

令和元年5月30日現在

機関番号：82674

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19503

研究課題名（和文）新規mGluR1リガンドITMMの脊髄小脳変性症における診断薬としての有用性

研究課題名（英文）The diagnostic usefulness of 11C-ITMM, a newly developed mGluR1 ligand, in patients with spinocerebellar ataxia

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・研究員

研究者番号：50469962

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：代謝型グルタミン酸受容体1型(mGluR1)のヒト生体での定量測定が、ITMM-PETにより可能となった。mGluR1はプルキンエ細胞に発現するため、ITMM-PETはプルキンエ細胞イメージングに相当し、小脳機能を測定する。脊髄小脳変性症患者を対象としたITMM-PET研究により、(1)mGluR1の発現量と失調の程度は相関すること、(2)ITMM-PETはMRIよりも小脳異常の検出感度が高いこと、(3)ITMM-PETはFDG-PETよりも小脳機能の評価に有用であること、(4)ITMM-PETは遺伝性脊髄小脳変性症の発症前診断や将来の重症度診断に有用となる可能性があること、が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ITMM-PETは、代謝型グルタミン酸受容体1型を介して小脳機能を測定する。脊髄小脳変性症患者を対象とした研究により、ITMM-PETは、既存の検査と比べて優れた検査であることが示された。一般臨床において、小脳疾患が疑われても、従来の検査では小脳に異常を指摘できないことがある。このような場合に、ITMM-PETが小脳機能を測定することにより、小脳疾患の診断に有用となる可能性がある。また、ITMM-PETはプルキンエ細胞イメージングに相当する。プルキンエ細胞の脱落が病態の中心である遺伝性脊髄小脳変性症等の小脳疾患では、ITMM-PETが病期の判定に有用となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Imaging of type 1 metabotropic glutamate receptor (mGluR1) in living human brains has become possible using ITMM-PET. Because mGluR1 is expressed in Purkinje cells, ITMM-PET can estimate cerebellar function by targeting Purkinje cells. ITMM-PET studies in patients with spinocerebellar ataxia suggest that mGluR1 expression in the cerebellum can correlate with the degree of ataxia, that ITMM-PET can detect abnormality in the cerebellum with higher sensitivity than MRI, that ITMM-PET can be more useful for estimating cerebellar function than FDG-PET, and that ITMM-PET may be a candidate biomarker for estimating future disease severity and also for the preclinical or early diagnosis of hereditary spinocerebellar ataxia.

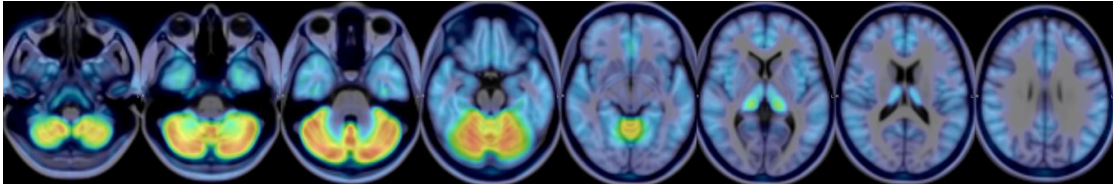
研究分野：神経内科学、神経核医学

キーワード：代謝型グルタミン酸受容体1型 PET 脊髄小脳変性症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

代謝型グルタミン酸受容体1型(type 1 metabotropic glutamate receptor: mGluR1)のヒト生体での定量測定が、新規 mGluR1 リガンド ^{11}C -ITMM と PET(positron emission tomography)を用いた検査により可能となった。我々のグループは、 ^{11}C -ITMM PET を用いて、mGluR1 のヒト生体(健常者)における脳内分布を世界で初めて公表し、mGluR1 は小脳皮質に集中して分布することを確認した(下図参照)。



In vitro 研究から、小脳における mGluR1 はプルキンエ細胞の樹状突起に存在することが知られており、mGluR1 の発現量はプルキンエ細胞の分布と密度を反映する。また、mGluR1 は、グルタミン酸を神経伝達物質としてニューロンの興奮を伝達することで、プルキンエ細胞の活動を制御している。

小動物を用いた近年の研究から、mGluR1 の発現量の低下が小脳失調の発症に関与することが明らかとなった。(1)mGluR1 の欠損したマウスが顕著な小脳失調を呈したこと、(2)抗 mGluR1 抗体を注入されたマウスが顕著な小脳失調を呈したこと、(3)mGluR1 欠損マウスに mGluR1 発現を促す遺伝子治療を行うと小脳失調は改善したこと、(4)脊髄小脳変性症の一病型である SCA1(spino-cerebellar ataxia type 1)モデルマウスでは、mGluR1 発現の低下を認め、mGluR1 の作用を増強させるアロステリック修飾薬の投与で、小脳失調は改善したこと、が報告されている。

これらの先行研究は、(1)mGluR1 の発現低下は小脳症状の発症と深い関連があり、(2)mGluR1 イメージングは小脳機能を測定する特異的なバイオマーカーになり得ること、を示している。

2. 研究の目的

研究の背景で述べたように、 ^{11}C -ITMM の集積 (= mGluR1 の発現量) は小脳プルキンエ細胞の密度と分布を反映することから、小脳機能の指標となることは明らかである。本研究の目的は、脊髄小脳変性症の患者を対象として、種々の疾患における小脳性の失調症状と ^{11}C -ITMM の集積を解析することで、脊髄小脳変性症の診断薬としての ^{11}C -ITMM PET(mGluR1 イメージング)の有用性を確立させることである。

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研究所で ^{11}C -ITMM PET を行う。

(2) 対象

脊髄小脳変性症の臨床診断を受けた 20-89 歳までの男女とする。

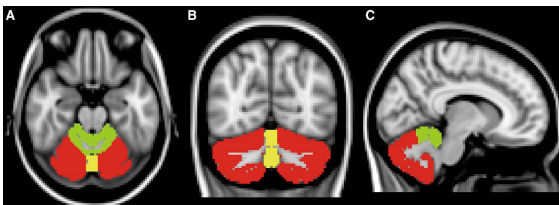
(3) 検査項目

- 1) ^{11}C -ITMM PET : 代謝型グルタミン酸受容体 1 型 (mGluR1) の検査
 - 2) 脳 MRI : 脳形態 (小脳皮質のボリューム) の検査
 - 3) SARA (scale for the assessment and rating of ataxia) : 小脳症状の評価スケール
- (4) 主要な評価項目 :
- 1) 各疾患における ^{11}C -ITMM (mGluR1 の発現量) を健常者と比較
 - 2) ^{11}C -ITMM (mGluR1)、MRI、SARA の関係
 - 3) 各疾患における ^{11}C -ITMM (mGluR1) の経時的変化を観察

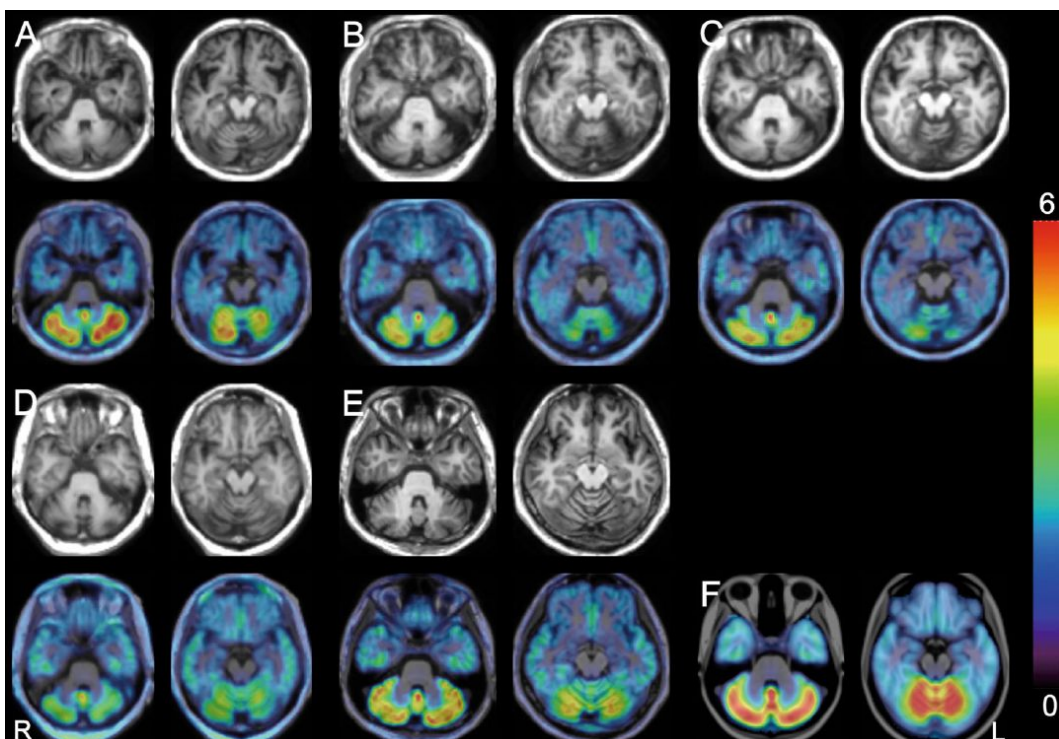
4 . 研究成果

(1) 脊髄小脳変性症における mGluR1 と失調の関係¹⁾

脊髄小脳変性症 6 型 (SCA6) の 1 家系 (母、息子)、脊髄小脳変性症 19/22 型 (SCA19/22) の 1 家系 (母、息子、娘)、孤発性脊髄小脳変性症患者 6 名、健常者 26 名に ^{11}C -ITMM PET を行った。小脳を前葉 (緑)、後葉 (赤)、虫部 (黄色) に分割して、それぞれの領域の mGluR1 発現量を算出した (下図参照)。



SCA6 家系 : 母は 42 歳発症、PET 検査時 68 歳、SARA スコア 21 点。息子は 28 歳発症、PET 検査時 31 歳、SARA スコア 2 点。SCA19/22 家系 : 母は 47 歳発症、PET 検査時 85 歳、SARA スコア 22 点。息子は 18 歳発症、PET 検査時 53 歳、SARA スコア 15 点。娘は 16 歳発症、PET 検査時 47 歳、SARA スコア 16 点。



mGluR1 画像(^{11}C -ITMM PET)を上図に示す。A : SCA19/22 家系の母、B : 息子、C : 娘、D : SCA6 家系の母、E : 息子、F : 健常者である。所見の要点 : (1) 健常者と比べると、全ての患者において、小脳前葉で最も mGluR1 発現量の低下を認めた。(2) SCA19/22 家系と SCA6 家系では、親と比べて、子供が発症からの期間がより短く、SARA スコアはより低かった。しかしながら、小脳前葉の mGluR1R 発現量は、親と比べて、子供がより低かった。(3) SCA6 家系の息子は、発症から数年であり、失調の程度も極軽度であるが、mGluR1R 発現量は、健常者と比べると、明瞭に低下していた。これらの特徴を踏まえると、mGluR1 イメージングは遺伝性脊髄小脳変性症の発症前診断や将来の重症度診断に有用となる可能性がある。

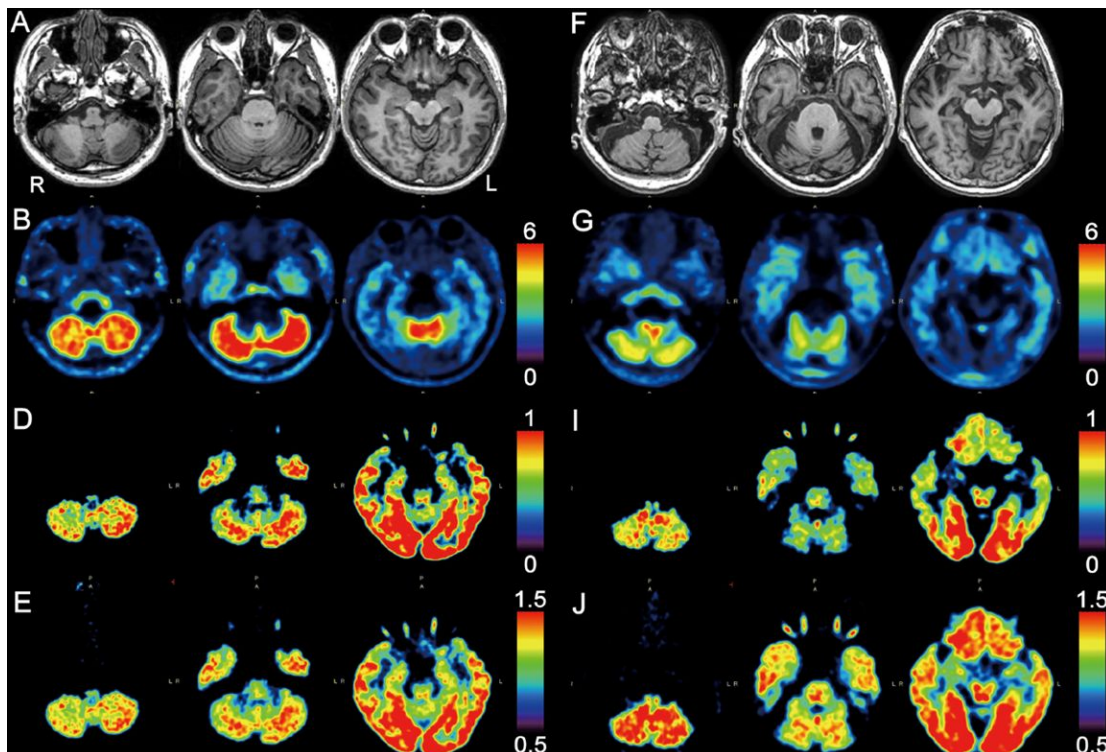
続いて、全ての被験者(n=37)を対象に mGluR1 発現量と失調(SARA スコア)の相関関係を検討した。小脳前葉($r=-0.81$, $p<0.001$)、後葉($r=-0.71$, $p<0.001$)、虫部($r=-0.70$, $p<0.001$)で有意な相関関係を認め、相関係数は小脳前葉で最も robust であった。したがって、mGluR1 発現量は小脳失調の程度を反映することが示された。

MRI で算出した皮質量と mGluR1 発現量は、孤発性脊髄小脳変性症患者(n=6)で低下した。健常者(n=26)との統計学的な差は、「mGluR1 発現量>皮質量」であり、mGluR1 がより robust であった。したがって、 ^{11}C -ITMM PET (mGluR1 発現量)は MRI (皮質量)よりも小脳異常の検出感度が高いことが示唆された。

今後、各患者の経時的変化を観察することで、脊髄小脳変性症の診断薬としての mGluR1 イメージングの意義を深めたい。

(2) 小脳機能イメージングとしての ^{11}C -ITMM PET と ^{18}F -FDG PET の比較²⁾

^{11}C -ITMM PET はプルキンエ細胞画像に相当する。一方、 ^{18}F -FDG PET は糖代謝の指標であり機能画像に相当する。小脳機能イメージングとして、脊髄小脳変性症における、両画像の小脳異常の検出力を比較した。



脊髄小脳変性症患者と健常者の代表的な画像を上図に示す。(A, F) : MRI 画像、(B, G) : ^{11}C -ITMM 画像、(D, I) : FDG 画像-白質(白質を参照領域)、(E, J) : FDG 画像-全脳(全脳を参照領域)、である。 ^{18}F -FDG 画像の標準化および定量化について、2つの代表的な方法を採用した。小脳に注目すると、FDG 画像-全脳(J)では、脊髄小脳変性症患者における小脳の評価が困難になることがわかる。つまり、FDG 画像では、小脳を評価するときに、適切な方法を選択する必要があることが示された。

失調の程度と各画像の相関について、小脳の全領域で ^{11}C -ITMM 画像がより高い相関性を示した。したがって、 ^{11}C -ITMM PET は ^{18}F -FDG PET よりも、小脳の機能異常を検出する感度が高いことが示唆された。

< 引用文献 >

- 1) Ishibashi K, et al. J Neurol. 2016. 263:2179-2187.
- 2) Ishibashi K, et al. J Neurol Sci. 2017. 375:97-102.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

Ishibashi K, Miura Y, Toyohara J, Ishiwata K, Ishii K. Unchanged type 1 metabotropic glutamate receptor availability in patients with Alzheimer's disease: A study using ^{11}C -ITMM positron emission tomography. Neuroimage Clin. 2019. 22:101783. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101783.

Ishibashi K, Miura Y, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K. Comparison of imaging using ^{11}C -ITMM and ^{18}F -FDG for the detection of cerebellar ataxia. J Neurol Sci. 2017. 375:97-102. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.036.

Ishibashi K, Miura Y, Ishikawa K, Zhang MR, Toyohara J, Ishiwata K, Ishii K. Relationship between type 1 metabotropic glutamate receptors and cerebellar ataxia. J Neurol. 2016. 263(11):2179-2187. doi: 10.1007/s00415-016-8248-3

Ishibashi K, Miura Y, Ishikawa K, Ishii K, Ishiwata K. Decreased metabotropic glutamate receptor type 1 availability in a patient with spinocerebellar ataxia type 6: A ^{11}C -ITMM PET study. J Neurol Sci. 2015. 355(1-2):202-5. doi: 10.1016/j.jns.2015.05.041.

[学会発表] (計 6 件)

石橋賢士, 三浦義治, 我妻慧, 豊原潤, 石井賢二, SCA6 における代謝型グルタミン酸受容体 1 型の経時的変化、2018 年 11 月、第 58 回日本核医学会学術総会、沖縄

Ishibashi K, Tago T, Wagatsuma K, Sakata M, Toyohara J, Ishii K. Type 1 metabotropic glutamate receptors measured with a novel PET ligand, ^{11}C -ITMM, in patients with cerebellar ataxia. 2018(Jun). Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Annual Meeting. Philadelphia.

Ishibashi K, Miura Y, Wagatsuma K, Toyohara J, Ishii K. Short-term follow-up of type

1 metabotropic glutamate receptor availability in patients with spinocerebellar ataxia type 6. 2018(Nov). Society for Neuroscience Annual Meeting. San Diego.

Kenji Ishibashi, Yoshiharu Miura, Kei Wagatsuma, Jun Toyohara, Kenji Ishi. PET imaging of type 1 metabotropic glutamate receptors in a family with spinocerebellar ataxia type 6. 2017(Sep). The 23th World Congress of Neurology. Kyoto.

Kenji Ishibashi, Yoshiharu Miura, Kei Wagatsuma, Jun Toyohara, Kenji Ishii. Type 1 metabotropic glutamate receptor availability in hereditary ataxia. 2017(Oct). The 12th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology. Yokohama.

石橋賢士, 三浦義治, 石川欽也, 張明栄, 豊原潤, 石渡喜一, 石井賢二、孤発性脊髄小脳変性症における代謝型グルタミン酸受容体1型イメージング、2016年11月、第56回日本核医学学会学術総会、名古屋

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕 出願状況(計0件) 取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1)研究協力者

研究協力者氏名：石井 賢二

ローマ字氏名：Ishii, Kenji

研究協力者氏名：三浦 義治

ローマ字氏名：Yoshiharu, Miura

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。