

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 18 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2008～2011

課題番号：20249055

研究課題名（和文） 脳内神経変性疾患に対する再生医療・遺伝子治療効果判定に有用な放射性診断薬の開発

研究課題名（英文） Development of novel radiopharmaceuticals for diagnosis of cerebral neurodegeneration and functional recovery after intrastriatal grafts / gene therapy.

研究代表者

川井 恵一 (KAWAI KEIICHI)

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：30204663

研究分野：放射性薬品学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：脳内神経変性疾患，再生医療，遺伝子治療，治療効果判定，放射性診断薬，PET 撮影，遺伝子発現量解析

1. 研究計画の概要

近年、脳内神経変性疾患の早期検出と治療効果判定法の確立が望まれている。これらの推進には、神経変性過程の早期に変化し発症に至る神経機能の先行指標を見出し、再生医療や遺伝子治療後の神経機能回復過程を最も鋭敏に反映する機能的指標を明らかにすることが重要である。本研究では、脳内神経変性疾患に対する再生医療及び遺伝子治療の効果判定を目的として、神経変性後の移植・遺伝子導入モデル動物において、神経機能診断薬を用いて同一個体における機能変化を評価し、行動薬理・免疫組織化学的評価との比較などから病態発症および機能回復との相関を明らかにする。

2. 研究の進捗状況

これまでの検討において、片側神経破壊パーキンソン病モデルラットの発症過程にみられる脳内ドーパミン神経機能変化をPET製剤により解析した。その結果、大脳皮質や小脳では処置側の集積は変化しなかったが、線条体では、D1レセプターは急性期には処置側の対側集積比に変化がなかったのに対し、D2レセプターでは急性期から顕著な増加が認められ、発症期にはさらに増加した。これらの変化は、発症期の行動薬理試験や免疫染色の結果とも相関しており、病態発症過程の先行指標になり得ると考えられた。

そこで、本法の再生医療効果判定への応用の観点から、上記パーキンソン病モデルラットの破壊側線条体に胎仔中脳ドーパミン神経細胞を移植した移植群を用いて、回転運動の観察に

より移植による代償及び機能的亢進を評価した。ドーパミンレセプターリガンドやドーパミン合成前駆物質誘導体等の種々PET製剤投与による解析の結果、移植群中の個体差は大きかったが、行動薬理試験および免疫染色による機能回復に一定の効果が得られた (Synapse, 62: 920-926, 2008)。さらに、移植ラットの機能回復過程におけるドーパミン神経機能評価に加えて、薬物投与モデルラットにおける神経機能変化の評価も実施する (Neurosci Lett, in press, 2011) とともに、移植や薬物投与後の機能性分子の遺伝子発現レベルを網羅的に解析し得る研究体制を構築した。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)

本研究では、放射性診断薬を用いて神経変性モデル動物の発症過程及び再生医療モデルの機能回復過程における神経機能変化を評価し、発症・機能回復との相関を検討した。片側神経破壊パーキンソン病モデルラットの発症過程における脳内神経機能変化をD1、D2レセプターリガンド、ドーパミンの前駆物質等のPET製剤投与により解析した結果、メタンフェタミン誘起試験で確認された完全破壊ラットにおける線条体の無処置側/処置側集積比は、D2レセプターでは顕著に増加し、ドーパミン動態では逆に低下した。また、行動薬理試験判定に先駆けて、処置後早期の急性期には既に、線条体集積は、D2レセプターでは有意に増加し、ドーパミン動態は低下の傾向が認められた。機

能回復過程でも同様の機能変化が認められるものの、個体差が大きく、画像化による同一個体の経時的評価の重要性が示された。さらに、これらの SPECT への応用を目的に、申請者らが開発したアミノ酸膜輸送やドーパ脱炭酸酵素活性を反映する放射性ヨウ素標識アミノ酸誘導体を用いて評価したところ、アミノ酸膜輸送は発症期に低下するが、ドーパ脱炭酸酵素活性は急性期より低下する傾向が認められた。このように神経機能変化を指標としたパーキンソン病早期診断及び機能回復効果判定の可能性が示唆された。

4. 今後の研究の推進方策

当初研究計画の中でも、特に、片側神経破壊パーキンソン病モデルラットにおける移植モデルの検討では、行動薬理試験による機能回復判定に伴った機能変化が確認された。一方、精神神経疾患に対する患者個別の薬物療法への期待が高まっている。薬物療法の個別化に効果的なモニタリング法の開発には、薬物療法後の神経機能回復過程を最も鋭敏に反映する機能的指標を見い出すことが重要であることから、移植ラットの機能回復過程におけるドーパミン神経機能評価に加えて、薬物投与モデルラットにおける神経機能変化の評価も実施する。さらに現在、抗体を用いた免疫染色及びマイクロアレイによる遺伝子発現解析も実施しており、多面的機能評価が今年度中に終了予定である。

5. 代表的な研究成果

(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 7 件)

- ① Ebihara K., Ishida Y., Takeda R., Abe H., Matsuo H., Kawai K., Magata Y., Nishimori T.: Differential Expression of FosB, c-Fos, and Zif268 in Forebrain Regions after Acute or Chronic L-DOPA Treatment in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Neurosci. Lett.*, in press, 2011 (reviewed).
- ② Kobayashi M., Kiyono Y., Maruyama R., Mori T., Kawai K., Okazawa H.: Development of an H₂¹⁵O Steady-state Method Combining a Bolus and Slow Increasing Injection with a Multiprogramming Syringe Pump. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **31**: 527-534, 2011 (reviewed).
- ③ 川井恵一: 放射性医薬品の体内動態制御とターゲティングコンフォーマティブ個別化医療. 日本放射線技術学会雑誌, **66**: 249-259, 2011(総説・査読無).
- ④ Kuga N., Shikano N., Takamura N., Nishii R., Yamasaki K., Kobayashi M., Nagamachi S., Tamura S., Kawai K.: Improvement of N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine Cerebral

Accumulation by Competitive Displacement of Serum Protein Binding with Amino-Acid Infusion. *J. Nucl. Med.*, **50**: 1378-1383, 2009 (reviewed).

- ⑤ Ishida Y., Kawai K., Magata Y., Ebihara K., Takeda R., Abe H., Yoshimoto M., Hashiguchi H., Odagiri K., Matsuo H., Nishimori T.: Differential Expression of Fos and Zif268 in the Nigrostriatal System after Methamphetamine Administration in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Synapse* **62**: 920-926, 2008 (reviewed).

[学会発表] (計 6 件)

- ① 川井恵一: 薬物体内動態制御法と薬物療法の適正化を目指した個別化変動要因モニタリング法の開発. 第 7 回次世代医療システム産業化フォーラム 2010, 2010 年 12 月 21 日, 京都商工会議所(京都府).
- ② 石田 康, 蛭原功介, 武田龍一郎, 安部博史, 松尾寿栄, 西森利数, 川井恵一, 間賀田泰寛: L-DOPA 慢性投与に伴う行動及び脳内転写調節因子発現の変化. 第 32 回日本生物学的精神医学会, 2010 年 10 月 7 日, リーガロイヤルホテル小倉(福岡県).
- ③ 小林正和, Tiwari V.N., 丸山力哉, 中小路聡直, 清野 泰, 辻川哲也, 脇 厚生, 工藤 崇, 川井恵一, 藤林靖久, 岡沢秀彦: O-15 酸素ガス人工赤血球の定常投与法を用いた正常ラットの脳循環代謝測定. 日本分子イメージング学会第 4 回学術集会, 2009 年 5 月 14 日, 学術総合センター(東京都).
- ④ Ishida Y., Kawai K., Magata Y., Abe H., Takeda R., Ebihara K., Yoshimoto M., Mukai T., Saji H.: Alteration of Striatal [¹¹C]Raclopride and [¹⁸F]FDOPA Uptake Precedes Development of Methamphetamine-induced Rotation in the Unilateral 6-Hydroxydopamine Lesioned Rats. The 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Nov. 16, 2008, Walter E. Washington Convention Center (U.S.A.).
- ⑤ Kobayashi M., Higaki Y., Kudo T., Kiyono Y., Tsujikawa T., Yoshii Y., Michibata Y., Sakai K., Watanabe M., Kawai K., Fujibayashi Y., Okazawa H.: Assessment of Emission-based Segmented Attenuation Correction Method without Transmission Scan on Small Animal PET. World Molecular Imaging Congress 2008, Sep. 10, 2008, Nice-Acropolis Palais Des Congres (France).

[その他] ホームページ

金沢大学 研究紹介データベース:

http://kurt.kanazawa-u.ac.jp/souran_ku/info.php?teacher_id=488

金沢大学医薬保健研究域保健学系 量子医療技術学講座 川井研究室:

<http://kawai.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html>