

アルツハイマー病モデルマウスの脳内代謝物拡散係数の解析 [大会長賞記録]

尾藤良孝^{1,2}, Marcella Cline³, Donna Cross³, 越智久晃²,
蓑島 聡^{3,4}

¹株式会社日立メディコ MRI システム本部 ²株式会社日立製作所研究開発グループ

³Department of Radiology, University of Washington ⁴Department of Radiology, University of Utah

はじめに

代謝物の分子拡散を計測する diffusion-weighted spectroscopy (DWS) は、水分子を対象とするよりも、細胞内の特徴をより詳細に観察できる方法として期待されている^{1),2)}。DWS を用いて脳虚血や脳腫瘍での代謝物の見かけ上の拡散係数 (ADC) を解析した報告があるが^{3)~6)}、アルツハイマー病に関する報告は現在のところ見当たらない。アルツハイマー病では、神経脱落やアミロイド β ($A\beta$) 沈着、タウタンパクの異常蓄積の前に、軸索の局所的膨張や軸索輸送の低下など神経細胞にわずかな変化が生じると考えられている^{7)~9)}。水分子の拡散計測では神経細胞以外の水分子の影響により、このような神経細胞の変化を検出することは難しいが、DWS により神経細胞内の代謝物だけに着目して分子拡散を計測することで神経細胞のわずかな変化を観察できると期待される。今回、DWS によりアルツハイマー病初期の神経細胞の変化を検出可能か探るため、アルツハイマー病モデルマウスを用い、脳内の代謝物の ADC を解析したので報告する。

stitutional Animal Care and Use Committee の承認を得て実施した。14T 縦型 MRI (AVANCE IIITM 600 WB, Bruker, Germany) を用いて、アルツハイマー病モデルマウスと健常マウスの脳を比較計測した。アルツハイマー病モデルマウス (AD) としては、triple transgenic (3 \times Tg-AD) mouse¹⁰⁾ を 12 例 (平均週齢 25.6) 用い、参照として健常マウス (WT) を 10 例 (平均週齢 19.1) 用いた。代謝物の分子拡散を解析するため、各マウスの海馬を含む直方体領域 (5 \times 2 \times 2 mm³) の拡散強調スペクトルを DW-PRESS を用いて計測した (Fig. 1)。主な計測条件は、TR/TE = 3000/40 ms、積算回数 = 480、 b -value = 0, 1020, 3020 s/mm² (各 x, y, z 方向) である。水の分子拡散を解析する際には、水抑圧を併用しない拡散強調スペクトルを取得した。各拡散強調スペクトルから N-acetylaspartate (NAA), Creatine (Cr), Choline (Cho), および水の信号ピークを抽出し、 b -value による信号低下からそれぞれの mean diffusivity (MD) を算出した。ただし、信号ピークを抽出できなかったデータは除外した。

方 法

本研究は University of Washington の In-

結果と考察

AD と WT の代謝物と水の MD を比較した

キーワード Alzheimer's disease, spectroscopy, diffusion, transgenic, mouse

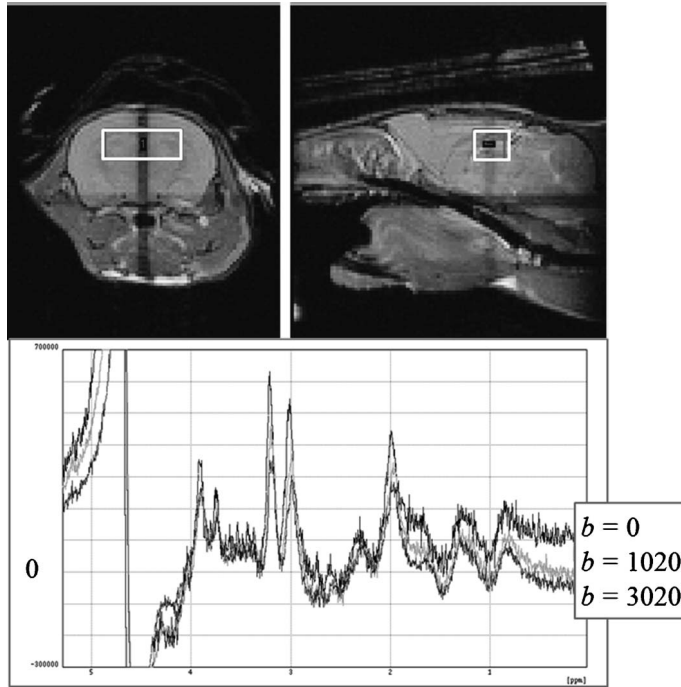


Fig. 1. Typical target region of interest in mouse brain and acquired diffusion-weighted spectra

ところ、NAAのMD以外には有意差がなかった (Fig. 2, Table). NAAのMDは、ADが $0.132 \pm 0.043 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$, WTが $0.104 \pm 0.034 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ となり、ADの方が有意に高い傾向にあった (両側 $P=0.099$, Effect size $d=0.721$). 本 $3 \times \text{Tg-AD}$ マウスでは、海馬での $\text{A}\beta$ の細胞外沈着は生後6~12か月、タウタンパクの異常蓄積は12~15か月で生じると報告されており¹⁰⁾、本実験で用いた週齢ではいまだそのような大きな変化は生じていないと考えられる. この初期の段階でNAAのMDのみが変化したことは、神経細胞内に主に含まれるNAAを用いることで神経細胞のわずかな変化が検出できたと示唆される. 従来報告されていた脳虚血では、水のADCの変化に比してNAAのADCの変化が小さかった^{3)~5)}のとは

対照的である. ただし、ADの方がNAAのMDが高い理由としては、軸索の局所的膨張による軸垂直方向の拡散の亢進やNAAの細胞外領域への移行等が考えられるが、軸索輸送の低下とは矛盾する. また有意差が小さく、計測条件や対象部位の選択、週齢の分布、例数など様々な要因に依存すると考えられる. 今後、計測方法の精度向上や細胞膨張と軸索輸送の影響の分離、機序の解明など、さらなる研究が必要と考えられる.

結 論

DWSによりアルツハイマー病初期の神経細胞の変化を検出可能か探索するため、アルツハイマー病モデルマウスの脳内代謝物のADCを

2015年11月7日受理

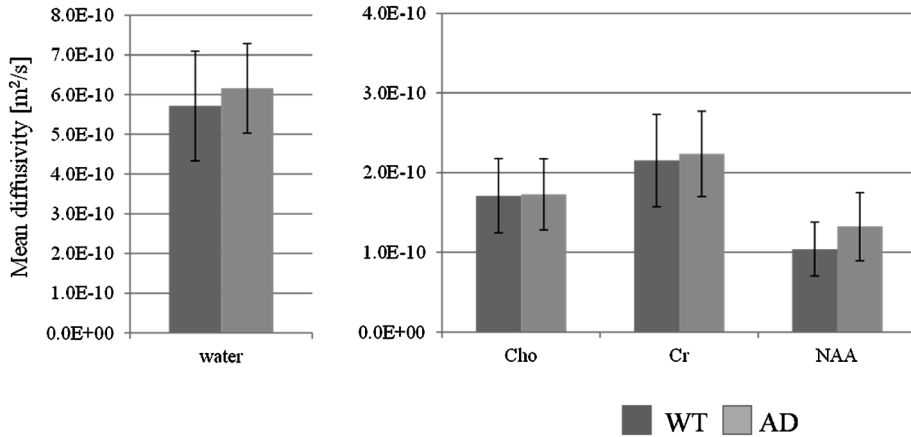


Fig. 2. Mean diffusivities of water and metabolites in AD and WT mice

Table. Mean diffusivities of water and metabolites in AD and WT

		WT	AD	P (both sides)
MD [10 ⁻⁹ m ² /s]	Water	0.571 ± 0.131	0.616 ± 0.108	0.425
	Cho	0.168 ± 0.048	0.173 ± 0.043	0.733
	Cr	0.215 ± 0.055	0.223 ± 0.051	0.833
	NAA	0.104 ± 0.032	0.132 ± 0.041	*0.099 < 0.1

解析した。健常マウスと比較した結果、アルツハイマー病モデルマウスでは NAA の ADC のみが有意な上昇傾向を示した。これは、神経細胞内に主に含まれる NAA の分子拡散が、初期の神経細胞の局所的膨張等を反映しているためと考えられるが、軸索輸送の低下とは矛盾する。今後、DWS の計測技術の精度向上や、機序の解明などさらなる研究が求められる。

謝 辞

計測を支援して頂いた Kenneth Marro (University of Washington) に感謝する。

利益相反

尾藤は日立メディコ、越智は日立製作所の従業員である。蓑島, Cross, Cline は、本報告に関して、日立製作所との共同研究契約に基づ

き研究を行っている。

文 献

- 1) Nicolay K, Braun KP, Graaf RA, Dijkhuizen RM, Kruiskamp MJ : Diffusion NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 2001 ; 14 : 94-111
- 2) Bito Y, Hirata K, Ebisu T, et al. : Diffusion-weighted line-scan echo-planar spectroscopic imaging technique to reduce motion artifacts in metabolite diffusion imaging. *Magn Reson Med* 2015 ; 14 : 43-50
- 3) van der Toorn A, Dijkhuizen RM, Tulleken CAF, Nicolay K : Diffusion of metabolites in normal and ischemic rat brain measured by localized ¹H MRS. *Magn Reson Med* 1996 ; 36 : 914-922
- 4) Dreher W, Busch E, Leibfritz D : Changes in apparent diffusion coefficients of metabolites in rat brain after middle cerebral artery occlusion measured by proton magnetic resonance spec-

- troscopy. *Magn Reson Med* 2001 ; 45 : 383-389
- 5) Bito Y, Kawai Y, Hirata K, et al. Diffusion-weighted spectroscopic imaging of rat brains after middle cerebral artery occlusion. In : *Proceedings of the 19th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Montreal, Canada, 2011* ; 143
 - 6) Valette J, Djemai B, Geffroy F, Ahmed Ghaly M, Boumezeur F, Le Bihan D, Lethimonnier F. Diffusion-weighted spectroscopy in the healthy and U87 glioblastoma-induced mouse brain. In : *Proceedings of the 20th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Stockholm, Sweden, 2010* ; 378
 - 7) Stokin GB, Lillo C, Falzone TL, et al. : Axonopathy and transport deficits early in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Science* 2005 ; 307 : 1282-1288
 - 8) Stokin GB, Goldstein LS : Axonal transport and Alzheimer's disease. *Ann Rev Biochem* 2006 ; 75 : 607-627
 - 9) Minoshima S, Cross D : *In vivo* imaging of axonal transport using MRI: aging and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 ; 35 : S89-S92
 - 10) Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Paul Murphy M, Golde TE, Kaye R, Metherate R, Mattson MP, Akbari Y, LaFerla FM : Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron* 2003 ; 39 : 409-421

**Apparent Diffusion Coefficients of Cerebral Metabolites in
Alzheimer's Disease Model Mice [Presidential Award Proceedings]**

Yoshitaka BITO^{1,2}, Marcella CLINE³, Donna CROSS³,
Hisaki OCHI², Satoshi MINOSHIMA^{3,4}

¹*MRI Systems Division, Hitachi Medical Corporation*

2-1 Shintoyofuta, Kashiwa-shi, Chiba 277-0804

²*Research and Development Group, Hitachi, Ltd.*

³*Department of Radiology, University of Washington*

⁴*Department of Radiology, University of Utah*

Diffusion-weighted spectroscopy (DWS), which measures metabolites' diffusion, was used to analyze early changes in the neurons in Alzheimer's disease model mice (AD). Apparent diffusion coefficients (ADC) of the cerebral metabolites N-acetylaspartate (NAA), choline (Cho), and creatine (Cr) were measured in a region containing hippocampus in AD and wild type mice (WT). The ADC of NAA was marginally significantly higher in AD than that in WT; however, the ADCs of the other metabolites, Cho and Cr, showed no significant differences between AD and WT. Thus, NAA diffusion is thought to detect small changes in the neurons; however, the mechanism of change in the ADC of NAA is unclear. Although the higher ADC of NAA is consistent with the neuronal cell swelling, it is inconsistent with the axonal transport deficits. Further studies are needed to improve the accuracy of DWS and to investigate the mechanisms of changes in metabolite diffusion.