

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究  
分担研究報告書

（課題名）多発性硬化症（MS）・NMOSD の病態の解明および診断に役立つバイオマーカーの確立

研究分担者 中辻裕司<sup>1</sup>  
共同研究者 奥野龍禎<sup>2</sup>、甲田亨<sup>2</sup>、木下允<sup>2</sup>、中根俊成<sup>1</sup>、山本真守<sup>1</sup>、渋谷涼子<sup>1</sup>

1. 富山大学学術研究部医学系脳神経内科、2. 大阪大学大学院医学系研究科神経内科

---

## 研究要旨

これまで我々は多発性硬化症(MS)患者に対して酢酸PETを施行し、MS患者脳において酢酸代謝が著明に亢進している、つまりアストロサイトの代謝活性が亢進していることを報告してきた。今回は、アストロサイト障害が想定されている視神経脊髄炎(NMOSD)患者脳で酢酸PETを施行しアストロサイト障害を反映した指標となるかを検証した。その結果脳病巣を伴うNMOSD患者脳ではアストロサイトの代謝が低下しており、逆に脳病巣を伴わないNMOSD患者脳ではアストロサイト活性が増加していることが明らかとなった。

---

## A. 研究目的

視神経脊髄炎(NMOSD)は抗AQP4抗体の発見により多発性硬化症(MS)と区別されるようになった。オリゴデンドロサイトの障害が主であるMSに対し、NMOSDでは抗AQP4抗体によるアストロサイト障害が主と考えられている。我々はこれまで酢酸が中枢神経系でアストロサイト特異的に代謝されることに注目し、多発性硬化症(MS)患者に対して酢酸PETを用いて、MS脳での酢酸代謝の著明な亢進を見出している。今回、我々はNMOSDに対して酢酸PETを用いて生体脳におけるアストロサイトの代謝活性の評価を行い、同時に高次脳機能との相関を検証することを目的とした。

## B. 研究方法

対象はMRIで確認できた頭蓋内病変を有する抗AQP4抗体陽性NMOSD患者15例(大脳病変あり10例、大脳病変なし5例)、および健常者5例で、11-C酢酸PET及び頭部MRI撮影を行った。臨床的評価として再発やFunctional system (FS)・EDSSに加えて高次脳機能評価として Rao's Brief Repeatable battery of neuropsychological test (BRBN) を実施した。

## (倫理面への配慮)

本臨床研究は大阪大学附属病院および富山大学附属病院の臨床研究倫理審査委員会の承認を受けており、登録者からは書面で同意書を取得している。

## C. 研究結果

MSと異なり大脳病変のあるNMOSDでは健常者と比べ灰白質の酢酸代謝の低下を認め、アストロサイトの活性の低下が示唆された。一方、大脳病変のないNMOSDでは白質の酢酸代謝の亢進を認め、アストロサイトの活性化が示唆された。また、酢酸代謝とFSの精神機能と高次脳機能の一部に相関を認め、アストロサイトの代謝活性が高次脳機能に関与することが示唆された。

## D. 考察

抗AQP4抗体の脳内の標的であるアストロサイトが障害されMRI画像上病巣として認められる患者脳ではアストロサイトの代謝活性は低下しており、画像で病巣が認められない

レベルではむしろアストロサイトの活性化が起こっていることが推測される。

## E. 結論

11C-酢酸 PET は中枢神経系におけるアストロサイトイメージングの有用なツールとなる可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Kato H, Okuno T, Isohashi K, Koda T, Shimizu M, Mochizuki H, Nakatsuji Y, Hatazawa J. Astrocyte metabolism in multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021, 41(2):369-379.

### 2. 学会発表

1) 発表者氏名. 発表タイトル. 学会名. 開催年月日.開催場所

甲田 亨、奥野龍禎、加藤弘樹、木下允、白石直之、杉山靖子、木原圭吾、望月秀樹、中辻裕司. NMOSDにおける<sup>11</sup>C-酢酸PETを用いたアストロサイトイメージング. 第34回日本神経免疫学会学術集会、2022.10.20. 長崎.

渋谷涼子、山本真守、小西宏史、石黒幸治、温井孝昌、服部憲明、中辻裕司. 多発性硬化症患者における認知機能障害、疲労、抑うつと脳萎縮の関連について. 第64回日本神経学会学術大会、2023.6.1. 千葉.

山本真守、奥野龍禎、Ratna Dini Haryuni、朴今蘭、清水幹人、温井孝昌、甲田亨、木下允、宮本勝一、林智宏、道具伸浩、中根俊成、中辻裕司. 重症NMOSD患者における髄液dsDNAの検討. 第35回日本神経免疫学会学術集会. 2023.9.13. 東京.

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他