

## 多系統萎縮症での $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET による $\alpha$ -シヌクレイン蛋白凝集体の経時的変化

研究分担者：武田 篤	国立病院機構仙台西多賀病院
研究協力者：菊池昭夫	東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野
長谷川隆文	東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野
岡村信行	東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野
谷内一彦	東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野
工藤幸司	東北大学未来医工学治療開発センター
古本祥三	東北大学サイクロトロン核医学研究部
田代 学	東北大学サイクロトロン核医学研究部
青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野

### 研究要旨

多系統萎縮症においてグリア細胞質内封入体の主要な構成成分である  $\alpha$ -シヌクレイン蛋白凝集体の経時的変化を $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET を用いて検討した。約 2 年の期間において、2 名の多系統萎縮症患者に 2 回、他の 2 名の患者に 3 回、 $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET を施行した。レンズ核、大脳白質、前頭葉から頭頂葉にかけての大脳皮質において $^{11}\text{C}$ ]BF-227 の集積亢進がみられ、経時的に病期の進行とともにこれらの領域の $^{11}\text{C}$ ]BF-227 集積は増加・拡大していった。 $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET が病期進行や治療効果の判定としてのサロゲートマーカーに応用できる可能性が示唆された。また、パーキンソン病の集積パターンとは異なり、多系統萎縮症とパーキンソン病の鑑別にも役立つ可能性が示唆された。

### A. 研究目的

多系統萎縮症(MSA)の病理学的特徴はグリア細胞質内封入体(GCI)であり、その主たる構成成分は  $\alpha$ -シヌクレイン( $\alpha\text{S}$ )蛋白凝集体である。MSA の生体脳内  $\alpha\text{S}$  蛋白凝集体は $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET によって可視化・画像化することが可能である<sup>1)</sup>。しかしながら、生体脳内  $\alpha\text{S}$  蛋白凝集体の経時的変化については、可視化・画像化ができておらず、その病態は不明のままである。今回、我々は MSA 同一患者において $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET を繰り返し施行し、生体脳内  $\alpha\text{S}$  蛋白凝集体の経時的変化について検討する。

### B. 研究方法

MSA-C 患者 4 人に、1 回目の $^{11}\text{C}$ ]BF-227

PET 撮影から約 2 年の間隔において、2 回目の $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET 撮影を施行した。さらに、その 4 人のうち 2 人にさらに約 2 年の間隔において 3 回目の $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET 撮影を施行した。2 回目と 3 回目の撮像条件は 1 回目と同様に $^{11}\text{C}$ ]BF-227 投与後 60 分間の PET ダイナミック撮像で行った。重症度の指標として UMSARS を用いた。解析には e-ZIS ソフト<sup>2)</sup>を用いて、全脳を参照領域とし、症例 1 例ずつを 15 人の正常コントロール群(年齢:  $58.9 \pm 13.5$  年; 性別 M/F: 10/5; MMSE score:  $29.9 \pm 0.2$ )と比較した。

#### (倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)に従って実施された。本研究は東北大学医学部・医学系研究科

倫理委員会にて承認されている。

### C. 研究結果

4 人の MSA-C 患者はいずれも正常コントロール群と比較して、レンズ核、大脳白質、前頭葉から頭頂葉かけての大脳皮質において  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  の集積亢進を認めた。いずれの症例においても、これらの領域の  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  集積は経時的に病期の進行とともに増加・拡大していった。

### D. 考察

集積亢進を示したこれらの領域は MSA の病理で GCI が多い分布と一致しており、経時の変化も酷似していた<sup>3)</sup>。アルツハイマー病にみられる側頭頭頂から後頭葉領域での集積亢進とは異なっており、MSA での  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  集積亢進は  $\beta$  アミロイドを反映していないと考えられた。小脳で集積亢進がみられなかった理由として、病期進行により小脳での神経細胞脱落とともに GCI が減少している可能性、あるいは小脳萎縮のために過少評価をしている可能性が考えられた。また、MSA の場合には基底核や大脳深部白質に  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  の集積亢進がみられるが、扁桃体や帯状回、皮質に集積亢進がみられる PD とは集積パターンが異なり、両疾患の鑑別が可能であることが示唆された。

### E. 結論

$[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  PET によって生体脳内  $\alpha\text{S}$  蛋白凝集体の蓄積量を経時的に測定できた。 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  PET が病期進行や治療効果の判定としてのサロゲートマーカーに応用できる可能性がある。

### [参考文献]

1. Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S,

Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Iwata R, Takahashi S, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y. In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain*. 2010;133;1772-1778.

2. Shao H, Okamura N, Sugi K, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Iwata R, Matsuda H, Kudo Y, Arai H, Fukuda H, Yanai K. Voxel-based analysis of amyloid positron emission tomography probe  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30;101-111.
3. Inoue M, Yagishita S, Ryo M, Hasegawa K, Amano N, Matsushita M. The distribution and dynamic density of oligodendroglial cytoplasmic inclusions (GCIs) in multiple system atrophy: a correlation between the density of GCIs and the degree of involvement of striatonigral and olivopontocerebellar systems. *Acta Neuropathol*. 1997;93;585-591.

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

#### 1. 論文発表

- 1) Miura E, Hasegawa T, Konno M, Suzuki M, Sugeno N, Fujikake N, Geisler S, Tabuchi M, Oshima R,

Kikuchi A, Baba T, Wada K, Nagai Y, Takeda A, Aoki M. VPS35 dysfunction impairs lysosomal degradation of  $\alpha$ -synuclein and exacerbates neurotoxicity in a *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2014; 71:1-13.

- 2) Sugeno N, Hasegawa T, Tanaka N, Fukuda M, Wakabayashi K, Oshima R, Konno M, Miura E, Kikuchi A, Baba T, Anan T, Nakao M, Geisler S, Aoki M, Takeda A. Lys-63-linked Ubiquitination by E3 Ubiquitin Ligase Nedd4-1 Facilitates Endosomal Sequestration of Internalized  $\alpha$ -Synuclein. *J Biol Chem.* 2014; 289: 18137-18151.
- 3) Takeda A., Baba T., Kikuchi A., Hasegawa T., Sugeno N., Konno M., Miura E., Mori E., Olfactory dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J. Parkinsons Dis.* 4:181-187, 2014.
- 4) Stankovic I., Krismer F., Jesic A., Antonini A., Benke T., Brown RG., Burn DJ., Holton JL., Kaufmann H., Kostic VS., Ling H., Meissner WG., Poewe W., Semnic M., Seppi K., Takeda A., Weintraub D., Wenning GK., Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS multiple system atrophy (MODMSA) Study Group., *Movement Disorders* 2014;29:857-867,.
- 5) Shoji Y., Nishio Y., Baba T., Uchiyama M., Yokoi K., Ishioka T., Hosokai Y., Hirayama K., Fukuda H., Aoki M.,

Hasegawa T., Takeda A., Mori E., Neural substrates of cognitive subtypes in Parkinson's disease: a 3-year longitudinal study., *PLoS One.* 9:e110547, 2014.

## 2. 学会発表

- 1) 菊池昭夫、馬場 徹、長谷川隆文、菅野直人、今野昌俊、三浦永美子、大嶋龍司、岡村信行、古本祥三、谷内一彦、田代 学、工藤幸司、糸山泰人、武田 篤、青木正志。パーキンソン病における脳内  $\alpha$ -シヌクレイン蛋白凝集体の PET による画像化。第 55 回日本神経学会総会（東京：2014 年 5 月 23 日）
- 2) Akio Kikuchi, Nobuyuki Okamura, Manabu Tashiro, Takafumi Hasegawa, Naoto Sugeno, Toru Baba, Masatoshi Konno, Emiko Miura, Ryuji Oshima, Shozo Furumoto, Yoshihito Funaki, Ren Iwata, Shoki Takahashi, Hiroshi Fukuda, Hiroyuki Arai, Yukitsuka Kudo, Kazuhiko Yanai, Aoki Masashi, Yasuto Itoyama, Atsushi Takeda. [ $^{11}\text{C}$ ] BF-227 PET can visualize *in vivo*  $\alpha$ -synuclein deposition in Parkinson's disease. 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Stockholm: June 19, 2014)

## 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

### 3. その他

なし