

(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

認知症病態における髄液クリアランス異常と脳エネルギー代謝の関連： アストロサイト機能イメージングによる評価

研究代表者 高堂 裕平¹⁾

研究分担者 五十嵐 博中²⁾，中村 ゆきみ³⁾，山崎 友照¹⁾ 河村 和紀¹⁾ 張 明榮¹⁾
小野 麻衣子¹⁾

- 1) 量子科学技術研究開発機構 2) 新潟大学脳研究所・生体磁気共鳴学分野
3) 新潟大学脳研究所・脳機能解析学分野

研究要旨

アルツハイマー病をはじめとする認知症病態において、グリア細胞機能の関与が注目されている。グリア細胞の一種であるアストロサイトは、足突起に水チャネル AQP-4 を多く発現し、脳脊髄液の循環および脳細胞外液中の物質クリアランスに関与する。近年、認知症の原因となる異常タンパク質の蓄積が細胞外腔を介して細胞間に伝播することが示され、認知症の発症・進行とアストロサイトによる脳細胞外液中の物質クリアランス機能との関連が示唆されている。また、アストロサイトは脳におけるエネルギー代謝においても重要な役割を担っており、認知症病態における脳エネルギー代謝異常の関与も指摘されている。これらのクリアランス機能とエネルギー代謝は、ともにアストロサイトが担う重要な機能であるが、両者の関連性は明らかではない。本研究では、AQP-4 PET リガンド[11C]TGN-020 を用いた AQP-4 マッピングを認知症モデルマウスの生体脳で経時的に実施し、申請者が保有する脳エネルギー代謝異常に関するデータとの比較検討を行うことで、認知症の発症メカニズムに関与するアストロサイトのクリアランス機能とエネルギー代謝異常との関連を明らかにすることを目的とする。

A. 研究目的

近年、認知症病態に関与するグリア細胞機能として、アストロサイトに発現する AQP-4 を介した脳脊髄液の排出機構 (Glymphatic system) が注目されている。本研究では、AQP-4 PET リガンド[11C]TGN-020 を用いて、認知症モデルマウスの生体脳における AQP-4 マッピングを経時的に実施することで、認知症の発症メカニズムに関与するアストロサイト機能およびその障害に関する知見を得ることを目的とする。具体的には、認知症モデルマウスにおける AQP-4 分布と脳エネルギー代謝異常との関連を検討し、クリアランス障害に対する脳エネルギー代謝異常の寄与を明らかにする。

B. 研究方法 (倫理面への配慮を含む)

認知症に特徴的な異常タンパク質 (アミロイド

β 等) の脳内蓄積を再現した疾患モデルマウスを用い、経時的な AQP-4 マッピングを行うため、QST において[11C]TGN-020 の合成方法を検討する。また、PET データと併せて検討を行うため、アストロサイト機能のイメージング手法を、覚醒下での超偏極 MRI および Designer Receptor Exclusively Activated by Designer Drugs (DREADD) 技術を用いて開発する。

C. 研究結果

QST において[11C]TGN-020 の合成検討を行い、新たな製造法を開発した¹⁾。また、AQP-4 マッピングと並行して評価を行うため、¹³C 超偏極ピルビン酸を用いたアストロサイトのイメージング手法を開発した。DREADD によりアストロサイトの代謝を修飾した際、ピルビン酸由来の重炭酸イオンの信号に変化が見られ、¹³C 超偏極ピルビン酸プ

ローブがアストロサイト機能イメージングに有用である可能性が示された 2)。

D. 考察

QST における $[11\text{C}]$ TGN-020 の製造が実現し、さらに ^{13}C 超偏極ピルビン酸を用いたアストロサイト機能イメージング手法の開発にも成功した。アストロサイト代謝は、乳酸を介した神経細胞とのクロストークに関してはよく知られているが、水の動態とエネルギー代謝との関連性については未だ明らかにされていない。今回開発した 2 つの手法を活用することで、今後、アストロサイトー神経細胞ー乳酸ー水の連関に関する理解が一層進むことが期待される。

E. 結論

今後、認知症モデルマウスにおいて、経時的な AQP-4 マッピングと脳エネルギー代謝イメージングを実施することで、認知症の発症メカニズムに関わるアストロサイトのクリアランス機能とエネルギー代謝異常との関連解明を目指す。

F. 研究発表（上記課題名に関するもの）

1. 論文発表

1. Kawamura et al. Efficient one-pot radiosynthesis of the ^{11}C -labeled aquaporin-4 inhibitor TGN-020. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry, 2025 in press

2. 学会発表

1. Ono et al. Astrocytes contribute to the signals of ^{13}C hyperpolarized pyruvate in a mouse brain. ISMRM 2024

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし