

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月25日現在

機関番号：81603

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05396

研究課題名(和文) アデノシンA2A受容体の分子イメージング：ファーストインヒューマン研究

研究課題名(英文) Molecular imaging of adenosine A2A receptor: a first-in-human study

研究代表者

石渡 喜一 (ISHIWATA, KIICHI)

一般財団法人脳神経疾患研究所・南東北創薬・サイクロトロン研究所・所長

研究者番号：50143037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：アデノシンA2A受容体を画像化する新規PET薬剤¹¹C標識プレラデナント(PLN)の初期臨床試験を実施した。成人健常者で検査の安全性と被曝線量評価をし、目的の受容体を計測することが示された。

これをパーキンソン病患者に応用したところ、健常者に比較して未治療パーキンソン病で受容体密度の優位な変化は認められなかったが、左右差に着目すると尾状核頭部は健常者より左右差が大きかった。また、治療量のイストラデフェリンの線条体アデノシンA2A受容体占拠率は、最大で約70%に達した。これらの結果は、PLN-PETは脳の病態生理学的研究の新しいツールになることが示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症やパーキンソン症候群を初めとする様々な脳疾患の診断・病態解明、それらの治療評価法や治療薬の開発等の研究に、PETによる分子イメージングへの期待は大きい。今回開発した¹¹C標識プレラデナントは、アデノシンA2A受容体を計測する有用な薬剤であることが実証された。研究的には、適度な親和性により撮像が簡便化でき、また半減期が短く被曝線量が低いことから、複数のPET薬剤の組み合わせ使用することにより、病態生理学的な研究に適している。また、社会的にはアデノシンA2A受容体をターゲットとする神経疾患の治療薬開発や薬効評価などへの応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We performed first clinical PET studies using ¹¹C-prelabeled (PLN) for imaging adenosine A2A receptor in the human brain. PLN-PET provided acceptable dosimetry and pharmacological safety. The PLN binding in brain regions was well correspond to the adenosine A2A receptor distribution in the brain.

In drug-naive patients with Parkinson's disease, the PLN binding did not changed in the striatum with age-matched healthy subjects, but bilateral difference in the head of caudate nucleus was slightly larger in the patients. In patients given the therapeutic doses of istradefylline occupancy rates of adenosine A2A receptors were about 70% at most in the striatum. These findings demonstrated that PLN-PET becomes a new tool for pathophysiological studies of neurodegenerative disease.

研究分野：放射性医薬品科学

キーワード：アデノシンA2A受容体 ポジトロンCT 初期臨床試験 パーキンソン病 ノウリアスト

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

1. 研究開始当初の背景

(1) 高齢化社会で解決を迫られている認知症やパーキンソン症候群を初めとする様々な脳疾患の診断・病態解明、それらの治療評価法や治療薬の開発等の研究に、分子イメージングの手法、特に PET の応用に、これまでになくその期待が集まっている。

(2) 代表研究者がこれまで所属していた東京都健康長寿医療センター研究所 (Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology、以下 TMIG と省略) では、1990 年以来脳機能に特化した PET 研究を遂行してきた。世界で初めて臨床使用 (ファーストインヒューマン) を開始したオリジナル薬剤の一つに、アデノシン受容体サブタイプ A_1 と A_{2A} を画像化する薬剤がある。サブタイプ A_{2A} 受容体 (A_2AR) 薬剤である [^{11}C]TMSX は、親和性がやや低いため PET シグナルが小さく、 A_2AR 研究の発展のためにはより親和性の高いリガンドが望まれた。また、 A_2AR リガンドが神経変性疾患などの治療薬として注目を集めており、我が国ではノウリアスト (イストラデフェリン) がパーキンソン病治療薬として上梓された。このような背景が相まって、多くの研究者が [^{11}C]TMSX に続く新たな A_2AR リガンド開発を展開し、研究代表者らもオランダの Groningen 大学との共同研究により、有望な A_2AR の PET リガンドとして [^{11}C]プレラデナント (PLN) を開発し、その前臨床研究を実施した。

2. 研究の目的

本課題では、新規 PET リガンド PLN の健常者を対象としたファーストインヒューマン試験を実施し、安全性と有効性を確認する。次いで、健常者での PLN-PET 計測の再現性やカフェインや加齢の効果、健常者と比較したパーキンソン病患者の A_2AR の病態、薬物の受容体占拠率計測等への応用を図り、これまで臨床使用されてきた [^{11}C]TMSX などと比較し、PLN-PET による脳の A_2AR 研究の有用性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 健常者を対象とした PLN-PET/CT 検査の有効性と安全性に関する研究

有効性試験：5名の成人男性健常者 (23-31歳) PLN の PET/CT 動態計測に基づいて、目的の受容体計測がヒトでも可能かどうかを調べる。90分のダイナミック計測データから脳の各部位に関心領域を設定し、PLN の時間放射能曲線から、脳局所の標準化摂取値 (SUV) を求めた。また、結合能を血漿の代謝分析補正した PLN 濃度を入力関数とした 1 組織コンパートメント (1T) と 2 組織コンパートメント (2T) モデルで解析して全分布容積 V_T 、小脳を参照領域とする Logan プロット解析で分布容積比 DVR とで定量解析した。

次いで、これらの PET 動態解析法から、患者を対象の臨床研究へ向けて投与後一定時間だけの PET スキャンによる簡易計測法を定めた。

なお、以下の研究を含めて脳を対象としたすべての被験者には MRI 計測も実施し、脳局所部位を PET-MRI レジストレーションにより定めた。

被曝線量評価：3名の成人男性健常者 (21-25歳) を対象に、PLN 投与 1 分後から 163 分まで全身ダイナミック PLN-PET/CT スキャンを施行し、各臓器の時間放射能曲線を求め、OLINDA/EXM を使用した MIRD 法により各臓器の被曝線量と全身の実行線量を評価した。

また、臨床に先立って実施されたマウスにより評価した PLN の被曝線量とも比較検討した。

安全性試験：と のうちの 5 名の健常者を対象に、PET/CT 装置により PLN 投与後 90 分間の脳ダイナミック計測をし、同時に動脈採血して放射能濃度を測定し、血漿中の代謝物分析を行う。検査中から 1 週間までは被験者をモニターし、安全性を客観的に評価した。

PLN-PET の再現性評価：8名の成人男性健常者 (平均 26.4 歳、21-51 歳) を対象に、異なる 2 日のほぼ同一時刻 2 回の PLN-PET/CT スキャンによる 90 分間の脳のダイナミック計測をし、PLN 結合能の再現性を評価した。

カフェインの効果：本研究の全ての被験者は、検査前 12 時間以上カフェイン摂取制限した。このうち、 の被験者の血漿中のカフェイン濃度を計測し、PLN の結合能 DVR との関係性を評価した。

加齢の効果：①と④の若齢者と研究②の①の高齢健常者を対象に、PLN の結合能 DVR の加齢効果を評価した。

(2) パーキンソン病患者を対象とした病態生理学的研究

未治療のパーキンソン病患者の A_2AR 密度：健常者 (平均年齢 67.2 ± 15.7 歳、男 3 名、女 6 名) とパーキンソン病患者 (平均年齢 74.1 ± 7.3、男 10 名、女 3 名) に と同様に 70 分間の PLN-PET/CT スキャンを実施し、尾状核や被殻の DVR を計算した。

パーキンソン病治療薬イストラデフェリンの A_2AR 占拠率計測：ノウリアスト (イストラデフェリン) 以外の薬剤で治療中パーキンソン病患者を対象に、イストラデフェリン 2 ドーズ (20 mg と 40 mg それぞれ 5 名) の服用前後 2 回のダイナミック PLN-PET/CT スキャンを実施し、PLN の結合能の違いから、イストラデフェリンの A_2AR 占拠率を評価した。

なお、代表研究者の所属機関の脳神経疾患研究所 (STRIN) では、初年度は研究環境の整備が必要なため、これらの計画の (1) は TMIG で実施し、(2) については TMIG と STRIN で実施した。

4. 研究成果

(1) 健常者を対象とした PLN-PET/CT 検査の有効性と安全性に関する研究

有効性評価:経時的動脈採血及び血漿代謝物分析を伴う 90 分のダイナミック計測から、PLN は投与後約 40 分で疑似平衡状態に達した。血漿中の未変化 PLN の割合は投与後 60 分で 80%程度と比較的安定な薬剤であり、ヒトでの代謝はげっ歯類に比べて遅かった。定量解析によると、高受容体密度の尾状核や被殻では 1T と 2T モデル解析で差はなかったが、低密度領域の視床・大脳皮質・小脳では 2T モデル解析の方が優れていた。これらの V_T や DVR の脳局所分布は、報告されているインビトロ測定の実験値と良く一致し、PLN-PET/CT によりヒト脳の A2AR を計測できることが確認された。

簡易計測法としては、投与後 50~70 分の PET スキャンが最大 5~10%以内の誤差で安定した DVR を与えることがわかった。

また、代表者が初めて臨床報告した TMSX に比べ、PET シグナルがはるかに大きく、優れた薬剤であることも確認され、応用が期待された。

被曝線量評価:マウスでの PLN の放射能臓器分布で評価したヒトの被曝線量 ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$) は膀胱壁 (12.0) や小腸 (10.1) と高かったが、ヒトの PLN-PET/CT ダイナミック全身計測では最大の被曝線量は胆嚢壁 (17.0) で、次いで肝臓 (11.7) であった。実効線量はマウスの $4.3 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$ に比べ $3.7 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$ と多少低く、臨床検査としては十分安全であると考えられた。臨床に先立って動物での被曝線量評価を実施するが、種差の可能性はあり、ファーストヒューマン研究として被曝線量評価は必須と考えられる。

安全性評価:上記 と の PET/CT 装置計測の 5 名について、検査前後と 1 週間後の臨床症状、理学所見、血液検査による副作用調査を実施し、特に記述すべき所見は見出されず PET 検査の安全性が確認された。

健常者を対象とした PLN-PET/CT 検査の再現性に関する研究

の研究で健常者での個人差が比較的大きかったことから、同一被験者で、内因性アデノシンの日周変化の影響を避けてほぼ同じ時刻に PLN-PET/CT 検査の再現性 (Test-retest reproducibility) を検討した。最も安定した解析が期待される小脳を参照領域とした Logan DVR で A2AR 密度を評価したところ、最大で 3 割弱、平均で 18%程度の変動が認められ、これまで報告されている多くの PET プローブに比べ再現性が低めであった。2 回の計測で PLN の代謝率に顕著な差異は認められず、内因性アデノシンなどの影響など今後考慮されるべき課題がある。

被験者の血漿中のカフェイン濃度は $0.02\text{--}1.75 \mu\text{g}/\text{mL}$ で、想定した $<0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 程度を上回る被験者が多く、PLN の結合能 DVR はこの濃度と逆相関の傾向があったが、統計的に評価するには検討例数が不十分であった。

若年者の方が PLN の結合能 DVR は高いようであったが、統計的評価には中間の年齢層を追加して、今後の課題である。

(2) パーキンソン病患者を対象とした病態生理学的研究

未治療のパーキンソン病患者 (PD) の A2AR 密度:尾状核頭部の A2AR 密度 DVR は健常者: 2.77 ± 0.40 で PD: 2.83 ± 0.49 ($p=0.76$, unpaired t-test) 被殻の DVR は健常者: 3.40 ± 0.63 で PD: 3.29 ± 0.50 ($p=0.65$, unpaired t-test) と優位差は確認できなかった。しかし、パーキンソン病での左右差に着目すると、Asymmetry index (左右の差/左右合計) は尾状核頭部は健常者より左右差が大きかった (健常者: 0.027 ± 0.023 , PD: 0.065 ± 0.055 , $p=0.039$, Welch-test) が、被殻には左右差は認められなかった。これらの結果は、我々が先に [^{11}C]TMSX-PET で検討した結果と同じであった。

パーキンソン病治療薬イストラデフェリンの A2AR 占拠率計測:健常者 ($n=6$) と服用前のパーキンソン病患者 (ノウリアスト以外の薬剤で治療中) とに、A2AR 密度に優位差は認められなかった。の結果と合わせるとノウリアスト以外の治療薬が A2AR に何らかの影響を与えたは考えられない。患者での服用後の線条体全体でのノウリアストの最大占拠率は体表面補正有無で約 70%であり、ED50 は 14.8 mg 、 $9.5 \text{ mg}/\text{cm}^2$ であり、局所での最大占拠率は A2AR 密度と逆に腹側線条体 (94%) > 尾状核 (70%) 被殻 (68%) の順であった。治療ドーズで十分な A2AR 占拠率に達していると考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

Ishibashi K, Miura Y, Wagatsuma K, Toyohara J, Ishiwata K, Ishii K. Occupancy of adenosine A_{2A} receptors by istradefylline in patients with Parkinson's disease using ^{11}C -preladenant PET. Neuropharmacology. 査読有, 2018 Sep 22;143:106-112.
doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.09.036.

Sakata M, Ishibashi K, Imai M, Wagatsuma K, Ishii K, Zhou X, de Vries EFJ, Elsinga PH, Ishiwata K, Toyohara J. Initial evaluation of a novel adenosine A_{2A} receptor ligand, ^{11}C -preladenant, in healthy human subjects. Journal of Nuclear Medicine 査読有, 2017 Sep;58(9):1464-1470.
doi: 10.2967/jnumed.116.188474.

Zhou X, Boellaard R, Ishiwata K, Sakata M, Dierckx RAJO, de Jong JR, Nishiyama S, Ohba H, Tsukada H, de Vries EFJ, Elsinga PH. *In vivo* evaluation of [¹¹C]prelabeled for PET-imaging of adenosine A_{2A} receptors in the conscious monkey. *Journal of Nuclear Medicine* 査読有, 2017 May;58(5):762-767.

doi: 10.2967/jnumed.116.182410.

三科雅洋. アデノシン A2A 受容体の PET. *Clinical Neuroscience* 査読無, 2016;34(11):1268-1269

〔学会発表〕(計 5 件)

坂田宗之、多胡哲郎、我妻慧、石橋賢士、豊原潤、石井賢二. 脳機能イメージングのための新規 PET トレーサーの開発とその臨床応用. 第 6 回 TOBIRA 研究交流フォーラム、東京、2017.5.12

Toyohara J, Sakata M, Ishibashi K, Wagatsuma K, Ishii K, Zhou X, de Vries EFJ, Elsinga PH, Ishiwata K. Imaging of adenosine A_{2A} receptors in a healthy human brain by positron emission tomography with [¹¹C]prelabeled. *Molecular imaging agents in medicine*, Groningen, 2017.2.13-15

豊原潤. 脳機能イメージングのための新規 PET トレーサーの開発. *Neurovascular Unit* 研究会、信濃町、2017.1.28

豊原潤、多湖哲郎、坂田宗之、石橋賢士、我妻慧、石渡喜一、石井賢二. 臨床応用を目指した PET 薬剤の次世代化. 第 56 回日本核医学会学術総会、名古屋、2016.11.3-5.

豊原潤、坂田宗之、石橋賢士、我妻慧、周小云、ドフリースエリク、エルシンガフィリップ、石渡喜一、石井賢二. 新規アデノシン A2A 受容体イメージング剤 [¹¹C]-prelabeled の初期臨床評価. 第 56 回日本核医学会学術総会、名古屋、2016.11.3-5

〔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：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：鷺野谷 利幸
ローマ字氏名：SAGINOYA, toshiyuki
所属研究機関名：一般財団法人脳神経疾患研究所
部局名：PET センター
職名：センター長
研究者番号 (8 桁)：10274907

(2) 研究分担者

研究分担者氏名：石橋 賢志
ローマ字氏名：ISHIBASHI, kenji

所属研究機関名：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）
部局名：東京都健康長寿医療センター研究所
職名：研究員
研究者番号（8桁）：50469962

(3)研究分担者

研究分担者氏名：豊原 潤
ローマ字氏名：TOYOHARA, jun
所属研究機関名：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）
部局名：東京都健康長寿医療センター研究所
職名：研究副部長
研究者番号（8桁）：50425659

(4)研究分担者

研究分担者氏名：坂田 宗之
ローマ字氏名：SAKATA, moneyuki
所属研究機関名：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）
部局名：東京都健康長寿医療センター研究所
職名：研究員
研究者番号（8桁）：00403329

(5)研究分担者

研究分担者氏名：三品 雅洋
ローマ字氏名：MISHINA, masahiro
所属研究機関名：日本医科大学
部局名：医学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）：70322518

(6)研究協力者

研究協力者氏名：久保 仁
ローマ字氏名：KUBO, hitoshi

(7)研究協力者

研究協力者氏名：水野 泰章
ローマ字氏名：MIZUNO, yasuki

(8)研究協力者

研究協力者氏名：石井 賢二
ローマ字氏名：ISHII, kenji

(9)研究協力者

研究協力者氏名：我妻 慧
ローマ字氏名：WAGATSUMA, Kei

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。