

創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
中間評価報告書

研究開発課題名	ポジトロン CT で脳内炎症が確認された患者に対するミクログリア活性化抑制薬の有効性検証
代表機関名	国立研究開発法人理化学研究所
研究開発代表者名	渡辺 恭良
全研究開発期間	平成28年度 ～ 平成32年度 (予定)

1. 研究開発成果

ポジトロンエミッショントモグラフィ（PET）で脳内炎症が確認された筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群（ME/CFS）患者に対する層別のための新規バイオマーカーの探索とミクログリア活性化抑制薬の有効性検証を行うために、観察研究として、100名のME/CFS患者と20名の対照健常者において、 $[18F]DPA-714$ を用いた脳内神経炎症PET試験を行い、脳内炎症が確認されバイオマーカーによって層別できた患者をリクルートし、ミクログリア活性化抑制薬（抗神経炎症薬）の介入研究により、その効果を検証して、治療法の確立していない本難治疾患の合理的な治療法を開発する。

中間評価までの段階で、協力機関であるMIクリニックにおいて $[18F]DPA-714$ のPET臨床研究を推進進すべく、そのPET薬剤合成を実施するために、理化学研究所所有の標識用合成装置ならびに標識化学技術と同クリニックに移植し、放射性薬剤安全性委員会の審議・承諾を経て、同クリニックにおける院内製剤法を確立した。患者の診療・検査を行う主たる機関大阪市立大学医学部附属病院および中富ファティーグクリニックと、PETとMRI検査を行うMIクリニック、理化学研究所生命機能科学研究センターとの4者間で様々な協議を行い、患者のバイオマーカー検査や脳磁図検査、PET・MRI検査などの動線と研究支援体制を確立し、それぞれの倫理委員会の承認を得て、平成29年10月1日から $[18F]DPA-714$ を用いたPET臨床研究を開始した。Websiteを開設してPET試験に参加するME/CFS患者をリクルートするとともに、健常者リストを作成し、これまでに36例のME/CFS患者、21例の健常者についての $[18F]DPA-714$ 脳内神経炎症PET試験を実施した。PETデータ解析を進め、まずは個人解析を行い、脳内の関心領域（ROI）における $[18F]DPA-714$ の結合度（BPND）を導出するためのPETデータ解析モデルを最適化した。次いで、健常者とME/CFS患者の群間比較を行い、一定の閾値のもとに介入試験への適合患者を決定した。PET・MRI画像解析にて脳内神経炎症が健常者より高い患者と脳内神経炎症が十分に把握できない患者で層別に資する新規バイオマーカーとして、生体酸化・抗酸化能の比や血液中の粒子たんぱく等可能性のある指標を見出した。大阪市立大学を中心とした上記のグループと九州大学、国際医療福祉大学との連携による臨床研究体制が確立し、機能検査やバイオマーカーデータ収集を進めた。ME/CFS患者69例、健常者21例の睡眠を主観的（アンケート）、客観的（脳波計）に評価し、特徴点を見出した。血液中の粒子たんぱくに関しては、うつ病や突発性

慢性疲労と相違する新たなバイオマーカー候補となる可能性を見出した。関東地区の研究中心機関として国際医療福祉大学附属病院に ME/CFS 患者専門外来を開設し、必要な検査機器を配置し検査体制を整備した。抗神経炎症薬による臨床研究に参加可能な患者のデータベースを作成し、実際の PET 検査等は大阪で行うことに決定した。九州大学では、主に患者の心理テストと MRI 計測を行い、全国展開の観察研究の患者の MRI データも共通の手法で解析するプラットフォームを構築した。アステラス製薬担当者も含めた班員全員で様々なデータを収集して協議の上、介入試験にはイブジラストを用いることに決定し、特定倫理委員会への申請書類を準備した。

一方、前臨床研究として、中枢神経炎症の抑制効果を発揮する薬物の開発に資する動物試験系を免疫・内分泌機能異常、炎症性サイトカインの上昇、酸化ストレスの上昇などの発現を指標に構築し、候補薬物の薬効試験を開始した。

2. 総合評価

- ・優れている

【評価コメント】

ミクログリアの活性化のイメージングに新たなリガンドを用いたことは評価できる。本手法は、脳内炎症を測定することにより慢性疲労との関係を定量的に明らかにできる有用な手法であると思われるが、一方で慢性疲労症候群がミクログリアの活性化に起因しているエビデンスが不足している。また、用いているモデル動物の妥当性が不十分であるので、十分検討すること。本研究課題の出発点は介入試験により新たな創薬に資するデータを得るところにあるので、計画された介入試験の進捗を確実にすること。また、介入試験の患者選定のクライテリアについてはよく検討しながら進めること。

以上