

シヌクレイノパチー患者での $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET による α -シヌクレイン蛋白凝集体の画像化

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 東北大学加齢医学研究所 ニューロ・イメージング研究部門
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

研究要旨

シヌクレイノパチーの代表的疾患であるパーキンソン病(PD)においても多系統萎縮症(MSA)同様に $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET が α -シヌクレイン(αS)蛋白凝集体を可視化・画像化できるかどうかについて検討するとともに、MSA との早期診断鑑別の有用性について検討した。PD 患者群(17人)は正常コントロール群(15人)と比較して、前頭葉、側頭葉、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻、淡蒼球で $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ の集積亢進を認めた。PD 患者の9人の経時的变化では、前頭葉、頭頂葉、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻で集積の増加を認めた。また、PD と MSA との比較で集積に有意差がなかった。 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET によって PD の生体脳内 αS 蛋白凝集体についても可視化・画像化が可能であったが、MSA との早期診断鑑別には有用ではなかった。

A.研究目的

ヌクレイノパチーの代表的な疾患の一つであるパーキンソン病(PD)の病理学的特徴はレビー小体であり、その主たる構成成分は α -シヌクレイン(αS)蛋白凝集体である。多系統萎縮症(MSA)のグリア細胞質内封入体における生体脳内 αS 蛋白凝集体の可視化・画像化は可能であるが¹⁾、PD の生体脳内 αS 蛋白凝集体については、可視化・画像化ができていない。今回、我々は PD 患者に $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET を施行し、正常コントロール群と比較することにより生体脳内 αS 蛋白凝集体を可視化・画像化ができるかどうか検討するとともに、PD

患者の一部に $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET を繰り返し施行し、生体脳内 αS 蛋白凝集体の経時的变化について検討する。さらに $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET がPDとMSAとの早期診断鑑別に有用であるかどうかについて検討する。

B.研究方法

PD 患者 17 人に 1 回目の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET 撮影を施行した。そのうち、9人に平均約 2.5 年の間隔をおいて、2 回目の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET 撮影を施行した。1 回目と 2 回目の撮像条件は同様で $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 投与後 60 分間の PET ダイナミック撮像で行った。認知機能、嗅覚機

能、運動機能の指標として、それぞれ MMSE、OSIT-J、UPDRS (motor score) を用いた。解析には PMOD ver3.6 (PNEURO)を用いて、各個人の MRI 画像をテンプレートにして自動的に前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、中心前回、補足運動野、帯状回、尾状核、被殻、淡蒼球、視床、扁桃核、嗅皮質、延髄、中脳、小脳領域に VOI を設定した。小脳を参照領域とし、各領域と小脳との比 (SUVR) を用いて、15 人の正常コントロール群 (年齢:58.9±13.5 年、性別 M/F:10/5、MMSE score:29.9±0.2) と比較した。統計解析には t test, paired T-test を使用した。また、MSA 8 名との比較には後頭葉を参照領域とし各領域と後頭葉との比 (SUVR) を用いて比較検討した。

(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

PD 患者群は正常コントロール群と比較して、前頭葉、側頭葉、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻、淡蒼球において有意差をもって¹¹C]BF-227 の集積亢進を認めた。経時的には、前頭葉、頭頂葉、中心前回、補足運動野、帯状回、被殻で集積の増加を認めた。この補足運動野領域は OSIT-J ならびに MMSE のスコアと相関を認めた。また、PD と MSA との比較で集積に有意差がなかった。

D. 考察

PD で集積亢進を示したこれらの領域は PD の病理でレビー小体が比較的多い領域と一致していた。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、PD での¹¹C]BF-227 集積亢進はアミロイドβを反映していないと考えられた。ま

た、経時的変化における補足運動野での¹¹C]BF-227 集積の増加は認知機能悪化との関連が示唆された。

PD と MSA との比較で集積に有意差がみられなかった理由として、平均罹病期間の相違 (PD:3.28 年、MSA:1.74 年) や BF-227 によるレビー小体とグリア細胞質内封入体の αS 蛋白凝集体への結合能力の相違などが考えられた。

E. 結論

¹¹C]BF-227 PET によって PD の生体脳内 αS 蛋白凝集体を可視化・画像化が可能であった。一部の症例では αS 蛋白凝集体の経時的変化を捉えることができた。¹¹C]BF-227 PET が MSA のみならず PD においても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。一方で、¹¹C]BF-227 PET が PD と MSA との早期診断鑑別には有用ではなかった。

[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.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2015/4/1~2016/3/31 発表)

1.論文発表

1. Uchiyama M., Nishio Y., Yokoi K., Hosokai Y., Takeda A., Mori E., Pareidolia in Parkinson's disease without dementia: A positron emission tomography study., Parkinsonism & relat. disord. 21: 603-9, 2015.
2. Kawasaki I., Baba T., Takeda A., Mori E., Loss of awareness of hyposmia is associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease., Parkinsonism & related dis. 22: 74-79, 2016.
- 3.

2.学会発表

1. 菊池昭夫、岡村信行、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、吉田隼、古本祥三、平岡宏太良、谷内一彦、田代 学、工藤幸司、糸山泰人、武田 篤、青木正志. [¹¹C]BF-227 PET における多系統萎縮症脳内 α -シヌクレインの経時的変化. 第 56 回日本神経学会総会 (新潟: 2015 年 5 月 21 日)
2. Akio Kikuchi, Nobuyuki Okamura, Manabu Tashiro, Shozo Furumoto, Takafumi

Hasegawa, Shoichi Watanuki, Kotaro Hiraoka, Yoshihito Funaki, Michiko Kobayashi, Naoto Sugeno, Toru Baba, Masatoshi Konno, Emiko Miura, Ryuji Oshima, Shun Yoshida, Ren Iwata, Shoki Takahashi, Hiroshi Fukuda, Yasuto Itoyama, Hiroyuki Arai, Yukitsuka Kudo, Kazuhiko Yanai, Masashi Aoki, Atsushi Takeda. Longitudinal [¹¹C]BF-227 PET study in MSA-C patients. 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (San Diego: June 17, 2015)

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