

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	脳血管障害とパーキンソン病における脳神経回路障害とその機能回復に関わるトランスレータブル脳・行動指標の開発（シナプス機能分子を認識する PET プローブの開発）	
機関名	公立大学法人横浜市立大学	
研究開発 担当者	所属 役職	医学部生理学 教授
	氏名	高橋 琢哉

2. 研究開発成果の内容

① 新規 AMPA 受容体標識 PET プローブの開発と神経可塑性の評価

A. 本 PET Probe の結合特異性の証明

本 PET Probe の生体内における AMPA 受容体結合特異性を証明するため、cold 体による blocking 実験を cold 体の dose をふって行った。その結果 dose dependent な blocking が見られた。また、AMPA 受容体に対する shRNA を線条体に injection し、AMPA 受容体の発現量をブロックしたところ、本 PET Probe によるシグナルの有意な低下が見られた。生体脳における PET シグナルの強さと生化学的な AMPA 受容体の蛋白量には正の相関があった。血流成分の関与を検証するために、 $[99mTc]HMPAO-CBF-SPECT$ を試行し、本プローブによる画像と比較したところ、相関が見られなかった。このことから血流成分を反映したシグナルではないと考えられる。

B. First-in-human 試験

上述の結果をもって、非臨床 POC の獲得とした。拡張型単回毒性試験（有効成分試験および最終製剤試験）、被ばく量推定試験、3ロット試験、注射剤安定試験を厚労省「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」に従って施行し、公立大学法人横浜市立大学 PET 薬剤委員会、公立大学法人横浜市立大学倫理委員会で承認を受けて、平成 28 年 2 月よりヒトでの撮像を開始した（first-in-human 試験）。その結果、定量性の高い、領域間格差の大きい非常に質の高い画像が得られた。