

Multimodal neuroimaging related to cerebrospinal fluid  
biomarkers and cognitive function in Alzheimer's disease  
(アルツハイマー病における脳脊髄液バイオマーカーと認  
知機能に関する包括的脳画像研究)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：桑原 聡 教授)

北山 仁久

アルツハイマー病 (AD) は、アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) の蓄積による老人斑とリン酸化タウ (p-Tau<sub>181</sub>) の神経原線維変化による病理が特徴であり、これらを基とした研究は AD の病態生理の解明や治療法を牽引し、特に抗  $A\beta$  抗体療法の進展をもたらした。抗  $A\beta$  抗体療法の効果を最大化し、副作用のリスクを最小限に抑えるためには、早期かつ正確な診断が必要である。そのため、脳内の病的  $A\beta_{42}$  蓄積の検出は、アミロイド陽電子放射断層撮影 (PET) や脳脊髄液検査を通じて診断上重要である。また認知症の鑑別に用いられる脳血流画像や頭部 MRI 画像は、症状が出現してから異常が現れることが多いとされる。さらに、白質高信号 (WMH) は、認知機能低下や抗  $A\beta$  抗体療法によるアミロイド関連画像異常 (ARIA) との関連性が注目されている。しかし現在、診断にかかわる髄液バイオマーカー、高次脳機能検査、画像バイオマーカーがそれぞれにどのような関連性があるかを示す報告は少ない。

そこで本研究では、Mini-Mental State Examination (MMSE)、髄液バイオマーカーとしての髄液  $A\beta_{42}$  及び p-Tau<sub>181</sub>、画像バイオマーカーとして頭部 MRI 画像や脳血流画像、それぞれがどのように関連しているか検証することとした。

本研究では、千葉大学医学部附属病院脳神経内科で診断された AD 患者で、主に髄液  $A\beta_{42}$  が 500 pg/mL 未満でアミロイド病理が想定される 60 名を対象とした。確立された診断基準に基づき、脳神経内科専門医が診断した。倫理的配慮として、インフォームドコンセントが取得され、患者または家族による書面での同意が確認された。

患者背景では年齢、罹病期間、性別、教育歴を調査した。認知機能は MMSE を用いて評価し、髄液バイオマーカーの分析では、p-Tau<sub>181</sub> と  $A\beta_{42}$  を測定した。頭部 MRI と脳血流 SPECT を使用した画像データの解析では、灰白質容積、脳血流量 (<sup>123</sup>I-IMP SPECT)、および WMH を評価した。SPM12 の Old Norm Tool で解剖学的標準化を行い、平滑化した画像を、AAL アトラスを用いて脳を 8 つの領域に分割した画像にあてはめた。脳血流では全脳平均の相対値を各領域の局所血流とし、灰白質容積では頭蓋内容積に対する相対値を局所容積とした。WMH は、解剖学的標準化が確立されておらず、Scheltens Scale という視覚評価の指標を用いて、評価を行い、脳神経内科医師 2 名の平均値を使用した。

統計解析では部分的最小二乗 (PLS) 回帰分析と共分散構造解析 (SEM) を使用した。PLS 回帰分析では数重要度である Variable Importance in the Projection (VIP) は 1.5 以上を有意とし、変数のなかで重要性の高い変数を抽出した。次に抽出された変数を用いて SEM を行い、髄液バイオマーカー、MMSE、画像データの関係性の解明を試みた。

患者背景は、平均で年齢が  $70.5 \pm 10.1$  歳、罹病期間は  $3.00 \pm 1.98$  年、教育歴は  $12.8 \pm 2.26$  年であった。性別は男性 25 名、女性 35 名であった。髄液  $A\beta_{42}$  値

は  $317 \pm 89.3$  g/mL、髄液 p-Tau<sub>181</sub> 値は  $71.0 \pm 36.5$  pg/mL、MMSE は  $18.9 \pm 6.98$  点であった。

PLS 回帰分析では、髄液 A $\beta$ <sub>42</sub> と関連する画像データは頭頂葉及び後頭葉の深部白質病変、前方脳室周囲の白質病変であった。いずれも推定値が -0.0556、-0.0674、-0.0568 であり、髄液 A $\beta$ <sub>42</sub> 低下と白質病変増多に関連が認められた。髄液 p-Tau<sub>181</sub> では前部帯状回脳血流が推定値 0.0799 で有意となり、髄液 p-Tau<sub>181</sub> 上昇と前部帯状回脳血流増加に関連を認めた。MMSE と関連する画像データは外側側頭葉の脳血流及び外側側頭葉と後頭葉の灰白質容積であった。いずれも推定値が 0.1308、0.1152、0.0899 であり、脳血流低下及び脳萎縮と認知機能低下の間に関連が示された。

PLS 回帰分析で抽出された有意な変数を用いて SEM を行うと、髄液 A $\beta$ <sub>42</sub> 低下と頭頂葉白質病変増多に因果関係がみられ、白質病変はそれぞれの領域同士で相関がみられた。頭頂葉深部白質病変増多は前部帯状回血流低下に、前方側脳室周囲病変と後頭葉の深部白質病変は MMSE 低下に、それぞれ影響していた。外側側頭葉萎縮は、後頭葉萎縮および外側側頭葉血流低下と相関を示し、外側側頭葉血流低下は MMSE 低下に寄与していた。これらの脳萎縮と脳血流低下は、髄液 A $\beta$ <sub>42</sub> 値、髄液 p-Tau<sub>181</sub> 値とは独立していた。この最良モデルでは髄液 p-Tau<sub>181</sub> は、その他のデータと有意な関係性がみられなかった。適合指標である Comparative Fit Index は 1.00 であった。

アルツハイマー病では血管へ A $\beta$  が沈着するという既報告が存在する。また、すでに髄液 A $\beta$ <sub>42</sub> と大脳白質病変が相関することが報告されているが、いずれも単一モダリティでの検討である。また、拡散テンソル画像を用いた検討ではアルツハイマー病の白質病変は拡散テンソル画像による白質線維障害と関連し、認知機能低下に影響するとされる。血管リスクも含めた検討からも、アルツハイマー病患者における白質病変増加は血管リスクよりも、アルツハイマー病の病態がより認知機能低下と関連することが示されている。本研究の新規性は、マルチモダリティー研究として脳血流や脳萎縮の影響を加味していることである。また、髄液 A $\beta$ <sub>42</sub> 低下と白質病変、認知機能低下の関連に関して、本研究では3つの関係を一度に示せた点にも新規性があると考えられる。

PLS 回帰分析で p-Tau<sub>181</sub> と前部帯状回の脳血流の間に有意な関連を認めたが、PLS 回帰分析後の共分散構造解析において、関連は認めなかった。同様の検討を行った先行研究でも髄液 p-Tau<sub>181</sub> と脳萎縮、脳血流との関係性は認めていない。しかし、髄液 p-Tau<sub>181</sub> はアミロイド沈着を調整した場合は、タウ PET 集積は相関し、髄液 p-Tau<sub>181</sub> 値が予後不良因子となる。本研究では、髄液 p-Tau<sub>181</sub> と頭頂葉および後頭葉の脳血流の間に有意ではないものの、負の相関な傾向が見られた。この傾向は、PLS 回帰法が複数の画像変数を同時に取り込む手法であるため、影

響を与えた可能性がある。

本研究の主な強みの1つは、予め髄液  $A\beta_{42}$  を測定することによって AD 病理を有すると確認された患者を対象にしていることである。もう1つの強みは、側脳室周囲および深部白質領域における WMH を詳細な視覚評価を行った点である。しかし、本研究にはいくつかの研究限界がある。その1つは、血管リスクが考慮されていない点である。また、認知機能は MMSE のみによって評価されている点である。MMSE は世界的に広く使用されており、その重要性と有用性はよく知られているが、画像バイオマーカーや髄液バイオマーカーは他の評価できない認知機能にも関連している可能性があり、これについては今後の研究課題と考えている。また、本研究ではアポリipoprotein E (APOE) 遺伝子型情報が欠如している。APOE  $\epsilon 4$  対立遺伝子は  $A\beta_{42}$  と強く関連しており、WMH とも関連している可能性がある。しかし、この遺伝子型解析を行うと、サブグループの数が少なくなり、結論を導き出すのが難しくなる可能性がある。

本研究では、髄液  $A\beta_{42}$  の減少と WMH が関連していることを示し、さらに認知機能に影響を与えるとともに AD の病態において重要な役割を果たすことを明らかにした。