

神経変性疾患の治療薬開発に有用な新たな脳内環境画像バイオマーカーの開発  
(24-19)

主任研究者 木村 泰之 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部 (副部長)

研究要旨

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、異常タンパクの蓄積やそのタンパクが神経細胞障害をきたす過程に脳内環境の破綻が深く関わっていることが明らかになってきた。脳内環境の破綻として、タンパクの品質管理に関わるシャペロン機能異常や、ミクログリアなど脳内の免疫を担当する細胞の機能異常が報告され、これらを標的とした治療法の開発が進みつつあるが、臨床利用できる画像バイオマーカーの信頼性は十分ではない。

そこで、本研究課題の目的は、脳内環境を反映した新たな画像バイオマーカーを開発し、神経変性疾患の診療・創薬・研究に役立てることである。

本研究課題では、①タンパク質の品質管理に関わるヒートショックプロテインのうち、HSP90を標的とした新規PETリガンドの臨床開発と、②ミクログリアの恒常状態からアルツハイマー病などの疾患関連状態への移行に関わる分子である Purinergic 2Y type 12 receptor (P2Y12R) を標的とした新規PETリガンドの開発を行う。

まず、ヒートショックプロテインは、多数のタンパク質複合体を形成してタンパク質の品質管理を行うストレスタンパクであり、神経変性疾患の病態に関わる。特にHSP90は、神経変性疾患にかかわるタウタンパクや $\alpha$ -シヌクレインの品質管理に関わり、その阻害は異常蛋白の蓄積を抑制する。例えば、アルツハイマー病では脳内のHSP90が減少するが、レビー小体病や多系統萎縮症では増加することが明らかになっている。したがって、HSP90を標的とした画像バイオマーカーによって、これらの疾患の病態の違いを検出できる可能性がある。

次に、P2Y12Rは、血小板の凝集と血栓形成に関わり、抗血栓薬の標的分子として知られるが、脳ではミクログリアにのみ発現し、ミクログリアの活性化に関わることが明らかになっている。P2Y12Rは恒常状態のミクログリアに高発現しており、アルツハイマー病患者脳で、神経傷害性の高い病変である神経突起斑周辺のみクログリアではその発現量が低下している。以上より、P2Y12Rを標的としたPETイメージングにより、神経変性疾患患者におけるミクログリアの状態を可視化できると考えられる。

本研究において、神経変性疾患の病態に関わるストレス蛋白の状態や、ミクログリアの

機能状態を反映する画像バイオマーカーを開発することで、新たな薬剤開発や血液バイオマーカー開発の促進に大きく寄与する成果になると考えられる。

主任研究者

木村 泰之 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部（副部長）

分担研究者

加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 放射線診療部（部長）

小縣 綾 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部（特任研究員）

#### A. 研究目的

本研究課題の目的は、脳内環境を反映した新たな画像バイオマーカーを開発し、神経変性疾患の診療・創薬・研究に役立てることである。

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、異常タンパクの蓄積やそのタンパクが神経細胞障害をきたす過程に影響する、ストレスタンパクや自然免疫といった脳内環境については、有用な画像バイオマーカーが開発されていない。例えば、HSP90は、神経変性疾患に関わるタウやシヌクレインのタンパク質構造の品質管理に関わり、アルツハイマー病とシヌクレオパシーでその密度変化が異なることが報告されている。HSP90を標的とした画像バイオマーカーによって、これらの疾患の病態の違いを検出できる可能性がある。また、自然免疫を標的としたPETイメージングを開発することにより、アミロイドβ蓄積初期に反応するミクログリアや、タウタンパク蓄積に伴い反応したミクログリアなどのミクログリアの多様な状態を検出できる可能性があり、新たな創薬標的を創出する可能性がある。

本研究課題では、脳機能画像診断開発部で開発中の、ストレスタンパクを標的とした新規PETリガンドのfirst in human試験を実施し、新たな画像バイオマーカーとしての有効性、安全性の評価を行うことと、恒常状態のミクログリアに高発現しているタンパクを標的とした新規PETリガンドを開発することが特色であり、脳内環境を反映した新たな画像バイオマーカーを開発し、神経変性疾患の診療・創薬・研究に役立てる。

#### B. 研究方法

本研究課題では、①タンパク質の品質管理に関わるヒートショックプロテインのうち、HSP90を標的とした新規PETリガンドの臨床開発と、②ミクログリアの恒常状態からアルツハイマー病などの疾患関連状態への移行に関わる分子であるPurinergic 2Y type 12 receptor (P2Y12R)を標的とした新規PETリガンドの開発を行う。

HSP90を標的としたPETリガンド<sup>[11C]</sup>BIIB021については、前臨床有効性評価で有望

な結果が得られている。そこで、 $[^{11}\text{C}]\text{BIIB021}$  について、特定臨床研究を実施し、有効性・安全性を評価する。有効性はまず健常被験者において、**first in human** 試験を行い、脳移行性やそのクリアランス、領域特異性が観察されるかによって評価した。

$\text{P2Y}_{12}\text{R}$  については、すでに選定したリード化合物  $\text{AZD1283}$  を元に設計した  $\text{PET}$  リガンドについて、標識合成法の確立を行い、小動物においてその有効性を評価した。 $\text{P2Y}_{12}\text{R}$  を標的とした低分子阻害剤を  $^{11}\text{C}$  で標識し、本研究で評価する  $\text{PET}$  リガンドとする。この低分子阻害剤は  $\text{P2Y}_{12}\text{R}$  に高い親和性と選択性を有しているが、血液脳関門における  $\text{P}$  糖タンパク質の基質となり脳移行性は低いことが明らかになっている。本研究で開発する  $[^{11}\text{C}]\text{NCGG1201}$  では、メチル基を付与することにより、 $\text{P}$  糖タンパク質の基質性が低下し脳移行性が向上する可能性が見込まれる。 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG1201}$  の標識合成は容易と考えられ、標識合成法を確立し、この  $\text{PET}$  リガンドの *in vitro* 評価および小動物における有効性評価を行った。

#### (倫理面への配慮)

臨床研究の実施においては、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」および「臨床研究法」やその施行規則を遵守した。新規  $\text{PET}$  薬剤について、日本核医学会の指針「分子イメージング臨床研究に用いる  $\text{PET}$  薬剤についての基準」に従い、製造法の標準化、安全性及び被曝線量の評価を行なったのち、その内容について、本センターに設置された短寿命放射性薬剤臨床利用委員会の客観的な評価を受け、承認されたのち臨床使用した。実験用ラットを扱う動物実験は、動物実験倫理委員会の承認のもと、「動物の愛護及び管理に関する法律」、「実験動物の飼養及び管理並びに苦痛の軽減に関する基準」、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」、「動物の殺処分方法に関する指針」など、関係法令・指針等にもとづき、動物実験取扱規定（飼育、麻酔、実験方法、動物の苦痛軽減、排除の方法等）を遵守しながら、生命倫理・安全対策に十分配慮して実施した。また、放射性化合物を扱う  $\text{PET}$  薬剤の合成とイメージング実験は、 $\text{RI}$  管理者の指導のもと、「電離放射線障害防止規則」等の関連規則を遵守し、適切な防護、遮蔽等の安全対策を行い実施した。また、標識用前駆体合成において、毒劇物などの化学物質を取り扱う実験は、ドラフトの完備した実験室で、安全および環境に留意した完全な管理体制のもとで行った。

## C. 研究結果

### 1. $\text{HSP90}$ を標的とした新規 $\text{PET}$ リガンドの臨床開発

$[^{11}\text{C}]\text{BIIB021}$  注射液について、前臨床安全性評価および製造バリデーションの結果をまとめ、2024年7月10日に開催された短寿命放射性薬剤臨床利用委員会において、 $[^{11}\text{C}]\text{BIIB021}$  注射液の臨床利用についての審査を受け、承認を得た。次に、 $[^{11}\text{C}]\text{BIIB021}$

注射液の健常者における有効性・安全性評価の特定臨床研究を立案し、2024年11月27日に開催された認定臨床研究審査委員会で審査を受け、承認された。健常ボランティア1例目への投与では、明らかな有害事象はなく、良好な脳移行性を認め、代謝排泄に関わる臓器に集積を認めた（図1）。

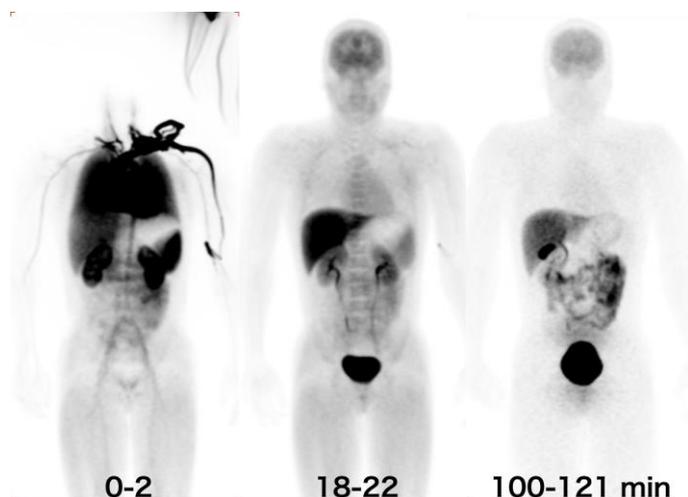


図1、 $[^{11}\text{C}]$ BIIB021 投与後の経時的全身放射能分布

## 2. P2Y<sub>12</sub>R を標的とした PET リガンドの開発

本年度は、複数回の合成検討を実施し、塩基および反応溶媒などの反応条件を様々に検討した結果、100–200MBq の $[^{11}\text{C}]$ NCGG1201 の合成が可能な反応条件を見出した。この収量で動物実験は可能なものの、臨床利用には不十分であるため、引き続き合成条件の検討が必要である。合成した $[^{11}\text{C}]$ NCGG1201 を SD ラットに投与し脳 PET イメージングを実施したところ、ピーク放射能濃度が 2.0 SUV 程度と良好な脳移行性を示し、早い洗い出しを認めた（図2）。

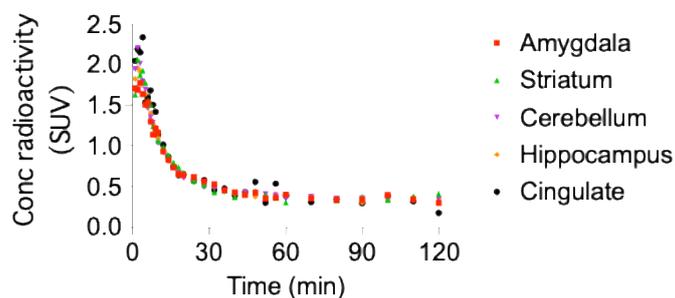


図2、 $[^{11}\text{C}]$ NCGG1201 をラットに静脈投与したのちの時間脳放射能曲線

また、ラット脳切片を用いてオートラジオグラフィーを実施したが、明らかな特異結合を認めなかった（図3）。

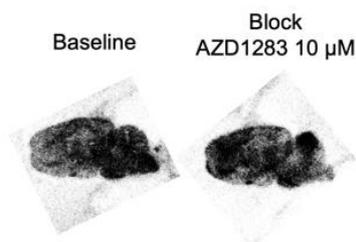


図3、ラット脳切片における $[^{11}\text{C}]\text{NCGG1201}$ のオートラジオグラフィー

#### D. 考察と結論

HSP90を標的とした新規PETリガンドの開発については、特定臨床研究における **first in human** 試験において、1例の健常ボランティアに投与され、明らかな有害事象を認めず、安全性が期待された。また、良好な脳移行性を認めたため、有効性が期待された。したがって、引き続き試験を継続し、安全性と有効性の評価を継続する。

P2Y<sub>12</sub>Rを標的としたPETリガンドの開発については、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG1201}$ の合成に成功し、ラットにおける良好な脳移行性を明らかにしたが、オートラジオグラフィーにおいて特異結合は明らかでなかった。今後は、ラットにおけるブロッキング試験による **in vivo** 特異結合の評価と、結合性試験を実施することで、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG1201}$ の有用性を明らかにする。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 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 $\alpha/\beta$  isoforms in the brain. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 9, 19 (2024).

##### 2. 学会発表

- 1) 尾崎 和、池沼 宏、阿部潤一郎、戸次雄一、山田貴史、加藤隆司、木村泰之、小縣 綾. P2Y purinoceptor 12を標的とした新規PET製剤の合成と評価. 日本薬学会第145年会(福岡)、2025年3月27日、福岡市

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし