脳内神経変性疾患に対する再生医療効果判定を可能にする新規放射性診断薬の開発

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2020-02-21
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 川井, 恵一, Kawai, Keiichi
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00057059

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

脳内神経変性疾患に対する再生医療効果判定を可能にする新規放射性診断薬の開発

（課題番号：１７３９０３２９）

平成17年度～平成19年度科学研究費補助金

基盤研究(B)(1)

研究成果報告書

平成21年3月

金沢大学附属図書館

1300-05139-6

者：川　井　恵　一

金沢大学大学院医学系研究科教授）

目　　次

1．はしがき　2

2．研究組織　5

3．研究経費　5

4．研究発表

（1）　学会誌等　6

（2）　口頭発表　14

（3）　出版物　35

5．研究成果

（1）　偏側神経破壊パーキンソン病モデルラットの急性期における神経機能変化と早期診断の可能性の評価　36

（2）　偏側神経破壊パーキンソン病モデルラットの脳局所における金属微量元素の急性期から発症期に至る濃度変化　42

（3）　脳内神経変性疾患の早期検出を可能にする新規放射性診断薬の評価　54

（4）　神経伝達物質生合成前駆体を利用したヨウ素標識アミノ酸の腎尿細管における輸送特性の解析と体内動態制御法の確立　58

（5）　偏側神経破壊後の胎児脳移植モデルラットの作成と神経機能回復の転写制御因子発現に与える影響　72

著　者　寄贈

1．はしがき

近年、精神疾患や痴呆等の脳内神経変性疾患の早期検出が望まれている。そのためには、神経変性過程において、神経細胞のどの機能変化が先行指標となり得るか、即ち変性過程の早期に変化し、発症に至る神経細胞の機能変化は何かを明らかにする必要がある。脳内神経変性疾患に関連した研究は近年盛んに行われている。一方、核医学診断法は、生きた状態を維持したまま、同一個体で経時的にこれらの機能変化を追跡できるため、機能変化後の発症を確認できる利点を有する。本研究は、種々の脳内神経変性疾患モデル動物による発症過程において、神経機能との関わりが深い放射性診断薬を用いてその機能変化を評価し、PET により評価する神経機能の経時的変化を同一個体における神経破壊の程度や行動機能の障害などの指標と多角的に検討し、病態発症との相関を明らかにすることを目的とした。

前課題[科学研究費課題番号 14370273]では、パーキンソン病発症期における神経機能変化の解明を目的として、methamphetamine (MAP) 誘起行動薬理試験で完全破壊が確認された 6-hydroxydopamine (6-OHDA) 脳室内投与による偏側神経破壊パーキンソン病モデルラットを用いて、脳内ドーパミン神経機能変化を PET 製剤投与により解析した。その結果、大脳皮質や小脳では、無処置側に対する処置側の集積比に顕著な変化は認められなかったのに対し、線条体における集積は、D2 レセプターは upregulation により顕著に増加し、ドーパミン動態では逆に低下した (*Neurodegenerative Dis.*, 1: 109-112, 2004)。

そこでまず、同様に偏側神経破壊パーキンソン病モデルラットを用いて、MAP 誘起による行動薬理試験で完全破壊が確認された発症期ラットのみならず、処置後 3 日目の急性期群も加え、発症過程にみられる脳内ドーパミン神経路における経日的な機能変化を PET 製剤投与により解析した。その結果、小脳では、急性期・発症期のいずれにおいても無処置側に対する破壊側の集積比に顕著な変化はみられなかった。大脳皮質への集積では、D1 レセプターリガンドの無処置側に対して破壊側の集積は発症期に僅かに増加したが有意差は認められず、ドーパミン代謝機能を反映する ^{18}F-FDOPA の集積比のみが有意に低下した。線条体においては、D1 レセプターは顕著な変化を示さなかったが、一方、D2 レセプターでは急性期から明らかな増加がみられ、発症期にはさらに増加した。ドーパミン動態では急性期に低下し、発症期には回復する傾向がみられた。急性期におけるこれらの変化は、行動薬理試験や免疫染色の結果とも相関しており、特に、MAP 誘起試験による破壊判定に先駆けて確認され、発症過程の先行指標になり得ると考えられた。このように、PET 製剤による画像化において、処置後早期より神経機能変化を検出し得たことから、これらを用いたパーキンソン病早期画像診断への応用が期待された。

つぎに、脳内神経変性過程における急性期神経消失機序の解明を目的とし、脳内神経変性との関わりが指摘されている内因性金属元素濃度について、偏側神経破壊パーキンソン病モデルラットの6-OHDA投与による処置後1日目の急性期から処置後14、21日を経た発症期に至るまでの濃度変化として解析した。その結果、6-OHDA処置後のパーキンソン病モデルラットの脳では、ドーパミン作動性経路に沿ったすべての領域でMn、Fe、CuおよびZnすべての濃度が増加することが確認された。黒質では、Mn濃度は6-OHDA処置後3〜7日で他の元素濃度の増加に先行して急速に増加し、プラトーに達した。FeとZn濃度は、処置後7日まで漸増した後、7〜10日で急速に増加した。Cuの濃度は、他の元素よりわずかに遅れて増加した。淡蒼球、被殻、偏桃核などの他領域でも、各金属元素濃度が経時的に増加したが、それらの濃度変化の時間的経過は領域特有であった。これらの結果は、神経症状の誘導における金属微量元素の役割とパーキンソン病発症における神経消失過程の機序解明に貢献するものであり、急性期から生じているこれらの変化は、脳内神経変性指標になり得ると考えられた。

さらに、ドーパミン神経系をはじめとする脳内神経伝達機能の新規核医学診断薬の開発は、最も要望されているところである。中でも膜能動輸送機構により特異的に脳細胞内に取り込まれ、神経伝達物質の生合成原料となるアミノ酸誘導体は重要な候補化合物であると考えられる。半減期が短い ^{11}C、^{13}N、^{18}Fなどのポジトロン放出核種に対し、臨床応用性の観点から、企業供給の可能な ^{123}I の利用が注目されているが、一般に原子半径が大きい放射性ヨウ素で標識された低分子化合物が代謝親和性を保持することは難しい。研究代表者は、これまでに、脳内神経伝達物質の生合成前駆体である L-tyrosine のヨウ素標識誘導体 3-iodo-α-methyl-L-tyrosine (I-IMT) ならびに I-DOPA が、脳のアミノ酸膜輸送機能を選択的に測定し得ることを報告してきた。また、脳内神経終末で L-tyrosine を神経伝達物質に変換するドーパ脱炭酸酵素(DDC)活性測定を目的として、DDC 阻害剤のプロドラッグ化薬剤 3-iodo-α-difluoromethyl-L-tyrosine methylester (I-FTM) を考案した。I-FTM は予想通り脳内移行後、酵素的解裂による偽基質生成が確認され、DDC 阻害剤前処理により脳集積が有意に低下したことから、I-FTM は脳内神経終末の DDC 活性を反映すると考えられた。これらの背景から、脳内神経変性疾患の早期検出を期待し、ドーパミン生合成原料誘導体の中でアミノ酸膜輸送機能を示す ^{123}I-IMT や DDC 活性を反映する ^{123}I-FTM などのアミノ酸誘導体を母体構造とした放射性機能診断薬を用いて神経変性過程を評価した。その結果、アミノ酸膜輸送では発症期に低下する傾向がみられた。DDC 活性では急性期より低下するものが多かったが、発症期では傾向は両極端であった。上述のように、特に処置後早期において神経機能変化を検出し得たことから、これらの神経機能を指標としたパーキンソン病の早期診断の可能性が示された。