

博士(医学) 横倉正倫

論文題目

In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease

(アルツハイマー病の脳内代謝低下領域におけるミクログリア活性化とアミロイド沈着の in vivo 変化)

論文の内容の要旨

[はじめに]

アルツハイマー病 (AD) の病因説であるアミロイド仮説は、アミロイド前駆体蛋白 (APP) から生成される $A\beta_{1-42}$ が β シート構造を取りながら重合して $A\beta$ フィブリルとなり細胞外に異常蓄積するが、その $A\beta$ 蛋白が神経細胞やシナプスなどを障害するというものである。動物実験から $A\beta$ 蛋白の蓄積によってミクログリアが活性化されることが報告されているが、AD ではその活性化ミクログリアが脳組織損傷を引き起こし、形態的に脳萎縮を示すと言われている。AD の確定診断は死後脳で $A\beta$ を証明することだが、生存中の診断 surrogate marker としてポジトロンエミッショントモグラフィー (PET) が有用であることが世界的にも認知されるようになった。形態的な脳萎縮も診断補助には有益であるが、組織代謝異常は脳萎縮に先行するため、より早期の病変を捉えることは困難である。さらに病因物質である $A\beta$ 蛋白の異常集積を画像化できるのは今のところ PET しかない。 $A\beta$ 蛋白の in vivo イメージングが可能となってからアミロイド仮説を見直す機運がでてきた。すなわち、AD における $A\beta$ 蛋白蓄積と全般的認知機能を評価する Mini-Mental State Examination (MMSE) の点数とが相関しないことや、神経細胞活動の指標となる脳ブドウ糖代謝の低下とも関係がないと報告が続いたからである。最近では $A\beta$ 生成早期のオリゴマー神経障害説が考えられるようになった。しかし、AD で認められる $A\beta$ 蛋白の蓄積と組織障害 (神経炎症) の指標となるミクログリア活性化の関係、および神経炎症と組織代謝障害との関連性について AD 患者脳で詳しく検討されていない。

そこで、ミクログリア活性と $A\beta$ 蛋白の蓄積、ブドウ糖代謝の生体内での関係を、ミクログリア活性を反映する $[^{11}\text{C}](R)\text{PK11195}$ と $A\beta$ 蛋白蓄積を反映する $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ 、ブドウ糖代謝量を反映する $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ の各トレーサーを用いて PET で測定し、検討した。

[患者ならびに方法]

抗認知症薬を内服していない AD 患者 11 名 (70.6 \pm 6.4 歳) と、年齢分布を一致させた健常者 ($[^{11}\text{C}](R)\text{PK11195}$ は 10 名、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ と $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ は 11 名) を対象とし、対象者には本研究の方法と目的に関して十分な説明を行い文書による同意を得た。

神経心理学的検査として MMSE と動物名想起、立方体模写を行い、浜松ホトニクス社製頭部専用 PET カメラ (SHR12000) を用いて、 $[^{11}\text{C}](R)\text{PK11195}$ と $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ の各トレー

サーで撮像した。

解析は $^{11}\text{C}(\text{R})\text{PK11195}$ と $^{11}\text{C}\text{PIB}$ の結合能を組織参照法で定量的に算出し、 $^{18}\text{F}\text{FDG}$ では標準集積小脳比を計算して定量化した。それぞれの定量画像について、(1) SPM2 ソフトウェアを用いて t 検定で群間比較した。(2) $^{18}\text{F}\text{FDG}$ の SPM 解析結果から示された糖代謝低下領域である前帯状回、後帯状回、前楔状回、海馬、海馬傍回、上前頭回、中前頭回に関心領域を設定し、関心領域ごとに各トレーサーの結合能を求め、臨床パラメーターとの関係、各トレーサー同士の結合能の相関について多重回帰分析を行った。

[結果]

(1) 患者と健常者群との結合能の比較 (t 検定):探索的検討結果

患者群では $^{11}\text{C}(\text{R})\text{PK11195}$ で内側頭頂葉、内側前頭葉、左側頭葉、 $^{11}\text{C}\text{PIB}$ で内外側頭頂葉、側頭葉、前頭葉において有意な上昇を認め、 $^{18}\text{F}\text{FDG}$ で内外側頭頂葉、側頭葉において有意な低下を認めた。

(2) 関心領域ごとの相関結果

各トレーサーの結合能と臨床パラメーターとの関係ではMMSEスコアと $^{11}\text{C}(\text{R})\text{PK11195}$ 結合能の間に左前帯状回、左前楔状回、左海馬、左中前頭回において有意な負の相関を認めた。トレーサー同士の相関では $^{11}\text{C}(\text{R})\text{PK11195}$ 結合と $^{11}\text{C}\text{PIB}$ 結合の間に左右の後帯状回で有意な負の相関が示された。

[考察]

ミクログリア活性と A β 蛋白の蓄積が患者群の側頭頭頂葉領域で上昇し、この結果は先行研究に一致していた。ブドウ糖代謝は AD 初期に内側頭頂葉で低下し、その後外側頭頂側頭皮質で、最終的に前頭葉で低下すると言われている。今回の患者群は MMSE 平均が 21.5 点であり、ブドウ糖代謝所見からも内側頭頂葉から外側側頭頭頂葉領域で低下を示し初期から中等症の病期にあると考えられた。

ミクログリア活性や A β 蛋白の蓄積、ブドウ糖代謝の低下と各臨床情報との相関を調べた結果、ミクログリア活性だけが MMSE の点数と有意な負の相関を示した。このことからミクログリアの活性化 (神経炎症の程度) が AD の認知機能低下を反映する指標となり、画像的萎縮を用いた評価より優位性があると考えられた。

今回の検討で初めて示されたのは、AD 初期にブドウ糖代謝が低下する後帯状回において、ミクログリア活性と A β 蛋白との間に有意な負の相関を認めたことである。これは、A β 蛋白の蓄積初期にミクログリア活性が上昇し、A β 蛋白が十分蓄積した状態ではミクログリアの活性化は続くもののより強い組織障害性を有していないということを示唆した。

[結論]

今回の結果はアミロイド仮説よりもモノマーやオリゴマー仮説を支持するものであった。A β 蛋白の蓄積よりも早期にミクログリア活性が上昇する可能性があることから AD でのミクログリア活性の測定は神経障害の起点を予測する上でも重要と考えられた。

論文審査の結果の要旨

アルツハイマー病では、アミロイド β ($A\beta$) 蛋白が重合して神経細胞外に異常蓄積し、これが神経細胞やシナプスなどを障害するというアミロイド仮説が主流である。しかし $A\beta$ 蛋白の *in vivo* イメージングが PET により可能となってから、 $A\beta$ 蛋白蓄積が臨床データと相関せずアミロイド仮説を見直す機運がでてきた。最近では $A\beta$ 生成早期の $A\beta$ オリゴマーによる神経障害が提唱されている。一方、 $A\beta$ 蛋白はミクログリアの活性化を介して脳組織の損傷（神経炎症）を引き起こす。そこで申請者らは、 $A\beta$ 蛋白の蓄積と組織障害の指標となるミクログリア活性化の関係をアルツハイマー病患者の脳で PET を用いて検討した。

初期から中等症の未治療アルツハイマー病患者と年齢分布を一致させた健常者で神経心理学的検査を行い、ミクログリア活性を反映する $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{PK11195}$ と $A\beta$ 蛋白蓄積を反映する $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ 、ブドウ糖代謝量を反映する $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ を用い、PET での測定を行い比較検討した。その結果、ミクログリア活性の上昇と $A\beta$ 蛋白の蓄積がアルツハイマー病脳の主病変である側頭・頭頂葉で認められ、ミクログリア活性は MMSE 認知機能スコアと有意な負の相関を示した。これより申請者らは、ミクログリアの活性化がアルツハイマー病の認知機能低下を反映する指標となり、従来の脳萎縮評価より優れていることを指摘した。また、アルツハイマー病初期にブドウ糖代謝が低下する後部帯状回では、ミクログリア活性と $A\beta$ 蛋白との間に有意な負の相関を認めた。これは、 $A\beta$ 蛋白の蓄積初期にミクログリア活性は上昇し、 $A\beta$ 蛋白が十分蓄積した状態ではミクログリアの活性化による強い組織障害性はみられないことを示唆した。

審査委員会では、申請者らの研究はオリゴマー仮説を支持し、 $A\beta$ 蛋白の蓄積よりも早期にミクログリア活性が上昇することを明らかにし、アルツハイマー病の神経障害の起点予測に大きく寄与する優れた研究であると高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 宮嶋 裕明

副査 阪原 晴海 副査 間賀田 泰寛