

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名	革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト	
研究開発課題名	変性性認知症による脳機能ネットワーク異常の全容解明（脳老化病態カスケードのトランスレータブルなイメージングとメカニズム制御の研究開発）	
機関名	国立研究開発法人放射線医学総合研究所	
研究開発 担当者	所属 役職	分子神経イメージング研究プログラム チームリーダー
	氏名	樋口 真人

2. 研究開発成果の内容

①脳老化病態カスケードのトランスレータブルなイメージングとメカニズム制御の研究開発

(a) 異常タンパク・病態修飾因子を高感度で画像化する次世代 PET プローブの開発

(i) タウタンパク病変のイメージング薬剤

タウ PET プローブ^{[11C]PBB3} を臨床で用いて、タウ病変を構成するアイソフォームの違いやアミロイドβペプチド (Aβ) との相互作用の有無により、病変の広がり異なり、それに伴い臨床症状の違いが生じることが示された。また、放射性半減期が ¹¹C よりも長い ¹⁸F で標識され、^{[11C]PBB3} よりも汎用性の高い次世代プローブとして、^{[18F]AM-PBB3} および^{[18F]PM-PBB3} を開発した。小動物 PET により、これらのプローブは ^{[11C]PBB3} より生体内での安定性や脳移行性が高いことが示された。次いで^{[18F]AM-PBB3} を用いた探索臨床研究を開始し、正常高齢者とアルツハイマー病患者各 1 名のデータから、同プローブは^{[11C]PBB3} より脳移行性が高く、タウ病変を検出しうることを示唆された。^{[18F]PM-PBB3} はタウトランスジェニックマウスの PET 実験により、^{[11C]PBB3} で検出しない比較的早期のタウ病変を高いコントラストで検出し、薬物動態的にも PET プローブとして望ましい特性を有することが明らかになった。

(ii) αシヌクレイン・TDP-43 病変のイメージング薬剤

三大認知症を網羅するタンパク病変 PET イメージングを実現するため、タウとαシヌクレイン病変の PET プローブのみならず、TDP-43 病変を可視化するプローブの開発を研究項目に追加した。70 種以上の PBB3 誘導体化合物群を準備し、アルツハイマー病患者脳 (Aβ・タウ病変を含有)・レビー小体型認知症および多系統萎縮症患者脳 (αシヌクレイン病変を含有)・前頭側頭葉変性症患者脳 (TDP-43 病変を含有) の蛍光染色により、化合物の各種タンパク病変への結合を解析した。その結果、10 種以上の化合物が元の PBB3 よりも高い親和性でαシヌクレイン病変に結合することが示唆され、そのうち少なくとも 5 種はαシヌクレイン病変への結合選択性も PBB3 より高いことが判明した。また、5 種以上の化合物が PBB3 よりも高い親和性で TDP-43 病変に結合することが示唆され、そのうち 1 種は Aβ・タウ・αシヌクレイン病変よりも TDP-43 病変に強く結合することが示された。

(iii) 神経炎症イメージング薬剤

炎症性グリアのマーカであるトランスロケータータンパク (TSPO) の PET プローブとして、10 種類近い化合物を準備し、ヒトおよびモデル動物 (アミロイド前駆体およびタウトランスジェニックマウス) の脳切片を用いたオートラジオグラフィを実施して、TSPO 陽性グリアを高いコントラストで検出する化合物の探索を行った。その結果、新規プローブ^[18F]FEBMP が、最も高い感度で TSPO 陽性グリアを検出した。同プローブはマウスおよびサル PET でも、TSPO 検出のコントラストが高いことが判明した。

(b) 病態モデルマウス・ラットの神経伝達・機能連結異常の解明と機能性レポーターによる神経機能制御

(i) グルタミン酸神経伝達の画像解析

後シナプスに局在する代謝賦活型グルタミン酸受容体 5 型 (mGluR5) の新規プローブ^[11C]E-ABP688 を用いて、アミロイド前駆体タンパクおよびタウトランスジェニックマウスの PET を実施した。アミロイド前駆体タンパクトランスジェニックマウスでは、A β 蓄積に伴い mGluR5 が増加することが示された。一方、タウトランスジェニックマウスでは、進行性の mGluR5 減少が認められた。一方、抑制性ニューロンの機能を反映するベンゾジアゼピン受容体の PET を^[11C]flumazenil を用いて同マウスで施行したところ、mGluR5 よりも早期から顕著な減少を認め、タウ病態初期には興奮性ニューロンよりも抑制性ニューロンの変性が著しいことが示唆された。さらに NMDA 受容体アンタゴニスト (ケタミン・フェンサイクリジン) を投与して mGluR5 の PET を行い、アミロイド前駆体タンパクトランスジェニックマウスでは、NMDA 受容体と mGluR5 の機能的カップリングが増強されている可能性が示された。同様の実験をタウトランスジェニックにおいても実施中である。^[11C]E-ABP688 はヒトに応用され、正常人の PET データを定量的に解析する手法を検討中である。

(ii) 機能性リポーターの可視化と神経活動制御への応用

Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs (DREADD) の 1 種である変異型 M4 アセチルコリン受容体を発現するトランスジェニックマウスを開発し、同受容体に特異的に結合する^[11C]clozapine-N-oxide (^[11C]CNO) を用いて PET を施行したところ、トランスジェニックマウスの前脳における受容体発現に一致した PET 画像が得られた。次いでこのマウスに薬効量で CNO を投与し、脳血流 MRI を行った結果、受容体発現部位で有意な脳血流低下が見られ、DREADD による神経発動の抑制を証明する所見が得られた。