

タンパク質「 α シヌクレイン」の病変を可視化する PET 薬剤の開発



松岡 究

Matsuoka Kiwamu

1 はじめに

多系統萎縮症やパーキンソン病、レビー小体型認知症等の疾患において、タンパク質「 α シヌクレイン」の異常な蓄積が病気の原因となると考えられている。(国研)量子科学技術研究開発機構(以下「量研」と略す)量子生命・医学部門 量子医科学研究所 脳機能イメージング研究部は、エーザイ(株)、小野薬品工業(株)、武田薬品工業(株)と共同研究を行い、多系統萎縮症患者に対する画像検査において、 α シヌクレイン病変を明瞭に可視化することに成功した。本研究成果について、世界に先駆けて学術誌に報告した¹⁾。

本稿では、この研究を行った背景や結果について、実際の画像を供覧しながら、ご紹介する。

2 神経変性疾患とタンパク質病変

脳内ではアミロイド β 、タウ、 α シヌクレイン等のタンパク質が異常な凝集体を形成して蓄積し、運動症状、精神症状、認知機能低下等の様々な症状が出現することが知られている。このようにタンパク質病変形成等の病的過程により脳神経系が変性をきたす疾患は、神経変性疾患と呼ばれる。

これらのタンパク質病変のうち、アミロイド β やタウからなる病変については、脳内の蓄積を調べるために、ポジトロン断層撮影(positron emission

tomography; PET)が行われている。PET検査では、目的とする生体内分子に結合する薬剤を特定の放射性同位元素で標識したPET薬剤を用いる。患者に投与したPET薬剤より放射される陽電子に起因する γ 線を検出することによって、体内の生体分子の局在や量等を測定する。アルツハイマー病の患者では、脳内にアミロイド β やタウの病変が蓄積することが知られている²⁾。アルツハイマー病は認知症をきたす代表的な神経変性疾患であるが、特に病早期において症状のみからアルツハイマー病を診断することは困難である²⁾。そのため、アミロイド β をPET検査により可視化することは、アルツハイマー病の正確な診断に寄与すると考えられる。また、タウの脳内蓄積を調べるためのPET薬剤も開発され、量研でもアルツハイマー病を含む多様な疾患のタウ病変を可視化するPET薬剤を開発し³⁾、企業と連携しながら実用化に向けて研究や臨床試験を進めている。このようにアミロイド β やタウの病変についてはPET検査の臨床応用が行われているが、 α シヌクレイン病変をPETで可視化する技術ははまだ確立していない。

3 α シヌクレイン病変可視化の必要性

α シヌクレインは、4番染色体長腕に存在するSNCA遺伝子によってエンコードされる、140アミノ酸残基からなるタンパク質である。構造としては、

繰り返し配列 (KTKEGV) を含み, α ヘリックス構造をとりやすい N 末端領域, 疎水性であり凝集する際に関与する NAC 領域, 酸性度が高い C 末端領域の 3 つのドメインに分けられる⁴⁾。 α シヌクレインの点変異 (A53T) が家族性パーキンソン病の原因になることや⁵⁾, 孤発性パーキンソン病の病理学的特徴である神経細胞内封入体 (レビー小体) の主要成分が α シヌクレインであることが報告され⁶⁾, α シヌクレインがパーキンソン病の病態に関与していると考えられている。パーキンソン病では α シヌクレインがレビー小体として神経細胞に蓄積する一方で, 多系統萎縮症ではオリゴデンドロサイトの細胞質でグリア細胞質封入体を形成する。これらの, 中枢神経系における α シヌクレインの凝集と蓄積によって特徴づけられる疾患は, α シヌクレイノパチーと総称される。

多系統萎縮症は指定難病の 1 つであり, 平成 24 年度には我が国の医療受給者証保持者数は 11733 人と報告された。パーキンソン症状 (運動緩慢, 歯車様強剛, 安静時振戦, 姿勢保持反射障害等), 小脳性運動失調, 自律神経不全を中核症候とする神経変性疾患である。臨床症状の評価と共に MRI 等の画像検査が診断に用いられ, 代表的な特徴として, 被殻・中小脳脚・橋・小脳の萎縮や T2 強調画像の信号強度増加等が挙げられる。MRI による診断の特異度は 90~100% と高いが, 感度は 40~60% と不十分であり^{7,8)}, 新たな検査法の開発が課題である。同じ α シヌクレイノパチーであるパーキンソン病は, 前記のパーキンソン症状を主徴とする神経変性疾患である。罹患率は概ね 14~19 人/10 万人/年, 有病率は概ね 100~300 人/10 万人と推定される⁹⁾。運動症状以外にも, 自律神経症状, 精神症状, REM 睡眠期行動異常, 認知機能障害を伴うことが知られる。経過のなかで認知症を伴う場合は, 認知症を伴うパーキンソン病と称され, 認知症がパーキンソン病症状と同時ないしは先行する場合はレビー小体型認知症と称される。両者とも α シヌクレインを主要成分とするレビー小体が中枢神経系を中心に蓄積する疾患であり, レビー小体病としてまとめて扱われることもある。これらの疾患において, ¹²³I-FP-CIT を用いた SPECT 検査が診療で用いられ, 線条体におけるトレーサ集積低下が指標となる。健康者との判別に関しては, パーキンソン病で感度・

特異度共に 98%¹⁰⁾, レビー小体型認知症で感度 77.7%, 特異度 90.4%¹¹⁾ と報告され, 高い診断精度を誇る。しかし, 進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症等の他のパーキンソン症状を呈する疾患でも線条体のトレーサ集積低下が認められるため, 鑑別が困難であることが課題である。PET 検査により α シヌクレイン凝集体を可視化することができれば, α シヌクレイン病変分布に基づいて多系統萎縮症, パーキンソン病, レビー小体型認知症の鑑別が可能になると期待される。また, α シヌクレインを標的とした根本的な治療薬の開発が試みられているが, いまだに実用化に至った例はない¹²⁾。 α シヌクレイン病変への効果の評価系としても, 脳内 α シヌクレイン病変イメージング方法の確立が求められる。

4 産学連携体制での研究開発

多系統萎縮症やパーキンソン病, レビー小体型認知症患者における α シヌクレイン病変の可視化を実現するために, 量研はエーザイ(株), 小野薬品工業(株), 武田薬品工業(株)との間に, 産学連携で研究開発を行う体制を構築した。

量研では, これまでタンパク質の蓄積を可視化するイメージング技術の開発を行ってきた。2013 年には当時の放射線医学総合研究所 (現量研) において, アルツハイマー病の原因となるタウ病変の可視化を世界に先駆けて実現した。同薬剤を用いた PET 検査により, 研究グループはこれまでにアルツハイマー病における意欲低下の原因解明 (2018 年 6 月 8 日プレスリリース¹³⁾), 特定地域で多発する認知症 (2018 年 12 月 8 日プレスリリース¹⁴⁾) や家族性の前頭側頭葉変性症 (2019 年 2 月 18 日プレスリリース¹⁵⁾) のタウ病変画像化等の成果を挙げてきた。更に同技術を改良し, アルツハイマー病や前頭側頭葉変性症等多様な認知症で, タウ病変を高いコントラストで捉え, これらの疾患の診断・鑑別が早期から可能になることを実証した (2020 年 10 月 30 日プレスリリース¹⁶⁾)。これらに代表されるように, 量研では神経変性疾患で認められるタンパク質病変を可視化することによって, 病態メカニズムに迫る研究を行ってきた。本研究開発では, 量研がこれまで培ってきたタンパク質病変の画像化に関するノウ

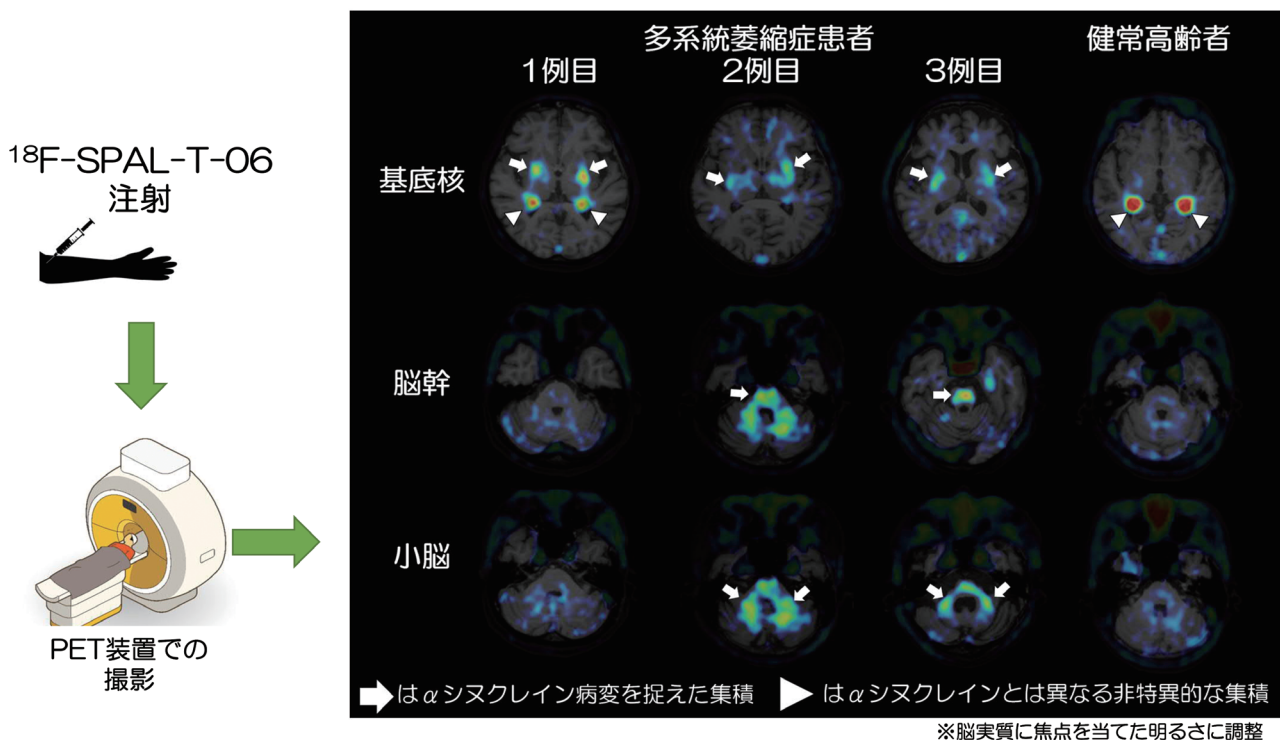


図1 ^{18}F -SPAL-T-06 静脈内投与 100-120 分後に撮像した、多系統萎縮症患者と健常高齢者における PET 画像の比較

白矢印は被殻や小脳の α シヌクレイン蓄積を示唆する ^{18}F -SPAL-T-06 の集積を示す。一方で、白三角は、 α シヌクレイン蓄積とは無関係と考えられる、脳実質外の脈絡叢（脳室に存在する血管に富んだ組織）での ^{18}F -SPAL-T-06 の集積を示す。1 例目、2 例目の患者はパーキンソン症状優位型、3 例目は小脳失調優位型の病型であった

ハウを活用した。

また、量研は、「量子イメージング創薬アライアンス・脳とこころ」という産学共同の研究開発体制を構築している。これは、精神神経疾患の治療薬開発において病態及び薬効の物差しとなる画像バイオマーカーを、非臨床から臨床まで一気通貫で利用できる形で開発・活用することを主な目的としている。脳疾患創薬に関わる製薬企業 8 社（2022 年 12 月時点）が会員として参入している。これらの企業のうち、エーザイ(株)、小野薬品工業(株)、武田薬品工業(株)との共同研究体制を築き、世界に類を見ない、企業間の垣根を越えた産学連携体制でシヌクレイン病変を可視化する PET 薬剤の開発に取り組んだ。その結果、PET 薬剤の有望な候補として ^{18}F -SPAL-T-06 を開発した。次いで多系統萎縮症患者において、 α シヌクレイン画像診断薬としての ^{18}F -SPAL-T-06 の有効性を検討した。

5 本研究成果

本研究では、3 名の多系統萎縮症患者と 1 名の健常高齢者を対象とした。多系統萎縮症には、パーキンソン症状が主体となるパーキンソン症状優位型と、小脳症状が主体となる小脳失調症優位型の 2 つの病型がある。本研究では、2 名のパーキンソン症状優位型多系統萎縮症患者と、1 名の小脳失調症優位型多系統萎縮症患者を組み入れた。被験者に ^{18}F -SPAL-T-06 PET 検査を行い、PET 薬剤集積増加が認められる脳部位と集積増加量を調べた。その結果、健常高齢者と比較して多系統萎縮症患者では脳深部の大脳基底核の一部である被殻に ^{18}F -SPAL-T-06 の高集積を認めた。更に、パーキンソン症状優位型 2 名中の 1 名と小脳失調症優位型の多系統萎縮症患者において、小脳を中心とした ^{18}F -SPAL-T-06 の高集積を認めた（図 1）。これらの画像所見は、過去に報告されている多系統萎縮症の α シヌクレイン病変高集積部位と一致する結果である¹⁷⁾。本結果はこの過去報告と矛盾しない結果である。

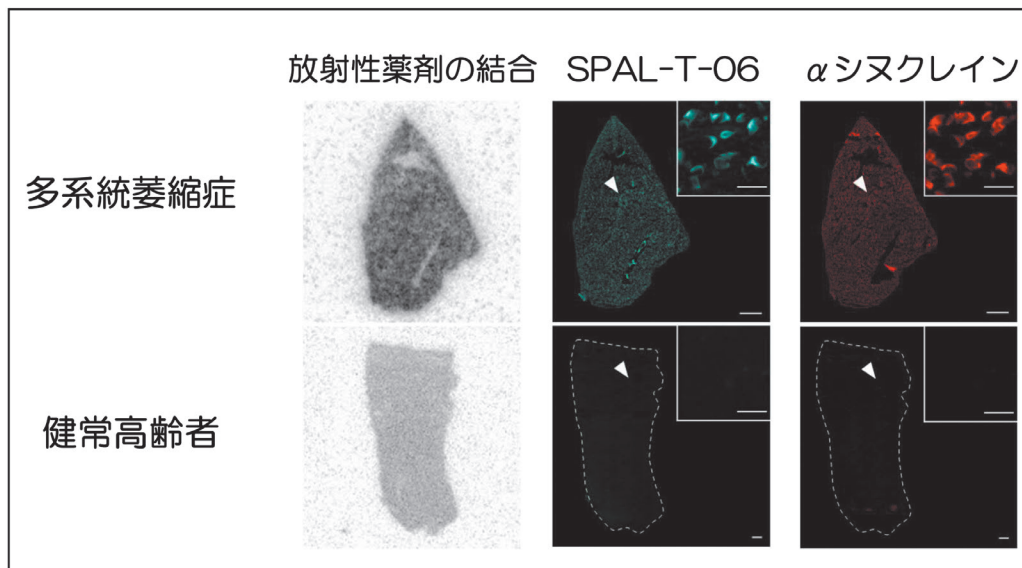


図2 多系統萎縮症患者と健常高齢者における死後脳を用いた検討

多系統萎縮症患者では、被殻における放射性薬剤 ^{18}F -SPAL-T-06 の結合が健常高齢者を大きく上回り、非特異的結合（非放射性薬剤で特異的結合を阻害して評価）は健常者と同程度であったことから、病変への薬剤の特異的結合が増加していることが証明された。PET 検査で ^{18}F -SPAL-T-06 の高集積が見られた大脳基底核において、 α シヌクレインの蓄積が確認された。蛍光物質でもある SPAL-T-06 の非標識体が個々の病変に結合する様子が蛍光顕微鏡で観察された。

更にブレインバンクより、病状の進行により亡くなられた多系統萎縮症患者や健常高齢者の脳標本の提供を受けて、脳標本の α シヌクレイン病変と ^{18}F -SPAL-T-06 結合との関連を検討した。これにより、PET 検査で ^{18}F -SPAL-T-06 の高集積が見られた大脳基底核において、同薬剤が α シヌクレイン病変に強く結合することが確認され、 ^{18}F -SPAL-T-06 が α シヌクレイン病変を検出可能であることを実証した (図2)。

6 むすび

本研究により、 ^{18}F -SPAL-T-06 が多系統萎縮症患者において、 α シヌクレイン蓄積を高感度に可視化できることが示された。本技術を多系統萎縮症の診断に役立つのみならず、 α シヌクレインを標的とした疾患修飾薬の評価に活用できると期待される。更に、筆者らはパーキンソン病やレビー小体型認知症患者にもご協力いただき、これらの疾患における ^{18}F -SPAL-T-06 の有効性の検討を行っている。

参考文献

1) Matsuoka, K., *et al.*, *Movement disorders*, **37**,2159-61 (2022)

2) DeTure, MA., *et al.*, *Molecular neurodegeneration*, **14**,32 (2019)
 3) Tagai, K., *et al.*, *Neuron*, **109**,42-58.e8 (2021)
 4) Villar-Piqué, A., *et al.*, *Journal of neurochemistry*, **139** (Suppl 1), 240-55 (2016)
 5) Polymeropoulos, MH., *et al.*, *Science*, **276**,2045-7 (1997)
 6) Spillantini, MG., *et al.*, *Nature*, **388**,839-40 (1997)
 7) Massey, LA., *et al.*, *Movement disorders*, **27**,1754-62 (2012)
 8) Saeed, U., *et al.*, *Translational neurodegeneration*, **6**,8 (2017)
 9) 日本神経学会, パーキンソン病診療ガイドライン 2018 (2018)
 10) Suwijn, SR., *et al.*, *EJNMMI research*, **5**,12 (2015)
 11) McKeith, I., *et al.*, *The Lancet Neurology*, **6**,305-13 (2007)
 12) Brundin, P., *et al.*, *Experimental neurology*, **298**,225-35 (2017)
 13) <https://www.qst.go.jp/site/press/1191.html>
 14) <https://www.qst.go.jp/site/press/20783.html>
 15) <https://www.qst.go.jp/site/press/20699.html>
 16) <https://www.qst.go.jp/site/press/45206.html>
 17) Jellinger, KA., *Movement disorders*, **29**,1720-41 (2014)

(量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子医科学研究所 脳機能イメージング研究部)