

主論文の要旨

**Pattern of THK 5351 retention in normal aging
involves core regions of resting state networks
associated with higher cognitive function**

〔正常老化におけるTHK5351分布様式は高度な認知機能に
関連した安静時機能的ネットワークのコア領域に関与〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：勝野 雅央 教授)

吉田 有佑

【緒言】

近年、PET や MRI といった画像の進歩により、アルツハイマー病と関連のあるアミロイドβとタウ蛋白の蓄積のみならず、アストログリオシス(神経炎症)や解剖学的・機能的な脳ネットワークを視覚化できるようになった。

[18F]THK5351 は当初はタウを標的とする PET トレーサーとして開発されたが、今では主にアストログリオシスの生ずる部位で発現する MAO-B のトレーサーとして認識されるようになった。また、安静時機能的 MRI により、脳内のネットワークを評価することができるようになった。

主成分分析 (principal component analysis, PCA) は、多数の成分から構成される観測信号を互いに直交する成分へと絞り込むデータ駆動型多変量解析手法である。近年幅広く用いられている Scaled Subprofile Modeling (SSM)/PCA は PCA をベースとし、SPECT や PET で得られた数十万個を超えるボクセル内の糖代謝、脳血流、高感度タンパク質などのデータを、疾患と健常者を最も効率的に分類する空間共分散パターンに絞り込むことを可能とする。糖代謝 PET における SSM/PCA の有用性は、パーキンソン病、アルツハイマー病、大脳皮質基底核変性症などで報告されている。

しかしながら、健常者における[18F]THK5351 の空間的集積は未だ明らかではなく、安静時ネットワークとの関連性の知見も乏しい。そこで今回、SSM/PCA を用いて健常者における[18F]THK5351 の分布パターンを解明し、安静時ネットワークとの関係も検討した。

【対象および方法】

68 名の対象者に対して Pittsburgh Compound-B (PiB) PET、[18F]THK5351 PET、安静時機能的 MRI、および認知機能評価としてミニメンタルステート検査 (MMSE)、Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)、アルツハイマー病評価尺度日本版 (ADAS-cog-j)、論理的記憶 II、臨床的認知症重症度判定尺度 (CDR) を施行した。PiB PET にてアミロイドβが蓄積していないことが示され、認知機能評価にて正常だった 62 例を健常者として解析の対象とした(表 1)。

健常者の[18F]THK5351 の PET で集積様式を全脳的に同定するため、SSM/PCA を施行した。最も集積が高いピークを同定した上でその部位を関心領域として設定し全脳へのネットワークの結合性について調べるため、Seed Based Connectivity Analysis (SCA) を施行した。また、functional connectivity overlap ratio (FCOR) を用いて、安静時ネットワークとの関連性を解析した。

【結果】

SSM/PCA 解析により[18F]THK5351 の分布には主に両側内側側頭葉、海馬、被殻、尾状核、視床、内側前頭前野、前帯状皮質、眼窩前頭皮質が含まれていた(図 1)。THK5351 の分布のピークは内側前頭前野と両側被殻に認められた。

内側前頭前野を関心領域とした SCA 解析では、内側前頭葉皮質、後帯状皮質、楔前

部、海馬、下側頭回などデフォルトモードネットワークに良く一致した領域に正の相関が認められた。逆に頭頂間溝、後頭葉など背側注意ネットワークに一致した領域とは負の相関が認められた(図 2)。

一方、被殻を関心領域とした SCA では基底核、島、背側前帯状皮質など後方セイリアンスネットワークと基底核ネットワークに良く一致した領域に正の相関が認められた。内側前頭前野の時と同様、頭頂間溝、後頭葉など背側注意ネットワークに一致した領域とは負の相関が認められた(図 3)。

FCOR 解析では、内側前頭前野の関心領域と正の相関のある領域は背側デフォルトモードネットワークと 90%以上の一致を認め、さらに、左実行制御ネットワーク、言語ネットワーク、基底核ネットワーク、前方セイリアンスネットワーク、楔前部ネットワークとの一致に有意差を認めた(図 4)。逆に内側前頭前野の関心領域と負の相関のある領域は、視空間ネットワークと 80%以上、一次・高次視覚ネットワークと 60%以上、後方セイリアンスネットワークと 30%以上の一致を認めた。

被殻の関心領域と正の相関のある領域は、基底核ネットワークと 90%以上の、前方セイリアンスネットワークと 60%以上の一致を認めた。被殻の関心領域と負の相関のある領域は、一次視覚ネットワークと 90%以上の一致を認めた。腹側デフォルトモードネットワーク、高次視覚ネットワーク、感覚運動ネットワーク、楔前部ネットワーク、視空間ネットワーク、背側デフォルトモードネットワークとも有意差のある一致を認めたがわずかなものであった。

【考察】

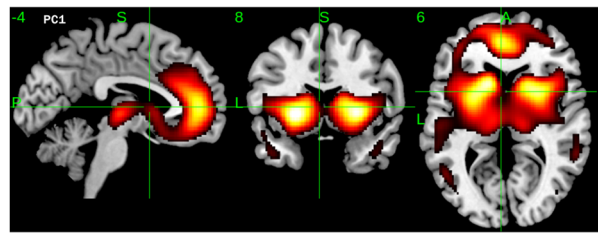
正常な老化において、内側前頭前野と基底核に加齢と関連した[18F]THK5351 の空間的な分布があることが明らかとなった。興味深いことに分布のピークは、高度な認知機能に関連した様々な安静時ネットワークとの相関が認められた。このことから、[18F]THK5351 のピーク位置は安静時ネットワークのハブ領域に存在していることが示唆される。ハブ領域は持続的な高基準の活動性を持つため早期に神経変性するという報告もあるため、健常者においても早期からハブ領域に MAO-B が蓄積しやすいことが想定される。しかしながら、[18F]THK5351 が内側前頭前野と基底核には集積するが、なぜ他のハブ領域には集積しないのかは不明である。さらなる病理学的検討や次世代のトレーサー等による PET の研究が望まれる。

【結語】

健常者に[18F]THK5351 PET、安静時機能的 MRI を施行した。内側前頭前野と基底核に加齢と関連した[18F]THK5351 の空間的な分布があることが明らかとなった。興味深いことに分布のピークは、高度な認知機能に関連した大規模な安静時ネットワークのハブ領域に存在していた。

Table 1: Clinical characteristics

	Mean(SD)
Age	66.6 (8.8)
Male : Female	23 : 39
MMSE	29.4 (1.2)
ACE-R	97.7 (2.4)
attention	17.8 (0.5)
memory	25.0 (1.4)
fluency	13.7 (1.0)
language	25.5 (0.7)
visuospatial	15.8 (0.6)
Education	14.0 (2.5)
Logical memory II	19.8 (5.9)
ADAS-cog-j	3.3 (1.7)
CDR	0 (0)



$r = 0.4738, p = 0.0001$

Figure 1. THK distribution pattern from SSM/PCA

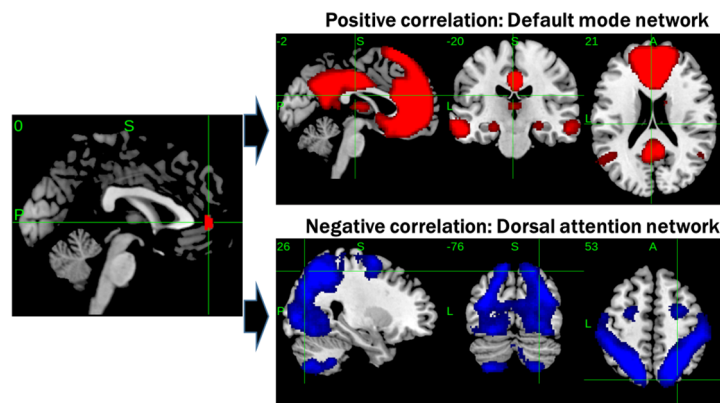


Figure 2. Relationship between THK 5351 retention and RSNs from mPFC

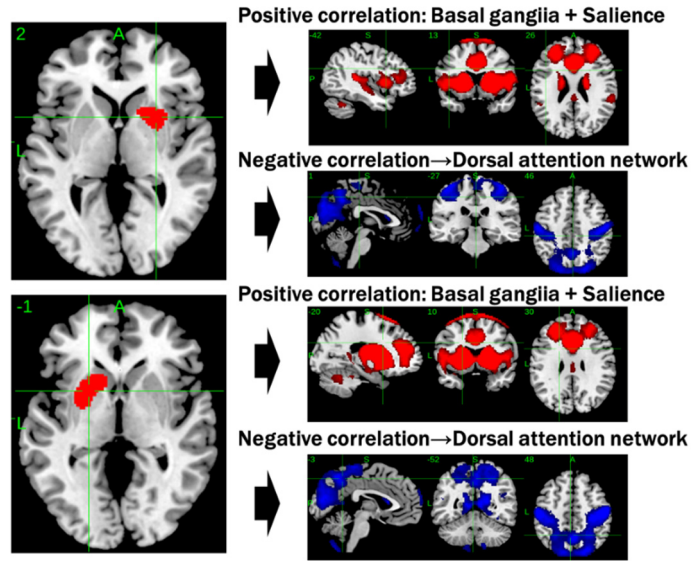


Figure 3. Relationship between THK 5351 retention and RSNs from putamen

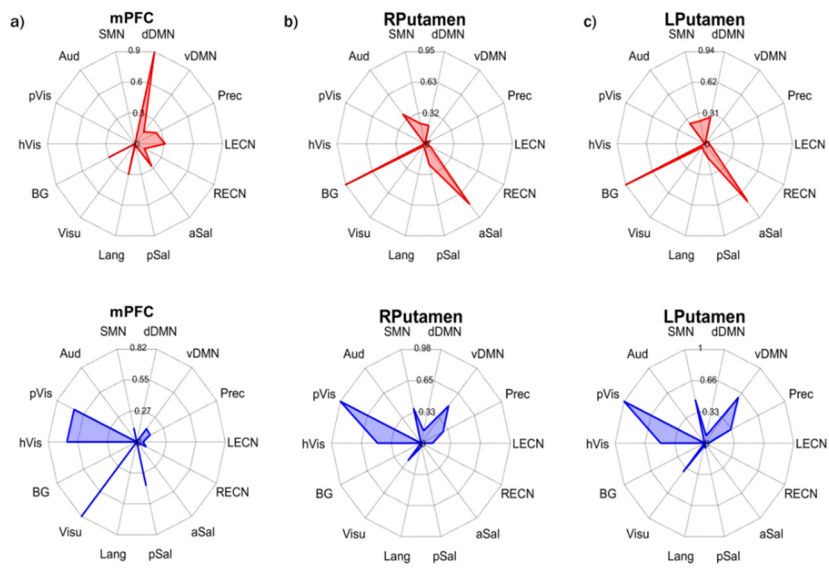


Figure 4. FCOR spider plots for the three seed ROIs