

## 汎用型タウ PET イメージングリガンド $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3 の開発



島田 斉  
Shimada Hitoshi

### 1 はじめに

人口高齢化を背景に増え続ける認知症の原因の大半は Alzheimer 病に代表される変性性認知症である。様々な異常タンパクの脳内蓄積が見られることが病理学的な特徴とされ、診断上並びに治療上の重要な標的分子ととらえられている。

脳内異常タンパクの可視化技術で最も成功したもののとしては、アミロイドイメージングが挙げられる。アミロイドイメージングは主に Alzheimer 病患者の脳内に蓄積する老人斑を構成するアミロイド  $\beta$  タンパクを陽電子放射断層撮像法 (PET, positron emission tomography) と専用の PET リガンドを用いて可視化するもので、2004 年に  $^{11}\text{C}$ -PiB が登場したのを皮切りに以後多くの  $^{18}\text{F}$  標識リガンドの開発も行われ、現在では認知症研究や創薬過程において欠かせない基盤的技術となっている。

一方、Alzheimer 病患者においてアミロイド  $\beta$  と共に脳病理を特徴づける神経原線維変化の構成成分である異常タウタンパクの脳内蓄積 (タウ病変) を PET で可視化するタウイメージングに関しても、2013 年頃より実用的な技術が登場してきた。タウ病変はアミロイド  $\beta$  以上に神経障害に密接に関与すると疑われていること、Alzheimer 病のみならずアミロイド  $\beta$  の蓄積を認めない多くの非 Alzheimer 病性認知症の脳内にも認められることから、タウイメージング技術は変性性認知症の脳病態解明と創薬

過程を力強く牽引する旗手となった。

筆者らも 2013 年に第一世代タウ PET リガンドである  $^{11}\text{C}$ -PBB3 を開発したことを報告し<sup>1)</sup>、以後これを用いた精神神経疾患の脳病態研究を行ってきた。更に最近、 $^{11}\text{C}$ -PBB3 の薬剤特性を改良した汎用型タウ PET リガンドである  $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3 ( $^{18}\text{F}$ -APN-1607) を開発し、その前臨床及び臨床特性について報告を行った<sup>2)</sup>。本稿では  $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3 開発の流れとその背景並びに  $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3 を用いた臨床研究の成果を紹介し、今後の展望についても考察する。

### 2 タウ PET リガンド開発の歴史

タウ PET リガンド開発に関する歴史は長く、既に 1990 年代には  $^{18}\text{F}$ -FDDNP という PET リガンドが開発されたが、本リガンドはタウ病変に対する親和性が低い上に、アミロイド  $\beta$  病変に対しても結合親和性を示すためタウ病変に対する結合選択性も高くないことが明らかになっており、現在ではタウ PET リガンドとしてはみなされていない。

$^{18}\text{F}$ -FDDNP の登場より長い月日が経ち、2013 年頃になってようやく実用的なタウ PET リガンドが開発されるようになってきた。同時期より報告をされたいわゆる『第一世代』のタウ PET リガンドが、Siemens 社が開発した後 Eli Lilly 社が特許を有することとなった Flortaucipir (別名は FTP, AV1451,

T807)<sup>3)</sup>、放射線医学総合研究所（現、量子科学技術研究開発機構）が開発した<sup>11</sup>C-PBB3<sup>1)</sup>、東北大学が開発した<sup>18</sup>F-THK シリーズ(THK-5351, -5117等)<sup>4)</sup>である。これらのタウ PET リガンドの登場によって、Alzheimer 病に代表される認知症の脳病態研究は急速に進歩することとなった。一方、タウ PET イメージング研究が進むにつれて第一世代のタウ PET リガンドの改良が望まれる様々な特性も明らかになった。第一世代タウ PET リガンドは、線条体周囲の集積が健常者においても加齢に伴ってタウ蓄積とは無関係に高集積となる (off-target binding) 他、monoamine oxidase (MAO) -A, MAO-B, メラニン神経細胞、脈絡叢、矢状静脈洞等、リガンドごとに様々な部位への off-target binding が見られる。例として、神経変性疾患患者の脳内においては、反応性アストロサイトと活性型ミクログリアを含むグリオシスを認めるが、反応性アストロサイトには MAO-B の高発現が見られる。<sup>18</sup>F-THK5351 等一部の第一世代タウ PET リガンドは MAO-B への結合親和性を有し、タウ蓄積の他にグリオシスも検出していると考察されている<sup>5)</sup>。

第一世代タウ PET リガンドが既述のような特性を示すことを受け、近年複数の『第二世代 (若しくは次世代)』タウ PET リガンドの開発が行われた。Merck 社の<sup>18</sup>F-MK-6240<sup>6)</sup>、Piramal 社の<sup>18</sup>F-PI-2620<sup>7)</sup>、Roche 社の<sup>18</sup>F-RO-963<sup>8)</sup>、Genentech 社の<sup>18</sup>F-GTP1<sup>9)</sup>、Janssen 社の<sup>18</sup>F-JNJ-64326067<sup>10)</sup>等が第二世代タウ PET リガンドとして報告されている。<sup>18</sup>F-PM-PBB3 (別名<sup>18</sup>F-APN1607)<sup>2)</sup>は量子科学技術研究開発機構が開発した第二世代タウ PET リガンドで、第一世代タウ PET リガンドである<sup>11</sup>C-PBB3 の薬剤特性を改善することを目的に開発された。

### 3 <sup>11</sup>C-PBB3 の開発コンセプトとその薬剤特性

タウタンパク自体は健常者の脳内にも発現しており、神経細胞内の微小管に結合することで安定性を調節する機能を有すると考えられている。タウタンパクは第 17 染色体の microtubule-associated protein tau (MAPT) 遺伝子にコードされており、選択的スプライシングにより 6 つのアイソフォームが産生される。タウタンパク内には微小管との結合にかかわ

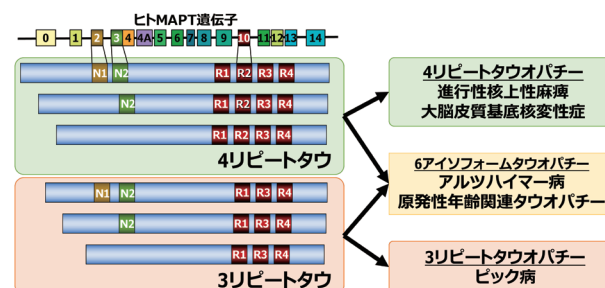




図 1 タウ病変を構成するタウタンパク

る繰返し配列があり、この繰返し配列の数が 3 つの 3 リPEAT タウと 4 つの 4 リPEAT タウに大別される。Alzheimer 病では 6 つのアイソフォームがすべて含まれるタウ凝集体が蓄積するが、進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症では 4 リPEAT タウのみが、Pick 病では 3 リPEAT タウのみが含まれる凝集体の蓄積が見られる (図 1)。このようにタウ病変は Alzheimer 病だけでなく、多くの変性性認知症の脳内に見られるが、疾患によりタウ病変を構成する分子種は多様である。異なる分子種から構成されるタウ病変は、その立体構造も異なることが報告されている<sup>11)</sup>。このため Alzheimer 病のタウ病変に高い結合親和性を有するリガンドが、必ずしも Alzheimer 病以外のタウオパチーのタウ病変にも良好な結合親和性を示すとは限らない。実際に第一世代か第二世代かに関わらず、いずれのタウ PET リガンドも Alzheimer 病のタウ病変に関してはある程度以上の結合親和性を有し、生体イメージングにおける評価には支障がないが、非 Alzheimer 病性タウオパチーのタウ病変に対する結合親和性についてはリガンドごとに様々である。これまで報告をされている前臨床ないしは臨床研究においては、Flortaucipir, <sup>18</sup>F-MK-6240, <sup>18</sup>F-RO-948 はいずれも非 Alzheimer 病性タウオパチーにおけるタウ病変への結合親和性は低いことが報告されている。<sup>18</sup>F-PI-2620 については、前臨床試験及び臨床試験において非 Alzheimer 病性タウオパチーに対する有用性を主張する報告が散見されるが、Alzheimer 病におけるタウ病変と比べて進行性核上性麻痺におけるタウ病変への結合親和性は低いとする報告もなされており、その解釈には注意を要する。

<sup>11</sup>C-PBB3 はタウ病変を構成する分子種によらず、多様なタウ病変を生体内で可視化することをコンセプトとして開発されたタウ PET リガンドで、開発

表1 各タウ PET リガンドの特徴

	PETリガンド	健常者に対する Alzheimer病の コントラスト	非Alzheimer病性 タウオパチー	モデル 動物	Off-target binding
第一世代	<sup>11</sup> C-PBB3	1.2 - 1.4	4 repeat 3 repeat		MAOへの集積は弱い 脈絡叢への集積は弱い (≦60分)
	Flortaucipir ( <sup>18</sup> F-AV1451)	1.3 - 1.6	4 repeat (低コントラスト)		MAO-Aに結合 脈絡叢に集積
	<sup>18</sup> F-THK5351	1.4 - 1.8	4 repeat		MAO-Bに結合 脈絡周防への集積は弱い
第二世代	<sup>18</sup> F-PI-2620	2.0 - 2.5	4 repeat (低コントラスト)		MAOや脈絡叢への集積は弱い
	<sup>18</sup> F-GTP1	2.0 - 3.0			MAOや脈絡叢への集積は弱い
	<sup>18</sup> F-RO6958948	2.0 - 2.5			MAOや脈絡叢への集積は弱い
	<sup>18</sup> F-MK-6240	2.0 - 3.0			MAOや脈絡叢への集積は弱い
	<sup>18</sup> F-PM-PBB3 (APN-1607)	2.0 - 2.5	4 repeat 3 repeat		MAOへの集積は弱い 脈絡叢に集積

は以下のようなステップを踏むことで行われた。アミロイドβタンパクもタウ病変もクロスβシート構造と呼ばれる高次構造を有するが、アミロイドPETリガンドはアミロイドβタンパクのクロスβシート構造に対する結合親和性を有する低分子化合物が用いられている。アミロイドPETリガンドは同じクロスβシート構造を有するタウ病変を可視化することができないことから、タウ病変とアミロイドβタンパクには何らかの構造上の違いがあり、これが両者に対する結合選択性の差異に繋がっていると想定された。タウ病変を可視化するためには、アミロイドβよりもタウ病変に高い結合選択性を示す必要があると考えられることから、最初にアミロイドPETリガンドのPiBをリード化合物として、その基本骨格長を変えた複数の化合物を候補薬剤として作成した。次にヒト脳組織切片を用いてこれらの候補薬剤を直接反応させることで、タウ病変に対する結合親和性と選択性を評価した。その結果、タウ病変に高い結合親和性と選択性を示すためには、分子構造に至適な分子長があることを見出し、5種類作成したPBB薬剤の中でも脳移行性、タウ病変への選択性、生体内での安定性が最も優れているのがPBB3であることを確認し、この薬剤を<sup>11</sup>Cで放射標識した<sup>11</sup>C-PBB3をヒト臨床研究に応用することとした。

PBB3はヒト脳組織切片とモデルマウスを用いた前臨床の検討並びにヒト臨床研究において、

Alzheimer病並びに様々な非Alzheimer病性タウオパチー及びタウを過剰発現させたモデルマウスのいずれのタウ病変も可視化できることが確認された<sup>12-15)</sup>。一方、既述のように線条体等に off-target binding が見られること、非Alzheimer病性タウオパチーにおけるタウ病変の検出コントラストがAlzheimer病のタウ病変と比べて低いこと、早期患者や非Alzheimer病患者において個別症例における集積上昇の有無を判断することが必ずしも容易でないこと、等の問題も明らかになった。また<sup>11</sup>C-PBB3は唯一の<sup>11</sup>Cで標識されたタウPETリガンドである。<sup>11</sup>Cは半減期が約20分と短く、アミロイドPETやFDG等異なるPETリガンドと同日に検査を行うことが可能であるため、臨床研究の実施においては都合が良い。一方、サイクロトロンとPET薬剤標識合成技術を持つ施設でないと検査を行うことができず、汎用性の面からは課題があった。

#### 4 <sup>18</sup>F-PM-PBB3の開発経緯と様々なタウPETリガンドの薬剤特性

<sup>11</sup>C-PBB3を用いたヒト臨床研究を行う中で、既述のような問題点があることが明らかになった。特に非Alzheimer病における検出コントラストが低いのは、PBB3は代謝安定性が低く、ヒト生体内では数分程度の時間でもかなりの割合が代謝されてしまうこと等が影響している可能性を見出した。臨床研



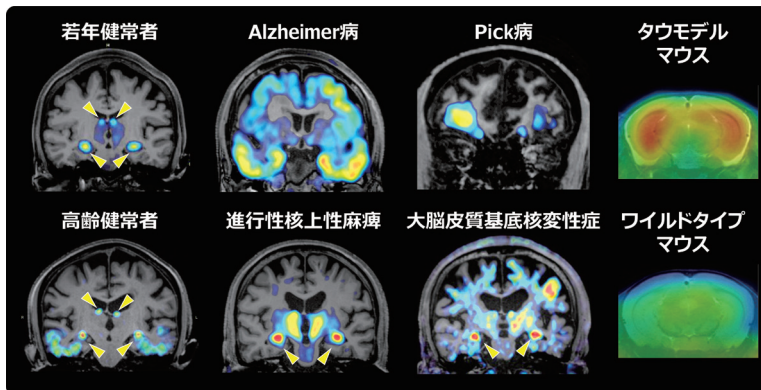


図2 代表的な  $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3 を用いたタウ PET 画像

矢頭は脈絡叢に対する off-target binding

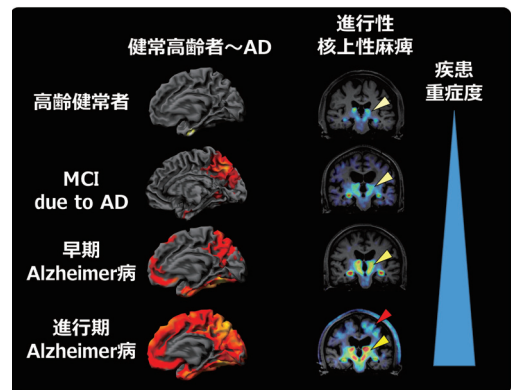


図3 集積と重症度

AD, Alzheimer 病 ; MCI, 軽度認知機能障害

究で得られた知見を速やかに基礎研究にフィードバックし、PBB3の代謝安定性を改善するような改良を行うことが、 $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3の開発に繋がった。

前臨床評価では、PM-PBB3は開発におけるリード化合物であるPBB3の特徴を継承し、Alzheimer病のみならず、非Alzheimer病性タウオパチーやモデルマウスを含む多様なタウ病変に対して高い選択性と結合親和性を示すことが明らかになった。この結果を受け、PM-PBB3を $^{11}\text{C}$ よりも半減期の長い $^{18}\text{F}$ で放射性標識をすることで実臨床現場における汎用性向上も図った $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3をヒト臨床研究にあげた。

ここで数多くのタウPETリガンドが登場したことで分かりにくくなっている、各リガンドの特徴とその異同について整理しておきたい(表1)。これまでに様々な第一世代、第二世代リガンドが開発されているが、両者で明らかに違いがあるのは、単純にタウ病変の検出コントラストの違いのみである。各リガンドの健常者とAlzheimer病患者における脳内集積程度の比を比べると、第一世代リガンドよりも第二世代リガンドの方が大きく、両者の差が個別レベルでも弁別しやすい。線条体、MAO-A、MAO-B等へのoff-target bindingに関しては第二世代リガンドの方が目立たないものが多いが、第二世代リガンドの中でもメラニン神経細胞( $^{18}\text{F}$ -MK-6240,  $^{18}\text{F}$ -PI-2620等)や脈絡叢( $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3等)へのoff-target bindingを認めるものもある。またいずれのタウPETリガンドも、Alzheimer病におけるタウ病変を可視化するには十分な結合親和性を有しているが、非Alzheimer病性タウオパチーに対し

て十分な結合親和性を有するリガンドは少なく、モデルマウスのタウ病変を可視化することが示されているのは $^{11}\text{C}$ -PBB3と $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3のみである<sup>1,2)</sup>。

## 5 $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3 を用いたヒト臨床研究

ヒト臨床研究における動脈血採血を用いた薬物動態解析で、 $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3は $^{11}\text{C}$ -PBB3と比べて代謝安定性が大幅に改善されており、脳内移行性も良好であることが確認された。更に薬剤投与後150分間のダイナミック撮像データを用いた2-tissue compartment model等のモデル解析の他、薬剤投与後90分から110分までの20分間のスタティック撮像データを用いたStandard Uptake Value Ratio (SUVR)で定量可能であることも示した。

図2は代表的な $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3を用いたタウPET画像である。アミロイドPET陰性の健常者においては、一部の症例で脈絡叢へのoff-target bindingを認めるものの、脳実質には明らかな異常集積を認めない。ただし高齢者においては、病理学的に原発性年齢関連タウオパチー(PART, primary age-related tauopathy)という概念で知られる、側頭葉内側を中心とする加齢依存性のタウ病変を反映する高集積を認める症例が散見される。Alzheimer病スペクトラム患者における集積に関しては、軽症/早期例においては側頭葉内側を中心に高集積を認め、認知機能障害が重度の進行例ではより広範な脳領域へリガンド集積が広がり、集積程度もより顕著となる様子が横断研究の成果から明らかになっている(図3)。同様の報告は既に他のリガンドにおいても報告され

ており、リガンドごとに集積程度や非特異集積等に多少の差異はあるが、基本的にはいずれのタウ PET リガンドにおいても同様の集積パターンが報告されている。タウ PET リガンドの集積の広がり、病理学的研究から提唱されているタウ病変の進展様式仮説と酷似しているが、一方でこのような典型的な進展様式をとらない症例も散見されている。

Alzheimer 病と同様に非 Alzheimer 病性タウオパチーにおいても、疾患特異的な脳領域に、病期に応じた集積の拡大と集積程度の顕著化が見られる。3 リピートタウオパチーである Pick 病においては、下前頭側頭葉に、4 リピートタウオパチーである進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症においては、脳幹 - 視床下核 - 線条体にかけて高集積が目立ち、更に皮質症状が目立つ症例や重症例では一部新皮質にも集積が及んでいることが確認されている。

疾患特異的な脳領域におけるタウ PET リガンドの集積上昇程度は、認知機能障害や運動機能障害等臨床的な重症度と良く相関する。更に  $^{11}\text{C}$ -PBB3 と比べて検出コントラストが大幅に改善しており、その結果として個別の症例においてもリガンドの集積上昇程度を評価することで、高い感度・特異度で健常者と患者の弁別が可能であった。

一部の撮像症例では、死後の剖検脳ないしは生前の脳生検を用いた組織学的検討も行った。その結果、非 Alzheimer 病性タウオパチーの Pick 病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症と病理診断された症例で、 $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3 PET における高集積部位に疾患に特徴的なタウ病変を認めることが確認できた。

## 6 おわりに—今後の展望—

新規のタウ PET イメージングリガンド  $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3 について、その開発経緯やコンセプト、並びに前臨床と臨床研究における特性等を概説した。タウ病変は変性性認知症をはじめとする多様な精神神経疾患の病態への関与が深く、タウ病変を治療標的とした創薬研究も行われている。抗アミロイド  $\beta$  抗

体薬開発におけるアミロイドイメージングの関わりを振り返っても、脳内蓄積タンパクを標的とした新規治療薬の開発においては、脳病態評価に基づく早期診断、重症度評価、並びに治療評価判定を行うためのバイオマーカー技術が欠かすことのできない基盤的技術として求められることが良く理解できる。 $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3 は多様なタウ病変に対する高い結合親和性と選択性を有し、個別症例における鑑別診断、病期評価に寄与することが期待される。 $^{18}\text{F}$  であるため半減期も長く PET トレーサーの配送も可能であることから、PET 撮像機器のある施設であれば検査可能な汎用的なタウ PET リガンドである。現在国内外において、 $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3 を用いた臨床研究と臨床試験が行われており、更なる認知症研究の進展と、近い将来における実臨床現場への登場が期待される。

## 参考文献

- 1) Maruyama, M., *et al.*, *Neuron*, **79**,1094-1108 (2013)
- 2) Tagai, K., *et al.*, *Neuron*, **109**,42-58.e8 (2021)
- 3) Chien, DT., *et al.*, *J Alzheimers Dis.*, **34**,457-468 (2013)
- 4) Okamura, N., *et al.*, *J Nucl Med.*, **54**,1420-1427 (2013)
- 5) Harada, R., *et al.*, *J Nucl Med.*, **59**,671-674 (2018)
- 6) Agüero, C., *et al.*, *Acta Neuropathol Commun.*, **7**, 37 (2019)
- 7) Kroth, H., *et al.*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, **46**,2178-2189 (2019)
- 8) Wong, DF., *et al.*, *J Nucl Med.*, **59**,1869-1876 (2018)
- 9) Sanabria Bohórquez, S., *et al.*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, **46**,2077-2089 (2019)
- 10) Schmidt, ME., *et al.*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, **47**, 3176-3185 (2020)
- 11) Yang, Shi., *et al.*, *Nature*, **598**,359-363 (2021)
- 12) Shimada, H., *et al.*, *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, **6**,11-20 (2017)
- 13) Endo, H., *et al.*, *Mov Disord.*, **34**,744-754 (2019)
- 14) Shinotoh, H., *et al.*, *Neurology*, **92**,e136-e147 (2019)
- 15) Takahata, K., *et al.*, *Brain*, **142**,3265-3279 (2019)

(新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センター 臨床機能脳神経学分野、(国研)量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 脳機能イメージング研究部)