

研究テーマ

外傷性脳損傷における THK-5351 を用いた反応性アストロサイトの PET イメージング

研究代表者

施設名 : 香川大学医学部 脳神経外科

氏 名 : 畠山 哲宗

研究テーマ:外傷性脳損傷におけるTHK-5351を用いた反応性アストロサイトのPETイメージング

所属先: 香川大学医学部脳神経外科¹⁾

香川大学医学部附属病院救命救急センター²⁾

かがわ総合リハビリテーション病院脳神経外科³⁾

香川大学医学部放射線医学⁴⁾

氏名: 畠山哲宗¹⁾、河北賢哉²⁾、河井信行³⁾、則兼敬志⁴⁾、山本由佳⁴⁾、三宅啓介¹⁾

① 目的と方法

目的

頭部外傷 (traumatic brain injury : TBI)、特にびまん性軸索損傷をはじめとする重症頭部外傷では、様々な神経障害が後遺し、その中でも認知機能障害はその後の生活に重大な影響を及ぼす障害である。TBI後に発症する認知機能障害は脳外傷後高次脳機能障害と呼ばれ、処理速度の低下、注意障害、作動記憶の低下や遂行機能障害などが主な症状である¹⁷⁾。脳外傷後高次脳機能障害は、自然経過や認知リハビリテーションにより部分的に改善し、受傷後数カ月から1年で障害は概ね固定し、その後は安定するとされている^{3, 20)}。しかし、一部の症例では受傷後数年から十数年経過してからアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) や慢性外傷性脳症 (chronic traumatic encephalopathy : CTE) などの遅発性の認知機能障害を発症することがあり、二次的に起こる神経変性疾患がその病態であると考えられている¹⁸⁾。

TBIには急性期より損傷脳内にミクログリアやアストロサイトの活性化を伴った神経炎症が起こることが知られている¹⁴⁾。TBI後の急性期に誘導される反応性アストロサイトは神経障害性と神経保護性の双方の役割を有するとされている²⁾。さらにTBI後の神経炎症は急性期から慢性期まで続き、また局所からより広範囲に広がることが知られており¹⁰⁾、持続する神経炎症は慢性期の神経変性疾患の発症や進行に関与するとされている⁵⁾。一方で反応性アストロサイトは損傷脳においてシナプス可塑性や神経回路の再構築に重要な役割を果たすことが報告されている^{1), 21)}。

従来までの形態学的画像検査法では生体内に起こるグリアの活性化を伴った神経炎症を可視化することは困難であった。近年、TBI後の二次性脳損傷の病態解明にpositron emission tomography (PET) を用いた分子イメージング検査の有用性が報告されている⁹⁾。今回使用した¹⁸F-THK5351は、当初ADにおけるタウ蛋白検出を目的に開発されたPET用トレーサーであるが⁷⁾、その後の研究でmonoamine oxidase B

(MAO-B) にも強い親和性を有することが示された¹⁵⁾。MAO-Bは脳内では反応性アストロサイトのミトコンドリア外膜に強く発現しすることが知られており⁴⁾、現在

^{18}F -THK5351はタウ蛋白と反応性アストロサイトを検出するdual tracerとして使用されている⁹⁾。

今回、重症TBI患者において回復期と慢性期にわたり ^{18}F -THK5351を用いたPET検査で追跡し、高次脳機能障害の回復との関連からTBI後のタウ蛋白発現と反応性アストロサイト活性を伴った神経炎症がTBI後の神経障害と神経再生に及ぼす影響について考察した。

方法

2020年1月から2024年4月に香川大学で外傷後に ^{18}F -THK5351-PETを行った35例のうち、慢性期にも同検査を施行しえた7例を対象とした。受傷機転として3例は転落事故、4例は交通外傷であった。 ^{18}F -THK5351を用いたPET検査は、受傷後症状が安定してきた回復期に施行した。 ^{18}F -THK5351-PETの他に、受傷後急性期から亜急性期の間に頭部CTを行い、受傷後亜急性期に頭部MRIを行った。さらにリハビリ終了後から慢性期にかけて ^{18}F -THK5351 PETを再検した。高次脳機能検査は受傷後の回復期とリハビリ終了後の慢性期に再検した。

^{18}F -THK5351の臨床使用は既に香川大学医学部附属病院倫理委員会の承認を受けており、患者本人および患者が未成年であった場合は家族よりインフォームドコンセントを得て承諾書にサインを受けた。

^{18}F -THK5351 PETの撮像にはSiemens社製Biograph mCT PET/CT scanner (Knoxville, TN, USA)を使用した。 3.7 MBq/Kg の ^{18}F -THK5351をボース静注50分後から20分間にわたり3Dモードで画像データを集積した。その後、サブセット化による期待値最大化法にて再構成し、さらに再構成された画像から小脳を参照領域（集積を1）とするstandardized uptake value ratio (SUVR) 画像を作成し、 ^{18}F -THK5351集積を半定量化して検査ごとの画像比較を行った。

高次脳機能障害を主とする神経機能障害の改善状態と、急性期と慢性期の ^{18}F -THK5351集積を比較してRAsが結果的に神経損傷を増悪させる方向には作用したか、あるいは神経保護的に働いたかを検討した。

	年齢	性別	受傷時GCS	退院時mRS	1回目PET検査日	2回目PET検査日(転帰)
症例1	27	M	7	1	46日	269日（職場復帰）
症例2	17	F	7	3	19日	385日（高次脳機能障害）
症例3	16	F	9	2	48日	287日（高次脳機能障害）
症例4	22	F	12	1	22日	159日（職場復帰）
症例5	35	M	13	1	16日	142日（職場復帰）
症例6	25	M	13	2	30日	1143日（高次脳機能障害）
症例7	17	F	15	1	20日	104日（学校復帰）

図1

結果

平均年齢：22歳、入院時平均GCS：10.9、受傷後1回目の ^{18}F -THK5351-PET施行平均日28.7日(16～48日)、受傷後2回目の ^{18}F -THK5351-PET施行平均日数：355.5日(104～1143日)であった(図1)。受傷後の頭部MRIでは7例とも前頭葉、側頭葉、頭頂葉などに脳挫傷を認めた。受傷後1回目の ^{18}F -THK5351-PETでは全症例で挫傷部位を中心に ^{18}F -THK5351の集積を認めた。慢性期に行った2回目の ^{18}F -THK5351-PETでは、7例中4例で1回目よりも ^{18}F -THK5351の集積の程度は軽減していた(図2)。3例では挫傷部位に一致した強い集積は消失していたが、代わって脳挫傷部を取り囲むように深部白質から基底核に ^{18}F -THK5351の強い集積を認め、また脳梁膨大部にも強い集積を認めた(図3)。集積が軽減した4例では、脳外傷後の高次脳機能障害は改善し、日常生活においても大きな問題なく経過しているが、集積が残存した3例では高次脳機能障害が後遺した(図1)。

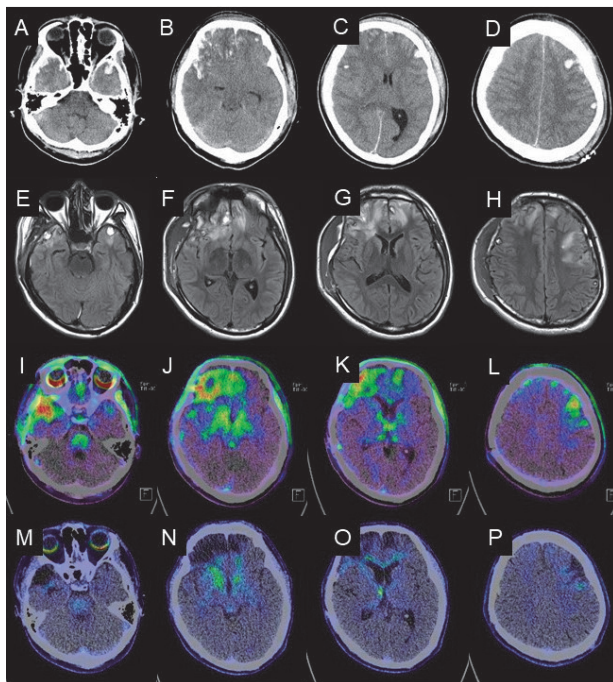


図2

症例1、A～D：受傷時頭部CT、E～H：受傷23日後頭部MRI、I～L：受傷46日後 ^{18}F -THK5351-PET、M～P：受傷269日後 ^{18}F -THK5351-PET

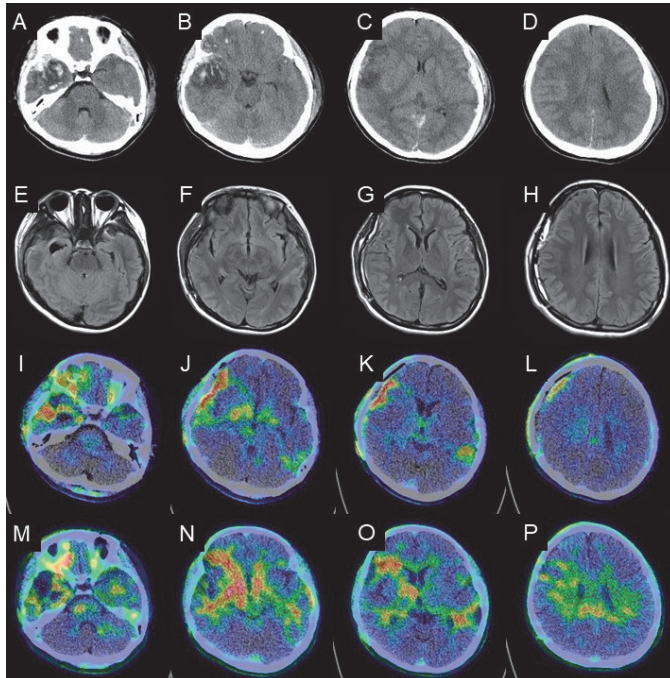


図3

症例2、A～D：受傷時頭部CT、E～H：受傷46日後頭部MRI、I～L：受傷48日後 ^{18}F -THK5351-PET、M～P：受傷286日後 ^{18}F -THK5351-PET

考察

今回使用した ^{18}F -THK5351は当初、ADにおけるタウ蛋白を検出する目的で開発されたPET用トレーサーである⁷⁾。しかし、 ^{18}F -THK5351がAD患者において病理学的にNFTがあまり観察されない基底核にも強い集積がみられることからタウ凝集への特異性について疑問が呈された。その後、パーキンソン病の治療薬であるMAO-Bの選択的阻害剤であるセレギリンの投与により ^{18}F -THK5351集積が有意に低下することが示され¹⁵⁾、さらにAD患者において死亡前の ^{18}F -THK5351のPET画像と死亡後の脳病理を比較したところ、 ^{18}F -THK5351の集積は新皮質におけるタウ凝集密度と脳全体のMAO-B発現の両者に相関することが報告された⁶⁾。MAO-Bは脳内では反応性アストロサイトのミトコンドリア外膜に強く発現することが知られており⁴⁾、現在 ^{18}F -THK5351はタウ凝集と反応性アストロサイトを検出するdual tracerとして臨床使用されている⁶⁾。タウは脳内で構造的微小管関連タンパク質であり、主に神経軸索内の微小管内に局在し、神経ネットワークを構成する神経軸索の機能に必須なタンパク質である。近年、繰り返す軽症頭部外傷後、遅発性に発症するCTE患者の脳内に過リン酸化タウの集合体で形成されるNFTが高率に検出されることが報告され¹²⁾、NFTはCTEに特徴的な病理所見とされている¹³⁾。さらに単回のTBI後1～47年生存した剖検脳において約1/3の症例でNFTが検出されることが示され¹¹⁾、受傷回数の多少にかかわらずTBI後に発症するCTEにおけるタウ病理の重要性が注目されている。受傷からCTEの初期症状を発症しタウ凝集NFTが形成されるまでには少なくとも10年程度の潜時があり¹²⁾、さらにCTEにおけるNFTは初期には前頭葉皮質の特に脳溝深部に散在性に認められ、その後病期の進行に従い側頭葉内側から全脳的にびまん性に蓄積するとされている¹³⁾。今回の研究の症例では ^{18}F -THK5351の集積は、受傷後より挫傷部とその周囲に強く認められ、従来までのCTEにおけるNFTの発現とは時間的にも空間的にも異なっていると考えられた。つまり今回の症例における ^{18}F -THK5351集積はタウ凝集ではなく、主に反応性アストロサイト発現を表していると考えられた。

Takamiらは、脳挫傷を伴ったTBI患者において受傷18日目の脳挫傷部に ^{18}F -THK5351が集積することを始めて報告し、反応性アストロサイト活性や血液脳関門破綻がその病態であると考察した¹⁹⁾。その後、我々は重症TBI患者において回復期（受傷46日後）と慢性期（受傷271日後）に ^{18}F -THK5351を用いたPET検査を行い、回復期には脳挫傷部とそれを取り囲むように集積亢進が認められ、慢性期になると脳挫傷部での集積は消失し、代わって深部白質や基底核部、脳梁に集積亢進が認められることを報告した⁹⁾。今回の研究においてもほぼ同時期の回復期（平均受傷後日数28.7日後）と慢性期（平均受傷後日数355.5日後）に ^{18}F -THK5351を用いたPET検査を行い、同様に回復期には脳挫傷部とそれを取り囲むように集積亢進が認められ、慢性期になると脳挫傷部での集積は消失し、代わって深部白質や基底核部、脳梁に集積亢進が認められており、脳挫傷を伴った重症TBIにおける反応性アストロサイト発現が回復期から慢性期にかけて経時的空間的に同じような経過をたどることが示

された。

TBI後には急性期よりミクログリアとアストロサイトの活性化を伴った神経炎症が誘導されることが知られている¹⁴⁾。TBI後の神経炎症は急性期から慢性期まで続き、また局所からより広範囲に広がることが知られている¹⁰⁾。さらにマウスを用いた単回重症TBIモデルにおいて神経炎症が受傷後1年間にわたり損傷部周辺や同側大脳半球のみならず脳梁を介して対側の大脳半球の白質にまで進展し、両側性に白質損傷を起こすことが報告され¹⁶⁾、慢性期まで持続する神経炎症は進行性の神経変性疾患を起こす可能性が示された。またヒトにおいても単回の中等症～重症TBI後1～18年生存した症例の剖検脳の28%においてミクログリアの活性化を伴う神経炎症の持続が認められ、進行性の軸索変性や白質を主とする脳萎縮と関連することが報告されている¹⁰⁾。TBI後のグリア活性化を伴った慢性的な神経炎症は、認知機能障害を伴う神経変性疾患の発症や進行に重要な役割を果たすとされている⁵⁾。一方で、反応性アストロサイトは損傷脳において組織の修復やシナプス再編に重要な役割を有することも知られている¹⁾。つまりTBI後の反応性アストロサイトは善悪両面の役割を有すると考えられ、神経再生、シナプス再生、血管新生、血液脳関門の修復を介して神経の可塑性や再建に働く一方で、過剰な発現はグリア性瘢痕（glial scar）形成により神経再生を阻害することがある²¹⁾。TBI後に持続するグリアの活性化を伴った神経炎症が損傷脳に及ぼす影響の全貌は十分に解明されておらず、加わった損傷の程度や時期、損傷部からの距離などにより異なるものと考えられるが、慢性期まで持続する神経炎症を適切に制御することにより遅発性の神経変性疾患の発症や進行を阻止する有効な治療法になると期待されている^{1,5)}。今回の研究では、受傷後約1年経過しても深部白質や基底核部、脳梁に強い¹⁸F-THK5351の集積亢進が認められ、損傷脳において反応性アストロサイト発現の持続が確認された。この間、多少の高低差はあるが高次脳機能は全般的に改善傾向を示していることより、この反応性アストロサイト発現は主に神経再生に寄与し、少なくとも強い神経障害性には作用していないと思われた。しかし、TBI後の遅発性神経変性疾患は受傷数年から数十年後に発症することが一般的であり、今後継続的な経過観察が必要であると思われる。

結論

脳外傷後の7例に対して亜急性期と慢性期に¹⁸F-THK5351-PETを行った。重症TBI患者において受傷後慢性期にも¹⁸F-THK5351を用いたPET検査を施行し、損傷部周囲の深部白質や基底核部、脳梁において集積亢進が持続していた。本研究における¹⁸F-THK5351集積は主に反応性アストロサイト発現に関与していると考えられ、高次脳機能障害の回復との関連からこの発現持続は、少なくともこの間は神経再生に寄与しているものと考えられた。PETは分子イメージング検査として頭部外傷後に遅発性脳障害を引き起こす可能性のあるグリアの活性化を伴った神経炎症を生体内で経時的空間的に捉えることが可能であり、病態解明や予後予測に役立つことが期待さ

れる。

参考文献

1. Burda JE, Bernstein AM, Sofroniew MV. Astrocyte roles in traumatic brain injury. *Exp Neurol* 275: 305-315, 2016.
2. Chen Y, Swanson RA: Astrocytes and brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 137-49, 2003.
3. Christensen BK, Colella B, Inness E, et al: Recovery of cognitive function after traumatic brain injury: a multilevel modeling analysis of Canadian outcomes. *Arch Phys Med Rehabil* 89: S3-15, 2008.
4. Ekblom J, Jossan SS, Bergström M, et al. Monoamine oxidase-B in astrocytes. *Glia* 8: 122-32, 1993.
5. Faden AI, Loane DJ: Chronic neurodegeneration after traumatic brain injury: Alzheimer disease, chronic traumatic encephalopathy, or persistent neuroinflammation? *Neurotherapeutics* 12: 143-50, 2015.
6. Harada R, Ishiki A, Kai H, et al: Correlations of ¹⁸F-THK5351 PET with Postmortem Burden of Tau and Astrogliosis in Alzheimer Disease. *J Nucl Med* 59: 671-4, 2018.
7. Harada R, Okamura N, Furumoto S, et al: ¹⁸F-THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer Disease. *J Nucl Med* 57: 208-14, 2016.
8. Hatakeyama T, Kawakita K, Kawai N, et al: Temporal and spatial changes in reactive astrogliosis examined by ¹⁸F-THK5351 positron emission tomography in a patient with severe traumatic brain injury. *Eur J Hybrid Imaging* 5: 26, 2021.
9. Iaccarino L, Sala A, Caminiti SP, et al. The emerging role of PET imaging in dementia. *F1000Res* 6: 1830, 2017.
10. Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, et al: Inflammation and white matter degeneration

- persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain* 136: 28-42, 2013.
11. Johnson VE, Stewart W, Smith DH: Widespread τ and amyloid- β pathology many years after a single traumatic brain injury in humans. *Brain Pathol* 22: 142-9, 2012.
 12. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al: Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 68: 709-35, 2009.
 13. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, et al: The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain* 136: 43-64, 2013.
 14. Mira RG, Lira M, Cerpa W: Traumatic Brain Injury: Mechanisms of Glial Response. *Front Physiol* 12: 740939, 2021.
 15. Ng KP, Pascoal TA, Mathotaarachchi S, et al: Monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, reduces ^{18}F -THK5351 uptake in the human brain. *Alzheimers Res Ther* 9: 25, 2017.
 16. Pischiutta F, Micotti E, Hay JR, et al. Single severe traumatic brain injury produces progressive pathology with ongoing contralateral white matter damage one year after injury. *Exp Neurol* 300: 167-178, 2018
 17. Scheid R, Walther K, Guthke T, et al: Cognitive sequelae of diffuse axonal injury. *Arch Neurol* 63: 418-24, 2006.
 18. Smith DH, Johnson VE, Stewart W: Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI: substrates of dementia? *Nat Rev Neurol* 9: 211-221, 2013.
 19. Takami Y, Yamamoto Y, Norikane T, et al. ^{18}F -THK5351 PET Can Identify Lesions of Acute Traumatic Brain Injury. *Clin Nucl Med* 45: e491-e492, 2020.
 20. Till C, Colella B, Verwegen J, et al: Postrecovery cognitive decline in adults with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 89: S25-34, 2008.
 21. Zhou Y, Shao A, Yao Y, et al. Dual roles of astrocytes in plasticity and reconstruction

after traumatic brain injury. Cell Commun Signal 18: 62, 2020.