

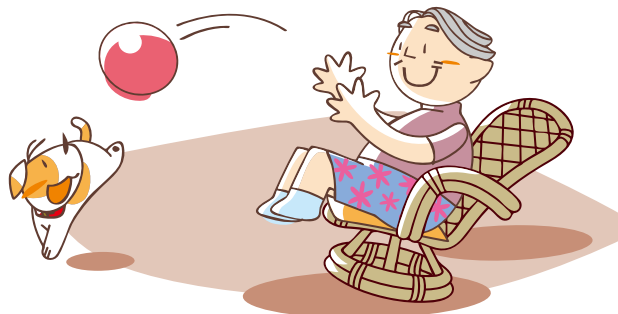
エキスパートに聞く その12



「認知症 画像診断から治療へ」

松田 博史先生（国立精神・神経医療研究センター
脳病態統合イメージングセンター長）
聞き手 埜中 征哉（公益財団法人 精神・神経科学振興財団 理事）

認知症の50%はアルツハイマー病。この病気ではアミロイドという特殊なタンパクが脳内に集積しています。このアミロイドをPETという機器で検出することができます。アミロイドがたまっている人はアルツハイマー病になりやすいのではと考えられています。アミロイドPETを使用すればどのような薬がアミロイドの蓄積を防ぐかが分かります。治療に直結です。正常の50歳代の人1-2%、70歳代の人25%の脳にはアミロイドがたまっているそうです。アミロイドに対する抗体治療薬の開発も進んでいます。そのほかいろいろな物質がアミロイドの蓄積を防いでいると研究が進んでいます。MRI, SPECT, PETと新しい機器が開発されて治療開発に役立っているのです。びっくりです。



松田先生は機械好き。巨大な放射線機器にあこがれて放射線科医に

埜中：松田先生、今日はご多忙な中、インタビューにお付き合いいただきありがとうございます。まず、先生はどうして放射線科を選択されたのですか。

松田：私、もともと小学校のときから大学まで、アマチュア無線にとりつかれたラジオ小僧だったので機械をいじるのが大好きだったのです。でも、父が解剖学の教授をしていたので、医学部に行かないといけなような雰囲気。

埜中：親の教えに素直に従い医師の道をすすまれたのですね。

松田：いえ。親に反発して機械系のところに行きたいと思ってずっと考えていたのですが、最終的には医学部に行きました。医学部へ行って授業を受けると全然おもしろくなくて。

埜中：勉強好きにみえますが（笑）

松田：父のことを考えると基礎には行きたくなかったし、臨床べったりもちょっとどうかと思っていました。ある日、放射線科を見たら、機械がいっぱいあっておもしろそうかなという、そういう単純な理由で入りました。

埜中：あまり深い意味はなかったのですね。それで、先生は放射線科に入られて良かったなというか、満足されたわけですか。

松田：当時はCTも出たばかりでしたし、MRIは影も形もないころでした。私は核医学を専攻したのですが、核医学でラジオアイソトープの分布から、体の内部の位置や働きが分かるというのは面白いとおもいました。

埜中：それがSPECTですか。

松田：いえ、その当時はSPECTはありませんでした。私がちょっと感心したのは骨スキャンで、骨だけが写るのが不思議な感じがして、非常におもしろいと感じたのです。

SPECT（松田法）の開発へ

埜中：その後ですか、SPECTを一生懸命やられたのは。

松田：私が、大学院に入って3年目ぐらいからSPECTがかなり出てきました。そのときに、脳の血流を見ることができまして、もともと脳には興味があったものですから、そこからはまってしまったのです。

埜中：そして、有名な松田法というのを考案されたと聞いています。その方法はということですか。

松田：脳の血流を測定するときには、それまでは動脈血をとったりしていました。私もやっていたのですが、やはり患者さんへの侵襲性があるのと、血液の処理も大変なので、なんとかまったく無採血でできないかなとずっと考えていました。私の後輩が、NIH（アメリカ国立衛生研究所）に行った後、帰ってきて、こんな方法が使えるのではないかということで、それをいろいろ一緒にやって改良してみたら、まったく無採血での血流の定量法を開発することができました。

埜中：すばらしいですね。

一口メモ SPECTとPET

SPECTとはシングル・フォトン・エミッションCTの略語です。体内に注入した放射性医薬品の分布状況を断層画面で見ることができます。

体内から放出される放射線の分布を画像化することで、従来のCTでは表せなかった血流や神経伝達機能の情報が得られるため、脳では血管障害や認知症などの診断で威力を発揮します。

一方、PETは、ポジトロン・エミッションCTの略語で、ポジトロンCTともいわれる核医学診断装置のことです。その原理は、陽電子（ポジトロン）放出アイソトープというものを体内に注入すると、体内の陰電子と結合して消滅放射線を発生する性質を利用して、検出器で測定し、コンピュータで処理して断層画像化するものです。PETで用いられる放射性同位元素は、炭素、酸素、フッ素、窒素などの生体中に存在する元素なので、SPECTよりも代謝の様子を正確に把握でき、脳ではてんかんや認知症の診断に威力を発揮します。

松田：国内外で結構使ってもらいました。シーメンスなど多くの装置メーカーの画像解析装置などにも入れてもらいました。そのときには、特許のことなど全然分かりませんで、あのときに特許を取っていればかなり儲かったのではないかと思うのですが、それは残念でした。

埜中：今もそれは利用されているわけですよ。

松田：そうですね。結構世界で利用されていて、おもしろいのは、国際学会に行くと、結構意外なところで使ってもらっています。解析自体は非常にシンプルなので、データを取ってエクセルファイルでデータを解析できるぐらいの簡単なアイデアなので、そういう意味では非常に便利です。ロシアなどでは盛んに使われています。

IBICのセンター長としてUターン

埜中：そうですね。それからずっと神経放射線科の道を選ばれて、今現在の脳病態統合イメージングセンター（Integrative Brain Imaging Center: IBIC）というところのセンター長として、またお帰りいただいたというわけですね。IBICというのは、今、どういうことを主にやっておられるのですか。

松田：私が来てからは、大きな柱を立てて研究をしています。まず、花川部長の行っている先進の脳画像研究です。これは基盤研究で、研究所との関係が密接です。花川部長はブレイン・マシン・インターフェイスなどを中心に研究しています。具体的にいきますと、たとえば脳の活動を電氣的にとらえます。麻痺がある人でも何か機械を動かそうと、脳に電氣的・磁氣的活動が働きます。その電氣的活動をロボットのような機械を動かす力に変換します。すなわち脳の命令で機械が動かされるようなロボットと試みてみてください。

埜中：例えば脳波的な命令みたいなものを？

松田：取り出して。それで、ロボットを動かすとか。

埜中：IBICの次の大きなテーマはなにですか？

松田：動物用のPETに関してです。PETに大切な放射能トレーサーをつくれるエキスパートがいるので、いろいろなトレーサーをつくって、それで、神経研究所と一緒に動物のPET研究をしています。

埜中：動物用のPETは、対象はあらゆる動物ですか。

松田：対象はマーモセット（小型のサル的一种）まではいけます。

埜中：なるほど。そうすると、先生のIBICというのは、かなり研究所との共同研究が重要になっているのですね。

アルツハイマー病治療法の探索へ

松田：さらに、大きな研究テーマとして臨床にちかい画像研究を病院の先生方などと共同で行っています。これは多施設共同研究が主です。とくに力を入れていることは、現状のPET施設をGMP（Good Manufacturing Practice）にのっとなって、臨床治験ができるような施設への改造です。そうしますと、企業の治験が入ってくるので、企業が開発した薬の有効性を確かめ、新薬を共同開発することができます。病院の収入にも結びつくわけです。

埜中：具体的にはどのようなことがあるのですか？

松田：認知症、特にアルツハイマー病の根治治療薬の開発というのが今盛んに行なわれています。ご承知のようにアルツハイマー病では脳にアミロイドという物質が溜まります。

それを除去あるいは減少させるために、ワクチンのような抗体を使います。それらの薬が効いたかどうか、脳のアミロイドの量を測らなければなりません。脳に蓄積したアミロイド量を測定する装置がアミロイドPETといわれる装置です。この装置を使用するには、特殊なトレーサーを使用しなければなりません。そのようないろいろな方法を組み合わせて薬の効果を見るには、GMPに適合するような施設で薬をつくらないと駄目だということになります。

埜中：そうすると、GMPに適合するような施設をこのセンター内に作るということですか。

松田：はい。GMPに適合させるためには、クリーン度を上げなくてははいけないので、そのために改造が必要です。いろいろとハードルが高いのですが、それを目指して、今、工事をやろうとしています。それが、うまくいったあかつきには、いろいろな企業が入ってきて治験をしていただけるので、収入も増えるだろうと。

桄中：すると、うちの病院が、経営がうまくいく。

松田：経営に貢献できるということになるでしょうね。

桄中：先生は認知症の研究も進めておられるので、認知症のお話をお聞きしたいと思います。認知症には原因がいろいろあると聞いていますが、どのように分類されているのですか？

松田：大きく分けると、神経変性疾患によるものと、血管障害によるもの、それからあとは脳腫瘍などがあります。一番多いのは神経変性疾患によるもので、アルツハイマー病がだいたい半分ぐらいになります。あと多いのがパーキンソン病関連でレビー小体型認知症が2割ぐらいと言われていています。あとは前頭側頭葉変性症といわれるものが、比較的若い人にもみられ5%ないし10%くらいと言われていています。さらに、血管性認知症が1割から2割です。

桄中：それぞれの病気で、画像的な特徴というのがありますか？

アルツハイマー病を画像で診断する

松田：まず一番多いアルツハイマー病の早期診断には3つの部位をみればよいと言われていています。まず1つは、海馬などの側頭葉内側部の萎縮です。あと2つは頭頂葉内側部と外側部のある特定な場所の機能をみるとわかります(図1)。

桄中：その3つの異常があればアルツハイマー病といえるのでしょうか。

松田：そうです。画像的な特徴はその3つです。レビー小体型認知症では、海馬の萎縮はそれほどでもなくて、それで、頭頂葉などの機能低下に後頭葉の機能低下が加わります。と申しますのはレビー小体型認知症では、幻視が非常に多いので、どうも後頭葉の機能が悪くなっているみたいだということになります。

桄中：機能が悪くなったというのは、機能的MRIとかでみるわけですか。

松田：これはPETやSPECTでみることができます。

桄中：さっき言われたアルツハイマー病もMRIやPET, SPECTで診断するわけですか。

松田：MRIで萎縮をみて、頭頂葉などの機能低下は

PETやSPECTで見えています。ただ、最近はMRIだけでもある程度機能的な面はカバーできつつありますので、将来的にはMRIだけで形や働きは分かるようになるかもしれません。

すなわちMRIを使って脳血流をPETやSPECTのような画像にして見られるようになってきています。それは自分の血液に磁気を帯びさせて、その磁気を追うことによって自分の脳の血流をみるという技術が進歩してきているのです。

桄中：それには採血をしたり、血液を処理をしたりする必要がありますか？

松田：採血などは一切必要がありません。まず血液に磁気パルスを与えます。負の磁気パルスを与えると、自分の血液が負の信号をもつことになります。負の信号になった血液がながれると、信号が下がります。その信号がどれだけ下がったことかによって血流がPETやSPECTと同じように見えるのです。患者さんはただ横になってじっとしているだけです。

桄中：先生は、磁気パルス法を認知症の診断にもう使われているのですか。

松田：まだ研究段階です。残念なことに、磁気パルスによる良好な血流画像が100%得られるわけではありません。患者さんが高齢になると循環時間が遅延してくるものですから、磁気が減少してあまりい



図1 アルツハイマー病の画像検査で早期診断ができます。いろいろの角度の断層像から、MRIで海馬が縮み、脳の血流をみるSPECTや脳の糖代謝をみるPETでは正常では赤なのに頭頂葉内側部や頭頂葉外側部のはたつきが落ちて緑から青に(○印)なっています。

い画像が得られないのです。いつもよい画像がえられるように、今研究を進めているところです。

埜中：認知症の疑いの患者さんが来られたら、診察の後にどのような画像検査をされるのですか。

松田：まずCTを撮り、脳腫瘍とか慢性硬膜下血腫のような手術をしなくてはいけない病気をまず否定します。つぎにMRIと、SPECTの2つをやる人が多いです。PETは保険が通ってないものですから、研究でしかできません。

松田：MRIで海馬の萎縮を見るというのが、なかなか目で見て判断しづらいことが多くて、そこで、私たちは、自動的に診断できるシステムを開発しました。それが全国2000施設以上で今は使われています。

埜中：どういうことですか。海馬だけが萎縮しているのを速やかに見る装置とは、どういうものですか。

松田：脳の三次元的な画像を撮ります。1ミリぐらいのスライスならば、だいたい5～6分で撮れます。それを灰白質と白質と脳脊髄液に自動的に分けます。そのあと脳をすべて同じ形に変形すると、多数の正常の方からのデータベースができあがります。それで、患者さんの脳も同じようにして比べると、どの部位で灰白質の密度が落ちているかなどということが自動的に判定できます。

埜中：コントロールを沢山集めて、それを比較の対象にしておられるのですね。

松田：コントロールは、前にここにいたときに、朝田先生と一緒に健常者の方の80例ぐらいの方を、調べたのです。それを使って診断をするシステムをつくり上げました。ヴィエスラドというソフトウェアです。

埜中：それを使うと病変だけでなく、病態などが画像でかなり分かるわけですか。形や病変の変化などをみて、それを治療法に結びつけることはできるのですか？

松田：はい。できます。

埜中：それは、どのような方法でやっておられますか。

松田：今は、J-ADNIという共同研究でやっている判定法の1つはMRIでみる萎縮の程度です。健常者でも年に1%ぐらい海馬は萎縮するのですが、それがなにかの病変をきたしたかどうかを評価するときには高い精度を要する体積測定が必要となります。

世界的に使われているソフトウェアで、フリーサーバーというのがあります。このソフトウェアはハーバード大学が中心となってつくっているのですが、解析時間が1検体にだいたい20時間ぐらいかかります。とても実用的ではありません。

そこで、私どものところでは、今度、一度に96人分を測定できる解析システムを導入いたしました。1日に約100人分解析できます。このように解析にもかなり大型のコンピューターがいるということになってきています。

埜中：すごいですね。診断という意味ではすごく進んでいることがわかりました。

アルツハイマー病の治療への挑戦

埜中：診断がついたら治療へと当然結びつくわけです。先生達の試みを教えてください。

松田：私達も根治治療薬の開発に関与しています。抗体だけでなく、いろいろな薬を使って、脳の改善を見ています。残念ながら、まだ満足に成功した例はありません。希望として残っているのはやはり早期におけるアミロイドの抗体治療です。

アルツハイマー病ではアミロイドが蓄積する。その量が多いほど、症状は重いといわれています。

そのアミロイドに特殊なマーカーをつけて画像でみることができるのですか？

松田：それが、おもしろいのは、正常でも50代では、1～2%の方、60代では10%の方、70歳代では25%の方、80代では50%の方に溜まっているということが分かりました。まったく認知機能が正常な人でもアミロイドは溜まるのです。

埜中：私は75歳ですから、アミロイドが溜まっている確率は25%ということになりますね。

松田：アミロイドが溜まっている人は20年ぐらいすると、アルツハイマーを発症するのではないかと言われています。そこまで寿命との戦いなんですけど。

埜中：そうですか。そうすると、その溜まっている人は、アルツハイマーになりやすいというデータはあるのですか。

松田：今、蓄積しつつありまして、そうだろうとい

う話になってきています。ですから、アミロイドが溜まっていることが分かった時点で、抗体治療を開始すれば予防できるかもしれない。そのような治験が今は進んでいます。これからいろいろな薬が開発されてくると、薬の効果をみるのに画像診断は大きな役割を果たすでしょうね。

埜中：薬の開発には時間がかかりそうですが、食べ物などでアミロイドを抑制することはできないのでしょうか？

松田：非薬物治療で、注目を集めているのは運動療法です。

埜中：どんな運動ですか？

松田：有酸素運動。ウォーキングとかジョギングのような軽い運動だと思います。筑波大学精神科の朝田先生のところを中心にして、運動を介入することにより認知機能の低下が抑えられるかどうかという研究が来年から始まる予定です。

埜中：その効果の判定は画像でやるのですか。

松田：認知機能検査が主体ですが、画像も用いられる予定です。

埜中：何かほかに方法はありますか？

松田：水素ガスが健康にいいという話も聞きます。今、私が関与しております面白い研究があります。これは東大の久恒先生の発案です。鶏の胸肉を食べると、多く含まれているアンセリンとかに抗酸化作用があって脳の老化を抑えられるのではないかということで、今、一緒に研究しています。

埜中：それは、鶏の胸肉をどういうふうにして食べるのですか。

松田：あるハム製造会社が、鶏の胸肉のエキスを粉末にしています。

埜中：いろいろと試みがされて面白いですね。鶏の胸肉のエキス。おいしいのでしょうか？

松田：もちろん鶏肉の味がします。粉末状なので、味噌汁に入れるとか、サラダにかけるとか、工夫されているようです。

埜中：美味しいのでしょうか。

松田：あまりおいしくないそうです（笑）。

埜中：ところで先生は脳にアミロイドは溜まっていますか？

松田：2回検査しましたが、大丈夫でした。

埜中：私はこわくて検査できません。

アルツハイマー病の治療のターゲットはアミロイドだけでない

松田：アミロイド PET によってアミロイドの蓄積がみつかったら、なんとか認知症の予防法を確立させなければなりません。今のところ予防法がないので、アミロイドの蓄積がわかったからといって、研究以外の目的、たとえば昇進の判定や生命保険などの目的には使用してはいけないことになっています。

埜中：今後、先生の研究領域では、診断、治療にどのような発展を夢描いておられますか。

松田：アルツハイマー病は単にアミロイドが溜まるだけではないのです。神経細胞の中の細い神経原性線維にも変化（神経原性変化）がきて、神経細胞が死ぬのです。それには複雑なメカニズムが絡んでいます。アミロイドだけでは認知機能が少しは低下しますが細胞は死なないのです。

アミロイドが溜まる場所では、タウタンパクのリン酸化が起きて、神経原線維変化が起きて神経細胞が死ぬのです。神経原線維変化を画像化する方法も放射線医学総合研究所を中心に確立されつつあります。アミロイドイメージングとタウイメージングを組み合わせると、より治療戦略が組みやすいといわれています。

埜中：画像というと脳の萎縮とか、腫瘍とか形をみるのが主なものと思っていました。現在では脳アミロイドの蓄積をみたり、タンパクの変化をみたり、神経細胞の変性まで追えるようになったことはびっくりです。画像は頭の中をのぞきみる顕微鏡レベルまで発展してきている気がします。なるべく早く、神経の変化が予防・治療できるようになるように、ご努力いただきたいと思います。それまでは鶏の胸肉を食べ、ウォーキングをして、生活していくつもりです。今日は本当にありがとうございました。

収録 2013年9月25日