

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390298

研究課題名(和文)代謝型グルタミン酸受容体1型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 metabotropic glutamate receptor type 1; a first-in-human study

研究代表者

石渡 喜一 (ISHIWATA, Kiichi)

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・研究部長

研究者番号：50143037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,300,000円

研究成果の概要(和文)：代謝型グルタミン酸受容体1型サブタイプを画像化する新規PET薬剤[11C]ITMM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、[11C]ITMM-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された。これを神経変性疾患患者に応用し、脊髄小脳変性症とパーキンソン病では脳局所での受容体の低下が認められ、アルツハイマー病やてんかんでも予備的ではあるが受容体の変化が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We performed first clinical PET studies using [11C]ITMM for imaging metabotropic glutamate receptor type 1 (mGluR1) in the human brain. [11C]ITMM-PET provided acceptable dosimetry and pharmacological safety. The [11C]ITMM binding in brain regions was well correspond to the mGluR1 distribution in the brain, suggesting that [11C]ITMM-PET becomes a new tool for pathophysiological studies of neurodegenerative disease. In healthy subjects [11C]ITMM binding increased in several brain regions of the elderly subjects. In patients with hereditary and sporadic cerebellar ataxia, the [11C]ITMM binding significantly decreased in cerebellar region compared with age-matched healthy subjects. The measurement of mGluR1 availability would be more sensitive than morphological measure by MRI. In Parkinson's disease the binding decreased in cerebellum and temporal and parietal lobes. Preliminarily mGluR1 availability were regionally changed in the brain of patients with Alzheimer's disease and epilepsy.

研究分野：放射性医薬品科学

キーワード：グルタミン酸受容体 神経変性疾患 ポジトロンCT

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、特にポジトロン断層撮影法 (PET) の応用に、これまでになくその期待が集まっている。

(2) 申請者らの PET 施設は、老化と老人病の研究を進めるため、特に脳機能に特化した PET 研究を遂行してきた。脳機能を様々な観点から検討するため、循環・代謝の基礎的情報から神経伝達機能を明らかにするため、世界で初めて臨床使用 (ファーストインヒューマン) した薬剤などの多数の PET 薬剤を使用し、脳の病態生理研究や神経変性疾患の鑑別診断法などを提案してきた。

2. 研究の目的

グルタミン酸は脳内において重要な神経伝達物質の一つで、様々な情報伝達の起動因子として主要な役割も果たしている。これに関与しているグルタミン酸受容体は、その機能の違いからイオンチャンネル型 [ionotropic glutamate receptor (iGluR)] と代謝型 [metabotropic glutamate receptor (mGluR)] に分類される。iGluR は、グルタミン酸と結合することでイオンチャンネルを開閉し、シナプスの膜電位を発生させるといった比較的単純な系の分子である。一方、mGluR は、G タンパク共役型の受容体であり、グルタミン酸と結合して G タンパクを活性化させ、細胞内シグナリングを動かすスイッチとなっており、脳の高次機能の発達に重要な役割を果たしている複雑な系の分子である。mGluR は、薬理作用、シグナル伝達産物、及び遺伝子ホモロジーの違いにより 3 つのグループに分類され、これまで 8 つのサブタイプが確認されている。中でも、グループ 1 型の mGluR は、ポストシナプスに位置し、様々な細胞内シグナリングを制御している分子である。グループ 1 型の mGluR はサブタイプ 1 (mGluR1) とサブタイプ 5 (mGluR5) が同定されており、ヒトにおける受容体分布は、mGluR1 では小脳が最も多く、次いで視床、海馬、線条体においても中程度の発現が確認されている。一方、mGluR5 は、その発現の多くが線条体に集中し、大脳にも発現が確認されている。このように、それぞれ脳内分布が異なっているが、機能的な差異は、現在のところ解明されていない。

本申請課題では、未だ PET 臨床研究のなされていない mGluR1 をイメージングする PET 薬剤として開発された ^{11}C ITMM のファーストインヒューマン研究を実施する。

3. 研究の方法

(1) 健常者を対象とした ^{11}C ITMM-PET 有効性と安全性に関する研究

成人男性健常者を対象に ^{11}C ITMM による 90 分間の脳のダイナミック PET 計測をし、同時に動脈採血と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する。

この健常者 ^{11}C ITMM の PET 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。特に動脈入力関数を用いた PET 動態解析法と、患者を対象の臨床研究へ向けて簡易計測法を定める。

健常者に全身ダイナミック PET スキャンを施行し、被曝線量を評価する。

健常高齢者に ^{11}C ITMM-PET を施行し、加齢と性差について比較検討する。

(2) 神経変性疾患への応用: 運動障害を来す疾患やその他の患者を対象とした病態生理学的研究。以下の患者を対象として、動脈採血を伴わないダイナミック計測により、mGluR1 の脳局所結合能を健常者と比較検討する。

脊髄小脳変性症

パーキンソン病

アルツハイマー病

てんかん

4. 研究成果

(1) 健常者を対象とした ^{11}C ITMM-PET 有効性と安全性の評価

有効性評価: 5 名の成人男性健常者に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データから、脳の各部位における ^{11}C ITMM の結合を非線形最小二乗法を用いた 2 組織 3 コンパートメント (3 コンパートメント 4 パラメータ、3C4K) モデル解析で解析した。 ^{11}C ITMM の mGluR1 結合を反映する分布容積 V_T は、小脳が最大で 2.6、以下視床 1.1、側頭葉 0.9、前頭葉 0.7、頭頂葉 0.7、後頭葉 0.6、線条体 0.5、橋 0.5 の順で、報告されている mGluR1 のインビトロ測定受容体密度と良く一致し、 ^{11}C ITMM-PET によりヒト脳の mGluR1 を計測できることが確認された。ヒトでの代謝はげっ歯類に比べて遅かった。

被曝線量評価: ^{11}C ITMM-PET のダイナミック全身計測を PET 装置で男 4 名、ついで PET/CT 装置で 12 名 (男 6、女 6) 実施し、MIRD 法による内部被曝量を評価した。PET 装置での測定では、マウスでの評価と同様に膀胱での被曝線量が最大で $13.2 \mu\text{Gy}/\text{MBq}$ であった。多くの臓器での値は概ねマウスからの推定値に相当したがヒトの方が高い傾向に有った。実効線量もマウスの $3.4 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$ に比べ $4.6 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$ と高めであったが、臨床検査としては十分安全であると考えられた。PET/CT 装置での評価は PET 装置での評価と同等であったが、同時に得られる CT 画像により放射

能集積の少ない臓器の同定が容易になったことから、精度の高い評価が可能になった。

安全性評価：上記とのPET装置計測の9名(21-27歳)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、PET検査の安全性を確認した。

健常者mGluR1の加齢と性差：と同様の検査を追加実施し、全体で若齢者(男8、女7)と高齢者(男14、女12)の男女4グループで ^{11}C ITMMの結合能を評価した。男性では結合能は高齢者で有意に増加したが、女性では統計的有意差は認められなかった(男女全体では高齢で有意に増加)。また、若齢、高齢ともに性差は認められなかった。データ解析に関しては、橋や後頭葉が参照領域とする解析により安定した結果を得られ、以下の患者の計測では動脈採血の省略した簡略したPET計測が可能になった。

(2) 神経変性疾患への応用

脊髄小脳変性症：家族性2家系を含む脊髄小脳変性症(14例)では高齢健常者に比較し、小脳で明瞭な ^{11}C ITMMの結合能の低下が認められ、かつMRIによる萎縮の程度を上回った。形態学的な病的変化である小脳萎縮よりも、mGluR1発現量の低下が先行して生じる可能性がある。

未治療のパーキンソン病患者(10名)では、 ^{11}C ITMMの結合能が小脳半球・側頭葉・頭頂葉において健常者より低下していた。小脳による運動調節機能は、大脳基底核回路と直接の線維連絡はないので、この結果はパーキンソン病の運動症状あるいはその代償に関与していると思われる。

アルツハイマー病患者では(10例)では、mGluR1の発現量が認知症の周辺症状と関するとの仮説で検討しているが、現時点では脳萎縮と相まってばらつきが強く、症例の蓄積を要する。

てんかん患者(4例)での検討で、 ^{11}C ITMMの結合能がてんかん焦点で低下していることがわかった。てんかん原性との関連からは本質的な診断としての可能性がある。これらは今後の課題である。

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5件)

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. 査読有、2015 Aug 15;355(1-2):202-5. doi:

10.1016/j.jns.2015.05.041.

Ito K, Sakata M, Oda K, Wagatsuma K, Toyohara J, Ishibashi K, Ishii K, Ishiwata K. Comparison of dosimetry between PET/CT and PET alone using ^{11}C -ITMM. Australas Phys Eng Sci Med. 査読有、2016 Mar;39(1):177-86. doi: 10.1007/s13246-015-0419-5.

石渡喜一：33年間のPET薬剤開発の足跡，PET Journal，査読無、2014;25:12-16.

Toyohara J, Sakata M, Oda K, Ishii K, Ito K, Hiura M, Fujinaga M, Yamasaki T, Zhang MR, Ishiwata K. Initial human PET studies of metabotropic glutamate receptor type 1 ligand ^{11}C -ITMM. J Nucl Med. 査読有、2013;54(8):1302-1307. doi: 10.2967/jnumed.113.119891.

Toyohara J, Sakata M, Fujinaga M, Yamasaki T, Oda K, Ishii K, Zhang MR, Jeckel CMM, Ishiwata K. Preclinical and the first clinical studies on ^{11}C ITMM for mapping metabotropic glutamate receptor type 1 by positron emission tomography. Nucl Med Biol 査読有、2013; 40(2):214-220. 10.1016/j.nucmedbio.2012.11.008

[学会発表](計10件)

坂田宗之、豊原潤、我妻慧、石橋賢士、石井賢二、張明榮、石渡喜一： ^{11}C ITMMによる代謝型グルタミン酸受容体1結合能の加齢変化，第55回日本核医学会学術総会，2015.11.5-7，ハイアットリージェンシー東京(東京都・新宿区)

石渡喜一：東京都健康長寿医療センター研究所のPET薬剤開発戦略。第28回海の中道RIカンファランス，2015.7.4，JR博多シティ(福岡県・福岡市)

Sakata M, Toyohara J, Wagatsuma K., Ishibashi K, Ishii K, Zhang MR, Ishiwata K. : Changes of metabotropic glutamate receptor type 1 binding of ^{11}C ITMM by aging. 12th International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BrainPET 2015), 2015.6.27-30, Vancouver (Canada)

坂田宗之、豊原潤、我妻慧、石橋賢士、石井賢二、張明榮、石渡喜一：代謝型グルタミン酸受容体タイプ1の加齢変化- ^{11}C ITMM-PETを用いた検討。第38回基礎老化学会大会，2015.6.13-14，パシフィック横浜(神奈川県・横浜市)

伊藤公輝、坂田宗之、我妻慧、織田圭一、
豊原潤、石橋賢志、石井賢二、石渡喜二：
PET/CT を使用した MIRD 法による実行線
量評価，第 54 回日本核医学会学術総会，
2014.11.6，大阪国際会議場（大阪府・大
阪市）

坂田宗之、豊原潤、織田圭一、石井賢二、
張明栄、石渡喜二：代謝型グルタミン酸
受容体タイプ 1 リガンド [¹¹C]ITMM のヒ
ト脳 PET 計測，第 53 回日本核医学会学術
総会，2013.11.8，福岡国際会議場（福岡
県・福岡市）

Sakata M, Toyohara J, Oda K, Ishii, K,
Zhang MR, Ishiwata K. Initial
evaluation of [¹¹C]ITMM for mapping
metabotropic glutamate receptor type 1
in human brain. f Brain Function with
PET (BrainPET '13), Syanghai (China)
2013.5.20

豊原潤、坂田宗之、伊藤公輝、日浦幹夫、
織田圭一、石井賢二、張明栄、石渡喜二：
代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 1
（mGluR1）リガンド ¹¹C-ITMM の初期臨床
評価，第 12 回放射線医薬品・画像診断薬
研究会，2012.12.15，京都テルサ/京都
府民総合交流プラザ（京都府・京都市）

豊原潤、坂田宗之、織田圭一、石井賢二、
石渡喜二：新規 PET 薬剤開発から
first-in-human study まで-多施設共同
研究への取り組み-，第 52 回日本核医学
会学術総会，2012.10.11，ロイトン札幌
/ニトリ文化ホール（北海道・札幌市）

豊原潤、坂田宗之、ジェッケルクリスチ
ナ、藤永雅之、張明栄、石渡喜二：代謝
型グルタミン酸受容体サブタイプ 1 リガ
ンド ¹¹C-ITMM の非臨床研究，2012.10.11，
ロイトン札幌/ニトリ文化ホール（北海
道・札幌市）

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石渡 喜一 (ISHIWATA, Kiichi)
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・研究部長
研究者番号：50143037

(2) 研究分担者

日浦 幹夫
法政大学・スポーツ健康学部・教授
研究者番号：10327918
（H24-25、H26-27 は連携研究者）

三品 雅洋 (MISHINA, Masahiro)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号：70322518
（H25-27、H24 は連携研究者）

坂田 宗之 (SAKATA, Muneyuki)
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：00403329
（H26-27、H24-25 は連携研究者）

石橋 賢志 (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
（H26-27）

(3) 連携研究者

石井 賢二 (ISHII, 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・研究部長
研究者番号：10231135

豊原 潤 (TOYOHARA, Jun)
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・研究副部長
研究者番号：50425659

織田 圭一（ODA, Keiichi）
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：70224235
（H24-25）

我妻 慧（WAGATSUMA, Kei）
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・技術員
研究者番号：40738283
（H26-27）

張 明栄（CHOU, Meiei）
独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・チームリーダー
研究者番号：80443076