

(様式5)

新潟大学脳研究所
「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」
共同利用・共同研究報告書

神経変性疾患の PET イメージングの開発

研究代表者 木村 泰之 ¹⁾
研究分担者 小縣 綾 ²⁾, 他田 真里 ³⁾, 柿田 明美 ⁴⁾

- 1) 国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター 脳機能画像診断開発部
- 2) 岐阜医療科学大学 薬学部薬学科 生物有機化学分野
- 3) 新潟大学脳研究所 脳疾患標本資源解析学分野
- 4) 新潟大学脳研究所 病理学分野

研究要旨

アルツハイマー病やレビー小体病のような神経変性疾患では、タウタンパクやアミロイドβタンパク、αシヌクレインなどの異常凝集・沈着が起こり、神経が障害される。これらのタンパク質の恒常性は分子シャペロンタンパク質により維持されており、異常凝集・沈着のメカニズムに深く関わる事が明らかになってきた。中でも、特に中心的な役割を果たすヒート ショックプロテインは、アルツハイマー病におけるタウ凝集やレビー小体病におけるαシヌクレイン凝集に影響を及ぼしている。ヒートショックプロテインを標的とした創薬研究は盛んに行われており、脳内におけるヒートショックプロテイン密度を生体内で測定することができれば、非常に有用と考えられる。本研究では、ヒートショックプロテインを標的とする新たな PET リガンドを設計・合成し、病態モデルや神経変性疾患患者剖検脳で評価を行い、臨床への応用を目指す。

A. 研究目的

本研究の目的は、アルツハイマー病およびレビー小体病などの神経変性疾患の治療標的として注目されている分子シャペロンを可視化する新規 PET イメージングリガンドの設計・合成および評価を行い、臨床や創薬研究に役立てることである。本研究では、分子シャペロンのうちヒートショックプロテインを標的とした PET リガンドの評価・開発として、標的分子及びそれに結合するリード化合物を選定し、それを元にした PET リガンドの標識合成法の確立を行い、小動物やヒト死後脳を用いてそれらの有効性を明らかにする。

B. 研究方法 (倫理面への配慮を含む)

ヒートショックプロテインに高い親和性と選択性を有し、脳移行性を認める低分子化合物に、^[14C]CH₃ 基を付加した新規放射性化合物を、PET リガンド候補とする。既存の化合物や新規に合成

した化合物を前駆体とした合成条件を検討し最適な方法を確認する。合成した放射性リガンドを健常ラットに投与し、PET イメージングを行い、脳移行性を評価する。さらに疾患モデル動物などを用いて、特異結合の程度、他分子との選択性、脳内・血漿中代謝、定量性の評価を行う。また、autoradiography や結合性試験、標的分子の特異的抗体を用いる免疫染色を用いて、PET リガンドの集積評価を行う。本共同研究においては、標的分子の選定や組織評価について、脳研共同研究者の指導・助言をいただく。また、開発中の PET リガンドの特性を確認し、新潟大学脳研究所から提供されるヒト標本を用いた autoradiography を実施する。

C. 研究結果

ヒートショックプロテインのうち HSP90 を標的とした PET リガンドとして、 $[^{11}\text{C}]\text{BIIB021}$ を設計した。BIIB021 の非標識体と前駆体の合成条件の最適化を行い、その合成に成功し、NMR を用いてその構造を確認した。ついで、 $[^{11}\text{C}]$ 標識合成条件を最適化し、PET リガンドとして十分な収量、純度、比放射能を持った $[^{11}\text{C}]\text{BIIB021}$ の合成に成功した。

この PET リガンドを健常ラットに投与し PET イメージングすることで、脳内に取り込まれ、比較的早い洗い出しを認め、PET リガンドの動態として良好であることが明らかになった。さらに、非標識体または別の HSP90 阻害薬である NVP-HSP990 を前投与することで、どちらもブロッキング効果を認めたため、HSP90 に特異結合している可能性が高いと考えられた。

代謝物分析では、投与 60 分後において、血漿中放射能の 30%、脳内放射能の 50%が未変化体由来であった。脳内代謝物を考慮した、dual-input graphical model を用いて、見かけ上の分布容積は安定して推定でき、その値は視床で最も高く、帯状回で低かった。Tariquidar の前投与で p-glycoprotein を阻害した評価では、脳内放射能のピーク濃度が上昇したものの、見かけ上の分布容積に変化は認めなかった。

Binding assay では、ラット脳ホモジェネート、ヒト HSP90 α タンパクに高い親和性で結合することが明らかになった。この高い親和性は、脳内に高発現している他の 60 種類のタンパク質に対しては認められないことを確認した。また、脳研究所より提供されたレビー小体病患者の扁桃体や多系統萎縮症患者の被殻の脳切片における autoradiography において、高い特異結合を認めた。

D. 考察

本研究では、ヒートショックプロテインを標的とする PET リガンドを設計・合成し、健常ラット生体やヒト剖検脳標本における有用性を明らかにした。安定した合成、良好な脳移行性と特異結合、定量性を認め、ヒトにおける HSP90 α 選択的イメージング薬としての有用性が期待できる。今後、臨床安全性・有用性を明らかにする必要がある。

E. 結論

ヒートショックプロテインを標的とする PET イメージングの開発を行い、健常ラット及びヒト剖検脳標本においてその有用性を明らかにした。

F. 研究発表（上記課題名に関するもの）

1. 論文発表

1. Sakai T, Ogata A, Ikenuma H, Yamada T, Hattori S, Abe J, Imamura S, Ichise M, Tada M, Kakita A, Koyama H, Suzuki M, Kato T, Ito K, Kimura Y. A novel PET probe to selectively image heat shock protein 90 α/β isoforms in the brain. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2024;9(1):19. PMID: 38436869

2. 学会発表

1. 境 崇行、池沼 宏、山田貴史、服部沙織、小縣 綾、戸次雄一、阿部潤一郎、市瀬正則、加藤隆司、伊藤健吾、木村泰之。
ヒートショックプロテイン 90 を標的とする脳 PET イメージングリガンドの開発研究。
第 63 回日本核医学会学術総会、2023 年 11 月 16 日、大阪市

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし