

平成 25 年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	PET、MRI を用いた画像統合解析による変性性認知症の病態解明ならび早期診断法の開	
研究者所属・氏名	研究代表者：医学部附属病院早期認知症センター・教授・石井 一成 共同研究者：医学部放射線医学・教授・村上 卓道、医学部内科学神経内科部門・教授・楠 進、准教授・三井 良之、医学部精神神経科学・教授・白川 治、講師・切目 栄司、医学部リハビリテーション医学・講師・花田 一志	

1. 研究目的・内容

アルツハイマー病、レビー小体型認知症などの変性性認知症患者の FDG-PET による糖代謝画像、¹¹C-PIB によるアミロイドイメージング, MRI による形態画像検査を行い、得られた画像を統合的に解析し、それぞれの疾患の病態を探り、その結果を各疾患の早期診断可能な画像統合診断法を開発する。

2. 研究経過及び成果

1. レビー小体型認知症 (DLB) の病態を探るため、DLB consortium 2005 診断基準に基づく probable DLB 患者 10 名、NINCDS-ADRDA 診断基準に基づく probable AD 患者 で上記 DLB 患者と年齢、MMSE スコアをマッチした 10 名において FDG-PET による糖代謝画像、¹¹C-PIB-PET によるアミロイドイメージング断層画像を得た。それぞれの画像を Statistical parametric mapping (SPM) 解析ソフトを使用して糖代謝、アミロイド沈着を DLB 群と AD 群とでボクセル毎に比較した。(1) DLB 患者 10 名は平均年齢 75.4±7.5 歳、平均 MMSE スコア 23.7±3.8、AD 患者群 10 名は平均年齢 73.3±5.3 歳、平均 MMSE スコア 21.5±2.5 であった。(2) AD 患者全例でアミロイド沈着陽性で、DLB 患者 10 名中 5 名がアミロイド沈着陽性であった。糖代謝画像では DLB 群では AD 群と同様の低下パターンを呈し、尚且つ AD 群では低下していない後頭葉においても糖代謝は有意に低下していた。DLB 群内ではアミロイド沈着陽性群と陰性群の間では局所脳糖代謝低下部位に有意な差はみられなかった。これまでの報告では DLB 患者がパーキンソン病 (PD) および認知症を伴った PD (PDD) より高いアミロイド沈着を有し、アミロイド沈着が DLB/PDD 患者の中で AD のような萎縮に関係しているとされている。アミロイド沈着は DLB において認識機能障害にリンクしており、Lewy 小体病における認知症発症に寄与しているのではないかと考えられていた。しかし、今回の研究で我々はアミロイド沈着の有無にかかわらず、DLB では糖代謝がびまん性に低下していることを示した。DLB においての AD 様の局所糖代謝低下および後頭葉での糖代謝低下は AD 病変 (アミロイド沈着による) と無関係であり、DLB 独自の病態として特徴づけられると考えられる。

今回の研究では、AD 群の MMSE スコアは DLB 群より低かったが、後部帯状回・楔前部の糖代謝低下に有意な差はなかった。これは DLB 群では AD 群と比較して認知機能障害が軽いにもかかわらず、糖代謝低下が強いことを示し、興味深い。アルファシヌクレイン病理のようなアミロイド以外の神経病理学的特徴が DLB 脳の認知機能低下および局所脳代謝低下に寄与する可能性が考えられる。

アルファシヌクレイン沈着を示すことができる新しい画像技術の開発とその臨床応用が望まれる。AD 脳と比較して DLB 脳の局所脳代謝低下は似通っているにもかかわらず、認知力低下は AD より軽症で、アミロイド沈着と頭頂側頭連合野、後部帯状回・楔前部の糖代謝低下は無関係であ

る。糖代謝低下の程度は頭頂側頭連合野でかなり大きい。アミロイド沈着は DLB 病理には寄与しないが判明した。

2. AD の原因と考えられているアミロイド沈着を画像化する PiB-PET 検査で、PiB 集積が曖昧な所見について認知症疾患、認知機能の障害との関連について評価した。認知症患者、認知機能障害の患者 99 名を対象として FDG-PET による糖代謝画像、PiB-PET によるアミロイドイメージングを施行し、得られた PiB-PET 画像から PiB 集積陽性、不確実、陰性の 3 群に分類した。得られた結果は PiB の大脳皮質の集積度(SUVr)、糖代謝低下パターン、神経心理テスト MMSE、臨床経過と比較した。陽性は 49 名、不確実 10 名、陰性は 40 名であった。平均 SUVr は陽性群で 2.10 ± 0.32 、不確実群で 1.51 ± 0.18 、陰性群で 0.96 ± 0.07 であった。不確実群 10 名中 AD 5 名、軽度認知機能障害 1 名、DLB 1 名、前頭側頭型認知症 1 名、非認知症 2 名であった。不確実群の MMSE の点数は ちょうど陽性群と陰性群の中間にあった。不確実群のうち 5 例は AD による糖代謝低下パターンを呈し、3 例は DLB と同じパターンを FDG-PET で呈した。

PiB-PET において不確実集積を示す所見は大脳皮質におけるアミロイド沈着のわずかな広がりを見せており、集積陽性所見に匹敵する所見と考えられ、AD 患者をごく早期の段階で診断できる可能性を秘めているといえる。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

本研究を継続し、アミロイド沈着陰性でありながら FDG-PET では糖代謝低下が AD と同様のパターンを呈する症例に経時的にアミロイド沈着と局所脳糖代謝低下の関連を追い、これまで唱えられている AD の発症がアミロイド沈着によるものであるとするアミロイド仮説の真偽を探索していく。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
AJNR Am J Neuroradiol.	雑誌	2013 Aug 14.
第 46 回日本核医学会近畿地方会	口頭発表	平成 25 年 7 月 20 日
第 53 回日本核医学会学術総会	口頭発表	平成 25 年 11 月 8 日
第 73 回日本医学放射線学会総会	口頭発表	平成 26 年 4 月 10 日