

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：31305

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15357

研究課題名（和文）病理イメージングを用いたタウオパチーにおけるタウ-グリオシス相互作用の解明

研究課題名（英文）Tau-Gliososis Interaction in Tauopathies using Pathological Imaging

研究代表者

原田 愛子（石木愛子）（Harada, Aiko）

東北医科薬科大学・医学部・助教

研究者番号：30778634

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：18F-THK5351のタウ結合を除去した最適化MAO-B選択的PETトレーサー18F-SMBT1が開発され、グリオシス評価を18F-SMBT1に切り替えた。またタウPETトレーサー18F-SNFT1は本研究期間中の臨床試験の実施には至らなかった。このため本研究では18F-SMBT1・11C-PiB PETを実施した。健康者において視床・線条体・脳幹部に、軽度認知機能障害やアルツハイマー病では前頭葉・側頭葉・頭頂葉・帯状回に18F-SMBT1高集積が認められた。健康者1例に対しフォローアップスタディを実施し、18F-SMBT1 SUVRは脳全体でほぼ不変であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病を初めとした認知症性疾患は未だに根本治療がなく、主に原因タンパク質をターゲットとした治療薬開発が盛んである。本研究により脳内の炎症と原因タンパク質との相互関係が明らかになれば、現在開発中の治療法をさらに補強する新規治療法の開発につながる可能性がある。本研究により脳内の加齢性変化が可視化され、また認知症性疾患では加齢性変化に加え異常な神経炎症が生じていることが明らかとなった。後続研究により経時的変化および原因タンパク質との相互関係が明らかになれば、治療ターゲットが変わる可能性もあり、大きく期待される。

研究成果の概要（英文）：An optimized MAO-B-selective PET tracer 18F-SMBT1, in which the tau binding of 18F-THK5351 was removed, was developed and the gliosis evaluation was switched to 18F-SMBT1. The tau PET tracer 18F-SNFT1 was not available for clinical trials during the period of this study. Therefore, 18F-SMBT1 and 11C-PiB PET were performed in this study. In healthy subjects, 18F-SMBT1 accumulated in the thalamus, striatum, and brainstem regions, and in those with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease, in the frontal, temporal, parietal, and cingulate gyri. A follow-up study was conducted in one healthy subject, and 18F-SMBT1 SUVR was almost invariant in the whole brain.

研究分野：神経科学

キーワード：アルツハイマー病 タウ グリオシス PET 神経炎症

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病の病理学的特徴は脳内のアミロイド (A β) および異常リン酸化タウ蛋白蓄積である。従来 A β とタウ蛋白の蓄積情報は剖検脳や脳脊髄液からしか得られなかったが、アミロイド PET によって生体脳における A β の分布が明らかにされ、現在はタウ PET トレーサーの研究開発が進み、タウ PET による脳内タウ病変の生体可視化が可能となってきた。申請者らは世界に先駆けてタウ PET トレーサーの開発を進め、 ^{18}F -THK5351 による臨床研究を実施し、アルツハイマー病や非アルツハイマー病タウオパチー疾患脳内におけるトレーサー集積分布と認知機能障害、形態画像による脳萎縮とに相関が見られることを報告した (Ishiki A. et al., *J Nucl Med.* 2016, Ishiki A et al., *Eur J Neurol.* 2017)。一方、通常タウ蛋白の蓄積が見られない部位や疾患でのトレーサー集積 (=off-target binding) が ^{18}F -THK5351 を含めた複数のタウ PET トレーサーで認められており、問題となっていた。申請者らの検討により、 ^{18}F -THK-5351 の off-target binding の標的はモノアミンオキシダーゼ B(MAO-B)であり、PET シグナルに大きく反映されていることが解明された (Ishiki A et al., *J Nucl Med.* 2017, 図 1)。

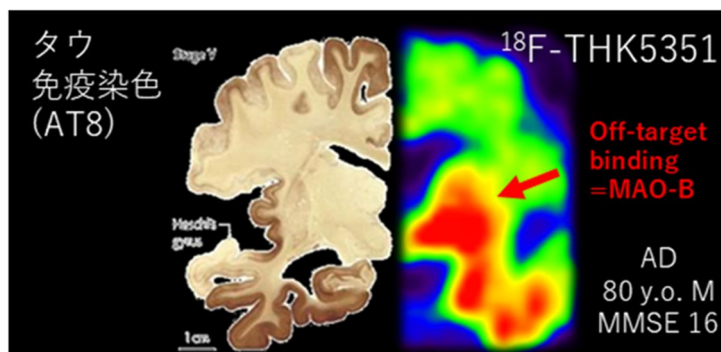


図 1. ^{18}F -THK5351 signal = MAO-B (アストログリオシス)

^{18}F -THK5351 PET 検査を実施したアルツハイマー病、進行性核上性麻痺、前頭側頭型認知症患者における画像 - 病理相関研究から、大脳皮質におけるタウと MAO-B 量は相関しており、 ^{18}F -THK5351 集積量とも相関が認められた。MAO-B は主にアストロサイトに発現し、アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患脳内でアストログリオシスと共に増加することが報告されている。

グリオシスはアルツハイマー病を含めた神経変性疾患に認められる共通の所見であり、アルツハイマー病における A β とミクログリア・アストロサイトとの関係に関する報告は多い。しかし従来のヒト剖検脳を用いた横断研究では、アルツハイマー病患者において、グリオシスが A β と独立してタウ蓄積と相関することが分かっているものの、タウ病変とグリオシスとの相互関係、すなわちグリオシスがタウ蛋白蓄積の引き金となるのか、またはタウ蛋白凝集がグリオシスを引き起こし、神経変性に至るのか、という疑問は解明されていない。そして申請者らの先行臨床研究で、 ^{18}F -THK5351 が検出するアストログリオシス(MAO-B)分布部位は各種神経変性疾患における臨床症状責任部位に一致しており、アストログリオシスの臨床的重要性が伺われる。以上の成果より、タウ病変のみならずグリオシスをそれぞれ個別に生体可視化し、縦断的に観察することができれば、神経変性に関わるタウとグリオシスとの関係性を解明できるとともに、アルツハイマー病を含めたタウオパチー疾患の治療の新たな糸口が得られる可能性があると考えた。

2. 研究の目的

申請者らは今までの PET トレーサー開発のノウハウを活かし、off-target binding を克服した新規タウ PET トレーサー ^{18}F -Cpd.A を開発した。本研究では、新規タウ選択的 PET トレーサー ^{18}F -Cpd.A を用いてアルツハイマー病および非アルツハイマー病タウオパチー患者脳のタウ分布を画像化し、同時に撮像する ^{18}F -THK5351 PET 画像と比較することで、脳内タウ分布と MAO-B 分布を明らかにし、さらに縦断研究を実施し経時の変化を評価することで、タウ蓄積とアストログリオシスの因果関係を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

アルツハイマー病、アルツハイマー病による軽度認知障害患者、非アルツハイマー病タウオパチー患者(前頭側頭型認知症、進行性核上性麻痺)、健常人、計 30 名を対象とし、 ^{18}F -THK5351、 ^{18}F -Cpd.A、 ^{11}C -PiB (アミロイド) PET 検査を実施する。同一被検者で各 PET scan をベースライン時・1年後の 2 回実施する。PET 検査の前後 3 ヶ月以内に頭部 MRI 検査および神経心理検査を実施する。収集された画像・神経心理検査データをもとに、以下の横断的・縦断的解析を行う(図 2)。

- ① ^{18}F -Cpd.A PETのタウイメージングバイオマーカーとしての妥当性
- ② アルツハイマー病脳のアストログリオーシスの空間的分布の相同性・差異
- ③ タウ蛋白, アストログリオーシスの時間的・空間的相違

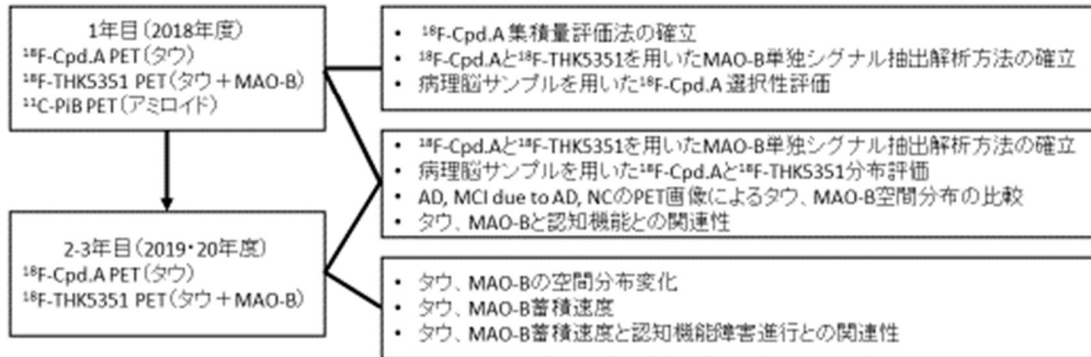


図 2. 本研究のタイムフロー

4. 研究成果

2018年に申請者の産前後・育児休暇取得, 2018年の臨床研究法施行, 2019-2020年度のPET施設改修工事, さらに新型コロナウイルス感染症流行に伴う被検者リクルート困難のため, 当初3年間の計画から5年間に延長された。

その間に, ^{18}F -THK5351のMAO-B非特異的結合を除去した最適化MAO-B選択的PETトレーサー ^{18}F -SMBT1が開発されたため, ^{18}F -THK5351によるグリオーシス評価を ^{18}F -SMBT1による評価に切り替えた。2019年から ^{18}F -SMBT1のfirst-in-human studyと既存タウPET, アミロイドPETをオーストラリアの共同研究施設において実施し, アルツハイマー病, 健常人における各トレーサーの分布に関するinitial dataが得られた(VL Villemagne et al, *J Nucl Med*, 2022)。 ^{18}F -SMBT1の縁上回における集積が認知機能のうち非記憶ドメインと相関し, 同部位はアミロイドの初発好発部位でもあることから, グリオーシスとアミロイド蓄積の関連性が示唆された。

そしてタウPETトレーサーに関し, ^{18}F -Cpd.Aは ^{18}F -SNFT1の名称となりヒト投与に向け毒性試験を終了し, 注射剤製造法が確立されたが, 本研究期間中の臨床試験の実施には至らず, 次期研究課題にて引き続き実施する方針となった。

このため本研究期間中は ^{18}F -SMBT1・ ^{11}C -PiBのPET scanを実施した。健常人, アルツハイマー病患者, 軽度認知症患者, 前頭側頭葉変性症患者, レビー小体型認知症患者, 進行性核上性麻痺患者に対し, 動脈血採血を含めたdynamic scanおよびstatic scan, 健常人一部のフォローアップスキャン(static scan)を実施した。

- (1) 健常人において視床, 線条体, 脳幹部等に ^{18}F -SMBT1の生理的集積が認められ, 軽度認知機能障害やアルツハイマー病では前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉, 帯状回等の高集積が認められた。参照領域としては皮質下白質や小脳白質が適当であり, SUVRを用いることで標準化を行うことが可能であった。
- (2) 健常1症例につきフォローアップスタディを実施した。1年半の間隔を経てもアミロイド沈着および認知機能の変化が見られなかったが, ^{18}F -SMBT1 SUVRは脳全体でほぼ不変であることが確認された。
- (3) 非アルツハイマー病疾患の横断評価においては, MRIにて萎縮が進行中と思われる部位や萎縮が著しい部位に ^{18}F -SMBT-1の高集積が観察された。

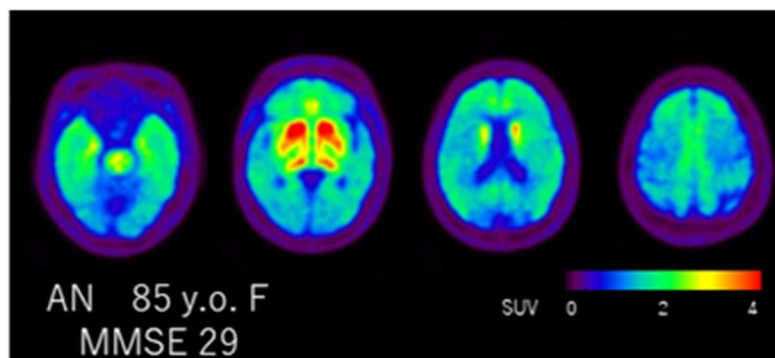


図 3. 健常人における ^{18}F -SMBT1 PET画像。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ezura M, Kikuchi A, Okamura N, Ishiki A, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Yoshida S, Kobayashi J, Kobayashi M, Tano O, Ishiyama S, Nakamura T, Nakashima I, Mugikura S, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M	4. 巻 13
2. 論文標題 18F-THK5351 Positron Emission Tomography Imaging in Neurodegenerative Tauopathies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2021.761010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Harada Ryuichi, Hayakawa Yoshimi, Ezura Michinori, Lertsirisuk Pradith, Du Yiqing, Ishikawa Yoichi, Iwata Ren, Shidahara Miho, Ishiki Aiko, Kikuchi Akio, Arai Hiroyuki, Kudo Yukitsuka, Yanai Kazuhiko, Furumoto Shozo, Okamura Nobuyuki	4. 巻 62
2. 論文標題 18F-SMBT-1: A Selective and Reversible PET Tracer for Monoamine Oxidase-B Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 253 ~ 258
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2967/jnumed.120.244400	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Aiko Ishiki, Ryuichi Harada, Pradith Lertsirisuk, Yiqing Du, Michinori Ezura, Kazuhiko Yanai, Shozo Furumoto, Yukitsuka Kudo, Hiroyuki Arai, Nobuyuki Okamura
2. 発表標題 Development of 18F-SNFT1, a novel tau PET tracer with little off-target binding
3. 学会等名 Alzheimer Association International conference（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Victor Villemagne
2. 発表標題 Assessing A β , tau, and reactive astrocytosis in aging and AD.
3. 学会等名 14th Human Amyloid Imaging（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryuichi Harada
2. 発表標題 Preclinical characterization of [18F]THK-5562, a novel tau PET tracer with little off-target binding.
3. 学会等名 14th Human Amyloid Imaging (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryuichi Harada
2. 発表標題 Discovery of [18F]SMBT-1: a novel selective MAO-B PET tracer for imaging astrogliosis.
3. 学会等名 13th Human Amyloid Imaging (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuyuki Okamura
2. 発表標題 DEVELOPMENT OF A NOVEL 18F-LABELED PET TRACER FOR IMAGING ASTROGLIOSIS
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田代学、平岡宏太良、富田尚希、石木愛子、小林良太、四月朔日聖一、ベリフ・メスフィン、武田和子、草場美津江、菊池昭夫、渡部浩司、麦倉俊司、古川勝敏、加藤隆司、石井賢二、川勝忍、原田龍一、古本祥三、岡村信行
2. 発表標題 認知症疾患の層別化における[18F]SMBT-1の有用性の検討プロジェクトの経過報告2022
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平岡宏太良、メスフィン・ベリフ、石岡有生、四月朔日聖一、石川洋一、船木善仁、稲村瑛仁、原田龍一、石木愛子、古本祥三、岡村信行、渡部浩司、田代学
2. 発表標題 神経炎症イメージングのための新規PET薬剤[18F]SMBT-1の動態解析 (Work in Progress)
3. 学会等名 第42回日本医学放射線学会北日本地方会 / 日本核医学会北日本地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryuichi Harada, Yuki Shimizu, Pradith Lerdsirisu, Yuka Yokoyam, Aiko Ishiki, Yoichi Ishikawa, Ren Iwata, Kazuhiko Yanai, Yukitsuka Kudo, Nobuyuki Okamura, Shozo Furumoto
2. 発表標題 Radiosynthesis and evaluation of [18F]SNFT-1 for imaging early tau deposition
3. 学会等名 25th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>Tau PET: The Field Expands Rapidly https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/tau-pet-field-expands-rapidly</p>
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------