# 展望

## アストログリオーシスの PET イメージング







岡村 信行\*2
Okamura Nobuyuki

### 1 はじめに

アルツハイマー病(AD)をはじめとする神経変 性疾患の多くは不可逆的な神経細胞の脱落を特徴と する進行性の難病である。その治療は脳内の神経伝 達物質の補填による対処療法が中心であり、根本的 な治療法は今日確立されていない。神経変性疾患の 脳内では共通して神経細胞の脱落と共にグリア細胞 の活性化であるグリオーシス (神経炎症)を認める。 ヒトの脳内においてこのグリオーシスは神経細胞脱 落の要因なのかそれとも結果なのか、依然不明な点 も多い。近年様々な研究成果により脳内環境におけ るグリア細胞の重要性が明らかとなってきている。 グリア細胞には、ミクログリア、アストロサイト、 オリゴデンドロサイトがあるが、神経炎症に重要な 役割を果たす細胞は、ミクログリアとアストロサイ トである。神経炎症のイメージングのため、活性化 ミクログリアに発現する Translocator protein 18 kDa (TSPO) を標的とした PET プローブが 30 年以上使 われてきた。一方でアストロサイトのイメージング には、モノアミンオキシダーゼB(MAO-B)を標 的とした PET プローブが使われてきたが、プロー ブの不可逆的な結合性による定量性の問題もあり, あまり普及していない。最近筆者らは、MAO-Bに 可逆的な結合性を示す ISF 標識 PET プローブ 18F-SMBT-1を開発し、その臨床応用によりアスト ログリオーシスの画像化に成功した。本稿では画像 化の標的になる反応性アストロサイト、MAO-Bと病態の関連について概説すると共に <sup>18</sup>F-SMBT-1の開発経緯とそれを用いた研究について紹介したい。

#### 2 反応性アストロサイト

アストロサイトはミクログリアと共に脳内の恒常性維持の機能を担っている。脳内に障害が発生すると、それを修復するためにアストロサイトは形態を変えて反応性アストロサイトと呼ばれる状態に変化し、Glial Fibric Acidic Protein(GFAP)、Vimentin、Nestin、MAO-B 等の発現量が増加することが知られている $^{11}$ 。

神経変性疾患の脳内では特定のタンパク質が異常に凝集したミスフォールディングタンパク質の蓄積が認められる。アルツハイマー病(AD)ではアミロイドβを主成分とする老人斑と過剰にリン酸化されたタウタンパク質を主成分とする神経原線維変化が沈着し、反応性アストロサイト、活性化ミクログリアが老人斑や神経原線維変化の周辺に出現する<sup>2)</sup>。ヒト剖検脳を用いた解析によると、反応性アストロサイト(GFAP+)、活性型ミクログリア(CD68+)は老人斑の数とは相関しないが、神経原線維変化の数と相関することが示されている<sup>3)</sup>。また、大脳皮質の厚さは活性型ミクログリアの数との間に相関を認めないが、反応性アストロサイトの数と逆相関を認める。すなわち、脳の萎縮が強い方が反応性アス

トロサイトの数も多いことを示している。このよう にグリオーシス(反応性アストロサイトの増加)は ミスフォールディングタンパク質や病態と密接に関 わっている。

最近では反応性アストロサイトにも神経保護的な A2 と神経毒性的な A1 というサブタイプが存在することが提唱されており、A1 反応性アストロサイトは様々な神経変性疾患患者脳内で認められることが報告されている 4。A1 と A2 の区別は複数の遺伝子発現パターンで定義されており、単一のタンパク質でのマーカー分子は報告されていない。

#### 3 反応性アストロサイトの画像化

前述したように、グリオーシスはミスフォールディングタンパク質の蓄積及びその病態に密接に関わっていることがヒト剖検脳を用いた解析から明らかとなっている。しかし、剖検脳を用いた後ろ向き研究では、グリオーシスが神経変性に積極的に関わっているのか、あるいは神経変性の結果としてグリオーシスが引き起こされているのか、またどのタイミングでグリオーシスが顕在化するのかを明らかにすることは難しい。それを明らかにするためには、PETイメージングを用いた前向き研究が必須である。

反応性アストロサイトを PET で画像化するため の標的としてMAO-Bと Imidazoline2 binding site (I2BS) 等が研究されている。MAO-Bと I2BS はい ずれもアストロサイトのミトコンドリア外膜に発現 している。MAO-B 阻害薬であるセレギリンを "C で標識し、プロパルギル基の水素を重水素に置換し た "C-Deuterlium-L-deprenyl ("C-DED) が MAO-B の PET プローブとして臨床研究で利用されている。 "C-DED の臨床研究では、正常な高齢者と比較して アミロイド陽性の軽度認知障害(MCI)の段階でプ ローブの集積が増加し、認知症が進行すると集積が 減少することが報告されている50。I2BSに関して は "C-BU99008 が PET プローブとして臨床応用さ れ、早期のパーキンソン病患者において集積の増加 が確認され、中程度から高度のパーキンソン病患者 では集積が減少することが報告されている。。 "C-DED. "C-BU99008 のいずれの臨床研究におい ても, 高度に進行した症例では集積が減少している。 こうした結果から、アストロサイトの反応は進行に

伴い変化すると考えられるが、今後縦断的研究による検証が必要である。

#### 4 <sup>18</sup>F-SMBT-1 の開発経緯

筆者らはこれまでにアルツハイマー病患者の脳内 に蓄積するタウ病理を標的とした PET プローブ として、18F-THK523、18F-THK5105、18F-THK5117、 <sup>18</sup>F-THK5351 等の PET プローブを開発してきた <sup>7)</sup>。 このうち <sup>18</sup>F-THK5351 は、様々な神経変性疾患にお いて多様な集積パターンを認め、鑑別診断における 有用性が示されていたが<sup>8)</sup>、タウ病理と関係のない 集積(=オフターゲット結合)が基底核・視床等の 領域で認められていた。これは現存する第一世代タ ウPETプローブが抱える共通の問題であるが、詳 細な解析の結果. 18F-THK5351 のオフターゲット結 合の標的分子が MAO-B であることが判明した。 MAO-Bへの結合は基底核のみならず全脳において PET シグナルに寄与しており<sup>9)</sup>, <sup>18</sup>F-THK5351 PET をタウ病理のバイオマーカーとして利用することは 難しい <sup>10)</sup>。しかしながら <sup>18</sup>F-THK5351 PET は MAO-B を発現するアストログリオーシスを検出することで 様々な病態を捉えることができ、臨床的有用性が高 い検査でもある。そこで筆者らは <sup>18</sup>F-THK5351 を リード化合物として構造活性相関を明らかにして化 合物の最適化を行い、新たに MAO-B 選択的な PET プローブとして <sup>18</sup>F-SMBT-1 を開発した <sup>11)</sup>。

18F-SMBT-1のヒトを対象とした探索的臨床研究 (First-in-human) はオーストラリアのオースチン病 院で実施された。最初の臨床研究では、健常高齢者 とアルツハイマー病患者を対象に、MAO-B 阻害薬 セレギリンの内服前後で <sup>18</sup>F-SMBT-1 PET 検査を実 施することで、ヒトにおける 18F-SMBT-1の MAO-B に対する結合性選択性を明らかにすることを目的に 実施された。その結果、18F-SMBT-1の in vivo にお ける脳への集積は、セレギリン内服後でおよそ 90%減少したことから、MAO-Bに対する高い結合 選択性が証明された<sup>12)</sup>。また、<sup>18</sup>F-SMBT-1 の集積 は健常高齢者と比較してアルツハイマー病患者で増 加していた (**図1**)。これは、従来の "C-DED を用 いた研究とは異なる所見であり、18F-SMBT-1がよ り高感度にアストログリオーシスを検出している可 能性がある。現在、健常高齢者、アルツハイマー病

<sup>18</sup>F-SMBT-1

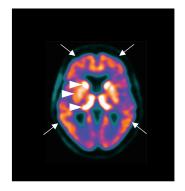


図 1 <sup>18</sup>F-THK-5351 と <sup>18</sup>F-SMBT-1 の化学構造式とアルツハイマー病患者における <sup>18</sup>F-SMBT-1 の PET 画像

アミロイド, タウが蓄積している前頭葉, 側頭葉に強い集積を認める (矢印) 基底核, 視床はモノアミン神経終末への生理的集積 (矢じり)

患者に加えて、アミロイド陽性の高齢者である Preclinical AD、軽度認知障害(MCI)の症例を対象 に、アミロイド、タウ PET と組み合わせ、ミスフォー ルディングタンパク質の蓄積とアストログリオーシ スの関係性を明らかにする研究が展開されている。

#### 5 おわりに

グリオーシスのイメージングは歴史的に古いが、 実用性の観点からあまり普及していない。その理由 としては画像のコントラスト及び感度が不十分で あったためと考えられる。アミロイド・タウ PET が実現して、少なくとも AD の病理像を *in vivo* で 可視化できるようになった。その上でグリオーシス が高感度に検出できるようになることで病態解明が 進むことが期待できる。また、アミロイドを標的と した治療薬の開発が進むが、アミロイドが除去された際のグリオーシスも評価できる可能性がある。更に、グリオーシスは AD に限らず様々な神経変性疾患で認める神経病理所見であることから、アストログリオーシスのイメージングはミスフォールディングタンパク質の画像化が実現していない AD 以外の神経変性疾患のイメージングにも威力を発揮すると考えられる。今後の研究の展開に期待したい。

#### 参考文献

- 1) Carter, SF., et al., Trends in Molecular Medicine., 25(2), 77-95 (2019)
- 2) Henstridge, CM., et al., Nature Review Neuroscience., **20**(2), 94-108 (2019)
- 3) Serrano-Pozo, A., et al., Am J Pathol., 179 (3), 1373-1384 (2011)
- 4) Liddelow, SA., et al., Nature, **541** (7638), 481-487 (2017)
- 5) Carter, SF., et al., J Nucl Med., **53**(1), 37-46 (2012)
- 6) Wilson, H., et al., Brain, **142**(10), 3116-3128 (2019)
- 7) Harada, R., et al., Front Neurosci, 12, 585 (2018)
- 8) Okamura, N., et al., Clin Transl Imaging, **6**(4), 305-316 (2018)
- 9) Ng, KP., et al., Alzheimers Res Ther., **9**(1), 25 (2017)
- 10) Harada, R., et al., J Nucl Med., **59**(4), 671-674 (2018)
- 11) Harada, R., et al., J Nucl Med., Online ahead of print (2020)
- 12) Villemagne, VL., et al., Abstract book of 14th Human Amyloid Imaging Conference (2020)

(\*1 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野, \*2 東北医科薬科大学医学部薬理学)