(様式5)

新潟大学脳研究所
「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」
共同利用・共同研究報告書

認知症病態における髄液クリアランス異常と脳エネルギー代謝の関連： アストロサイト機能イメージングによる評価

研究代表者 高堂 裕平¹⁾

研究分担者 五十嵐 博中²⁾，中村 ゆきみ³⁾，山崎 友照¹⁾ 小野 麻衣子¹⁾

1) 量子科学技術研究開発機構・量子生命・医学部門 2) 新潟大学脳研究所・生体磁気共鳴学分野
3) 新潟大学脳研究所・脳機能解析学分野

研究要旨

アルツハイマー病をはじめとする認知症病態へのグリア細胞機能の関与が注目されている。グリア細胞のひとつであるアストロサイトは、足突起に水チャネルAQP-4を多く発現し、脳脊髄液の循環と脳細胞外液中の物質クリアランスに機能する。近年、認知症の一因となる異常タンパク質の蓄積が細胞外腔を介し細胞間を伝播することが示され、認知症の発症・進行と、アストロサイトによる脳細胞外液中の物質クリアランス機能との関連が示唆されている。また、アストロサイトは脳におけるエネルギー代謝に関しても重要な役割を担っており、認知症病態において脳エネルギー代謝異常の関与が推測されている。クリアランスとエネルギー代謝、いずれもアストロサイトが関与しうる重要な機能であるが、その二者間の関連は不明である。本研究では、AQP-4 PET リガンド[¹¹C]TGN-020を用いたAQP-4 マッピングを認知症モデルマウス生体脳で経時的に実施し、申請者の保有する脳エネルギー代謝異常データとの比較検討を行うことで、認知症の発症メカニズムに関わるアストロサイトのクリアランス機能とエネルギー代謝異常の関連について明らかにすることを目的とする。

A. 研究目的

近年、認知症病態に関わるグリア細胞機能として、アストロサイトに発現するAQP-4依存性の脳脊髄液の脳外排出機構、Glymphatic systemが注目されている。本研究では、AQP-4 PET リガンド[¹¹C]TGN-020を用いたAQP-4マッピングを認知症モデルマウス生体脳で経時的に実施することで、認知症の発症メカニズムに関わるアストロサイト機能とその不全に関する情報を得ることを目的とする。具体的には、認知症モデルマウスにおけるAQP-4分布と脳エネルギー代謝異常の関連を検討することで、クリアランス障害への脳エネルギー代謝異常の関与について明らかにする。

B. 研究方法 (倫理面への配慮を含む)

認知症に特徴的な異常タンパク質(アミロイドβ等)の脳内蓄積を再現した疾患モデルマウスでの経時的なAQP-4マッピングを実施するために、QSTにおいて[¹¹C]TGN-020の合成検討を実施する。QSTでの[¹¹C]TGN-020の製造が実現した場合、各種モデルマウスおよび対照マウスにおけるPET撮像を順次実施する。本研究で得られるPETデータと、申請者が有する脳エネルギー代謝データを比較検討し、クリアランス障害とエネルギー代謝異常の関連について検討する。

C. 研究結果

QSTにおいて[¹¹C]TGN-020の合成検討を実施し、製造に至った。QSTにて製造した[¹¹C]TGN-020を用いて、野生型マウスにてPET撮像を実施したと

ころ、self blocking を行っていないマウス脳では投与 60 分後の radioactivity (% of max radioactivity) が約 80%であるのに対して、self blocking を行ったマウス脳では投与 60 分後の radioactivity が約 55%であった。

D. 考察

QST にて製造した [11C]TGN-020 を用いた野生型マウスの PET 撮像において、脳での specific binding が確認された。

E. 結論

今回の QST における [11C]TGN-020 の合成検討と、野生型マウスを用いた PET での検証により、[11C]TGN-020 を用いたマウス脳の AQP-4 マッピングが QST にて実施可能であることが確認された。今後、経時的な AQP-4 マッピングと脳エネルギー代謝イメージングを認知症モデルマウスにおいて実施することで、認知症の発症メカニズムに関わるアストロサイトのクリアランス機能とエネルギー代謝異常の関連が明らかになることを期待する。

F. 研究発表 (上記課題名に関するもの)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし