

Development of the molecular imaging agent for cerebral nerve function kinetics

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/24325

【研究紹介】

脳神経機能動態解析用放射性分子イメージング剤の開発

Development of the molecular imaging agent for cerebral nerve function kinetics

金沢大学学際科学実験センター・トレーサー情報解析分野

柴 和 弘

はじめに

2001年にヒトゲノム塩基配列の解読が終了し、その後、様々な遺伝子が発見されている。そして、近年、ポストゲノム時代と言われるように、遺伝子から作られる分子が生体内でどのような働きをしているのか、また、それらの分子がどのように関係し、お互いに調節しあっているのかを解明することが重要となってきている。「分子イメージング」研究というのは生体内での生命活動に重要な「分子」の挙動や役割の可視化に関する研究の総称で、細胞・組織レベルの基礎的研究から人を対象にした臨床応用研究までの幅広い分野にわたって研究が進められている。また、「分子イメージング」には可視化のための多くのモダリティがある。例えば、放射線・放射性物質を利用したポジトロンCT (PET)・シングルフォトンCT (SPECT)・X線-CTや磁場を利用したMRI・MEG、超音波を利用した超音波診断装置、光を利用した光トポグラフィなど、人への利用を主眼としたものから、蛍光遺伝子・タンパクと蛍光顕微鏡を組み合わせた細胞・組織及び一部個体を対象にしたものがある。

本稿では「分子イメージング」研究の中でも、PET・SPECTを利用したインビボ放射性分子イメージング研究、すなわち個体にダメージを与えることなく、生きたまま体内の「分子」の様子を観察し、疾病・疾患での体内変化を鋭敏に捉える放射性核種標識分子プローブの開発研究、特にアルツハイマー病早期診断用分子プローブの開発研究について述べる。

アルツハイマー病の早期診断を目指して

アルツハイマー病の治療法としては、現在、記憶・認知に深く関わっているとされる「アセチルコリン神経」機能の改善を図ることを目的としたアセチルコリン分解酵素阻害剤である「アリセプト」やグルタミン酸の神経興奮毒性による神経細胞死が原因のひとつであるということからグルタミン酸のNMDA受容体阻害作用のある「メマンチン」(日本未承認)が中核症状である記憶・認知機能を改善あるいは維持する治療薬として使用されている。しかし、いずれも根本的治療法ではなく、その治療効果は症状の進行抑制が主であるので、症状がでる前や症状が軽いほど、つまり治療開始時期が早いほど、治療効果が大きい。このことからアルツハイマー病の発症前や発症初期に早期診断することが大変重要である。また、将来的に根本的治療法が開発された場合、病気の進行度に反映した指標を見だし、それに基づいた治療効果判定を行えるようにすることがますます重要となって

くる。

最近、アルツハイマー病の早期診断法として、アルツハイマー病の発症原因とされる老人斑を画像化するアミロイドイメージング剤 (^{11}C -PIB) が注目を集めている¹⁾。これは老人斑の蛍光染色試薬であるチオフラビンの化学構造を基に改良されたもので、ポジトロン核種である ^{11}C (半減期: 20分) で標識されている。老人斑は記憶・認知障害がでる前から蓄積が見られることから、 ^{11}C -PIBは早期診断薬として有望である。実際に、人の臨床試験において、アルツハイマー病の早期から老人斑の数に比例した集積が見られることが報告されている。しかし、 ^{11}C -PIBは正常人でも脳集積が多く見られる場合があり、かなりバラツキが大きく²⁾、これは脳内の老人斑の沈着量と中核症状の発症時期が必ずしも一致しないことを示している可能性がある。また、認知障害の進行度とアミロイドイメージング剤の集積には相関がみられないなどの指摘もある³⁾。アミロイドイメージング剤については今後、さらなる検討が加えられると思われる。

我々は以前より、「コリン仮説」に基づいたアセチルコリン神経系の変化に着目して研究を行ってきた。アルツハイマー病患者の死後脳を使った研究では、特に、アセチルコリン合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) の変化が著しく、また、ポストシナプスよりもプレシナプスの変化のほうが多い⁴⁾。また、学習障害モデルラットやアミロイド脳室持続注入によるアルツハイマー病モデルラットを用いた実験により、ポストシナプスに存在するアセチルコリン受容体の変化よりも、プレシナプスに存在するアセチルコリントランスポーター (VACHT) の変化が大きいくことがわかっている⁵⁾。

VACHT分子イメージング剤

我々はVACHTに選択的に高親和性で結合する化合物として、ベサミコールに着目し、その類似体等を放射性核種で標識したPET又はSPECT用の放射性VACHT分子イメージング剤の開発研究を行っている。放射性分子イメージング剤の開発研究を行う上で注意することは、放射性核種を導入する場所によって、目的の化合物の重要な性質が失われたり、邪魔になる性質が出てくることがあるということである。そこで、我々はベサミコールの放射性ヨウ素の導入位置をいろいろ検討した。その結果、(-)-[^{125}I]-o-iodovesamicol((-)-[^{125}I]oIV)がベサミコールと同等の高いVACHT親和性を保持し、さらに多くのベサミコール類似体に見られるシグマ受容体に対する高い親和性もベサミコールと同等であま

り高くはないことがわかった⁶⁾。動物を用いたインビボ実験の結果から、(-)-[¹²⁵I]oIVは血液—脳関門を容易に通過し、高い脳集積及び蓄積性を示すと共に、その集積がVAcHTへの高い選択的な結合によるものであることが確認された。さらに、アセチルコリン神経系の起始核である大脳基底部のマイネルト核を一側性に右側を破壊した学習障害モデル動物を使った実験の結果、アセチルコリン神経系の障害に反映した(-)-[¹²⁵I]oIVの右側大脳皮質集積の低下が見られた。低下率は健常側に比べて大脳皮質で約16%であった⁷⁾。このことから、放射性ヨウ素標識(-)-oIVは記憶・学習等に深く関わっているアセチルコリン神経系の変化を捉えることができることが明らかになり、放射性ヨウ素標識(-)-oIVを利用して、アルツハイマー病のようなアセチルコリン神経系に異常が見られる疾患の可視化による画像診断が可能と考えられた。しかし、日本ではSPECT用に臨床的に使用される¹²³I核種(半減期13時間)を標識用として手に入れる手段がなく、(-)-[¹²³I]oIVを標識合成できないため、臨床治験等で人に適用することができない。今後、この点に関する対策が急務と思われる。

我々は臨床応用を視野に入れた研究を行うことを目指している。そこで、院内サイクロトロンにより製造できるポジトロン核種(¹¹C:半減期20分)で標識したメチル基(¹¹CH₃)をヨウ素の代わりに導入した(-)-[¹¹C]o-methylvesamicol((-)-[¹¹C]OMV)を合成した。インビトロでの薬物阻害実験の結果、VAcHTに対する高い親和性は保持されていた⁸⁾。そこで、アカゲサルを使った学習障害モデルとコントロールによる(-)-[¹¹C]OMVの局所脳分布を比較したところ、学習障害モデルサルのアセチルコリン神経系障害領域(右側大脳皮質)に顕著な(-)-[¹¹C]OMV集積の減少が見られた。また、同一学習障害モデルサルの同じ領域のシグマ受容体リガンドである[¹¹C]SA4503の集積変化は少なかった。一方、コントロールサルでは(-)-[¹¹C]OMV集積の変化は見られなかった(図1)。このように、ポジトロン核種(¹¹C)で標識した(-)-[¹¹C]OMVは霊長類においても、記憶・学習に関係の深いアセチルコリン神経系の神経化学的变化を鋭敏に捉えることができることが確認できた⁹⁾。今後は、臨床治

験研究に向けて環境を整えていきたいと考えている。さらに、我々が見出した標識位置は化学構造上あらゆるベサミコール類似体にも適用できる。また、¹²³I, ¹¹CH₃, だけでなく、ポジトロン核種の中では比較的半減期の長い¹⁸F(半減期109分)で標識しても、VAcHTへの親和性に影響与えない可能性が高いことが予想されることから、(-)-o-fluorovesamicol((-)-[¹⁸F]OFV)の合成を検討していく予定である。さらに、VAcHTへの親和性及び選択性がこれまで以上に優れた新しいベサミコール類似体を合成し、その¹²³I, ¹¹CH₃及び¹⁸F標識化の検討を行っていきたいと考えている。

おわりに

今回、アルツハイマー病の早期診断を非侵襲的かつ客観的に行うことを目的として、アルツハイマー病の中核症状である記憶障害、認知機能障害に深く関わっているアセチルコリン神経系の中からVAcHTの変化を鋭敏に捉える放射性分子イメージング剤の開発について紹介してきた。しかし、VAcHTがアルツハイマー病の早期にどの程度変化しているかは、現在のところまだわかっていない。今後、VAcHTにのみ高親和性かつ高選択性で結合する化合物及びそのSPECT, PET用の放射性核種標識プローブが開発され、臨床治験がなされることにより、明らかにされていくと考えられる。

最後に、最近、小動物用のSPECT/PET-CT装置の著しい進歩により、臨床で使用されている核種(^{99m}Tc, ¹²³I, ¹¹¹In, ²⁰¹Tl等)だけでなく、研究用で使用されてきた¹²⁵Iの標識化合物のマウスでの体内動態を断層像として可視化及び定量解析できるようになった。そのことにより、今まで¹²³Iでしかできなかった小動物のインビボ体内動態解析が¹²⁵Iでもできるようになった。これは、最初に述べた新しく発見された遺伝子から発現してくるタンパク等の「分子」の生体内動態を一般的な¹²⁵I-標識することにより、マウスを使って調べることができるということである。さらに、遺伝子改変マウスの生体機能変化をこの装置により、調べることが可能となることであり、この分野の研究が発展していくことが期待される。今後、金沢大学でも小動物用のSPECT/PET-CT装置が導入され、この分野の研究が発展していくことを期待したい。

文 献

- 1) Klunk WE., Engler, Nordberg A., et al. *Ann. Neurol.* 55: 306-319 (2004).
- 2) Mintun MA., LaRossa GN., Sheline YI., et al. *Neurology* 67: 446-452 (2006).
- 3) Engler H., Forsberg A., Almkvist O., et al. *Brain* 129: 2856-2866 (2006).
- 4) Perry SH., Perry RH., Blessed G., et al. *Lancet* 1: 189 (1977).
- 5) Ikeda E., Ichikawa A., et al. *Neurosci. Lett.* 300: 33-36 (2001).
- 6) Shiba K., et al. *Life Sciences* 71/13: 1591-1598 (2002).
- 7) Shiba K., Mori H et al. *Ann. Nucl. Med.* 17(6): 451-456 (2003).
- 8) Shiba K., et al. *Bioorg. Med. Chem.* 14: 2620-2626 (2006).
- 9) Shiba K., et al. *Synapse* 63(2): 167-171 (2009).

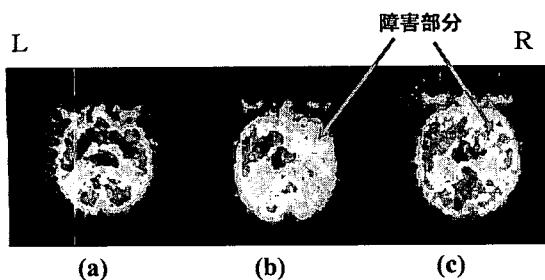


図1. コントロールサルの (-)-[¹¹C]OMV集積(a)と学習障害モデルサルの (-)-[¹¹C]OMV集積(b)及び[¹¹C]SA4503集積(c)