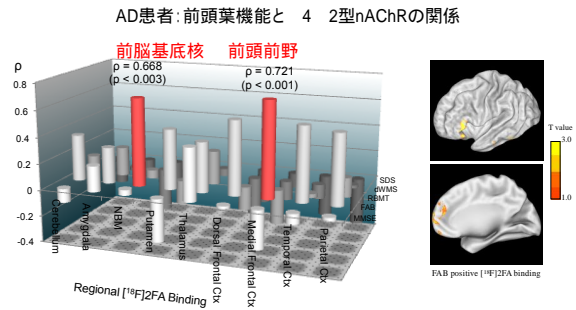


図 3

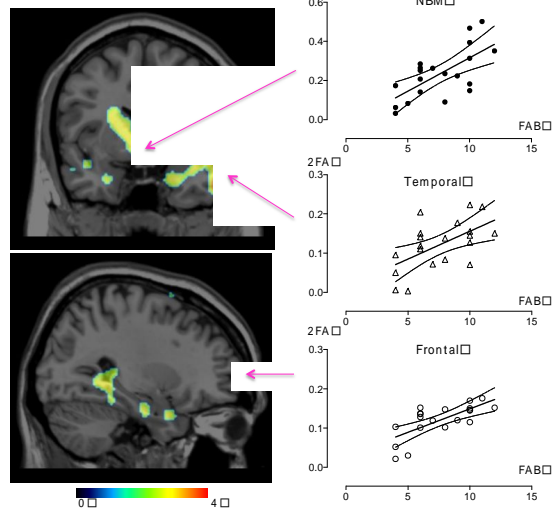


図 4

D. 考察

$\alpha4\beta2$ 受容体系は健常人や AD 患者においても前頭葉機能の遂行維持能力に関連することが示唆され、障害を受ける AD では前頭葉機能異常が生じやすいことが推察された。また、これまで *in vivo* で示されなかったマイネルト基底核領域からの投射系が AD 病態に重要であることが再確認され、AD の病態初期に $\alpha4\beta2$ 受容体機能の低下がより高次遂行機能障害を助長する可能性が示唆された。今回の検討で、AD では全脳で $\alpha4\beta2$ nAChR 密度が低下し、特にコリン系の投射領域で顕著な障害が生じていると考えられた。コリン神経系の投射領域でのアミロイド集積が同投射領域の $\alpha4\beta2$ 型 nAChR 密度と逆相関を示したことから、アミロイド集積によるコリン神経系障害特に $\alpha4\beta2$ 型 nAChR 機能の障害が AD の認

知機能障害の病態に重要であると推察された。

E. 結論

ADにおけるアミロイド病理の出現は認知機能に重要な $\alpha 4\beta 2$ 型 nAChR 機能を低下させる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Konishi T, Kono S, Fujimoto M, Terada T, Matsushita K, Ouchi Y, Miyajima H. Benign hereditary chorea: dopaminergic brain imaging in patients with a novel intronic NKX2.1 gene mutation. *J Neurol.* 2013;260(1):207-13.
- 2) Terada T, Kono S, Ouchi Y, Yoshida K, Hamaya Y, Kanaoka S, Miyajima H. SPG3A-linked hereditary spastic paraplegia associated with cerebral glucose hypometabolism. *Ann Nucl Med.* 2013; 27(3):303-8.
- 3) Nozaki T, Sugiyama K, Yagi S, Yoshikawa E, Kanno T, Asakawa T, Ito T, Terada T, Namba H, Ouchi Y. Molecular Imaging in the Default Mode Network. Effect of subthalamic nucleus stimulation during exercise on the mesolimbocortical dopaminergic region in Parkinson's disease: A positron Emission Tomography Study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33:415-421.
- 4) Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry.* 2013 Jan;70(1):49-58.
- 5) Okada H, Ouchi Y, Ogawa M, Futatsubashi M, Saito Y, Yoshikawa E, Terada T, Oboshi Y, Tsukada H, Ueki T, Watanabe M, Yamashita

T, Magata Y. Alterations in $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptors in cognitive decline in Alzheimer's etiopathology. *Brain.* 2013 Oct;136(Pt 10):3004-17.

- 6) Hosoi Y, Suzuki-Sakao M, Terada T, Konishi T, Ouchi Y, Miyajima H, Kono S. GABA-A receptor impairment in cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol.* 2013;260(12):3086-92.

2. 学会発表

- 1) 高島好聖, 小川美香子, 鈴間鏡太郎, 尾内康臣, 間賀田泰寛. ニコチン性受容体 $\alpha 7$ サブタイプイメージング剤・(R)-[¹¹C]MeQAA の高比放射能化を目指した改良合成法. 第 8 回日本分子イメージング学会. 横浜. 2013.5.
- 2) 尾内康臣, 寺田達弘, 吉川悦次, 大星有美, 坂本政信. アルツハイマー病における脳内ニコチン性 $\alpha 4\beta 2$ 受容体の変化. 第 54 回日本神経学会. 東京. 2013.5.
- 3) Yasuomi Ouchi, Tatsuhiko Terada, Yumi Oboshi, Etsuji Yoshikawa, Masami Futatsubashi, Toshihiko Kanno, Mikako Ogawa, Yasuhiro Magata. The role of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine system in aging and Alzheimer's disease. 19 回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. シアトル. 2013.6.
- 4) Kei Omata, Yujiro Yoshihara, Yasuomi Ouchi, Noriyoshi Takei. Abnormal activation in the fusiform gyrus during face recognition in autism: a pilot study. 第 36 回日本神経科学大会. 京都. 2013.6.
- 5) Yasuomi Ouchi, Tatsuhiko Terada, Yumi Oboshi, Etsuji Yoshikawa, Masami Futatsubashi, Takatoshi Ueki, Mikako Ogawa, Yasuhiro Magata. Effect of amyloid deposition on $\alpha 4\beta 2$ nicotinic cholinergic system in Alzheimer's disease. 第 36 回日本神

経科学大会．京都．2013.6.

第 32 回日本認知症学会．松本．2013.11.

- 6) Masamichi Yokokura, Yasuomi Ouchi, Kiyokazu Takebayashi, Yasuhide Iwata, Norio Mori. In vivo imaging of neuroinflammation using a new PET tracer [¹¹C]-DPA713 . 第 36 回日本神経科学大会 . 京都 . 2013.6.
- 7) Yumi Oboshi, Mitsuru Kikuchi, Tatsuhiko Terada, Yoshiyuki Shimizu, Etsuji Yoshikawa, Yasuhiro Magata, Yasuomi Ouchi. Differences in cerebral blood flow responses in the prefrontal cortex during visual working memory task between cognitively normal old subjects and dementia patients. 第 36 回日本神経科学大会 . 京都 . 2013.6.
- 8) Yujiro Yoshihara, Kei Omata, Yasuomi Ouchi, Hideto Yogo, Akira Ishizuka, Masatsugu Tsujii, Toshiro Sugiyama, Norio Mori. Metabolites in the fusiform gyrus in autism spectrum disorder: a MRS study. 第 36 回日本神経科学大会 . 京都 . 2013.6.
- 9) 大星有美, 菊知 充, 清水良幸, 八木俊輔, 間賀田泰寛, 尾内康臣 . SPM を用いた視覚課題中の若年者と高齢者の前頭前野活動の相違の検討 第 13 回 日本ヒト脳機能画像学会 札幌 . 2013.7.
- 10) 尾内康臣 . アルツは今、最新の脳研究から . 浜松医大公開講座 . 浜松 . 2013.8.
- 11) 尾内康臣 . 神経伝達機能測定における分子イメージング 第 17 回 Neurology SPECT 研究会 . 東京 . 2013.10.
- 12) 尾内康臣 . PET/SPECT の神経伝達機能測定の現況 . 第 53 回日本核医学会 . 博多 . 2013.11.
- 13) 垣本晃宏, 伊東 繁, 岡田 裕, 西澤貞彦, 蓑島聡, 尾内康臣 . 正常加齢における脳萎縮と糖代謝低下 . 第 53 回日本核医学会 . 博多 . 2013.11.
- 14) 大星有美, 菊知充, 寺田達弘, 清水良幸, 間賀田泰寛, 尾内康臣 . アルツハイマー病患者の前頭前野における課題遂行時脳血流反応の特徴 .

G.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
3. その他 なし