

認知症の画像解析：新しい展開

New Frontier of PET Imaging Analysis in Alzheimer's Disease

大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座（核医学）

畠澤 順*

1. はじめに

アルツハイマー病をはじめとする認知症の克服を目指し、遺伝子、生体機能分子、脳機能、臨床症状、薬物治療介入、日常ケアなど様々なレベルでの研究が続いている。Positron Emission Tomography (PET)は、生体における代謝・機能を定量的に画像化することにより認知症の病態解析、臨床診断、治療効果の評価に利用されている。アルツハイマー病では、病理学的にはあまり注目されていなかった後部帯状回のブドウ糖代謝が特徴的に低下することが PET を用いて明らかにされ、アルツハイマー病の病態解析に大きく貢献した¹⁾。臨床例における画像解析は、剖検脳における最終末像に至るプロセスを対象とする点に大きな特徴がある。また、遺伝子・分子レベルの病態がいかにして認知症の臨床症状を生み出すかを解明するための研究手法としての役割を担っている。PET の技術的革新が目覚ましい勢いで進んでおり、認知症研究においても新たな展開が期待できるようになった。高分解能化、高感度化、新規標識化合物、画像解析技術と認知症研究への応用の可能性を述べる。また、統計画像解析を駆使してシステムとしての脳機能解析、多トレーサによる代謝間関連による解析が行われており、これらについて報告する。

2. PET 装置の高分解能化・高感度化

1980 年代の PET カメラは 1 回の撮像で 1 断層像が得られ、空間分解能は 8mm であった。全脳を撮像するには約 40 分を要した。初期の PET カメラでは、皮質灰白質と中心灰白質、脳幹部、小脳に集積したトレーサが可視化され、アルツハイマー病では

側頭葉・頭頂葉の血流・代謝の低下が報告された²⁾。現在の装置は、体軸方向に最大 25cm の視野があり 1 回の撮像で全脳を撮像することが可能になった。データ収集は、対向する全ての検出器間で同時計数を測定するのでサンプリング間隔が飛躍的に増大し、感度と空間分解能が大幅に改善された。感度の改善は短時間（～10 分）での撮像を可能にした。高分解能化によって、海馬、脳幹部の小構造（黒質、赤核、上丘、下丘、中脳水道周囲灰白質、縫線核、延髄など）が可視化されるようになった³⁾。中脳被蓋レベルから延髄に連続する脳幹毛様体のブドウ糖代謝活性が観察できる。図 1 に、健常者の 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose による脳ブドウ糖消費量画像（上丘、下丘レベル）を示す。アルツハイマー病の脳ブドウ糖代謝画像では、後部帯状回、側頭葉、頭頂葉の代謝低下が特徴的であるが、海馬や脳幹部の変化はこれまで正確に観察ができなかった。脳ブドウ糖代謝は神経細胞の活動と相関する。したがって、高分解能 PET 脳ブドウ糖代謝画像は、認知症の発症、症状の進行とこれら小構造の機能低下の関連を明らかにする可能性がある。

3. 脳ブドウ糖代謝と脳酸素代謝

脳組織は、ブドウ糖を酸化することによってエネルギーを産生している。生化学的には 1 モルのブドウ糖は 6 モルの酸素によって酸化され、38 モルの ATP が産生される。Kety-Schmidt 法によって測定された酸素代謝とブドウ糖代謝のモル比の全脳平均は 5.3 であった⁴⁾。これは脳に取り込まれたブドウ糖の一部が酸素によって酸化されないことを意味している。内頸動脈と頸静脈球で採血した血液中の成分を

* Jun Hatazawa: Professor, Department of Nuclear Medicine and Tracer Kinetics, Osaka University Graduate School of Medicine.

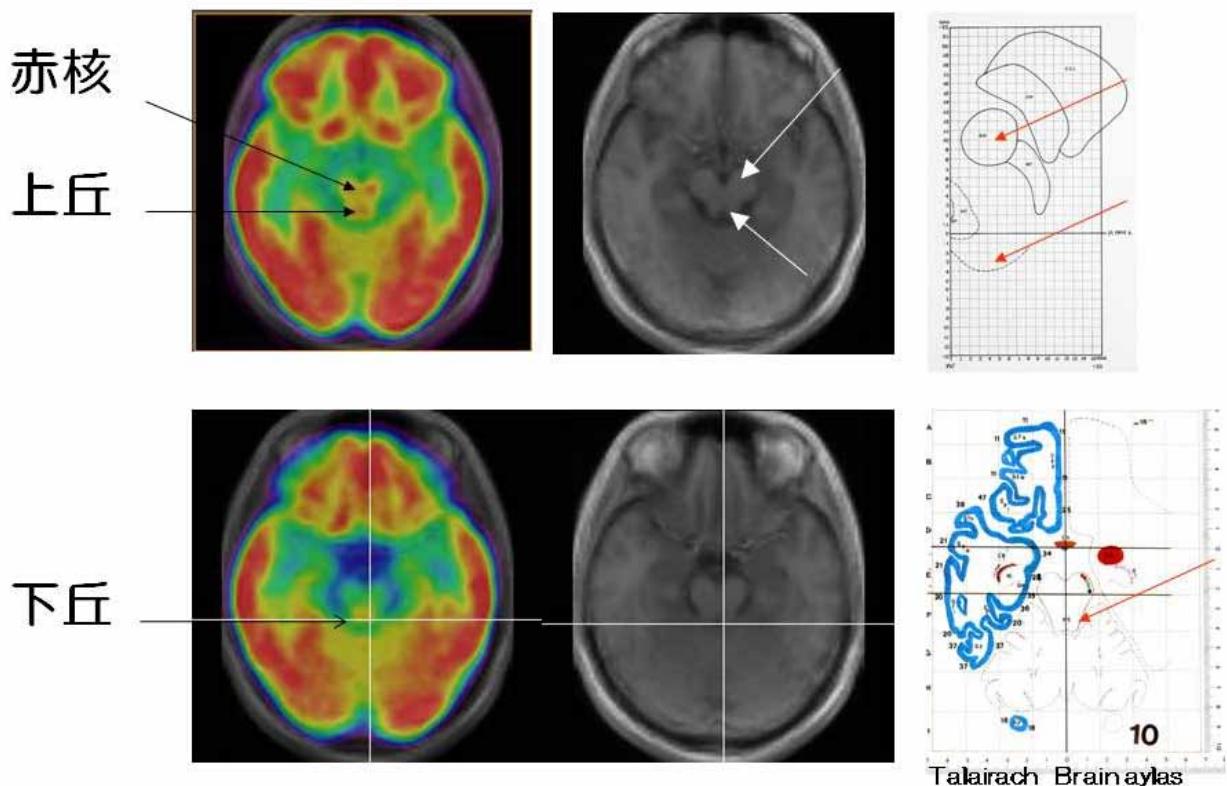


図 1 高分解能 PET による脳ブドウ糖代謝画像

比較すると乳酸濃度は静脈血のほうが高いので、ブドウ糖の一部は脳内で乳酸に代謝されていると考えられる。このモル比は、加齢とともに 6 に近づく。F-18 FDG と O-15 O₂、CO₂ を用いた PET による研究では、加齢^{5,6)}、アルツハイマー病⁷⁾、脳梗塞周囲組織⁸⁾で酸素代謝/ブドウ糖代謝のモル比が 6 に近づく（図 2）。一方、視覚刺激時の後頭葉ではモル比が低下し、酸素代謝よりも過剰なブドウ糖代謝の増加が見られる⁹⁾。なぜ好気的な条件下でも乳酸が産生され、ATP 合成という意味では非効率的な代謝が行われているのか、その生物学的意味はいまだ不明である。

1994 年、Pellerin and Magistretti¹⁰⁾ は培養細胞での研究をもとに脳に取り込まれたブドウ糖の代謝過程について “Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle” 仮説を提唱した。この仮説では、ブドウ糖は神経膠細胞にも取り込まれ乳酸に代謝される。乳酸は神経膠細胞から神経細胞に輸送され、ミトコンドリア内の TCA 回路、電子伝達系の代謝基質になる。乳酸はエネルギー产生の中間代謝産物として重要な役割を担っていることになる。神経細胞の電気的活動を持続する上で、神経細胞内の乳酸濃度を一定以上に維持することが必要と考えられる。好期的条件下での”過剰

なブドウ糖代謝“は脳機能を維持するために必要な一種の tax とも考えられる。

4. 神経膠細胞の代謝

1998 年、Waniekski と Martin¹¹⁾ は、星状細胞がモノカルボン酸輸送系を介して特異的に酢酸を取り込み、TCA 回路の代謝基質としていることを示した。したがって、C-11（または C-14）酢酸投与後の脳内放射能分布は星状細胞の TCA 回路の活性を反映することを意味している。TCA 回路を特異的に阻害する fluoro-citrate をラット大脳基底核に注入したあと、C-14 酢酸を静脈投与すると大脳基底核の放射能は fluoro-citrate の濃度に依存して低下していた¹²⁾。図 3 に、正常者の脳内 C-11 酢酸 PET 画像を示す。大脳皮質、小脳、脳幹部が同定される。認知症の発症、進行における星状細胞の関与についてはいまだ十分な研究がおこなわれていない。

5. アミノ酸代謝と脳血流

神経細胞の電気的興奮・抑制が統合され最終的なアウトプットとして神経機能が成り立っている。脳血流は神経細胞の興奮・抑制と関連して増加・減少するので、認知症の神経機能障害とそれに関連する

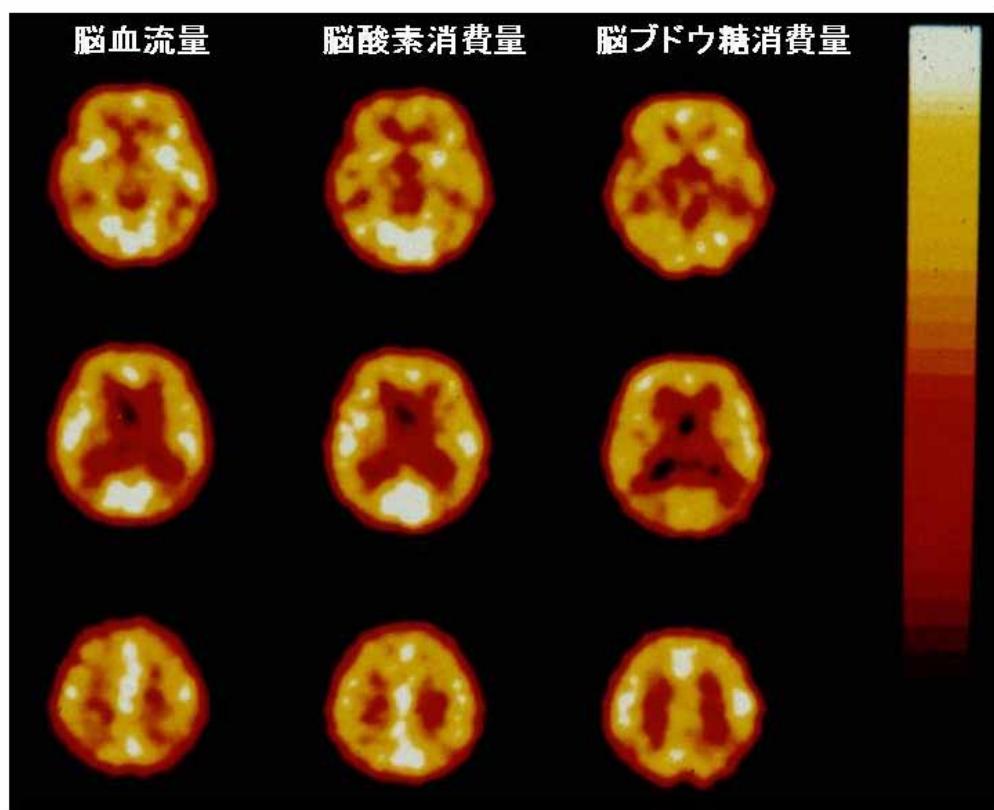


図2 アルツハイマー病の脳血流・エネルギー代謝

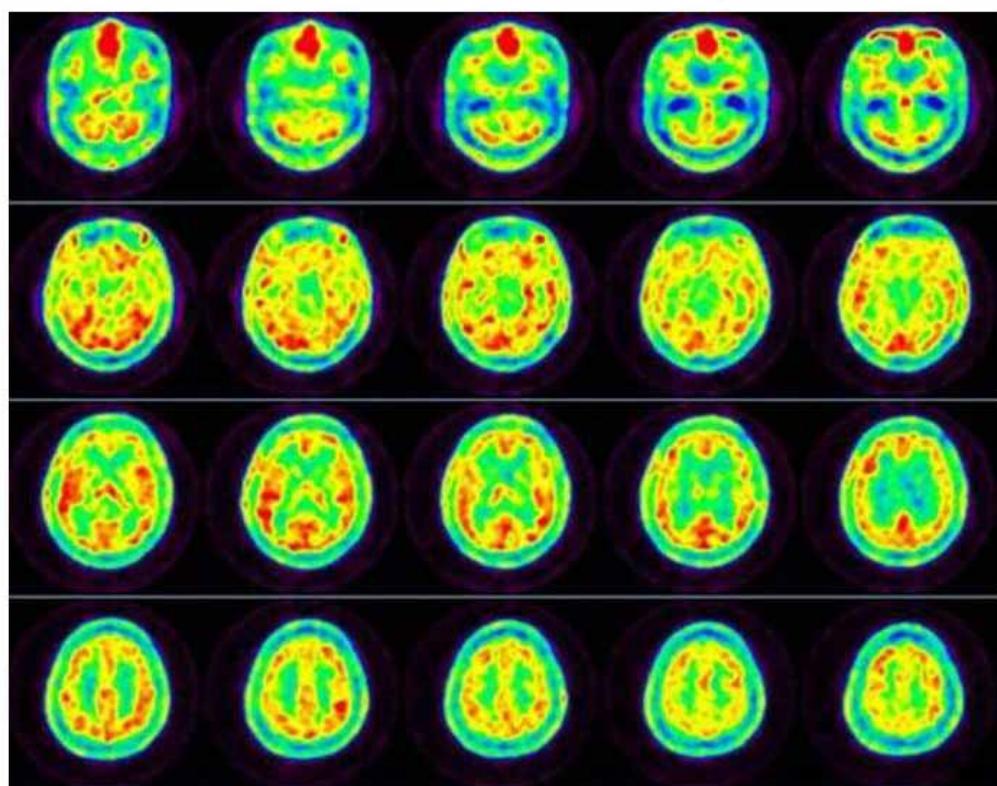


図3 C-11 酢酸 健常人の脳代謝画像

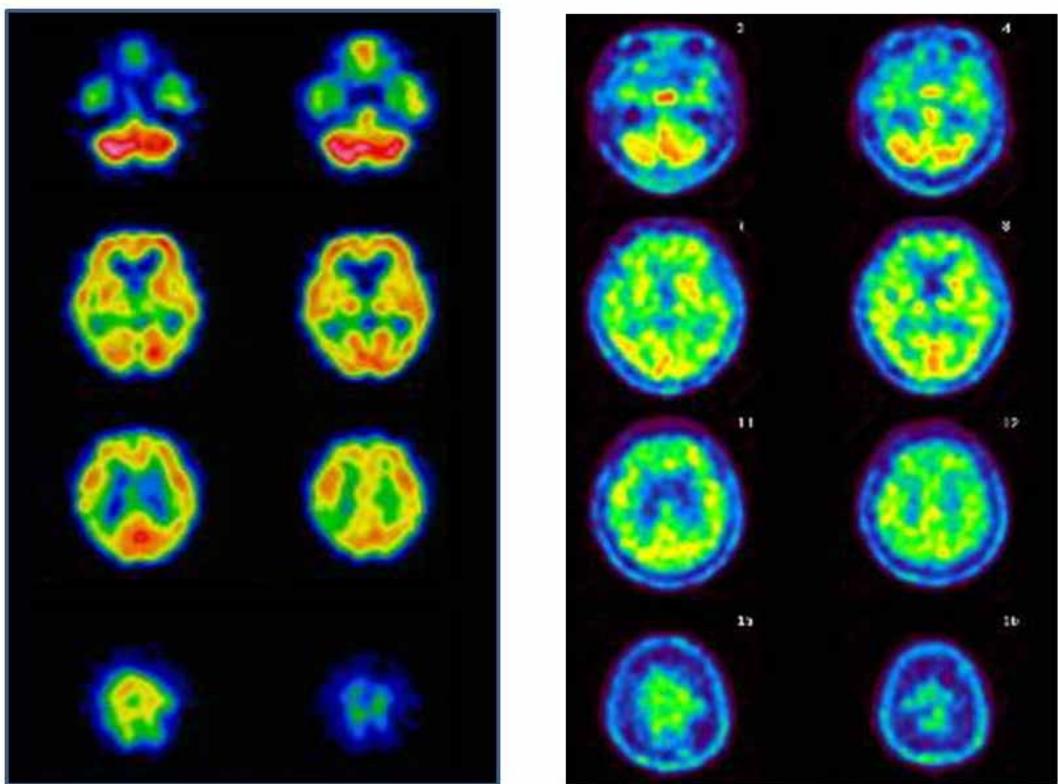


図4 脳血流とメチオニン集積の解離

脳領域を解析することが可能である。一方、脳アミノ酸代謝は神經細胞の電気的興奮・抑制の影響を受けない。例えば、crossed cerebellar diaschisis (CCD) は一側大脳半球内の病変（脳腫瘍、脳血管障害、脳挫傷など）が原因となって対側小脳への興奮性神經伝達が障害されることにより、対側小脳の血流が低下する現象である。この時、対側小脳の必須中性アミノ酸メチオニンの取り込みは低下しない¹³⁾。脳組織に取り込まれたメチオニンの約50%はタンパク合成に、約50%は脳内代謝のメチル基供与体として利用される。メチオニンの取り込みは神經細胞・グリア細胞の生存に関する代謝を反映すると考えられる。健常人の脳血流画像とC-11メチオニン画像を比較すると、後部帯状回は最も血流の高い領域であるがメチオニン取り込みは増加していない。健常人の後部帯状回は安静時であっても神經細胞の興奮性が高い領域であるといえる。一方、アルツハイマー病初期には血流が低下するもののメチオニンの取り込みは低下していない（図4）。アルツハイマー病初期の後部帯状回の血流低下は、CCDと類似した状態（後部帯状回への投射元からの興奮性信号の低下）を反映していると考えられる。

6. 統計画像解析の応用

1986年、Foxら¹⁴⁾はPET画像の解析に統計学的手法を応用してヒト視覚野の機能局在を明らかにした。この手法は、以後PETやMRIによるHuman Brain Mapping研究の端緒となった。統計画像解析は認知症における脳機能の病態解析に応用されている。21例の記憶力障害例（12例のamnestic mild cognitive impairment、9例の病初期アルツハイマー病）の安静時脳血流画像とWMS-Rの点数の関連を解析したところ、記憶力障害の重症度（WMS-Rのスコア）と相関して血流が低下する領域は、両側海馬、後部帯状回、頭頂葉であった（図5）。アルツハイマー病9例のみで同様の解析をすると、後部帯状回、頭頂葉であった。これらの結果から、アルツハイマー病の発症には後部帯状回および頭頂葉の機能低下がより深く関与していることが示唆される。

7. アセチルコリン神經伝達系

アセチルコリン作動性神經核群は、前脳基底部の中隔部から視床下核にかけて存在する。縫線核、青斑核、黒質から入力線維を受け、大脳皮質、視床、海馬、扁桃核、内側手綱核、olfactory bulbに投射している。アルツハイマー病の発症と進行にはアセチ

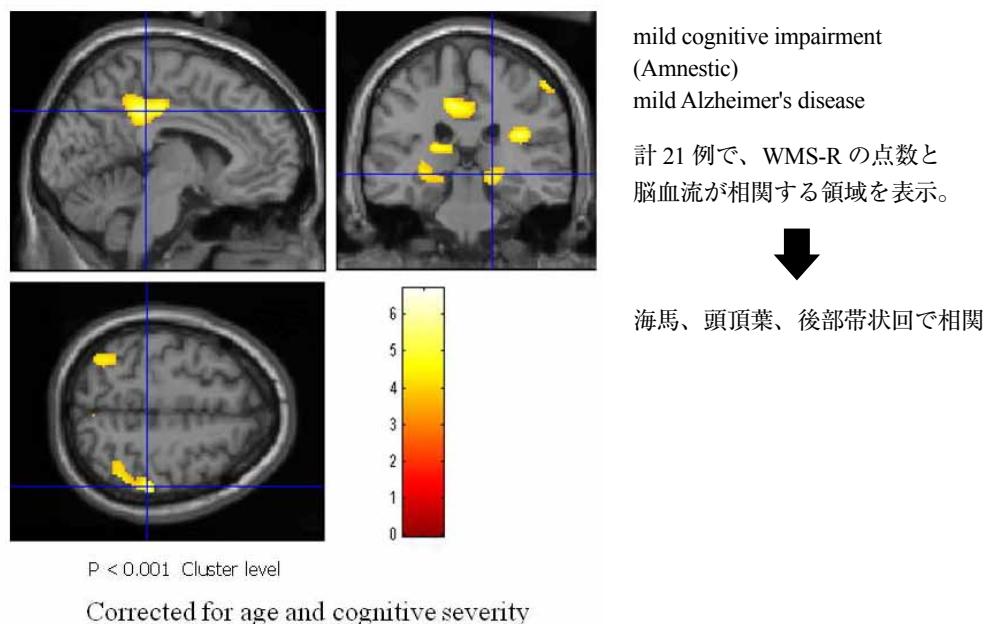


図 5 記銘力と脳血流の相関

ルコリン神経伝達系が深く関与していると考えられている。塩酸ドネペジルは、アセチルコリンエステラーゼによるアセチルコリンの分解を阻害しシナプス内濃度を維持することによって、治療効果を発揮する。塩酸ドネペジルの効果は、シナプス後膜上にアセチルコリン受容体が十分に存在することが前提である。C-11 3NMPB はムスカリニン性アセチルコリン受容体に特異的に結合するトレーサーで脳内集積量は受容体密度を反映する¹⁵⁾。塩酸ドネペジル服用により症状の進行が緩徐になった症例では、C-11 3NMPB の集積低下が保たれている一方（図 6-1）、塩酸ドネペジルの効果がなかった症例では服用時に C-11 3NMPB の集積がすでに低下している（図 6-2）。アセチルコリン神経伝達系の機能低下の本態は、前脳基底部マイネルト神経核の変性、アセチルコリン合成障害と考えられているが、治療効果にはシナプス後膜上の受容体が深く関与している。パーキンソン病の薬物治療と同様であり、シナプスでの神経伝達に介入する薬物治療に際して神経伝達物質の維持とともに受容体保護が重要であることを示している。

8. 塩酸ドネペジルの体内動態

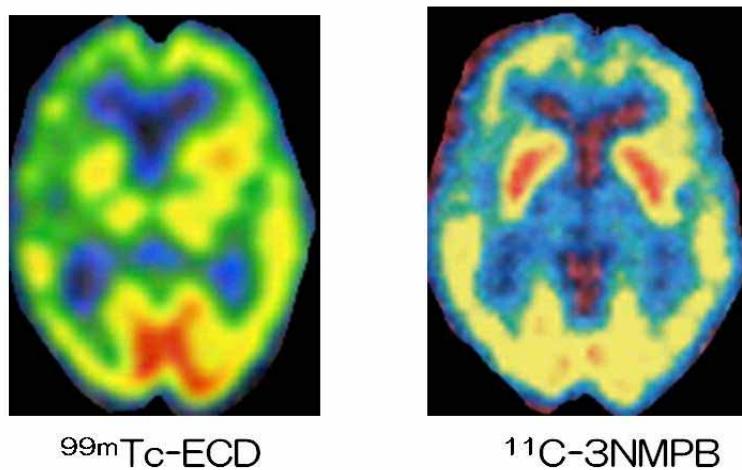
Probable AD と診断された 60 例を、塩酸ドネペジル 5mg/day 服用群と偽薬服用群に分け 6 週間追跡したところ、塩酸ドネペジル服用群では記銘力の改善が認められた。また、服薬中止後 3 週間後には記銘力の改善が消失した¹⁶⁾。多くの臨床試験で、塩酸ド

ネペジルは病初期のアルツハイマー病患者の症状の進行を遅らせる効果があることが報告され、広く用いられている。

放射性医薬品を C-11 で標識する技術が進歩し、C-11 標識塩酸ドネペジルを生成することが可能になった。トレーサ量（10μg 以下）の C-11 塩酸ドネペジルをラットに静脈投与すると、脳組織へ移行する C-11 塩酸ドネペジルは全投与量の 2%以下であった。投与 20 分後には肝臓から胆道系に排泄され始めた。投与 30 分後には尿路系への排泄が観察された。脳、肝臓、尿路系以外の臓器では心筋への集積が見られた。健常人での塩酸ドネペジルの体内動態解析が計画されており、最適な投与量、投与間隔、副作用の予防に寄与すると考えられる。

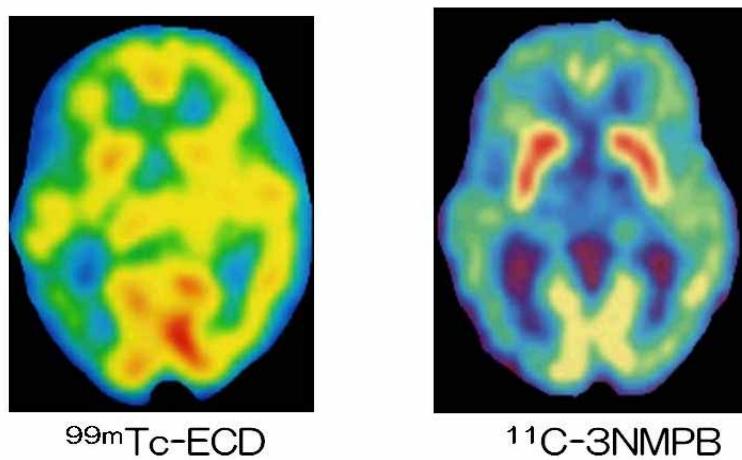
9. 遺伝因子と環境因子

大阪大学ツインリサーチセンターでは双生児登録と生活歴・健康歴の追跡調査を長年行っている。一卵性双生児では一方がアルツハイマー病を発症、他方は健常な高齢者ペアがみられ、遺伝的素因だけではなく環境素因が発症に関連していることが示唆された。現在、これら一卵性双生児ペアの脳ブドウ糖代謝 PET 検査が計画されている。詳細な生活歴、嗜好、食生活など、アルツハイマー病発症における環境因子の探索、環境因子から脳代謝が受ける影響について検討されようとしている。



71才男 塩酸ドネペジル 12ヶ月服用中
症状の進行を認めない (MMSE 20→20)。

図 6-1 ムスカリン性アセチルコリン受容体と塩酸ドネペジルの効果



65才女 塩酸ドネペジル 12ヶ月服用中
症状が進行 (MMSE 24→13)。

図 6-2 ムスカリン性アセチルコリン受容体と塩酸ドネペジルの効果

10. おわりに

理工学、医用工学、放射薬学、コンピュータ科学など広範な領域の進歩を集約しながら、生体を観察する技術は現在も進歩し続けている。分子レベルの病態と臨床をつなぐ重要な手法として、認知症の病態解明、治療法の開発、治療効果の評価に寄与すると考えられる。

文 献

- 1) Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE. Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. Lancet.

1994; 344(8926): 895

- 2) Foster NL, Chase TN, Fedio P, Patronas NJ, Brooks RA, Di Chiro G. Alzheimer's disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography. Neurology 1983; 33: 961-965
- 3) Dastur DK. Cerebral blood flow and metabolism in normal human aging, pathological aging, and senile dementia. J Cereb Blood Flow Metab 1985; 5: 1-9
- 4) Matsumoto Matsumoto K, Kitamura K, Mizuta T, Tanaka K, Yamamoto S, Sakamoto S, Nakamoto Y, Amano M, Murase K, Senda M. Performance

- characteristics of a new 3-dimensional continuous ans spiral-transmission high-sensitivity and high-resolution PET camera with the NEMA NU 2-2001 standard. *J Nucl Med.* 2006; 47: 83-90
- 5) Sasaki H, Kanno I, Murakami M, Shishido F, Uemura K. Tomographic mapping of kinetic rate constants in the fluorodeoxyglucose model using dynamic positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1986; 6: 447-454.
- 6) Hatazawa J, Ito M, Matsuzawa T, Ido T, Watanuki S. Measurement of the ratio of cerebral oxygen consumption to glucose utilization by positron emission tomography: its consistency with the values determined by the Kety-Schmidt method in normal volunteers. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1988; 8: 426-32
- 7) Fukuyama H, Ogawa M, Yamauchi H, Yamaguchi S, Kimura J, Yonekura Y, Konishi J. Altered cerebral energy metabolism in Alzheimer's disease: a PET study. *J Nucl Med.* 1994; 35: 1-6.
- 8) Baron JC, Rougemont D, Soussaline F, Bustany P, Crouzel C, Bousser MG, Comar D. Local interrelationships of cerebral oxygen consumption and glucose utilization in normal subjects and in ischemic stroke patients: a positron tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1984; 4: 140-149.
- 9) Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science.* 1988 Jul 22; 241(4864): 462-464.
- 10) Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; 91(22): 10625-10629.
- 11) Waniewski RA, Martin DL. Preferential utilization of acetate by astrocytes is attributable to transport. *J Neurosci.* 1998; 18: 5225-5233
- 12) Hosoi R, Okada M, Hatazawa J, Gee A, Inoue O. Effect of astrocytic energy metabolism depressant on ¹⁴C-acetate uptake in intact rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004; 24: 188-190.
- 13) Kajimoto K, Oku N, Kimura Y, Kato H, Tanaka MR, Kanai Y, Kitagawa K, Maruno M, Yoshimine T, Hori M, Hatazawa J. Crossed cerebellar diaschisis: a positron emission tomography study with L-[methyl-¹¹C] methionine and 2-deoxy-2-[¹⁸F] fluorod-glucose. *Ann Nucl Med.* 2007; 21: 109-113.
- 14) Fox PT, Mintun MA, Raichle ME, Miezin FM, Allman JM, Van Essen DC. Mapping human visual cortex with positron emission tomography. *Nature* 1986; 323(6091): 806-809
- 15) Tsukada H, Takahashi K, Miura S, Nishiyama S, Kakiuchi T, Ohba H, Sato K, Hatazawa J, Okudera T. Evaluation of novel PET ligands (+)-N-[¹¹C] methyl-3-piperidyl benzilate ([¹¹C](+)-3-MPB) and its stereoisomer [¹¹C](−)-3-MPB for muscarinic cholinergic receptors in the conscious monkey brain: a PET study in comparison with [¹¹C]4-MPB. *Synapse.* 2001; 39: 182-92.
- 16) Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, Gomez-Isla T, Hayden DL, Schoenfeld DA, Walsh KL, Corwin C, Daffner KR, Friedman P, Meadows ME, Sperling RA, Growdon JH. Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study. *Arch Neurol.* 2000; 57: 94-9.

この論文は、平成 21 年 7 月 25 日（土）第 23 回老年期認知症研究会で発表された内容です。