

配付先: 大阪科学・大学記者クラブ、神戸市政記者クラブ、神戸民間放送記者クラブ、岐阜市政記者クラブ



2013年2月4日  
独立行政法人理化学研究所 分子イメージング科学研究センター  
岐阜市立岐阜薬科大学

## 研究成果「神経変性疾患の進行を予測する新手法開発」のお知らせ

理化学研究所(野依良治理事長)と岐阜薬科大学(勝野眞吾学長)は、緑内障モデルのサルを磁気共鳴画像(MRI)の撮像方法の一つである拡散テンソル画像法で撮像し、緑内障の発症により生じる神経変性の進行を評価・予測することに成功しました。これは、理研分子イメージング科学研究センター 分子プローブ機能評価研究チームの林拓也副チームリーダー、尾上浩隆チームリーダー、渡辺恭良センター長と、岐阜薬科大学薬科学科生体機能解析学大講座薬効解析学研究室の嶋澤雅光准教授、原英彰教授、大阪大学大学院医学系研究科医薬分子イメージング学寄附講座の渡部浩司准教授らの共同研究グループによる成果で、オンラインジャーナル『Molecular Neurodegeneration』電子版に2013年1月18日掲載されました。

### 1. 研究内容

神経変性疾患は、長期にわたって徐々に脳内の特定の神経細胞が変性する進行性の疾患で、パーキンソン病やアルツハイマー型認知症が知られています。これからの超高齢社会において患者数の増加が深刻な問題となる恐れがありますが、疾患の進行を予防したり治療する薬の開発は遅れており、根本的に神経変性を予防・治療できる薬剤はまだありません。たとえ動物実験で有効であった薬剤であっても、ヒトでは有効性が示されなかった例も多くみられました。薬剤開発が困難である理由の一つに、神経変性を早期に診断し、進行を定量的にとらえ、進行を予測できる評価法が欠けていることが挙げられます。

理化学研究所と岐阜薬科大学は、神経変性の動物モデルとして緑内障モデルサルを用い、神経変性疾患の早期診断や病態把握を行う共同研究をおこなってきました。緑内障は日本における失明原因の第一位の疾患で、40歳以上の5%にみられる非常に発症頻度の高い疾患です。その原因は、何らかの理由で眼圧が長期間にわたって高いままになり、その結果視神経や網膜が傷つくためと考えられています。しかし近年、障害を受けるのは視神経だけでなく、目からの情報を受け取る脳の神経にも変性が起きていることがわかり、神経変性疾患としての治療ターゲットと考えられるようになりました。そのため緑内障を早期に確実に診断できる新しい方法の開発が望まれており、分子イメージング科学研究センターはこれまでもPET(陽電子放出断層画像法)という分子イメージング技術により緑内障モデル動物を生きたままで非侵襲的に調べる研究を行うことで、早期診断に有用なPET検査法について研究成果を報告しています(参考:理研分子イメージング科学研究センターWebサイト「ニュース&インフォメーション」2012年2月6日:PET検査で緑内障を早期に見つける(一目の病気を脳で調べる新しい診断法一))。

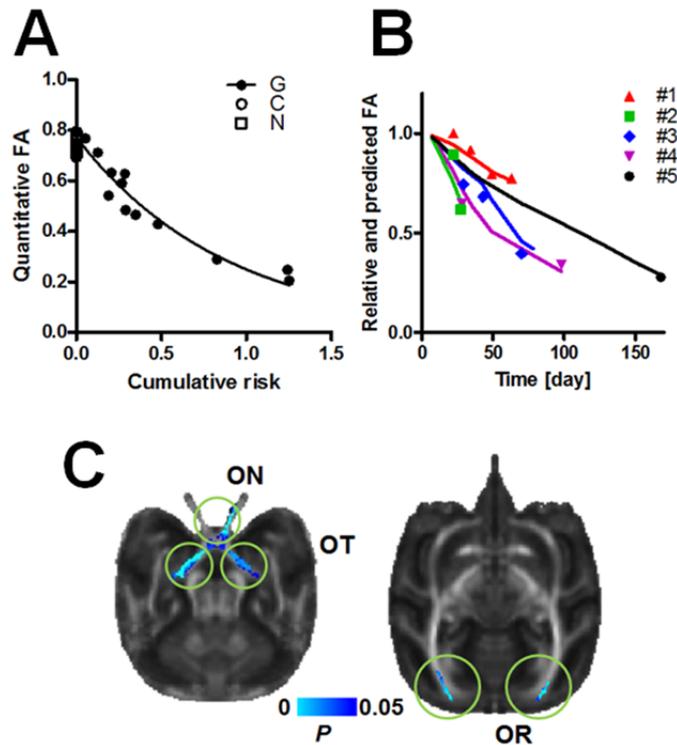
今回共同研究グループは、脳内の神経線維をMRIで画像化する拡散テンソル画像法を用いて5頭の緑内障モデルサルの脳を調べ、網膜と視覚野を結ぶ神経が変性する様子を詳しく解析しました。その結果、緑内障が進行した時の正常な神経線維の割合は、眼圧の高さと経過時間を累積した値(累積神経変性リスク)と指数関数的な相関を示すことが分かりました(図1A)。このことは、眼圧の異常がいつ、どの程度生じたかの情報があれば、脳内の神経変性を予測できることを示します。これを検証するため、5頭の個体の緑内障の経過を継続的に調べたところ、累積神経変性リスクから予測された神経変性の程度と、拡散テンソル法で実際に観察された神経線維の状態はよく一致することが分かりました(図1B)。したがって、この予測方法を用いることで、新しい治療を施した際に神経変性がどの程度抑制されたかなど、症状の進行・治療効果の予測を従来よりも高い精度で行うことが可能となります(図1C)。

今回開発した予測方法は、緑内障のみならず、新規薬剤や治療法の評価が難しいとされてきた神経変性疾患全般に応用できる可能性があります。神経変性の原因となるリスクと拡散テンソル画像による診断を組み合わせることにより、神経変性の進行の予測や治療評価を行い、今後の薬剤・治療法開発のスピードと精度を上げることが期待できます。

## 【用語解説】

拡散テンソル画像法: MRI (磁気共鳴画像法) の一種で、水分子の拡散が生体内の構造の影響を受けること (拡散異方性) を利用し、脳内の線維構造 (神経連絡) を画像化する手法。一定方向に向かって連続する神経線維が変性すると、拡散異方性は減少する。

PET (陽電子放出断層画像法): 陽電子を放出する放射性同位体を薬などの分子に組み込んで個体に投与し、体内で崩壊して放出される  $\gamma$  線を測定して分子の体内分布を見る方法。



【図】 拡散テンソル画像による神経変性の診断と、神経変性危険因子 (高眼圧および経過時間) の関係。

A) 高眼圧から推測される累積神経変性リスク (Cumulative risk、横軸) と拡散テンソル画像でみた視神経の拡散異方性 (FA、縦軸) の関係。拡散異方性は神経変性が進行すると低下すること、異方性が累積神経変性リスクに対し指数関数的に減少していくことが示された。G: 緑内障を起こした側の神経、C: 正常な側の神経、N: 両眼とも正常な個体の神経

B) 各個体の神経変性の進行予測 (各色の実線) と、拡散テンソル画像で実際に観察された神経変性 (各色の点) の一致。ある時点における眼圧の計測値から予測された神経変性による拡散異方性値は、実際に観察された拡散異方性の値と近い値をとった。

C) 今回の実験で明らかとなった、緑内障の進行に伴って神経変性が生じる脳内神経の分布を青色で示した。緑内障の治療効果を評価する際、累積神経変性リスクから予測された神経変性の進行動態が、どのように影響を受けるか調べることで治療効果を鋭敏かつ精度高く評価することが可能になる。ON: 視神経、OT: 視索、OR: 視放線

## 2. 文献情報

“Kinetics of neurodegeneration based on a risk-related biomarker in animal model of glaucoma.”

Molecular Neurodegeneration, volume 8, page 4 (2013 年1月 18 日電子版公開)

doi:10.1186/1750-1326-8-4

\* 本研究の一部は、平成 17 年度～平成 21 年度に実施された文部科学省委託事業「分子イメージング研究プログラム」の助成を受けて行われました。

### 3. 問い合わせ先

独立行政法人理化学研究所  
分子イメージング科学研究センター  
分子プローブ機能評価研究チーム  
副チームリーダー 林 拓也(はやし たくや)  
TEL:078-304-7121 FAX:078-304-7123

岐阜市立岐阜薬科大学  
薬科学科生体機能解析学大講座  
薬効解析学研究室  
教授 原 英彰(はら ひであき)  
TEL:058-230-8126 FAX:058-230-8126

### 4. 報道担当

独立行政法人理化学研究所  
分子イメージング科学研究センター  
広報・サイエンスコミュニケーター  
山岸 敦(やまぎし あつし)  
TEL:078-304-7138 FAX:078-304-7112

以上