

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09977

研究課題名(和文) AMPA 型グルタミン酸受容体のヒトにおける PET 定量イメージングの確立

研究課題名(英文) Quantitative PET imaging of AMPA receptors in humans

研究代表者

木村 泰之 (KIMURA, Yasuyuki)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部・室長

研究者番号：20423171

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、ヒトにおけるAMPA受容体の特異的イメージングを確立し、精神・神経疾患の病態解明や診断、治療薬の開発に寄与することである。4名の健常被験者において、PETスキャン及び動脈血放射能測定、代謝物測定を実施し、総合的にPETリガンドの有効性評価を行なった。結果、結合能は、大脳皮質全体で正の値で算出され、特異結合の存在を示唆したが、非常に低い値であった。この新規リガンドは、ヒト脳のAMPA受容体に対して特異結合を認めるが、ダイナミックレンジが低く、放射性代謝物の脳移行も疑われるため、ヒト脳のAMPA受容体密度の測定への有用性は限られていると考えられた。

研究成果の概要(英文)：In the current study, we performed a human PET study using a novel PET imaging agent for AMPA receptors, and evaluated the safety and utility of this radioligand as a PET imaging agent. Four healthy male subjects were scanned with a PET scanner. Arterial blood sampling and metabolite analysis were performed to obtain input functions. PET quantification showed a possibility of radiometabolites entering the brain and small radioligand binding potential values in the cortical regions, which suggested specific binding component of the PET signal in the brain. In conclusion, kinetic analyses support some specific binding of the PET ligand in the human cortex. However, this ligand may not be suitable for practical AMPA receptor PET imaging due to the small dynamic range and metabolite in the brain.

研究分野：核医学

キーワード：AMPA受容体 陽電子断層撮像法 PET

1. 研究開始当初の背景

(1) AMPA 型グルタミン酸受容体抑制によるてんかんの治療

てんかんは日本人 1000 人に 5 人がかかる最も多い神経疾患のひとつである。様々な抗てんかん薬が使われているものの、四分の一以上の患者では治療によっても発作を押さえることができない。近年、てんかん治療の新しい標的として、AMPA 型グルタミン酸受容体を抑制し、後シナプス神経の活動を抑える新規治療薬 Perampanel が開発された (Hanada et al. 2011)。

グルタミン酸は、生体内において通常の興奮性神経伝達だけでなく、神経機能障害や病態に深く関わっている。グルタミン酸は主要な神経伝達物質の一つであり、グルタミン酸受容体を介して興奮性神経伝達が行われる。グルタミン酸は記憶・学習などの脳機能に重要な役割を果たす一方で、過剰な興奮は神経毒性を誘発し、てんかん、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病などの病態に関与することが明らかになっている。

AMPA 受容体は、イオンチャンネル型のグルタミン酸受容体であり、後シナプスにおいて、速い神経伝達を担っている。てんかん発症に関わるだけでなく、シナプス可塑性に重要な役割を果たしており、シナプスにおけるそのダイナミックな移動 (trafficking) が、記憶・学習形成に重要である (Keifer and Zheng. 2010)。

Perampanel は、AMPA 受容体選択的な非競合阻害剤であり、マウスのてんかんモデルにおいて、抗痙攣作用を示した (Hanada et al. 2011)。フェーズ 3 治験において、治療抵抗性の部分てんかん患者に従来の抗てんかん薬に追加して用いられ、有効性が認められたため、欧米において薬事承認されている (Plosker. 2012)。

(2) AMPA 受容体のイメージング

グルタミン酸受容体は上述のように脳機能やてんかんなどの精神・神経疾患の病態に重要であるにもかかわらず、その PET イメージングの開発は、ドーパミンやセロトニンなどのモノアミンに比較して遅れている。これまでにヒトにおいてイメージング可能なのは代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 5 のみであり、イオンチャンネル型受容体においては、本年 NMDA 受容体のヒトにおけるイメージング報告があるのみで、まだ確立したリガンドは開発されていない (McGinnity et al. 2014)。放射線医学総合研究所において、AMPA 受容体のイメージング薬剤として、perampanel の構造類似体を放射性標識した ^{11}C]HMS011 が開発さ

れた。げっ歯類およびサルに ^{11}C]HMS011 を投与したところ、AMPA 受容体の分布を反映した脳内放射能集積を認め、ヒトにおけるイメージングに有望な PET 薬剤と考えられた (Ooi et al. 2015)。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒトにおける AMPA 受容体の特異的イメージングを世界で初めて成功させること、および、その生体内分布と脳機能の関係を明らかにすることで、精神・神経疾患の病態解明や診断、治療薬の開発に寄与することである。

3. 研究の方法

(1) 対象

男性健常ボランティア 4 名 (20 歳以上 50 歳未満) を対象とし、精神神経疾患およびその他重篤な身体疾患に罹患していない事を医師による診察および血液検査、尿検査、頭部 MRI で確認した。血液検査は PET 検査終了後にも実施し、PET リガンドの安全性評価を行なった。

(2) PET 検査

PET 装置 (シーメンス社製 mCT flow) を使用した。まず、減弱補正のために低線量 CT を用いてトランスミッションスキャンを行った。放射線医学総合研究所において合成された ^{11}C]HMS011 を約 350 MBq 静脈より投与し、投与直後から約 120 分間の頭部ダイナミック撮像を行った。1 フレームあたり 10 秒程度で撮像開始し、徐々に 1 フレームあたりのスキャン時間を延長した。PET 検査中に、投与した放射性薬剤の動脈血中放射能濃度測定および代謝物分析のための動脈血採血を行った。技術的な問題で、4 例中 1 例で動脈血採血は実施されなかった。採血回数は約 35 回で、採血量は合計 110 mL 程度であった。採血試料中の放射能濃度の測定および放射性薬剤未変化体比率の測定を行い、血漿入力関数を求めた。また、ultrafiltration 法を用いて血漿中蛋白結合率を測定した。

(3) 頭部 MRI 検査

PET 画像は解像度が低いため、解剖学的な情報を参照するために頭部 MRI 検査を行った。MRI 装置 (シーメンス社製 Verio) を使用し、T1 強調および T2 強調を撮像した。

(4) 画像解析

PET 画像に位置合わせた MRI 画像を参照し、 ^{11}C]HMS011 を用いた PET 画像上に関心領域を設定して脳局所時間放射能濃度

曲線を得た。この時間放射能濃度曲線および動脈血採血により得られた血液中放射性薬剤の時間放射能曲線にコンパートメントモデルや Logan graphical model 解析を適用して分布容積を求めた。分布容積は平衡状態における PET リガンドの血漿中濃度と脳内濃度の比であり、脳内の受容体密度の指標として用いられている。

また、初期の解析により $[^{11}\text{C}]\text{HMS011}$ の放射性代謝物が徐々に脳移行している可能性が疑われたため、dual-input graphical analysis を用いて、値(未変化体と放射性代謝物の分布容積の荷重平均)を算出した。

さらに、参照領域法(MRTM₀)を用いて代謝物を考慮した結合能 BP^*_{ND} を算出した。参照領域には半卵円中心を用いた。

4. 研究成果

4名の被験者において、PET リガンド投与後明らかな症状、バイタルサイン、血液検査上の変化は認めず、明らかな副作用は認めなかった。

動脈血液分析では、放射能は急速にピークを認め、早い洗い出しの後、持続する放射能を認めた。投与60分後において、50%以上の放射能が未変化体由来で、比較的遅い代謝と考えられた。HPLC上3種類の放射性代謝物のピークを認め、未変化体より脂溶性が低いと考えられた。1名の被験者においてのみ4種類目のピークを認め、未変化体より脂溶性が高いと考えられた。血漿中蛋白結合率は約93%であった。

脳内放射能は、数分以内にピークと早い洗い出しを認めたが、20分以降は放射能が貯留し、領域による明らかな差を認めなかった。

定量解析では、一般的なコンパートメントモデルでは分布容積の算出は不安定であった。Logan graphical model で求めた分布容積は、個人間のばらつきが領域間のばらつきより大きかった。また、1例では、グラフの傾きが徐々に上昇し、放射性代謝物の脳内移行の可能性が考えられた。放射性代謝物を考慮した定量法である dual-input graphical model を適用したところ、安定して分布容積に相当する値が算出され、個人間ばらつきも減少した。分布容積もしくは参照領域法から算出される結合能は、大脳皮質全体で正の値で算出され、特異結合の存在を示唆したが、非常に低い値であった。

この新規リガンドは、ヒト脳の AMPA 受容体に対して特異結合を認めるが、ダイナミックレンジが低く、放射性代謝物の脳移行も疑われるため、ヒト脳の AMPA 受容体密度の測定への有用性は限られていると考えられた。この知見にもとづいて、ヒト

脳の AMPA 受容体密度の測定により適した PET リガンドの開発を行う必要があると考えられる。

< 引用文献 >

- Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, et al. Perampanel: A novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. Blackwell Publishing Ltd; 2011;52:1331–1340.
- Keifer J, Zheng Z. AMPA receptor trafficking and learning. *Eur J Neurosci*. 2010;32:269–277.
- Plosker GL. Perampanel: as adjunctive therapy in patients with partial-onset seizures. *CNS Drugs*. 2012;26:1085–1096.
- McGinnity CJ, Hammers A, Riaño Barros DA, et al. Initial evaluation of ^{18}F -GE-179, a putative PET Tracer for activated N-methyl D-aspartate receptors. *J Nucl Med*. 2014;55:423–430.
- Oi N, Tokunaga M, Suzuki M, et al. Development of Novel PET Probes for Central 2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolyl)propionic Acid Receptors. *J Med Chem*. 2015;58:8444–8462.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Takahata K, Kimura Y, Seki C, Tokunaga M, Ichise M, Kawamura K, et al. A human PET study of $[^{11}\text{C}]\text{HMS011}$, a potential radioligand for AMPA receptors. *EJNMMI Res*. 2017 Aug 16;7(1):90.
DOI: 10.1186/s13550-017-0313-0

〔学会発表〕(計 1 件)

Takahata K, Kimura Y, Seki C, Ichise M, Kawamura K, Kitamura S, Kubota M, Moriguchi S, Ishi T, Takado Y, Niwa F, Endo H, Nagashima T, Zhang Ming-Rong, Suhara T, Higuchi M: A human PET study of $[^{11}\text{C}]\text{HMS011}$, a potential radioligand for AMPA receptors. SNMMI 2017 Annual Meeting, June 10-14, 2017, Denver, Colorado, USA

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕 出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 泰之 (KIMURA, Yasuyuki)
国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・認知症先進医療開発センター・脳機能画像診断開発部・分子探索子開発室長

研究者番号: 20423171

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：