

主論文の要旨

Involvement of the Precuneus/ Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A PET (THK5351, PiB) and Resting fMRI Study

（楔前部/後部帯状回の病変がアルツハイマー病の進行に重要である：
PET（THK5351, PiB）と安静時機能的MRIによる研究）

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）

横井 孝政

【緒言】

アルツハイマー病は、加齢に伴って頻度が増大する神経変性性認知症の中で最多であり、病理学的な指標として、アミロイドβ蛋白から構成される老人斑、微小管と関連するタウから構成される神経原線維変化に加え、神経変性に関与するアストログリオーシスが挙げられる。一方、これらの病的タンパク質が蓄積しても発症しない高齢者が多数存在することが明らかとなっているが、どのような病態が、この発症と非発症に係わっているのかは未解明である。

近年、¹¹C-Pittsburgh compound B (PiB)をはじめとしたアミロイドβを標的とする PET トレーサーが開発され、生体でも脳内のアミロイドβの蓄積を評価することが可能になった。続いてタウを標的とするトレーサーも開発され、¹⁸F-THK5351 もその一つとして期待された。2017年には¹⁸F-THK5351が結合する対象がタウのみならず off target としてアストログリオーシス（神経炎症）の生ずる部位で発現する MAO-B に強く結合することが判明し、生体内のタウとアストログリオーシスを評価できる指標として注目されている。また、MRI を用いて、安静時機能的神経回路を評価出来るようになってきている。近年、この回路の変化が脳の可塑性や頑強性と関連していることが注目されているが、病的タンパク質の蓄積、特に THK5351 と神経回路との関係を検討した報告は認めない。そこで今回、タウと MAO-B に結合する ¹⁸F-THK5351 の空間的な集積パターンと、安静時機能的 MRI を用いて評価した安静時ネットワークの関係を、早期アルツハイマー病の患者群と健常者群の間で比較検討した。

【対象および方法】

63名の対象者(臨床的に診断した36名の早期アルツハイマー病患者と27名の健常者)に対して 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)、論理記憶検査 II、臨床的認知症重症度判定尺度(CDR)を施行した。PiBPET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群を健常者として24例、アミロイドβが蓄積し、認知機能評価にて認知機能低下がみられ、NINCDS-ADRDA の診断基準を満たした早期アルツハイマー型認知症、あるいは Peterson の基準を満たした軽度認知障害(MCI)を、早期アルツハイマー病群として23例が、解析の対象となった(表1)。

アルツハイマー病および健常者の¹⁸F-THK5351、PiBのPETで集積様式を全脳的に同定するため、scaled subprofile modeling/主成分分析(SSM/PCA)を施行した。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 Modelling (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。今回、PiB ならびに ^{18}F -THK5351 の集積様式について、世界で初めて SSM/PCA を用いて解析した。また安静時機能的ネットワークとの関連についても比較した。さらに、SSM/PCA にてアルツハイマー病で最も集積が高かった背外側前頭前野と楔前部/後部帯状回と全脳へのネットワークの結合性について、Seed Based Connectivity Analysis を施行した。また、ブラークステージ II の健常者とブラークステージ V のアルツハイマー病患者の剖検組織より、楔前部/後部帯状回と海馬傍回で THK5351 の集積部位とタウ、MAO-B、GFAP の評価を行なった。

【結果】

SSM/PCA にて、アルツハイマー病に関連した ^{18}F -THK5351 の空間的集積パターン (AD-related THK5351 distribution pattern: ADRTP) を同定できた (図 1)。ADRTP は楔前部/後部帯状回、左右の背外側前頭前野を含んだ 3 つの主要なクラスターから構成され (表 2)、全データのボクセル分散の 23.6% を占めた (図 2 A)。またサブジェクトスコア (各被験者における ^{18}F -THK5351 の集積の分布と ADRTP との相同性を数値化) から感度 82.6%、特異度 79.1% にて健常者と早期アルツハイマー病を区別することができ (図 2 B)、サブジェクトスコアと認知機能との間に有意な相関が見られた (図 2 C、D)。

^{18}F -THK5351 の分布と、安静時機能的 MRI でえられたネットワークの内的な機能的結合性の分布との間の比較では、5 種類 (楔前部、右遂行機能、腹側デフォルトモード、背側注意、言語) のネットワークにおいて両群間で有意な相同性が見られ、特に楔前部/後部帯状回を中心とした楔前部ネットワークにおいて最も高い一致率を示した (図 3)。

Seed Based Connectivity Analysis では、楔前部/後部帯状回と左中後頭回、左上側頭回、左扁桃核、海馬、右中後頭側頭回との結合性が、早期アルツハイマー病群において有意に減弱していた (図 4A,B,C,D,E,F)。

病理による評価では、海馬傍回、楔前部/後部帯状回において MAO-B 阻害剤を使用した後も、ブラークステージ V ではブラークステージ II よりも皮質に集積が見られた (図 5A)。また免疫組織染色では、タウ、MAO-B、GFAP がブラークステージ V でより豊富に染色された (図 5B)。ブラークステージ V の二重免疫蛍光染色では GFAP と MAO-B の共存が観察された (図 5C)。

【考察】

我々は、早期のアルツハイマー病にて、SSM/PCA を用い、早期アルツハイマー病に特徴的な ^{18}F -THK5351 の集積様式 (ADRTP) を見出した。最も集積が高かった部位が楔前部/後部帯状回であり、その分布様式は楔前部ネットワークと合致し、さらに同部位からの Seed Based Connectivity Analysis において、広範囲な機能的結合の低下を認めた。病理学的にも、ブラークステージ V の症例では楔前部/後部帯状回にタウ沈着、

MAO-B の増加、アストログリオシスの共存が認められたことから、楔前部/後部帯状回へのタウ/神経炎症病変とその神経回路破綻がアルツハイマー病発症に関連していると考えられた。興味深いことに楔前部/後部帯状回は認知機能、記憶、知覚情報のハブとして機能していることが知られている。また我々は健常高齢者において、同部位の機能的結合の増強が認知機能保持に重要であることを見出している。健常者で認める楔前部/後部帯状回の代償機能の破綻がアルツハイマー病の発症に関連している可能性が考えられ、さらなる前方向的観察が望まれる。

【結語】

アミロイドβ PET によって鑑別した健常者群および早期アルツハイマー病群に対して ¹⁸F-THK5351PET、安静時機能的 MRI、高次脳機能評価を施行した。SSM/PCA により早期アルツハイマー病で認知機能と関連のある AD RTP を見出した。アルツハイマー病の患者では AD RTP の中で高度の集積が示された楔前部/後部帯状回をハブとしたネットワークの結合性が幅広く低下し、同部位では病理にてタウの蓄積とともにアストログリオシスが生じていた。これらからタウの蓄積やアストログリオシスがハブに生じて機能的結合性の低下に関与することが、早期アルツハイマー病で認知症発症に重要な役割を果たしうると考えられた。