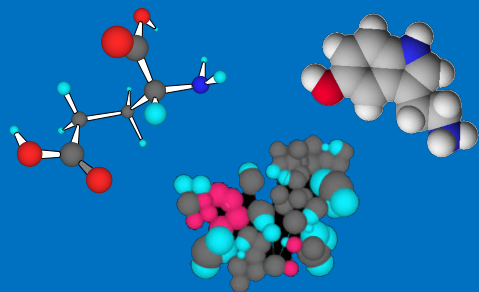


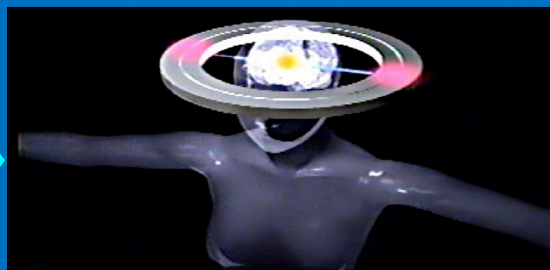
脳内炎症イメージングによる
アルツハイマー型認知症患者の
脳内炎症動態を反映する
血液・髄液中の炎症系物質に関する研究

国立長寿医療研究センター
精神科 物忘れセンター
安野 史彦

分子イメージングの展開

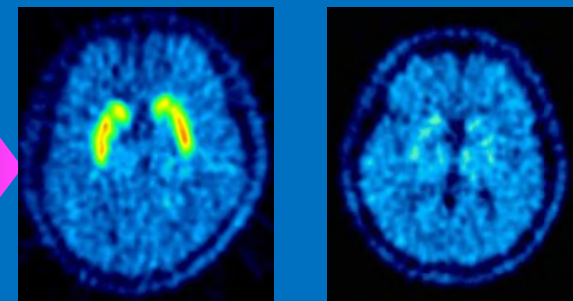


様々な分子プローブ



PET

ドパミンD2受容体

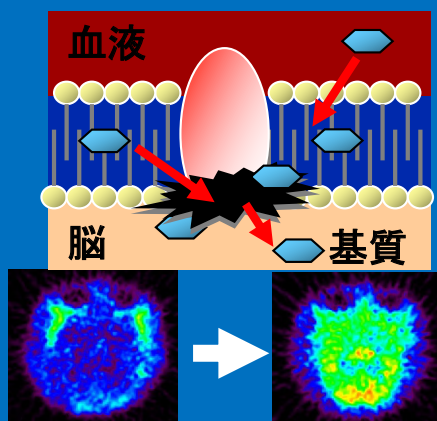


未服薬

服薬

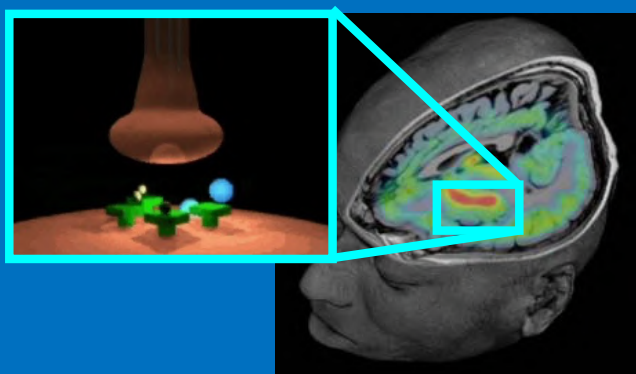
抗精神病薬

薬物動態



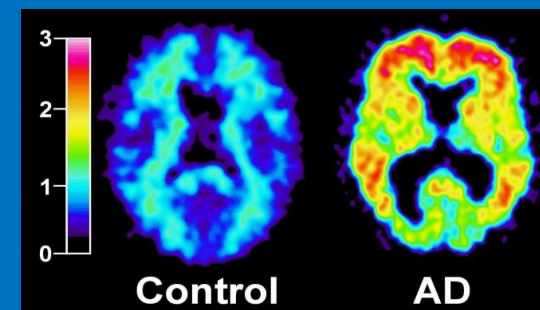
- 血液-脳関門を構成するP糖蛋白の基質を標識しP糖蛋白を可視化

作用部位における薬効評価



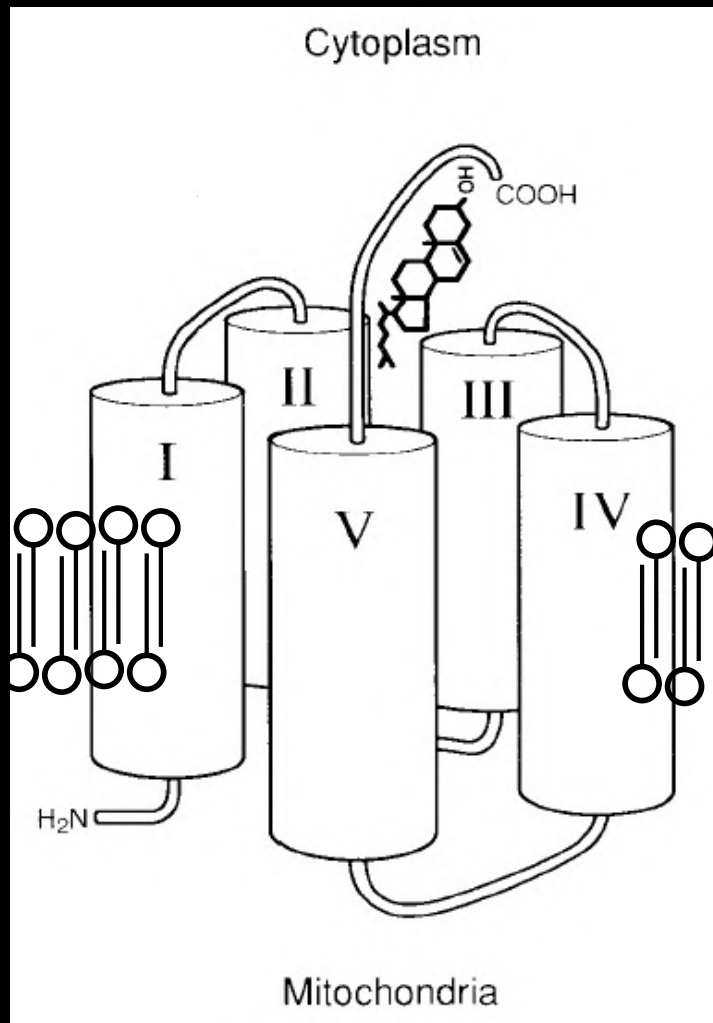
- 分子イメージングにより薬の動きを作用部位で見ることが可能

分子診断 (アルツハイマー病)



- 発症前にβアミロイド蛋白が蓄積することを画像として確認

神経炎症イメージングとTranslocator protein (TSPO)



TSPOは、脳内においてはグリア細胞のミトコンドリアの膜上に存在する受容体蛋白である

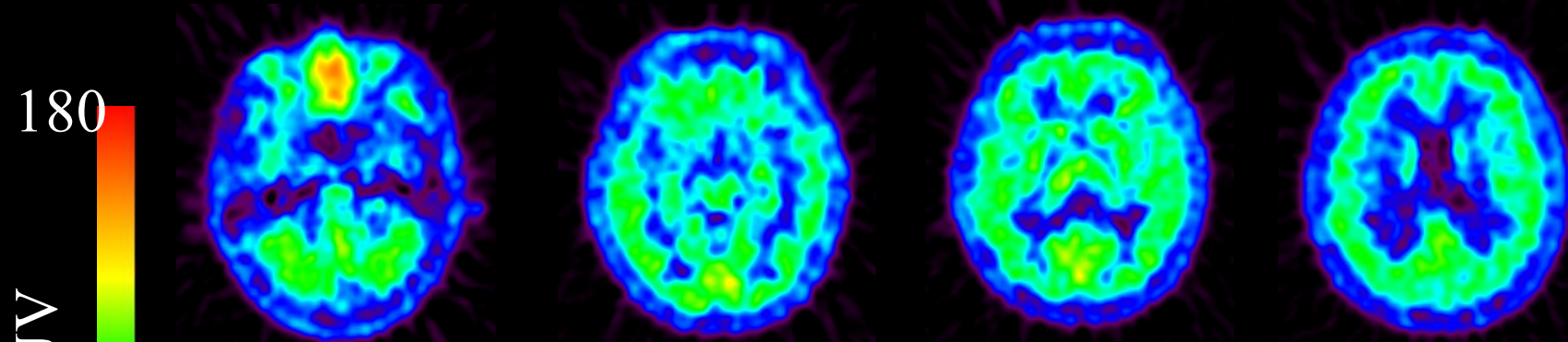
↓
グリア細胞が炎症に基づき活性化する際に、TSPOの増大がみられる

↓
この受容体はアルツハイマー型認知症などの変性疾患において、変性過程で見られる炎症過程に伴うグリア活性化のセンサーとみなされている

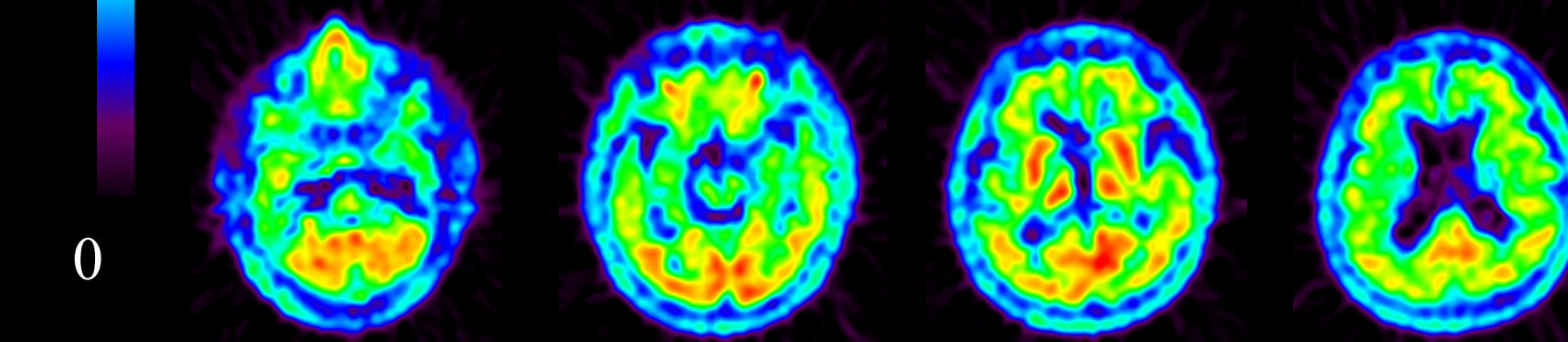
↓
TSPOに選択的に結合する放射性薬剤を用いたPETイメージングによって、生体における脳内炎症：グリア活性化を定量することが可能になる

TSPOに選択的に結合する放射性薬剤: ^{11}C -DAA1106 によるAD患者と健常者の比較

健常老齡者



AD患者



AD患者で広範な領域で脳内炎症: グリア活性化が生じていることがわかる

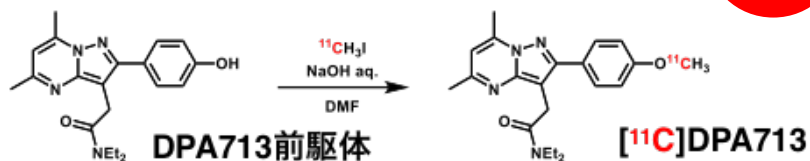
新規イメージングバイオマーカーの開発

画像診断医学部 木村泰之

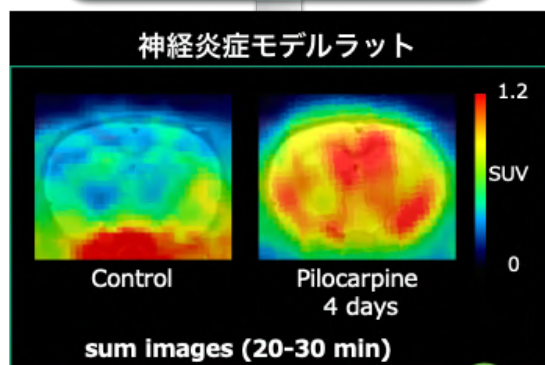
アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患において、
ミクログリアを中心とした神経炎症が
病態に深く関わる

第二世代TSPORリガンド

合成
最適化



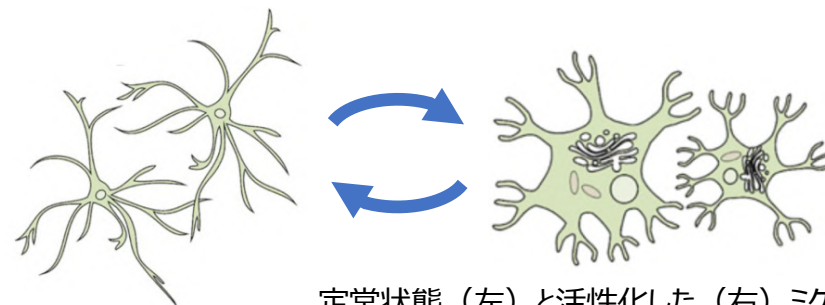
動物PETによる検証



製造バリデーション ✓

短寿命放射性薬剤
臨床利用委員会 ✓

臨床研究へ



定常状態 (左) と活性化した (右) ミクログリア
Fan et al., 2017. Brain. から改変

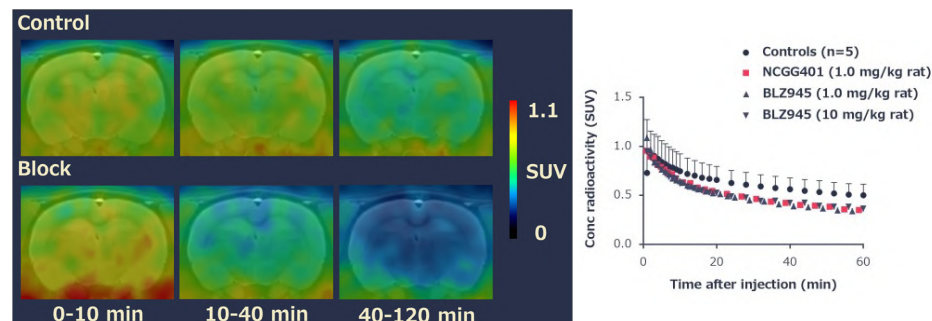
ミクログリアの状態を反映する分子を標的として新たな
PETリガンドの開発をおこない、人における病態解明・治療
効果評価に役立てる

既知の低分子化合物をシードとして、陽電子放出
核種による標識合成をおこない、PETリガンド
としてのin vitro/vivo特性評価をおこなう

新規
リガンド



ミクログリア特異的発現分子CSF1Rに対する
新規PETリガンド[^{11}C]NCGG401を開発



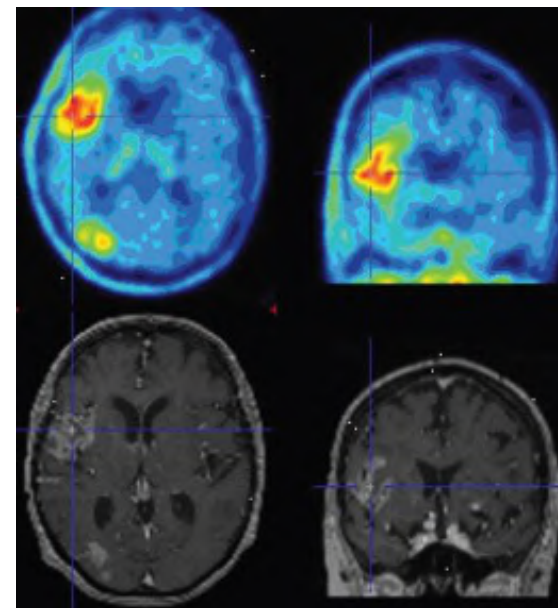
[11C]DPA-713を用いた神経炎症のイメージング

[11C]DPA-713は、TSPOを標的とした第2世代の比較的新しいPETリガンド

TSPOに対し高い親和性と選択性を有しており、良好な脳移行性と早い洗い出しを認めるため、脳の神経炎症をイメージングするPETプローブとしての特性がよく、国内外の複数の施設において臨床利用。

2017年のYokokuraら: アルツハイマー病患者において、 $[^{11}\text{C}]$ DPA-713の結合能が上昇し、その上昇の程度は認知機能スコアと相関しており、 $[^{11}\text{C}]$ DPA-713を用いてアルツハイマー病における神経炎症を定量的にイメージングできる

上記の報告を踏まえて、我々の施設において、炎症イメージングに $[^{11}\text{C}]$ DPA-713が適切であるとの判断のもと、現時点で当薬剤の合成および臨床使用が可能な状態にある。



脳内グリア活性化を反映する可能のある血液中の因子:

A) ミクログリア活性化マーカー

soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (sTREM2),

B) ミクログリア炎症反応マーカー

monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)

C) アストロサイト活性化マーカー

1) chitinase-3-like protein 1 (YKL-40)

2) clusterin,

D) 神経細胞-ミクログリア相互コミュニケーションマーカー

fractalkine

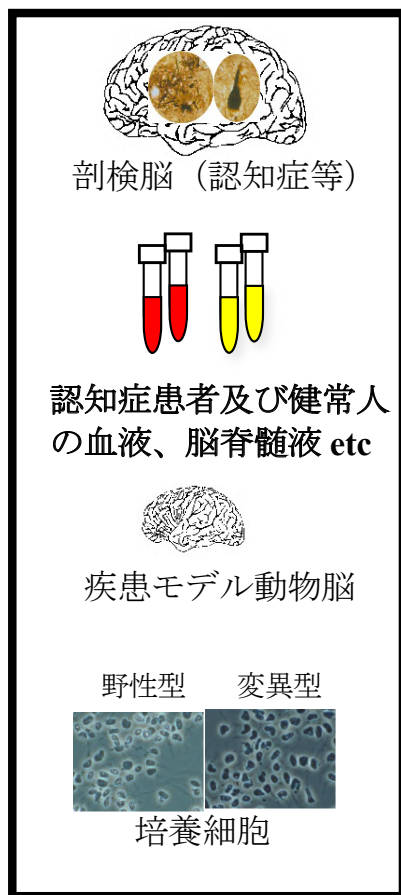


生体内における疾患に伴う脳内炎症と、末梢血中の炎症系物質との関連を検討することで、血液データから脳内炎症を予測することはできないだろうか？

当センターにおける認知症の発症機序に基づく 血液・髄液中のバイオマーカー同定システム

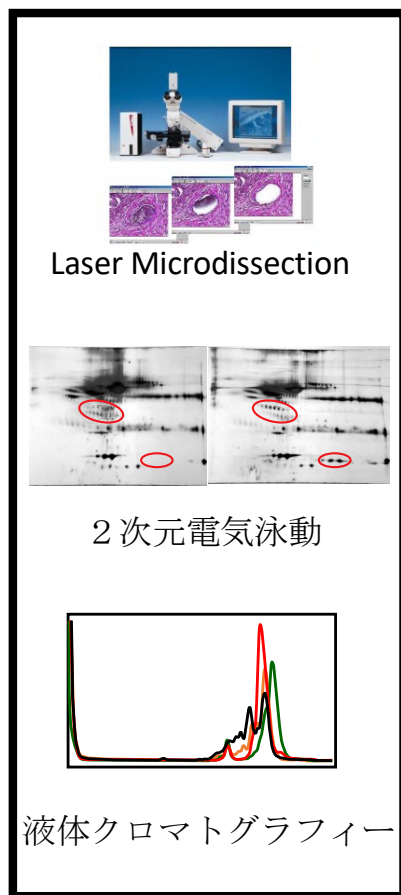
共同利用推進室 渡邊 淳

研究試料



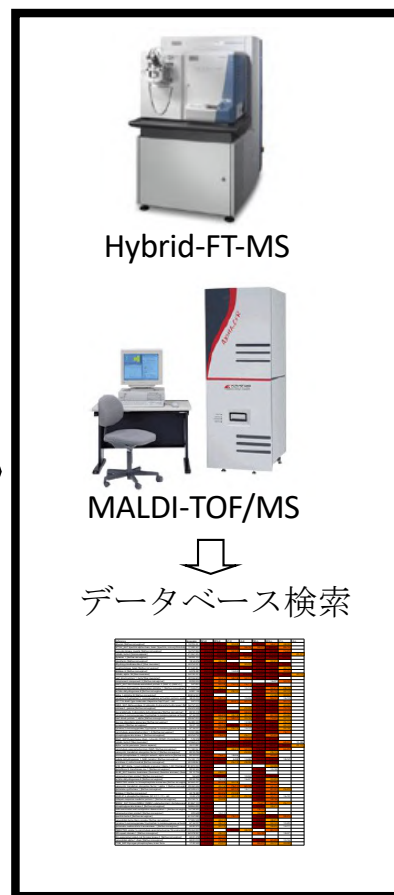
研究部、研究所で保有するバイオリソースを活用
生体試料に関しては国内外の共同研究者より提供を受ける

バイオマーカー探索



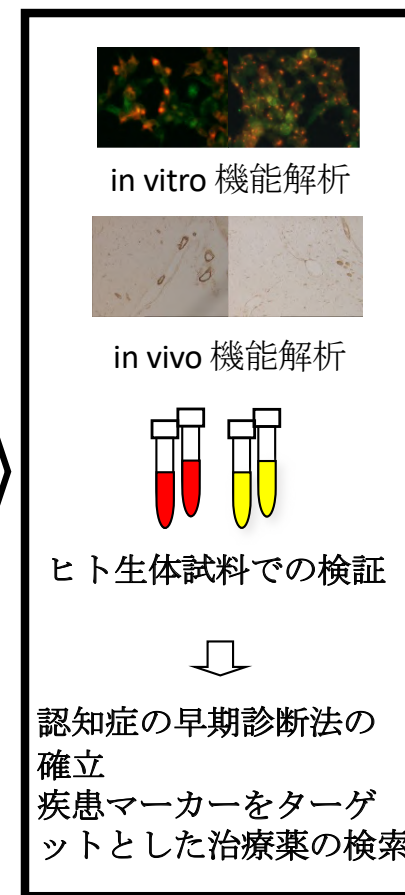
健常人と認知症の違い
病変部とそれ以外の違い
病気の進行に伴う変化
薬剤投与による変化

バイオマーカー同定



プロテオミクス (蛋白質)
メタボロミクス (代謝産物)
グライコミクス (糖鎖)

機能解析及び臨床応用



最終目標
健康診断で認知症(AD, VaD等)の発症の兆候を知ることができる診断法の確立

当センターにおけるPET炎症イメージングと、血液髄液中のグリア活性化マーカー測定に基づき、以下の検討を行っている

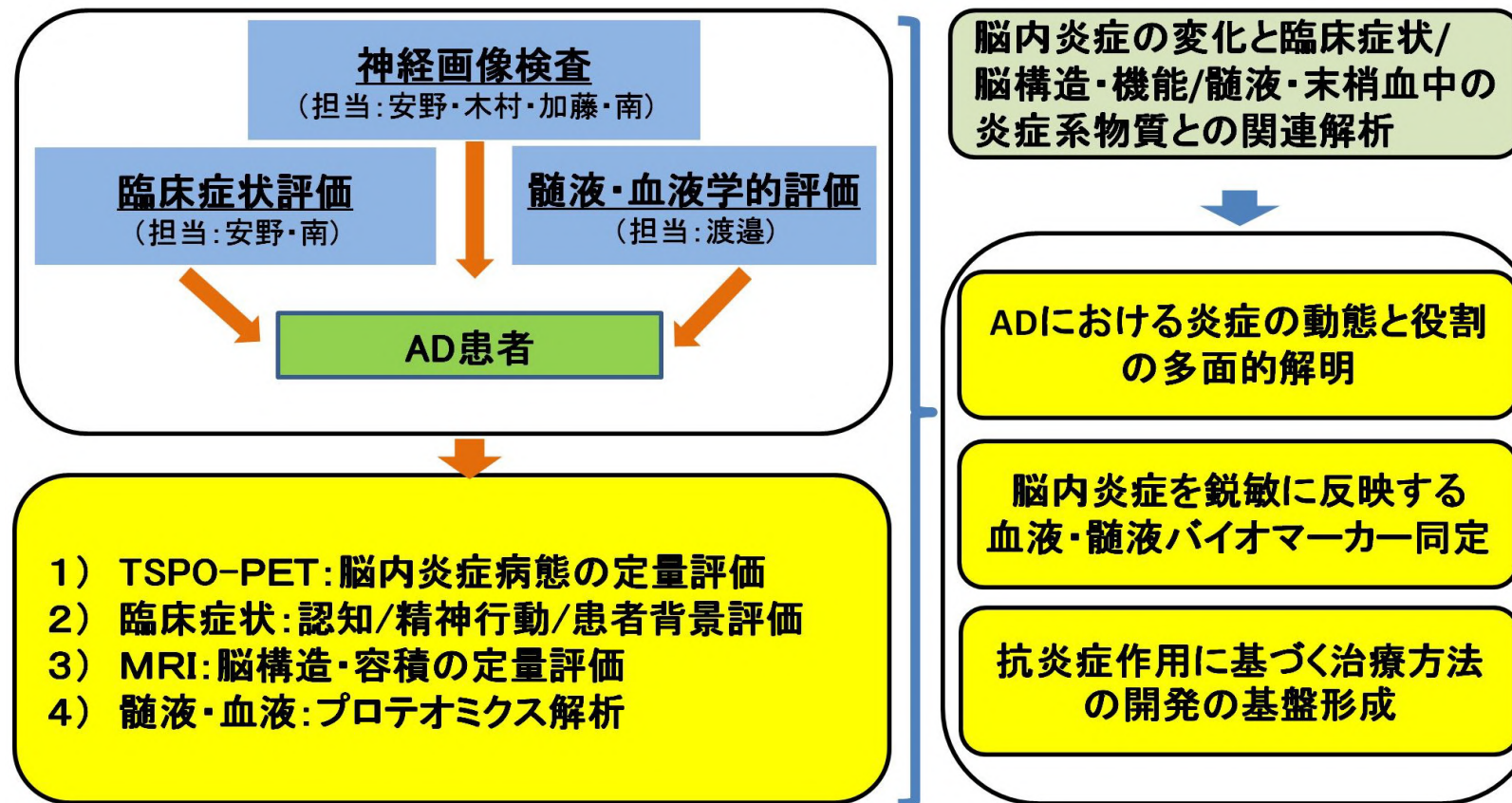
・ポジトロンCTによる分子イメージング評価：
脳内炎症機序に関連したミクログリア活性を評価しえる[11C]DPA-713を用いた撮像を行い、PETデータ収集時間に対応した動脈採血データを入力関数として、コンパートメントモデル解析に基づき、患者脳内の炎症について定量的に評価を行う。

炎症定量値に相関性の高い血液髄液データを抽出し、患者背景因子と合わせて複数のPET炎症定量値を説明しえる因子候補を選び、変数減少法に基づく重回帰分析によって、血液髄液データから、PET炎症定量値を推定できるモデル式を導く。

副次的評価

AD患者における患者情報(性別、教育歴、既往歴など)、認知機能、疾患重症度、脳萎縮、白質病変グレードおよび、PET検査後3年間の臨床病態/症状の変化と脳内炎症定量値との関連についての評価を行う。

脳内炎症イメージングによるアルツハイマー型認知症患者の脳内炎症動態を反映する血液・髄液中の炎症系物質に関する研究



生体内における疾患に伴う脳内炎症と、髄液・末梢血中の炎症系物質との関連を総合的に検討した報告はこれまでになく、本研究の結果が期待される。

結果をもとに a)脳内炎症バイオマーカーの同定による新たな病態評価法の開発、
b)抗炎症作用に基づく治療方法の開発へ向けた新たな基盤的情報の獲得が可能になる。