

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09981

研究課題名(和文) ミエリン特異的PETイメージング技術の確立に関する研究

研究課題名(英文) Study on the establishment of myelin-specific PET imaging technology

研究代表者

松田 博史 (Matsuda, Hiroshi)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・脳病態統合イメージングセンター・センター長

研究者番号：90173848

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)：本研究では、ミエリン特異的PETプローブとして既に報告されている¹¹C-MeDASが多発性硬化症等の脱髄疾患の診断に有用であるかについてモデル動物を用いた検討を進めてきた。実験的自身免疫性脳脊髄炎ラットを用いて¹¹C-MeDASのPET実験および、脳切片を用いた結合性について検討を行ってきたが、脱髄病変における集積の変化は認められなかった。¹¹C-MeDASが十分な特異性と定量性を示さなかった要因として、¹¹C-MeDASが放射標識条件下において化学的に不安定であり、放射分解物が容易に生ずることが問題として考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have been investigating using ¹¹C-MeDAS, which has already been reported as a myelin-specific PET probe, for the diagnosis of demyelinating diseases such as multiple sclerosis using model animals. Experimental autoimmune encephalomyelitis rats were used to study ¹¹C-MeDAS PET experiments and connectivity using brain slices, but no change in accumulation in demyelinating lesions was observed. As a factor that ¹¹C-MeDAS did not show sufficient specificity and quantitiveness, ¹¹C-MeDAS was chemically unstable under radiolabeling conditions, and it was thought that a radiolytic product was easily generated. We began to develop a novel diamine tracer that converted the stilbene skeleton, which is considered to be one of causes of destabilization, to a structure expected to be stable under radiolabeling conditions.

研究分野：放射線科学

キーワード：PET ミエリン

1. 研究開始当初の背景

中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患である多発性硬化症 multiple sclerosis (MS) は、20～40歳代の若年者に発症し、再発・寛解を繰り返すため経過が長期にわたること、感覚障害、視神経障害や運動障害等の後遺症が残ることが多いことから、ADLの著しい低下が懸念される難病の一つである。MSは時間的・空間的に脳や脊髄において病変が多発することが特徴であるが、それら病巣の出現部位によってそれぞれ異なる臨床症状を生じるため、患者ごとに病態も異なり、診断の難しい疾患である。一方で、MSの多くは再発・寛解を繰り返した後に、さらに重篤な症状を示す進行型の経過へと転じることから、確定診断後、早期の段階からの治療スタート、継続的な病変のモニタリングと治療継続が重要となる。

MS診断において、脱髄病変の時間的多発性および空間的多発性を証明するには画像診断の活用が有用であると考えられる。既に、MRIの有用性が明らかとなっており、国際的な診断基準である McDonald の診断基準（2010年改訂）においても採用されるなど、その重要性は近年ますます高まっている。一方で、Positron Emission Tomography (PET) は体内の分子動態あるいは生理・生化学的な画像情報を得ることのできる診断方法であり、病巣の検出のみならず病態の質的評価を可能にする技術として注目されている。特に、MSの発症メカニズムにおいて有力な自己免疫説に基づき、白血球やミクログリアによる神経炎症反応の PET イメージングが動物実験および臨床研究において盛んに行われている。

2. 研究の目的

神経炎症により脱髄が生じる詳しいメカニズムはまだわかっておらず、再発予知や治療効果の評価といった診断目的においては、より正確に脱髄病変を描出することのできる

技術が望まれる。そこで、我々はミエリン特異的な PET イメージングの方法を確立し、多発性硬化症の診断への臨床応用に有用であるか基礎的評価を行う。本研究では PET によるミエリン特異的イメージング技術を確立し、MSに代表されるような脱髄疾患の診断、治療への臨床応用を目指す。

3. 研究の方法

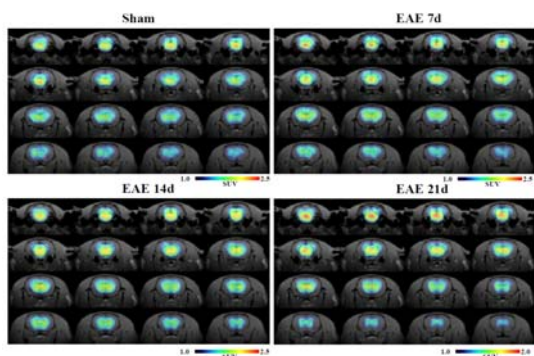
^{11}C -PIB および ^{11}C -MeDAS を対象に、初発作のみの単相性、より臨床に近い病態を反映すると考えられる慢性再発性のげっ歯類 EAE モデルを用いて順次評価を進める予定である。その実験過程において、 ^{11}C -PIB、 ^{11}C -MeDAS による PET 撮像結果や行動評価や生化学実験との比較結果に有用性が認められない場合には、合成担当者と協議の上、PET プローブの改良を試みる。PET 撮像実験と EAE 臨床症状やその他バイオマーカーの変化との比較（連携研究者 2: 宿里充穂）により、総合的に判断し、げっ歯類 EAE モデルにおいてミエリン特異的イメージングの診断的意義を確認する。

4. 研究成果

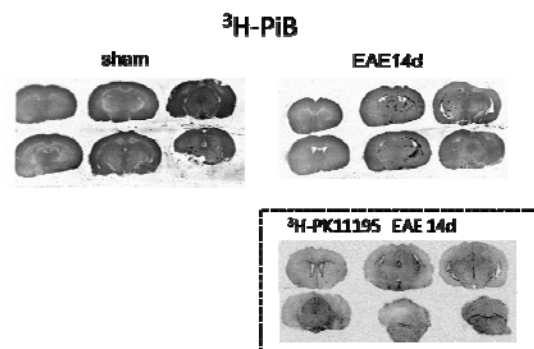
本研究では、ミエリン特異的 PET プローブとして既に報告されている ^{11}C -MeDAS が多発性硬化症等の脱髄疾患の診断に有用であるかについてモデル動物を用いた検討を進めた。実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) ラットを用いて ^{11}C -MeDAS の PET 実験および、脳切片を用いた結合性について検討を行ってきたが、脱髄病変における集積の変化は認められなかった。このように、 ^{11}C -MeDAS が十分な特異性と定量性を示さなかった要因として、 ^{11}C -MeDAS が放射標識条件下において化学的に不安定であり、放射分解物が容易に生ずることが問題として考えられた。そこで、不安定化の原因のひとつとして考えられるスチルベン骨格を、放射標識条件下で安定と予想される構造に変換した新規ジアミン

トレーサーの開発に着手した。これまでに、候補化合物に関して、標識前駆体および非標識体を合成した。現在、非標識体を用いて、ミエリンに対する結合親和性の評価を進めた。

以上のように、当初の目標であるミエリン PET による多発性硬化症診断法の確立という観点においては、本研究で実施した実験の中で ^{11}C -MeDAS の有用性は示されなかった。しかし、放射標識条件下における不安定さ等の解決すべき課題が見出されたことから、今後、ミエリン PET トレーサー開発を進める上で意義があると考えられる。今後も引き続き、ジアミントレーサーをはじめとする新規化合物に関して評価を進め、 ^{11}C -MeDAS に変わる臨床的にも汎用性の高いミエリン PET トレーサーの開発を推進していく。



EAE 感作後、経時的な ^{11}C -MeDAS の脳内集積の変化



EAE 感作後、経時的な ^{11}C -PiB の脳内集積の変化 (^3H -PK11195) との比較

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. 宿里充穂、加藤孝一、花川隆. 多発性硬化症の PET 診断. *PET journal*, **31**, 32-34 (2015) 査読無し

2. Ota M, Ogura J, Ogawa S, Kato K, Matsuda H, Kunugi H. A single intraperitoneal injection of endotoxin changes glial cells in rats as revealed by positron emission tomography using [^{11}C]PK11195. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Nucl Med Mol Imaging* (2018).

<https://doi.org/10.1007/s13139-017-0510-9>

査読有り

[学会発表] (計 2 件)

1. Sone D, Imabayashi E, Maikusa N, Matsuda H. Multimodal imaging correlations in early Alzheimer's disease : amyloid, tau and neurite imaging. Alzheimer's Association International Conference, July 17, 2017, London

2. Imabayashi E, Rokicki J, Kato K, Ogawa M, Matsuda H. Diffusion kurtosis image analysis associated with tau accumulation measured by ^{18}F -THK5351 in Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference, July 25, 2016, Toronto

[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 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田博史 (MATSUDA, Hiroshi)

国立精神・神経医療研究センター脳病態統
合イメージングセンター・センター長

研究者番号：90173848

(2) 研究分担者

宿里充穂 (SHUKURI, Miho)

昭和薬科大学薬学部・助教

研究者番号：20525571

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()