

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07674

研究課題名（和文）線放出核種At-211の定位的脳内注入による難治性てんかんの治療

研究課題名（英文）Treatment of intractable epilepsy by stereotactic intracerebral injection of alpha-emitting nuclide At-211

研究代表者

加藤 弘樹 (Kato, Hiroki)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：20448054

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、<sup>211</sup>Atで標識した、化合物をラットの脳内（両側海馬）に投与したところ、同薬剤は注入部に長時間とどまり、その他の部位への拡散は認められなかった。Y-mazeテストにて認知機能を確認したところ、作業記憶に明らかな異常を認められなかった。さらに、化合物に凝集を抑制する修飾を施し、さらに薬剤濃度（放射能）を10倍程度高めたところほとんど拡散せず、局所に留まることが分かった。pentylenetetrazole (PTZ) キンドリングモデルラットを作成し、同薬剤を投与したところ、有意な発作抑制効果を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤治療抵抗性の難治性てんかんでは、発作焦点が同定できれば手術による切除が施行されるが、侵襲性が高い。ガンマナイフによる外照射にて発作焦点を破壊する治療もおこなわれているが、副作用が強く忍容性が低い。集束超音波治療やラジオ波焼灼術なども提案されているが効果は定まっていない。中枢神経は放射線による影響が少ないと考えられている。申請者らは線放出核種の定位的脳内注入による全く新しい難治性てんかんの低侵襲治療法を提案し、それを検証した。

研究成果の概要（英文）：When we administered the compound (50 kBq /  $\mu$ L) labeled with <sup>211</sup>At into bilateral hippocampus of rats, the compound stayed at the injection site for a long time and did not spread systemically. According to <sup>18</sup>F-FDG PET of the rat brain after administration, no obvious abnormalities in cerebral metabolism was observed. Furthermore, the Y-maze test confirmed no obvious abnormality in the working memory. Immunohistological examination of brain tissue revealed no obvious abnormalities in nerve cells and glial cells. It was found that when the compound was modified to suppress aggregation and the concentration (radioactivity) was further increased by about 10 times, it still remained locally without systemic spread. When the drug was administered to pentylenetetrazole (PTZ) kindling model rats, a significant seizure-suppressing effect was observed. The Y-maze test showed no apparent effect on working memory or activity.

研究分野：核医学

キーワード：RI治療 てんかん 線 アスタチン

### 1. 研究開始当初の背景

薬剤治療抵抗性の難治性てんかんでは、発作焦点が同定できれば手術による切除が施行されるが、侵襲性が高い。中枢神経は放射線による影響が少ないと考えられている。ガンマナイフによる外照射にて発作焦点を破壊する治療もおこなわれているが、副作用が強く忍容性が低い。比較的侵襲の低い集束超音波治療やラジオ波焼灼術なども提案されているが効果は定まっていない。放射線の中でも、生物学的効果が高いとされる、アルファ線はその飛程が非常に短く、アルファ線源の存在する部位にしか放射線が照射されない。このアルファ線源を病変部分に限定して分布させることができれば、その部位に非常に強い放射線を照射することができ、さらにはその周囲の正常組織への放射線影響を最小限にすることができる。そのため、副作用が少なく、高い治療効果が期待できると考えられる。

### 2. 研究の目的

申請者らはアルファ線放出核種の定位的脳内注入による全く新しい難治性てんかんの低侵襲治療法を提案することを目標とした。

そのために、まず、アルファ線放出核種を脳内注入部位に限定して分布させるための方法を開発することを目的とした。

次に、アルファ線照射による脳組織、脳機能への影響を明らかにすることを目的とした。

さらに、アルファ線の照射量を上昇させるために、薬剤の安定性を保ったまま、濃度を上昇させ得ることを目的とした。

最後に、てんかんモデル動物に薬剤を局所投与することによって、発作を軽減できるかどうかを明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

$^{211}\text{At}$  で標識した、低分子化合物  $\text{Na}^{211}\text{At}$  を Wistar ラットの両側海馬に  $1\ \mu\text{l}$ /部位だけ注入し、その分布をシンチグラフィにて経時的に確認した。コントロールとして生理食塩水を同量頭蓋内投与したモデルも作成した。次に  $^{211}\text{At}$  標識化合物 ( $50\text{kBq}/\mu\text{L}$  程度) をラットの両側海馬に  $1\ \mu\text{l}$ /部位だけ投与して同様に分布を確認した。アルファ線の脳代謝への影響を明らかにするために、投与後のラットの脳代謝を  $^{18}\text{F}$ -FDG PET にて確認した。さらに、アルファ線の脳機能への影響を明らかにするために、Y-maze テストにて認知機能を確認した。さらに、投与後のラットの脳を摘出し、神経細胞、ミクログリア、アストロサイトに関して免疫組織学的検討を行った。

アルファ線の照射量をさらに増加させるために、 $^{211}\text{At}$  標識化合物を上記の 10 倍 ( $500\text{Bq}/\mu\text{L}$  程度) まで上昇させた。化合物に凝集を抑制する修飾を施し、頭蓋内投与を行い、その動態を検討した。Wistar ラットの腹腔内に繰り返し pentylenetetrazole (PTZ) を投与することによって、キンドリングモデルラットを作成し、同薬剤および生理食塩水を頭蓋内投与して、発作程度、持続時間などに関する評価を行った。

#### 4 . 研究成果

$^{211}\text{At}$  で標識した、低分子化合物  $\text{Na}^{211}\text{At}$  をラットの頭蓋内に投与したところ、薬剤は速やかに全身に拡散し、頭蓋内から消失した。

$^{211}\text{At}$  で標識した、化合物 (50kBq/ $\mu\text{L}$  程度) をラットの脳内 (両側海馬) に投与したところ、同薬剤は注入部に長時間とどまり、その他の部位への拡散は認められなかった。投与後のラットの脳の代謝を  $^{18}\text{F}$ -FDG PET にて確認したところ、明らかな代謝の変化は認められなかった。さらに、Y-maze テストにて認知機能を確認したところ、作業記憶、活動性に明らかな異常を認められなかった。脳組織を確認したところ、神経細胞、グリア細胞に関して、明らかな異常を認めなかった。

さらに、化合物に凝集を抑制する修飾を施し安定性を高めたのちに、薬剤濃度 (放射能) を 10 倍程度高めた (500kBq/ $2\mu\text{L}$  程度) ものを頭蓋内投与したところ、薬剤はほとんど全身拡散せず、投与部位に留まることが分かった。Wistar ラットに等量の PTZ を定期的に一定期間腹腔内投与することでキンドリングモデルラットを作成し、同薬剤を  $^{211}\text{At}$  薬剤を 500kBq/ $2\mu\text{L}$ /部位だけ頭蓋内投与した。投与 2 週間後に両側海馬に再度 PTZ を腹腔内投与し、惹起される発作の状態をコントロールと比較検討した。その結果、 $^{211}\text{At}$  薬剤投与動物において、有意な発作抑制効果を認めた。Y-maze テストでは、作業記憶、活動性に明らかな影響を認めなかった。

今後、脳組織の評価を予定している。

PTZ キンドリングモデルでは、両側海馬に特に病理学的変化が認められることが報告されている。当研究では、アルファ線放出核種標識薬剤の両側海馬への投与により、明らかな認知機能の変化を伴わず、てんかん発作が有意に抑制されることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Kato, H. Okuno, T. Isohashi, K. Koda, T. Shimizu, M. Mochizuki, H. Nakatsuji, Y. Hatazawa, J.	4. 巻 41
2. 論文標題 Astrocyte metabolism in multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cereb Blood Flow Metab	6. 最初と最後の頁 369-379
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0271678X20911469	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 Kato Hiroki, Kanai Yasukazu, Watabe Tadashi, Ikeda Hayato, Horitsugi Genki, Hatazawa Jun	4. 巻 1719
2. 論文標題 Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in a rat model of cerebral hypoperfusion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 208 ~ 216
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2019.05.032	査読の有無 有
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4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 加藤弘樹
2. 発表標題 視神経脊髄炎の脳における1-C-11酢酸代謝
3. 学会等名 日本核医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroki Kato
2. 発表標題 I-123イオマゼニルSPECTと血行力学的脳虚血リスク
3. 学会等名 第12回 関西脳核医学研究会、2019年 3月 2日（土）、大阪第一ホテル（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kato H, Okuno T, Nakatsuji Y, Hatazawa J
2. 発表標題 Metabolism of astrocyte in the patients of multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET,
3. 学会等名 Brain & Brain PET 2019, July 4-7, 2019, Yokohama Japan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Kato, Okuno Tatsusada, Yuji Nakatsuji, Jun Hatazawa
2. 発表標題 多発性硬化症の脳における1-C-11酢酸代謝
3. 学会等名 第59回核医学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究 分担者	畑澤 順  (Hatazawa Jun)  (70198745)	大阪大学・核物理研究センター・特任教授   (14401)	

	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
研究 協力者	角永 悠一郎  (Kadonaga Yuichiro)		
研究 協力者	大江 一弘  (Ooe Kazuhiro)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	片山 大輔  (Katayama Daisuke)		
研究協力者	深瀬 浩一  (Fukase Koichi)		

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