

令和 5 年 5 月 1 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08191

研究課題名（和文）新規PETリガンドによるグリアイメージング：種々の脳疾患における臨床応用の試み

研究課題名（英文）Clinical application of glia imaging with newly developed PET ligands in various neurological diseases

研究代表者

石橋 賢士 (Ishibashi, Kenji)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究副部長

研究者番号：50469962

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：THK5351はMAO-Bとともにタウ凝集に結合するが、親和性はMAO-B>>タウ凝集であり、THK5351はMAO-Bを標的としたPETリガンドである。MAO-Bは主にアストロサイトに局在するため、MAO-B活性の程度はアストログリオシスの指標となる。アストログリオシスは炎症の存在および傷害組織の修復を示唆しており、その画像化は、種々の脳疾患の病態の評価、すなわち診断や治療方針の決定に有用な情報を与え得る。全体の研究成果として、THK5351-PETは、アストログリオシスの画像化を介して、変性マーカー・炎症マーカー・腫瘍マーカーとして脳神経疾患の診療に有用であると結論付けた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

THK5351-PETはアストログリオシスの程度を画像化する。アストログリオシスは炎症に付随するため、あらゆる脳疾患で普遍的に生じ得る現象である。したがって、その画像化は、種々の脳疾患の病態の評価、すなわち診断や治療方針の決定に有用な情報を与え得る。本研究では、種々の脳疾患を対象にTHK5351-PETを施行した。その結果、THK5351画像はアストログリオシス画像として炎症を敏感に検出できることを示した。具体的には、パーキンソン症候群などの変性疾患、感染症などの炎症性疾患、腫瘍性疾患において、THK5351-PETは有用な診断法であることを示した。

研究成果の概要（英文）：THK5351 binds to MAO-B and tau aggregates. However, because the binding affinity of THK5351 to MAO-B is much higher than that to tau aggregates, THK5351 PET is used to estimate regional levels of MAO-B, which is highly concentrated in astrocytes. Therefore, temporal changes in regional MAO-B levels can be used as an index of astrocytic proliferation, known as astrogliosis.

Astrogliosis occurs in response to inflammation caused by brain injury and diseases. Therefore, astrogliosis imaging is potentially useful for the assessment of underlying pathophysiology in the central nervous system.

We have conducted THK5351 PET in various neurological diseases, and concluded that THK5351 PET can be a maker for neurodegeneration, neuroinflammation, and brain tumors through imaging astrogliosis.

研究分野：Neuroimaging

キーワード：アストログリオシス MAO-B THK5351 PET

## 1. 研究開始当初の背景

中枢神経系では、4種のグリア細胞が存在する。アストログリア、ミクログリア、オリゴデンドログリア、上衣細胞である。静的状態では、神経細胞と周辺組織の恒常性の維持がグリア細胞の主な役割である。一方、病的状態では、主にミクログリアとアストログリアが、神経細胞と周辺組織の防衛(免疫)と修復の役割を担当する。

ミクログリアは、炎症性サイトカインやフリーラジカルを産生することにより、免疫系の中心を担う。すなわち、ミクログリアの活性化は炎症の存在を示唆する。一方、病的状態におけるアストログリアの役割は、神経細胞と周辺組織の保護と修復である。具体的には、ミクログリアの過剰な活性化を補助的に制御することと、傷害を受けた領域における瘢痕形成(アストログリオシス)である。アストログリアによる瘢痕形成の意義は不明な点も多いが、最近の研究では、中枢神経系を保護し再生を促す働きがあると報告されている。

つまり、ミクログリアおよびアストログリアの活性化は、炎症の存在および傷害組織の修復を示唆しており、あらゆる病的状態で、普遍的に生じ得る現象である。したがって、ミクログリアおよびアストログリア活性の画像化は、種々の脳疾患の病態の評価や治療方針の決定に有用な情報を与え得るため、世界中で開発競争が行われている。

ミクログリアが活性化するとミトコンドリア外膜に存在する 18kDa のトランスロケーター蛋白(TSPO)が過剰発現するため、TSPO はミクログリア活性の指標となる。したがって、TSPO を PET(positron emission tomography)を用いて定量測定することにより、ミクログリア活性の程度を画像化することができる。TSPO をターゲットとした PET リガンドの開発競争が行われている中で、近年、<sup>11</sup>C-CB184 が開発され、我々の研究グループにより、“First-in-Human PET”が行われた。

アストログリアは、MAO-B(monoamine oxidase B)を多く含んでいるため、PET を用いて MAO-B を定量測定することにより、アストログリアの集積(アストログリオシス)の程度を画像化することができる。<sup>18</sup>F-THK5351 は、元々、タウをターゲットとして開発された PET リガンドであるが、近年、タウよりも MAO-B を鋭敏に高感度で画像化できることが確認された。我々の研究グループは、MAO-B をターゲットとした <sup>18</sup>F-THK5351 PET により、アストログリオシスの程度を画像化できると確認した。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、ミクログリアおよびアストログリア活性を画像化するグリアイメージングとして、種々の脳疾患で <sup>11</sup>C-CB184 および <sup>18</sup>F-THK5351 PET 検査を探索的に行い、更に、経時的变化を観察することである。そして、グリアイメージングは、どの程度のミクログリアおよびアストログリア活性を画像化でき、どの疾患で有用であるかを評価することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 研究実施の場

東京都健康長寿医療センターでグリアイメージング( $^{11}\text{C}$ -CB184 PET と  $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET)を行う。

#### (2) 対象

種々の脳疾患の臨床診断を受けた 20-90 歳代とする。

#### (3) 検査項目および PET 検査の測定方法

##### (a) $^{11}\text{C}$ -CB184 PET 検査：ミクログリア活性の指標

$^{11}\text{C}$ -CB184 投与から 60 分間の dynamic 撮影を行い、動態解析から局所の TSP0 発現量を定量測定する。そして、TSP0 発現量をミクログリア活性の指標とする。

##### (b) $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET 検査：アストログリア活性の指標

$^{18}\text{F}$ -THK5351 投与から 40 分後に、20 分間の static PET 撮影を行い、局所の MAO-B 発現量を定量測定する。そして、MAO-B 発現量をアストログリア活性(集積)の指標とする。

#### (4) 主要な評価項目

$^{11}\text{C}$ -CB184 および  $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET 検査結果と MRI 検査や病理検査等の臨床情報との関係から、グリアイメージングは、どの程度のミクログリアおよびアストログリア活性を画像化でき、どの疾患で有用であるかを評価する。

### 4. 研究成果

2019 年度に開始した本研究により、 $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET は微小なアストロサイト活性を検出することができ、個々の患者レベルでアストログリオーシスを画像化し得ることを示した。一方、 $^{11}\text{C}$ -CB184 は微小なミクログリア活性を検出することはできず、臨床応用は困難であると結論付けた。したがって、本研究は、 $^{18}\text{F}$ -THK5351 の臨床応用に主眼を置いた。

全体の研究成果として、THK5351-PET は、アストログリオーシスの画像化を介して、変性マーカー・炎症マーカー・腫瘍マーカーとして脳神経疾患の診療に有用であると結論付けた。

#### (1) 変性マーカー<sup>1,2)</sup>

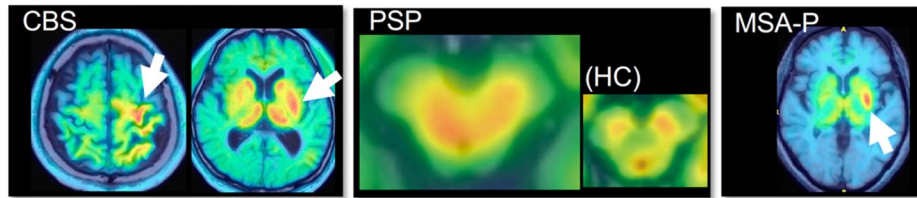
神経変性疾患では、異常蛋白の蓄積や神経細胞脱落に起因してアストログリオーシスが生じる。すなわち、疾患毎に特徴的なアストログリオーシスの分布を示す。本研究では、アストログリオーシス画像が神経変性疾患の診断と病態評価に有用であることを示した。

下図に、アストログリオーシス画像による神経変性疾患の鑑別診断の一例を示す。特に、パーキンソン病症候群(パーキンソン病、皮質基底核症候群、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症)、進行性失語症(semantic variant、logopenic variant、non-fluent agrammatic variant)、認知症(前頭側頭葉認知症、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症)、運動ニューロン疾患(ALS、ALS-FTD、PSL)で有用である。

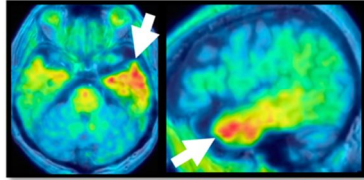
- Parkinsonian syndromes

PD

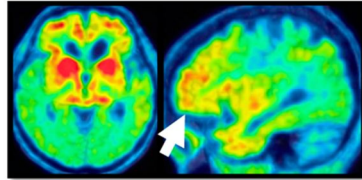
- Roughly normal



- Semantic dementia



- bvFTD



- AD

- Amyloid and tau PET are more useful.

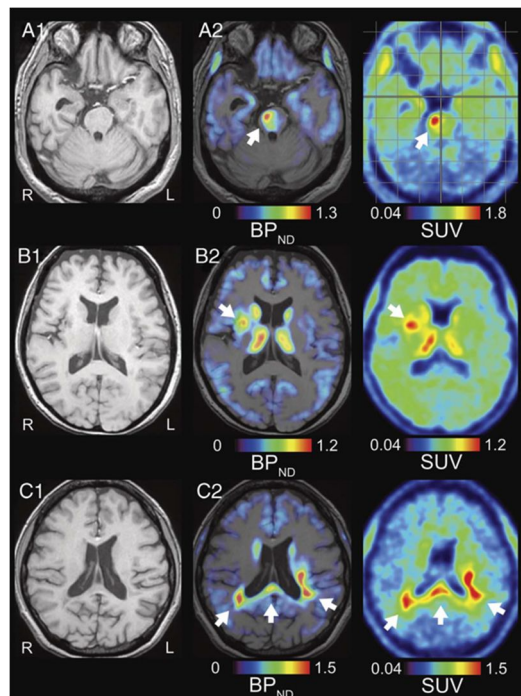
- ALS



(2) 炎症マーカー<sup>3,4,5)</sup>

感染症などの神経炎症性疾患では、炎症部位の急性期にアストログリオーシスが生じる。このような性質を利用して、アストログリオーシス画像是炎症部位の同定に有用であることを示した。また、経時的変化を観察することで、病態評価にも有用であることを示した。

右図に一例を示す。(A)は脳梗塞に伴う錐体路ワラー変性、(B)は進行性多巣性白質脳症による炎症像、(C)は多発性硬化症による亜急性期の炎症像である。



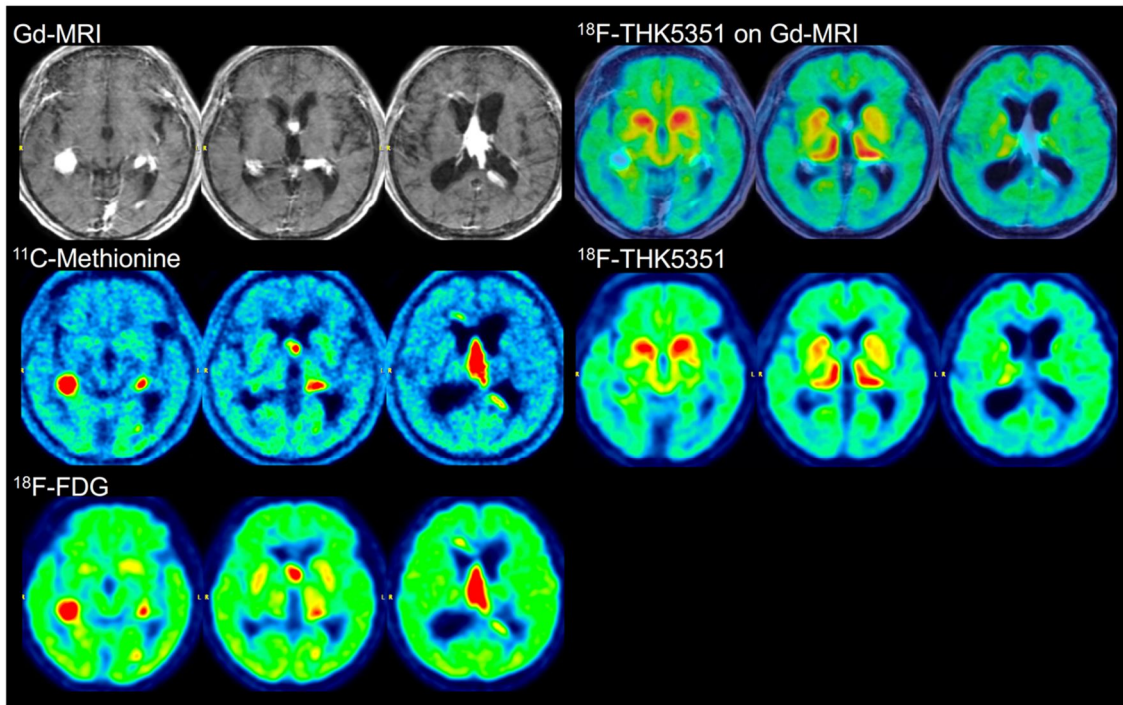
(3) 腫瘍マーカー<sup>6)</sup>

MAO-B はアストロサイトに多く含まれるが、リンパ球には少ない。したがって、アストロサイト系の腫瘍では <sup>18</sup>F-THK5351 の集積が亢進するが、リンパ系腫瘍では <sup>18</sup>F-THK5351 はほとんど集積しない。このような性質を利用して、両者の鑑別診断が可能である。

下図に、中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)の一例を示す。造影 MRI にて腫瘍本体が描出されている。<sup>11</sup>C-Methionine と <sup>18</sup>F-FDG が腫瘍本体へ強い集積をする一方、<sup>18</sup>F-THK5351 は腫瘍本体へ集積を認めない。



- A biopsy-confirmed case of primary central nervous system lymphoma (PCNSL)



#### 参考文献

- 1) Distribution Pattern of the Monoamine Oxidase B Ligand,  $^{18}\text{F}$ -THK5351, in the Healthy Brain. Ishibashi K, Miura Y, Tago T, Toyohara J, Higashihara M, Iwata A, Ishii K. Clin Nucl Med. 2022 Jul 1;47(7):e489-e495.
- 2)  $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET can identify core lesions in different amyotrophic lateral sclerosis phenotypes. Higashihara M, Ishibashi K, Tokumaru AM, Iwata A, Ishii K. Clin Nucl Med. 2021 Dec 1;46(12):e582-e583.
- 3) Relationship between the temporal course of astrogliosis and symptom improvement in cerebral infarction: report of a case monitored using  $^{18}\text{F}$ -THK5351 positron emission tomography. Ishibashi K, Miura Y, Hirata K, Toyohara J, Ishii K. BMC Med Imaging. 2020 Jul 14;20(1):81.
- 4) Head-to-head comparison of the two MAO-B radioligands,  $^{18}\text{F}$ -THK5351 and  $^{11}\text{C}$ -L-Deprenyl, to visualize astrogliosis in patients with neurological disorders. Ishibashi K, Kameyama M, Miura Y, Toyohara J, Ishii K. Clin Nucl Med. 2021 Jan;46(1):e31-e33.
- 5)  $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET can identify astrogliosis in multiple sclerosis plaques. Ishibashi K, Miura Y, Hirata K, Toyohara J, Ishii K. Clin Nucl Med. 2020 Feb;45(2):e98-e100.
- 6) Brain PET imaging of  $^{11}\text{C}$ -Methionine,  $^{18}\text{F}$ -FDG, and  $^{18}\text{F}$ -THK5351 in a case of lymphomatoid granulomatosis. Higashihara M, Ishibashi K, Tokumaru AM, Ishii K, Iwata A. Clin Nucl Med. 2022 Dec 1;47(12):e749-e751.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 1件）

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Higashihara Mana, Ishibashi Kenji, Tokumaru Aya M., Iwata Atsushi, Ishii Kenji   | 4. 巻<br>46                |
| 2. 論文標題<br>18F-THK5351 PET Can Identify Core Lesions in Different Amyotrophic Lateral Sclerosis Phenotypes   | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Nuclear Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>e582 ~ e583 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/RLU.0000000000003755   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |
| 1. 著者名<br>Kenji Ishibashi, Masashi Kameyama, Yoshiharu Miura, Jun Toyohara, Kenji Ishii  | 4. 巻<br>46                |
| 2. 論文標題<br>Head-to-head comparison of the two MAO-B radioligands, 18F-THK5351 and 11C-L-Deprenyl, to visualize astrogliosis in patients with neurological disorders                            | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Nuclear Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>e31-e33     |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/RLU.0000000000003197   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |
| 1. 著者名<br>Kenji Ishibashi, Yoshiharu Miura, Kosei Hirata, Jun Toyohara, Kenji Ishii  | 4. 巻<br>20                |
| 2. 論文標題<br>Relationship between the temporal course of astrogliosis and symptom improvement in cerebral infarction: report of a case monitored using 18 F-THK5351 positron emission tomography | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>BMC Medical Imaging  | 6. 最初と最後の頁<br>81          |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12880-020-00481-4   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |
| 1. 著者名<br>Kenji Ishibashi, Yoshiharu Miura, Kosei Hirata, Jun Toyohara, Kenji Ishii  | 4. 巻<br>45(2)             |
| 2. 論文標題<br>18F-THK5351 PET can identify astrogliosis in multiple sclerosis plaques   | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Nuclear Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>e98-e100    |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/RLU.0000000000002751.  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Ishibashi Kenji, Miura Yoshiharu, Tago Tetsuro, Toyohara Jun, Higashihara Mana, Iwata Atsushi, Ishii Kenji | 4. 巻<br>47                |
| 2. 論文標題<br>Distribution Pattern of the Monoamine Oxidase B Ligand, 18F-THK5351, in the Healthy Brain                 | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Nuclear Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>e489 ~ e495 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/RLU.00000000000004272  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Higashihara Mana, Ishibashi Kenji, Tokumaru Aya M., Ishii Kenji, Iwata Atsushi                          | 4. 巻<br>47                |
| 2. 論文標題<br>Brain PET Imaging of 11C-Methionine, 18F-FDG, and 18F-THK5351 in a Case of Lymphomatoid Granulomatosis | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Nuclear Medicine   | 6. 最初と最後の頁<br>e749 ~ e751 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1097/RLU.00000000000004388   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

[学会発表] 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>馬場智也、井原涼子、東原真奈、仁科裕史、石橋賢士、石井賢二、徳丸阿耶、金丸和富、岩田淳 |
| 2. 発表標題<br>大脳皮質基底核変性症の診断における18F-THK5351 PETの有用性についての検討 |
| 3. 学会等名<br>第62回日本神経学会学術大会                              |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>東原真奈、石橋賢士、井原涼子、加藤貴行、仁科裕史、金丸和富、徳丸阿耶、石井賢二、岩田淳      |
| 2. 発表標題<br>18F-THK 5351 PETを用いた筋萎縮性側索硬化症におけるastrogliosisの検出 |
| 3. 学会等名<br>第62回日本神経学会学術大会                                   |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>小松大樹、井原涼子、石橋賢士、東原真奈、仁科裕史、金丸和富、石井賢二、岩田淳                  |
| 2. 発表標題<br>相貌失認を主症状とし、18F-THK5351 PETが病変の描出に有用だったFTLD-TDP疑いの71歳女性例 |
| 3. 学会等名<br>第238回日本神経学会関東・甲信越地方会                                    |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>東野将志、仁科裕史、波多野敬子、東原真奈、石橋賢士、石井賢二、金丸和富、岩田淳              |
| 2. 発表標題<br>18F-THK5351 PETよりGlobular Glial Tauopathyが疑われた85歳女性例 |
| 3. 学会等名<br>第239回日本神経学会関東・甲信越地方会                                 |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kenji Ishibashi  |
| 2. 発表標題<br>Potential use of 18F-THK5351 PET to identify astrogliosis in neurological diseases |
| 3. 学会等名<br>American Society of Neuroradiology Annual Meeting 2020 (国際学会)                      |
| 4. 発表年<br>2020年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>石橋賢士、三浦義治、亀山征史、多胡哲郎、豊原潤、石井賢二  |
| 2. 発表標題<br>18F-THK5351 PET can identify Wallerian degeneration of the pyramidal tract in a post-stroke patient |
| 3. 学会等名<br>第60回日本神経学会学術大会  |
| 4. 発表年<br>2019年  |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kenji Ishibashi, Tesuro Tago, Jun Toyohara, Kenji Ishii  |
| 2. 発表標題<br>18F-THK5351 PET imaging of Wallerian degeneration of the pyramidal tract in a post-stroke patient: A longitudinal case study |
| 3. 学会等名<br>International Stroke Conference 2019 (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>近藤壯一朗、波多野敬子、石橋賢士、栗原正典、東原真奈、仁科裕史、金丸和富、岩田淳 |
| 2. 発表標題<br>血管内大細胞型B細胞リンパ腫の79歳男性例                    |
| 3. 学会等名<br>第242回神経学会関東甲信越地方会 (国際学会)                 |
| 4. 発表年<br>2022年                                     |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)      | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|-------|--------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 石井 賢二<br><br>(Ishii Kenji)     |                       |    |
| 研究協力者 | 三浦 義治<br><br>(Miura Yoshiharu) |                       |    |
| 研究協力者 | 岩田 淳<br><br>(Iwata Atsushi)    |                       |    |

6. 研究組織（つづき）

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|-------|---------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 東原 真奈<br><br>(Higashihara Mana) |                       |    |

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 |
|---------|---------|
|         |         |