

厚生労働科学研究費補助金

障害政策総合研究事業

分担研究報告書

高次脳機能障害の診断方法と診断基準に資する研究

研究分担者 高畑圭輔

所属 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構

量子生命・医学部門 量子医科学研究所脳機能イメージング研究部

研究要旨

頭部への打撃から長い年月が経過した後に、高次脳機能障害とともに、様々な遅発性脳障害が引き起こされることがあるが、通常臨床で用いられる脳画像検査では特異的な所見が得られないことが多い。したがって、先端的な画像診断によって頭部外傷の慢性期に出現する病態の客観的所見を見出すことが重要である。本研究は、量子科学技術研究開発機構において単発性重度頭部外傷および軽度反復性頭部外傷患者を対象に収集された、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ PET、 $[^{18}\text{F}]\text{PM-PBB3}$ PET、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ PET、MRI による脳構造 (T1、T2 強調画像)、MR スペクトロスコピー (MRS)、拡散テンソールイメージング (DTI) などのデータを活用し、頭部外傷における慢性期脳画像所見と臨床症状の関連を検討することを目的とする。また、近年国内外で社会問題になっている慢性外傷性脳症 (CTE) など、頭部外傷によって引き起こされる遅発性脳障害に関する脳画像研究や、国内における実態についての調査およびレビューも行う。

A. 研究目的

頭部への打撃から長い年月が経過した後に、高次脳機能障害とともに、様々な神経変性疾患が引き起こされることがある。頭部外傷によって引き起こされる代表的な遅発性脳障害が慢性外傷性脳症 (chronic traumatic encephalopathy: CTE) である。CTE は、脳震盪などの反復性頭部外傷によりタウたんぱく質 (タウ) が脳内に沈着する神経変性疾患であり、コンタクトスポーツによる反復性軽度

頭部外傷だけでなく、交通事故による単発重度頭部外傷によっても引き起こされることが知られており、社会問題となっている。分担者は、量子科学技術研究開発機構 (以下、量研機構) において開発された第一世代タウ PET 薬である $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ を用いた横断的研究を行い (2016 年度科研費若手 B 16K19789)、多様な臨床型の頭部外傷により引き起こされた脳内タウ蓄積を生体内で可視化することに成功した (Takahata et al.,

Brain 2019)。しかしながら、第一世代タウトレーサーでは単一症例ごとにタウ蓄積の分布を精細に評価することが難しく、臨床応用は困難であった。そのため、量研機構は、タウ検出能を大幅に向上させた次世代タウトレーサーである $[^{18}\text{F}]\text{PM-PBB3}$ を開発した(Tagai et al. Neuron 2020)。これにより、脳内タウ蓄積をこれまでよりもはるかに精細に検出することが可能となった。これまで分担者は、単発重度頭部外相患者、反復性軽度頭部外傷の患者、健常対象者を対象とし、神経心理検査、 $[^{18}\text{F}]\text{PM-PBB3}$ によるタウPET、 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ によるアミロイドPET、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ による糖代謝イメージング、MRIによる脳形態画像(T1、T2強調画像)、MRスペクトロスコピー(MRS)による脳内化学物質の定量、拡散テンソールイメージング(DTI)による神経線維構造の評価、磁化率強調画像(SWI)による微小出血病変の評価などを行う研究を進めてきた。

本研究では、量研機構において収集された頭部外傷患者の脳画像データを利用し、様々な頭部外傷の慢性期に引き起こされる臨床症状を反映した脳画像所見を同定することを目的とする。

また、近年国内外で社会問題になっている遅発性脳障害(慢性外傷性脳症)に関する脳画像研究や、国内における実態についての調査およびレビューも行う

B. 研究方法

(1) 量研機構において、交通外傷などによる単発重度頭部外傷、スポーツなどによる軽度反復性頭部外傷、健常者の募集を行う。患者リクルートは分担者が頭部外傷の専門外来を開設している慶應義塾大学病院および関連施設にて行う。次に、これらの患者に対して、 $[^{18}\text{F}]\text{PM-PBB3}$ 、 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ を用いたPET検査を行い、脳内タウおよびアミロイド β および糖代謝の定量を行う。また、MRIによる脳形態画像(T1、T2強調画像)、MRスペクトロスコピー(MRS)、拡散テンソールイメージング(DTI)、磁化率強調画像(SWI)なども実施する。また、注意、記憶、遂行機能などの認知機能を評価する神経心理検査と精神症状を評価する質問紙検査も実施し、頭部外傷による遅発性後遺症の精神神経症状を定量的に評価する。こうして蓄積されたデータを対象として、頭部外傷による慢性期の症候に関連するイメージングバイオマーカーの抽出を試みる。

(2) 近年国内外で社会問題になっている慢性外傷性脳症(CTE)などの遅発性脳障害に関して、量研機構で収集されたデータを用いた検討および文献的調査を行い、頭部外傷による遅発性脳障害の脳画像所見に関するレビューを行う。また、国内における慢性外傷性脳症の実態についての調査も実施する。

C. 研究結果と考察

(1) 頭部外傷の慢性期の症候と脳画像

所見との関連を明らかにするため、令和2年度に次の解析を行った。

過去に量研機構で撮像した17名のボクサー、6名の単発重度頭部外傷患者の ^{11}C PIB PET、 ^{18}F PM-PBB3 PET、 ^{18}F FDG PET、MRIによる脳構造(T1、T2強調画像)、MRスペクトロスコーピー(MRS)、拡散テンソールイメージング(DTI)、神経心理検査から構成されたデータセットを対象に、頭部外傷の慢性期の症候に関連する脳画像マーカーを同定するための解析を行った。

令和2年度に行った解析により、頭部外傷(軽度反復性頭部外傷)においては、脳内の多数の領域でタウ蓄積の増加が認められ、頭部外傷に暴露された期間と相関することを明らかにした。また、頭部外傷(単発重度頭部外傷および軽度反復性頭部外傷)の慢性期に脳の広範囲で糖代謝が低下しており、これが認知機能の低下と関連することが明らかとなった。また、ボクサーにおいては、乳頭体における萎縮が顕著であることを見出し、死後脳で報告された所見が生存中にも確認されることを初めて報告した。また、乳頭体の萎縮が記憶機能の低下と関連していることも明らかとなった。

- (2) 慢性外傷性脳症(CTE)などの遅発性脳障害に関して、量研機構で収集されたデータを用いた検討および海外の文献を用いた検討を行い、頭部外傷

による遅発性脳障害の脳画像所見に関するレビューを実施した。第二世代タウPET薬である ^{18}F PM-PBB3を用いたPETにより、慢性外傷性脳症の死後脳所見と一致した脳画像所見が生存中に得られることを見出した。

D. 結論

頭部外傷(単発重度頭部外傷および軽度反復性頭部外傷)患者を対象としたマルチモーダルイメージングによって得られた所見が、異なる症候と関連することが明らかとなった。近年、頭部外傷の慢性期脳病態を可視化する様々な検査法が開発されているが、こうした手法が頭部外傷の慢性期に引き起こされる症候の客観的指標として有用であることが強く示唆された。また、慢性外傷性脳症などの遅発性脳障害の早期診断法としても有用であることが示唆された。

F. 研究発表

- (1) (英文原稿) Takahata K, Tagai K, Higuchi M, Mimura M. Long-term sequelae of mild-repetitive and severe traumatic brain injury: Clinical manifestations, neuropathology and diagnosis by tau PET imaging. in Neuroscience of Traumatic Brain Injury (Victor R. Preedy ed). Oxford Press. In Press.
- (2) (日本語原稿) 高畑圭輔. コンタクト

- スポーツと核医学：慢性外傷性脳症 (chronic traumatic encephalopathy) における脳内タウ病変の可視化に向けて. *Isotope News* 769: 11-15, 2020
- (3) (日本語原稿) 高畑圭輔. 頭部外傷後による脳内病変を可視化するタウイメージング：慢性外傷性脳症 (chronic traumatic encephalopathy) の早期診断に向けて. *医学の歩み* 273(13):1232-1233, 2020
- (4) (日本語原稿) 高畑圭輔. 頭部外傷による遅発性脳障害：慢性外傷性脳症 (CTE) のタウイメージング. *Annual Review 神経* 中外医学社、2020
- (5) (日本語原稿) 高畑圭輔. 慢性外傷性脳症. *リハビリナース*. メディカ出版 2020
- (6) (口頭発表) Takahata K. Tau PET findings of chronic traumatic encephalopathy (CTE) and late-life psychiatric diseases. The 3rd Annual Workshop on APN-1607 (PM-PBB3) 2021
- (7) (講演) 高畑圭輔. 頭部外傷による遅発性脳障害と慢性期の脳画像所見. 第 38 回日本認知症学会学術総会、2020 年
- (8) (講演) 高畑圭輔. 元アメフト選手に生じる神経変性疾患で注目-頭部外傷が引き起こす遅発性脳障害と、異常タンパク質の関係研究でわかったこと- 千葉市科学館 大人が楽しむ科学教室 2021
- (9) (ポスター発表) 宮田真里、高畑圭輔、三村將ら. 反復性軽度頭部外傷の既往を有するアスリートにおける脳形態の特徴と視覚性記憶障害との関連. 第 22 回日本ヒト脳機能マッピング学会. 2020 年
- (10) (ポスター発表) 宮田真里、高畑圭輔、三村將ら. MRI and PET imaging features of retired athletes with repetitive mild traumatic brain injury 第 80 回日本医学放射線学会総会 2021 教育展示優秀賞を受賞
- G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）
1. 特許取得 無し
 2. 実用新案登録 無し
 3. その他 無し
- 引用文献
1. Takahata K, Kimura Y, Sahara N, Koga S, Shimada H, Ichise M, Saito F, Moriguchi S, Kitamura S, Kubota M, Umeda S, Niwa F, Mizushima J, Morimoto Y, Funayama M, Tabuchi H, Bieniek KF, Kawamura K, Zhang MR, Dickson DW, Mimura M, Kato M, Suhara T, Higuchi M: PET-detectable tau pathology correlates with long-term neuropsychiatric

outcomes in patients with traumatic brain injury. *Brain*, 142: 3265-3279, 2019.

2. Tagai K, Takahata K et al., High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer's and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies. *Neuron* 109 (1): 42-58.e8. 2021

