

陽電子放出断層撮影による進行性核上性麻痺の客観的重症度指標の確立

戸田 達史¹⁾

遠藤 浩信^{1),2)}、島田 斉²⁾、市瀬 正則²⁾、木村 泰之²⁾、

佐原 成彦²⁾、樋口 真人²⁾、桑原 聡³⁾、須原 哲也²⁾

¹⁾神戸大学大学院 医学研究科 神経内科学、²⁾放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

分子神経イメージングプログラム、³⁾千葉大学大学院 医学研究院 神経内科学

研究要旨

進行性核上性麻痺(PSP)の背景病理の生前評価と客観的重症度指標の確立を目的として、ヒト生体における脳内タウ蓄積を定量的に評価可能な、 $[^{11}\text{C}]$ PBB3 リガンドを用いて陽電子放射断層撮影(PET)を実施した。対象はNINDS-SPSP基準で診断した14名のPSP患者と年齢調節した健常者13名で、全例アミロイドタンパクが大脳皮質へ集積していないことを視覚的に確認した。タウPETでPSPの病理学的なタウ蓄積の分布に特徴的な淡蒼球、視床下核、小脳歯状核、前頭葉、頭頂葉などにタウ蓄積の分布を示し、前頭葉、頭頂葉の白質のタウ蓄積は運動症状悪化と相関を認めた。さらに運動野の灰白質、白質においてPBB3、Gallyas silver, AT8染色を含む同一切片の3重染色を他施設提供脳で行い、PBB3染色がその他の染色とほぼ一致しており、タウ凝集体を標識できていることを再確認した。これらの結果よりタウPETはタウ蓄積の病態生理の解明の一助となり、病期や治療効果の客観的指標となる成果が期待された。

A. 研究目的

進行性核上性麻痺(PSP)の背景病理の生前評価と客観的重症度指標の確立は、診断精度の向上や疾患修飾薬の開発を促進する上で、極めて重要である。最近我々はヒト生体における脳内タウ蓄積を定量的に評価可能な、陽電子放射断層撮影(PET)用の新規薬剤である $[^{11}\text{C}]$ PBB3を開発し、本リガンドがPSPにおけるタウタンパク病変にも結合することを報告した(Neuron 2013)。本研究では、 $[^{11}\text{C}]$ PBB3-PETを用いて、PSP群における臨床症状とタウ蓄積

の関係を評価し、客観的な重症度の評価法について検討した。

B. 研究方法（倫理面への配慮）

NINDS-SPSP(National Institutes of Neurological Disorders and Stroke society for PSP)臨床診断基準を用いてPSPと診断した14例と、年齢調整をし、心理学的検査などで問題のなかった健常者13例を対象として、アミロイドタンパク用リガンド $[^{11}\text{C}]$ PiBおよびタウタンパク用リガンド $[^{11}\text{C}]$ PBB3を用

いた PET 検査を全例に施行した。 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ -PET によって、アミロイド タンパクが大脳皮質へ集積していないことを全例で視覚的に確認した。数学的に算出した領域を参照領域として全脳の各領域における $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ の集積の程度(Binding potential: BP^*_{ND})を求めた。これを局所におけるタウ蓄積の指標として、PSP 群と健常群との差、および PSP の臨床症状との関係を検討した。他施設より提供された PSP 患者脳の運動野同一切片において PBB3, Gallyas silver, AT8 染色を行った。本研究は放射線医学総合研究所の倫理委員会より承認を得て行った。インフォームドコンセントを全被験者もしくは患者に認知機能障害がある場合はその近親者へ行い承諾を得た。

C. 研究結果

健常群に比べて PSP 群では淡蒼球や視床下核、小脳歯状核など特徴的なタウ蓄積の分布が示された。また頭頂葉灰白質や前頭葉、頭頂葉などの白質においてもタウ蓄積が示唆された。PSP 群においては、前頭葉、頭頂葉白質の BP^*_{ND} と運動症状 (UPDRS part 1) に正の相関があり、非言語性知能 (RCPM) に負の相関を認めた。 PBB3 蛍光染色では運動野の灰白質、白質において Gallyas silver 染色、AT8 染色とほぼ一致してタウ凝集体を認めた。

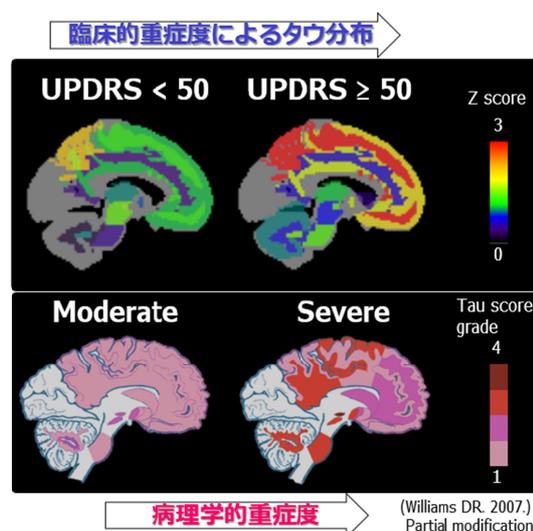
D. 考察

今回、PSPの病理学的なタウの分布に一致してタウ蓄積を生前評価することができた。さらに、前頭葉、頭頂葉白質においては運動症状の重症度と相関を認め、病理でも PBB3 はタウ蓄積を標識できていると示唆された。これらの結果からPSPの症状発現にタウの蓄積とそれに伴う神経障害が直接的に関わっている可能性が示唆された。

重症度分類に関しては、運動症状の重症度で患者を群で分け、健常者とのZ scoreを算出して平均の値をみると、これまでの病理学的重症度の分布とほぼ一致しており、PSPにおいて病態生理の解明の一助となり、病期や治療効果の客観的指標となるうることが示唆された(図1)。

重症度分類に関しては、運動症状の重症度で患者を群で分け、健常者とのZ scoreを算出して平均の値をみると、これまでの病理学的重症度の分布とほぼ一致しており、PSPにおいて病態生理の解明の一助となり、病期や治療効果の客観的指標となるうことが示唆された(図1)。

図 1



上段は $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ BP^*_{ND} からZ scoreを算出し、今回使用した各ROIにUPDRS < 50 (n = 7), UPDRS ≥ 50 (n = 7)で群に分けて平均値を示した。下段はタウ蓄積の病理学的重症度をWilliamsらの報告から一部改変して引用。

E. 結論

$[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ -PET を用いて PSP の背景病理に一致した領域にタウ蓄積を生体内で評価すること

ができた。さらに前頭頭頂葉の白質における
タウ蓄積の程度は臨床症状の重症度と有意な
相関があり、タウ PET は病期や治療効果の客
観的指標となり得ることが期待された。

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

0-23-4: Progressive supranuclear palsy 患
者における臨床症候と¹¹C]PBB3 PET 集積の関
係, 第 56 回日本神経学会学術大会,
2015-05-21

Pe-024-3: Brain metabolic correlates of
tau accumulation in progressive

supranuclear palsy, 第 56 回日本神経学会学
術大会, 2015-05-21

E-08-6: Diagnostic utility and clinical
significance of tau PET imaging with
[¹¹C]PBB3, 第 56 回日本神経学会学術大会,
2015-05-22

Clinical significance of tau accumulation
assessed by [¹¹C]PBB3 PET in diverse
tauopathies. 島田 齊, et al. 2015 World
Molecular Imaging Congress, World
Molecular Imaging Congress, 2015-09-02

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 PBB3 を含む化合物の特許を島田、
樋口、須原が取得済み(PCT/JP2012/083286)。

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし