

2. アミロイド・タウPETを用いたメタボリックシンドローム患者における認知症発症病態機序の解明

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
(放射線医学総合研究所) 博士研究員
丹羽文俊

はじめに

近年増え続けるメタボリックシンドロームが背景となる高血圧症 (HTN)・糖尿病 (DM)・高脂血症 (HL) などの生活習慣病は、脳血管性認知症のみならずアルツハイマー型認知症 (AD) の危険要因にもなる可能性が示唆されている[1]。AD発症の機序としては、脳血管障害を介する可能性、 β アミロイド ($A\beta$) やタウ蛋白といった脳内異常蛋白蓄積を惹起・促進する可能性、さらには循環障害や代謝異常が直接認知機能低下を引き起こす可能性などが想定されているが、生活習慣病と脳内病理の相互関連に関する理解は未だ十分ではない。本研究では、陽電子放射断層撮影 (PET) を用いた脳病理評価を行い、生活習慣病との関連を検討した。

方 法

対象は2013年7月から2015年5月までの間に弊社で施行の複数の臨床PET研究に参加し、PETによる $A\beta$ およびタウ病理を含む画像評価と神経心理検査を施行した、50歳以上のAD・軽度認知機能障害 (MCI)・健常者 (HC) の計61名。臨床情報から確認をしたHTN, DM, HLを有する被験者数は、それぞれ27例, 6例, 23例であった。DMやHLを有する被験者は少数であったため、以後の解析ではHTNがAD病理に与える影響について検討した。

対象被験者の平均年齢は 70.2 ± 7.7 歳であった。全対象者をHTNの有無で年齢に有意差のない2群に分けた。神経心理検査に加え、頭部画像検査としてMRI, ^{11}C PiBと ^{11}C PBB3を用いたPET検査[2]を施行した。MRIではFazekas分類による白質病変評価と、磁化率強調画像でMicrobleeds (MBs) の半定量評価を行った。各

PET画像について、小脳皮質を参照領域とした後期Standardized uptake value ratio (SUVR)画像を作成した。 ^{11}C PiB SUVR画像の視覚的な読影で $A\beta$ 蓄積の有無を判定し、大脳皮質平均 ^{11}C PBB3 SUVR値を全脳タウ蓄積の指標とした。HTNの有無で分けた2群間で、神経心理検査の結果ならびに $A\beta$ 蓄積の有無、タウ病理の程度、大脳萎縮、白質障害の程度、MBsの程度を比較した。

結 果

HTNあり群は27名 (AD12名, MCI7名, HC8名), HTNなし群は34名 (AD8名, MCI10名, HC16名)で、PiB集積陽性はそれぞれ17名, 16名 ($P=0.61$)であり有意差はなかった。一方、全脳タウ蓄積はHTNあり群で有意に高かった ($P=0.04$)。HTNあり群ではHTNなし群に比べClinical Dementia Ratingなどの神経心理検査で認知機能低下傾向にあり、またHTNあり群にMBsは多発する例が多く認められた ($P=0.05$)。Fazekas分類で評価した白質病変の重症度は、HTNの有無と有意な相関はなかった ($P=0.30$)。

PiB陽性のMCI・AD症例33名に限って同様の解析を行うと、HTNありなしに有意差はみられなかったものの ($P=0.08$)、PiB陰性群6名のうちMCIのHTNあり3名のPBB3集積は、HTNなし3名に比べると高値であった ($P=0.05$)。

考 察

今回の検討では、過去の報告と同様、HTNは認知機能低下やMBs増加に関連し認知機能低下の危険要因となり得ることは示唆されたが、ADの背景病理にどこまで影響するかが問題となる。PBB3 PETにみられるタウ蓄積は、HTNあり群全体では増加が認められたが、AD群のみで見ると有意差はみられなかった。ただしMCI群にてPiB陰性群にのみ着目してみると、症例数は少ないもののHTNあり群ではタウ蓄積が多い傾向にあった。HCからADのスペクトラムにおいて、HTNはMBsのみならずタウ蓄積に関与するが、 $A\beta$ 蓄積とは独立して血管病変やタウ病理を加速し、認知機能低下に寄与する可能性を示唆する結果と考えられた。

本研究のlimitationとしては、 $A\beta$ 病理を有さないが認知機能低下がみられるHTN症例、ならびにDMやHLを有する症例の数が少ないこと、横断的な評価であること、HTNの有無などの判定が臨床情報に基づいており客観性にやや欠けること、などがあげられる。今後は、HTNのみならずDM、HLが認知症の背景病理に及ぼす影響をより定量的に評価し、さらなる症例の集積と多角的・縦断的な検討が必要と考えられる。現在我々は本研究の成果を踏まえた認知症病態の包括的縦断画像研究を進めるプロトコルを推進中であり、今後メタボリックシンドロームと認知症背景病理の連関についてさらなる検討を行う予定である。

文 献

- 1) Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 723-38.
- 2) Maruyama M, et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 2013; 79: 1094-108.

3. 死後頭頸部血管造影CTを用いた椎骨動脈損傷および脳実質内出血の検討

千葉大学大学院医学研究院 法医学
猪 口 剛

はじめに

近年、法医学領域において死後血管造影を含む死後画像診断は、重要な役割を担っている。本研究の目的は、千葉大学法医学教室で開発した死後血管造影法[1,2]を利用して以下の2点について検討することである。

1. 死後造影CTによる椎骨動脈損傷の検討

椎骨動脈は、脳幹部などを灌流する重要な血管であるにも関わらず、その剖出の煩雑さから、解剖時においてルーチンで検索はされていない。従って、同血管の検索において、非侵襲的に検査を行うことのできる造影CTの適応が期待されている。そこで、解剖時に椎骨動脈造影を行い、同

方法が、死後において動脈損傷をどの程度評価出来るかを検討した。

2. 死後造影CTによる脳実質内出血の検討

法医診断において、内外因の鑑別は重要な責務の一つであるが、脳内出血事例において、画像および肉眼的特徴からは、その鑑別が困難である場合がある。一方、内因性と外傷性の脳実質内出血では、血管破綻や血腫増大の機序が異なると考えられ、同部での造影剤漏出パターンも異なる可能性がある。そこで、死後造影CTにおける脳実質内出血の血腫内の造影剤漏出パターンを検討した。

方 法

1. 当教室で行われた法医解剖事例で、解剖時において頸椎損傷を認めた4例および刺創による椎骨動脈損傷が疑われた1例を対象とした。過去報告した方法[1]を用いて、椎骨動脈CT造影を行った。画像診断的評価を行った後に、血管内視鏡で内腔を観察し、検体採取可能な事例に関しては、組織学的な検索を行い、それぞれ画像所見と比較を行った。
2. 解剖前CTにおいて頭蓋内出血を認めた25例（内因性=13例、外傷性=12例）を対象とした。過去報告した方法[2]を用いて、脳血管CT造影を行った。血腫内に造影剤漏出を認めた事例に対して、血腫内のspot signの数・平均CT値・平均面積（mm²）を、画像処理ソフトを用いて測定し、2つの事例群で比較した。なお、spot signの定義は、過去文献を参考とした[3]。

結 果

1. 頸椎損傷を認めた3/4例においては、画像上の椎体損傷部と一致して、動脈に狭窄や陰影欠損などの所見が明瞭に描出された。これらのうち、血管内視鏡では、2例に内膜の剥離などの異常所見を認めた。解離が疑われた事例に対して、検体を採取し、組織学的検索を行ったところ、組織学的にも動脈壁の解離が確認された。一方、1/4例においては、画像上、異常所見を認めず、血管内視鏡において