

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19790872

研究課題名 (和文)

分子イメージングによるヒト神経膠腫の免疫寛容状態の病態生理解明および診断精度向上

研究課題名 (英文)

Study for human glioma using a molecular imaging technique

研究代表者

高屋 成利 (TAKAYA SHIGETOSHI)

京都大学・放射性同位元素総合センター・助教

研究者番号：70444495

研究成果の概要 (和文)：

一般的な脳内疾患では、脳内免疫担当細胞であるミクログリアは活性化されて末梢性ベンゾジアゼピン受容体を多量に発現している。今回の研究では、脳腫瘍の中で最も頻度が高く、全身の悪性腫瘍の中でも最も治療が困難なもののひとつである神経膠腫において、患者体内における末梢性ベンゾジアゼピン受容体の発現を可視化する  $[^{11}\text{C}]\text{PK11195}$  PET と、切除された病理組織による検討を行った。その結果、神経膠腫においては、末梢性ベンゾジアゼピン受容体の発現が低下しており、このことが神経膠腫における抗腫瘍反応を抑制して、治療を困難にしている一因である可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：

In microglia, peripheral benzodiazepine receptor (PBR) is expressed from the earliest stages of activation and appears to exert a pro-inflammatory function. This molecule is commonly up-regulated in inflammatory, degenerative, infective and ischemic lesions of the central nervous system but it has never been reported in glioma-infiltrating microglia. We examined anaplastic astrocytomas showing minimal contrast-enhancement and therefore little damage of the blood brain barrier to minimize the presence of blood borne macrophages within tumor tissue. The lesions were studied in vivo using positron emission tomography (PET) with the specific PBR ligand  $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$  and the corresponding tumor tissue was investigated with an anti-PBR antibody. Glioma-infiltrating microglia were characterized for molecules involved in antigen presentation and cytotoxic activity. PET studies showed that  $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$  binding was markedly lower in tumors than in the contralateral grey matter. Pathological investigation revealed that glioma-infiltrating microglia failed to express PBR and cytotoxic molecules although some cells still expressed antigen presenting molecules. Evaluation of microarray datasets confirmed these differences. Our results demonstrated PBR suppression in glioma-infiltrating microglia and suggested that PBR may have a relevant role in modulating the anti-tumour inflammatory response in astrocytic tumors.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2007年度 | 1,800,000 | 0       | 1,800,000 |
| 2008年度 | 700,000   | 210,000 | 910,000   |
| 2009年度 | 800,000   | 240,000 | 1,040,000 |
| 年度     |           |         |           |
| 年度     |           |         |           |
| 総計     | 3,300,000 | 450,000 | 3,750,000 |

研究分野：医歯薬学

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：画像診断学、含放射線診断学、核医学

1. 研究開始当初の背景

神経膠腫は最も多い脳腫瘍であり、組織学的にみると比較的良性のものから最悪性のものまで様々である。しかし、比較的良性のものでも外科的に摘出困難な例が多く、全身の腫瘍病変のなかでも最も治療が困難なもののひとつである。このようなことから、神経膠腫の早期診断とともに、免疫療法などの新たな治療法についても研究が進められている。悪性神経膠腫に浸潤するミクログリアにおいては、通常の炎症反応では認められるはずの蛋白質発現やサイトカイン分泌が抑制されていることが病理学的に明らかになりつつあり、神経膠腫がこのような免疫寛容状態を作り出していることが、腫瘍の増殖を許す原因のひとつとして考えられている。

脳内で病理学的変化が起こり、脳内免疫担当細胞であるミクログリアが活性化されると末梢性ベンゾジアゼピン受容体を多量に発現する。PK11195は末梢性ベンゾジアゼピン受容体に結合するので、放射性同位元素で標識した<sup>11</sup>C]PK11195をPETのトレーサーとして用いることで（<sup>11</sup>C]PK11195-PET）、生体内ミクログリアの活性化を可視化することができる。これまでの研究では、<sup>11</sup>C]PK11195-PETは、多発性硬化症や脳炎のような神経炎症性疾患患者、アルツハイマー病やパーキンソン病のような神経変性疾患患者への適応が報告されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒト神経膠腫における免疫寛容状態を、PET（positron emission tomography; ポジトロン断層撮影装置）によって生体内で可視化するとともに、病理学的評価を並行して行うことで、分子イメージング画像の妥当性を評価することである。また、

これらの結果を炎症性疾患などの他の中枢神経疾患の結果と対比することで、神経膠腫の病態生理解明および早期診断に役立つことも視野に入れている。

3. 研究の方法

脳実質内においては、末梢性ベンゾジアゼピン受容体は主に活性化ミクログリアに発現するが、その他にも血球にも発現していることが報告されている。そのため、<sup>11</sup>C]PK11195-PETによるミクログリアの発現を評価するためには、血液脳関門が破綻していない病変を選択することが必要と考えられた。そこで、MRIで造影効果のない退形成性星細胞腫について研究対象にした。退形成性星細胞腫をもつ患者の術前の<sup>11</sup>C]PK11195 PETを施行した。また、切除された退形成性星細胞腫の病理組織学的検討を加えて、多発性硬化症やパーキンソン病と比較した。

4. 研究成果

<sup>11</sup>C]PK11195の結合は、退形成性星細胞腫では正常組織に比べて著明に低下していることがPETによって示された。病理学的検討では、退形成性星細胞腫に浸潤しているミクログリアでは抗原提示分子は発現しているにもかかわらず、末梢性ベンゾジアゼピン受容体の発現が低下していることが示された。一方で、対照として検査した多発性硬化症やパーキンソン病患者の脳では末梢性ベンゾジアゼピン受容体は高度に発現していることが示された。今回の研究で、高悪性度神経膠腫では末梢性ベンゾジアゼピン受容体の発現が低下しており、このことが神経膠腫における抗腫瘍反応を抑制している一因である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(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3件)

- ① Asada T, Takaya S, Takayama Y, Yamauchi H, Hashikawa K, Fukuyama H. Reversible alcohol-related dementia: a five-year follow-up study using FDG-PET and neuropsychological tests. Intern Med 2010; 49: 283-287. 査読有
- ② Takaya S, Mikuni N, Mitsueda T, Satow T, Taki J, Kinoshita M, Miyamoto S, Hashimoto N, Ikeda A, Fukuyama H. Improved cerebral function in mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy. Brain 2009; 132: 185-94. 査読有
- ③ Takaya S, Hashikawa K, Turkheimer FE, Mottram N, Deprez M, Ishizu K, Kawashima H, Akiyama H, Fukuyama H, Banati RB, Roncaroli F. The lack of expression of the peripheral benzodiazepine receptor characterises microglial response in anaplastic astrocytomas. J Neurooncol 2007; 85: 95-103. 査読有

[学会発表] (計6件)

- ① Takaya S, Mikuni N, Mitsueda T, Matsumoto R, Imamura H, S Uramaya S, Sawamoto N, Ikeda A, Fukuyama H. White matter changes after the selective removal of an epileptogenic lesion in the human brain. 63rd Annual Meeting of the American Epilepsy Society, Boston, December 4, 2009
- ② 高屋成利、三國信啓、松本理器、今村久司、浦山慎一、澤本伸克、池田昭夫、福山秀直. てんかん原性病変の選択的切除がヒトの脳白質に及ぼす影響. 第32回日本神経科学大会、名古屋、2009年9月18日
- ③ Takaya S, Ikeda A, Mitsueda T, Matsumoto R, Namiki C, Mikuni N, Fukuyama H. Temporal

lobe Epilepsy with amygdalar enlargement: a morphologic and functional study. 19th Meeting of the European Neurological Society, Milan, June 22th, 2009

- ④ 高屋成利、池田昭夫、三枝隆博、松本理器、並木千尋、福山秀直. 扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんの形態学的・機能的検討. 第42回日本てんかん学会年次学術集会、東京、2008年10月18日
- ⑤ Takaya S, Mikuni N, Mitsueda T, Taki J, Kinoshita M, Ikeda A, Fukuyama H. Improved cerebral function in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy. 60th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Chicago, April 17th, 2008
- ⑥ 高屋成利、三國信啓、三枝隆博、多喜純也、木下真幸子、池田昭夫、福山秀直. 側頭葉下アプローチによる選択的海馬(扁桃体)切除術が内側側頭葉てんかん患者の脳機能に及ぼす影響. 第41回日本てんかん学会年次学術集会、福岡、2007年11月1日

[図書] (計2件)

- ① 高屋成利、福山秀直, 神経変性疾患のサイエンス, 第15章: 分子イメージング, p148-155, 南山堂, 2007年
- ② 高屋成利, 図解放射性同位元素取扱者必携, 第7章 放射線の人体に対する影響と放射線防護, p119-144, オーム社, 2007年

6. 研究組織 (1)研究代表者

高屋 成利 (TAKAYA SHIGETOSHI)  
京都大学・放射性同位元素総合センター・助教  
研究者番号: 70444495

