

コロニー刺激因子1受容体を標的としたミクログリア PET イメージングの有効性評価  
(24-29)

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

本研究課題の目的は、生体内でミクログリアを画像化できる新たな画像バイオマーカーを臨床開発し、神経変性疾患の診療・創薬・研究にイノベーションを起こすことである。

ミクログリアの神経変性疾患への関与は病理学的にも遺伝学的にもエビデンスが豊富にあり、神経障害や異常タンパクの蓄積に関わることが示唆されているが、有用な画像バイオマーカーが開発されていない。これらを観察することで、アミロイドβ蓄積初期にこれを除去しようとした活性化や、タウタンパク蓄積に伴い、神経傷害性に働こうとする活性化をきたしたミクログリア、抗アミロイド抗体療法に伴うミクログリア活性化などを検出できる可能性があり、今後の診療や創薬、病態研究に変化をもたらさう。

国立長寿医療研究センターでは、生体内のミクログリアの画像化を目標として、コロニー刺激因子1受容体を標的とした新規 PET リガンドの **first in human** 試験を、精神科および放射線診療部と連携して実施し、健常者における安全性に加え、良好な脳移行性と定量性を確認した。得られた定量画像は、これまで用いられてきたトランスロケーター蛋白 (TSPO) を標的とした PET リガンドとは全く異なり、脳内のミクログリア分布を反映している画像と考えられ、さまざまな状態のミクログリアが観察される疾患において有用である可能性が示唆された。

本研究課題では、コロニー刺激因子1受容体を標的とした新規 PET リガンドのアルツハイマー病患者における有効性評価を、精神科および放射線診療部と連携して実施する。さらに、その集積がミクログリア依存的であることを示すため、側頭葉てんかん患者や脳腫瘍患者において見られるミクログリア集積の画像化が可能か、脳神経内科や脳神経外科と連携して評価する。さらに、脳腫瘍患者において摘出された腫瘍組織におけるコロニー刺激因子1受容体密度を調べることで、PET イメージング結果を検証する。

本研究課題において、生体内でミクログリアを画像化できる新たな画像バイオマーカーを創出し、これまで行われてきた神経変性疾患や老化のコホート研究や新たな抗アミロイド抗体療法における診療に長寿研独自の新たな評価軸を加えることで、これまでとは全く異なる病態評価、早期検出、介入効果評価、予後予測を可能にする。

## 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

安野 史彦 国立長寿医療研究センター 精神科部（部長）

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、生体内でミクログリアを画像化できる新たな画像バイオマーカーを臨床開発し、神経変性疾患の診療・創薬・研究にイノベーションを起こすことである。

これまで、糖代謝、アミロイド $\beta$ やタウタンパクを標的とした PET イメージングや MRI は、画像バイオマーカーとして、神経変性疾患の診療・創薬・研究を大きく変えてきた。例えば、複数の画像バイオマーカーによる分類診断がアルツハイマー病の研究に必須であり、Braak 分類などによる疾患のステージング、病変の分布に基づく疾患のサブグループ分類、薬剤の標的分子への作用の確認（target engagement/modulation）、疾患の進行や治療のサロゲートマーカー、疾患患者における分子イメージングによる病態解明などにこれらの画像バイオマーカーは活用されてきた。

一方で、ミクログリアを中心とした自然免疫は、神経変性疾患への関与が病理学的にも遺伝学的にもエビデンスが豊富にあり、神経障害や異常タンパクの蓄積に関わることが示唆されているが、有用な画像バイオマーカーが開発されていない。これらを観察することで、アミロイド $\beta$ 蓄積初期にこれを除去しようとする活性化や、タウタンパク蓄積に伴い、神経傷害性に働こうとする活性化をきたしたミクログリアを検出できる可能性があり、新たな創薬標的を創出しよう。

本研究課題では、脳機能画像診断開発部で開発された、自然免疫に関わる分子を標的とした新規 PET リガンドの有効性評価を、精神科、脳神経内科、脳神経外科、放射線診療部と連携して実施し、新たな画像バイオマーカーとしての実用化を目指すところが特色である。自然免疫を標的とした新たな画像バイオマーカーを創出し、これまで行われてきた神経変性疾患や老化のコホート研究に長寿研独自の新たな評価軸を加えることで、これまでとは全く異なる病態評価・早期検出・介入効果評価・予後予測を可能にする。

## B. 研究方法

本研究課題では、ミクログリアに特異的に発現する分子であるコロニー刺激因子 1 受容体（CSF1R）を標的とした新規 PET リガンドの臨床開発を行う。

CSF1R は、ミクログリアに特異的に発現しているチロシンキナーゼレセプターである。2 種類の内因性リガンド、CSF-1 や IL-34 による活性化が、ミクログリアの生存・増殖・分化に必須である。CSF1R の発現はアルツハイマー病剖検脳で増加しており、AD モデル動物ではアミロイド斑の周囲に多いことと、CSF1R 遺伝子の変異は若年性の認知症（白質脳症）をきたすこと、さらにモデル動物において、CSF1R の薬理的阻害がミクログリアの除去を介して神経障害を軽減することより、アルツハイマー病の創薬標的の候補として有望である。

CSF1R を標的とする PET リガンドとして、我々は、選択的 CSF1R 阻害剤である BLZ945 (Pyonteck et al. 2013) を元に<sup>[14C]</sup>NCGG401 を設計し、標識合成に成功した。*in vitro* 評価においてヒト CSF1R に高い親和性と選択性を有し、ラットにおいて良好な脳移行性と特異結合を認めた (Ogata et al. 2022)。さらに若年健常男性に対して行った特定臨床研究において、重篤な有害事象は無く、良好な脳移行性と定量性を認め、その分布はミクログリアの分布に矛盾しないものであった。

また、若年性認知症患者一例に<sup>[14C]</sup>NCGG401 注射液を用いた PET イメージングを実施したところ、健常者とは異なる分布（前頭頭頂皮質および小脳皮質における結合低下）を示し、この PET イメージングの有用性が示唆された。

本研究では、①神経免疫機能に特異的な分子（CSF1R）を標的とした PET リガンドのアルツハイマー病患者における有効性評価を行った。②さらに、PET で得られた画像がミクログリア密度を反映していることを確認するため、ミクログリアの局所集積をきたす疾患である側頭葉てんかん患者と神経膠腫患者における局所的集積を評価した。

#### （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 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 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。また、放射性化合物を扱う PET 薬剤の合成とイメージング実験は、RI 管理者の指導のもとに、「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に行った。

### C. 研究結果

まず若年健常男性のデータを再解析し、近年報告されたプロテオミクス研究 (Tüshaus et

al. 2023) による脳局所領域における CSF1R 密度との相関を解析した。その結果、若年健常男性における  $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$  PET で得られた脳局所の分布容積は、報告された CSF1R 密度と良好な相関を示し、この PET イメージングが CSF1R 密度を反映していることが示された (図 1)。

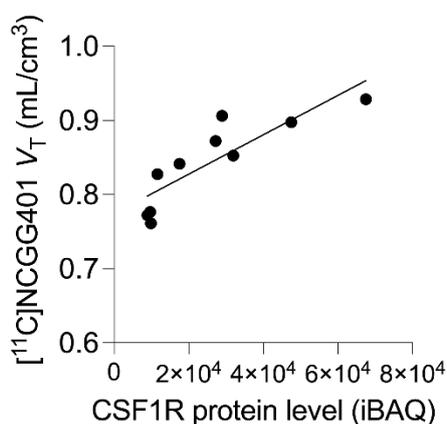


図 1、プロテオミクス研究における脳局所 CSF1R 密度と健常ボランティア脳局所における  $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$  PET の分布容積の相関

次にアルツハイマー病と高齢健常者を対象とした特定臨床研究としてこれまでに認知症患者 7 名 (男 3、女 4、 $74 \pm 10$  歳、 $\text{MMSE } 21 \pm 4.1$ )、高齢健常者群 2 名 (男 2、 $55 \pm 0.25$  歳、 $\text{MMSE } 30 \pm 0.0$ ) に対し、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$  注射液を用いた PET イメージングとアミロイド PET イメージングを行った。アミロイド PET イメージングを用いて、認知症患者のうち、アミロイド  $\beta$  の沈着を認めるものをアルツハイマー病患者 (4 名)、沈着を認めないものを非アルツハイマー型認知症患者 (3 名) とした。高齢健常者 2 名にアミロイド  $\beta$  の沈着は認めなかった。

$[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$  注射液を用いた PET では、分布容積の全脳平均値の個人間ばらつきが大きく単純な比較は困難であった。そこで、分布容積の全脳平均値で局所値を正規化した。その結果、認知症患者群において、アミロイド  $\beta$  の沈着の有無に関わらず、白質を中心に灰白質まで及ぶ分布容積の高値領域 (若年健常者の局所分布容積値の分布より 2SD 以上高い領域) を認めた (図 2)。一方、高齢健常者では、若年健常者の局所分布容積値の分布より 2SD 以上増減している領域は認めなかった。

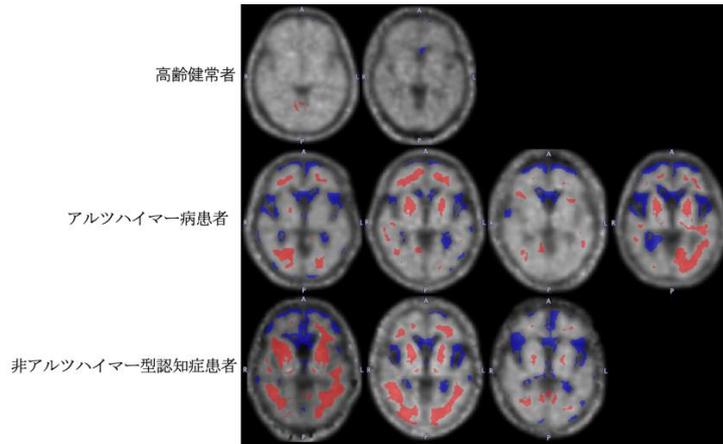


図2、高齢健常者および認知症患者における $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ PETの分布容積(全脳正規化)の変化。若年健常者の局所分布容積値の分布より2SD以上高い領域を赤、低い領域を青で示す。

さらに側頭葉てんかん患者3名(男1、女2、 $78 \pm 3.8$ 歳、 $\text{MMSE } 24 \pm 0.0$ )に対し、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ 注射液を用いたPETイメージングとアミロイドPETイメージングを行った。2名にアミロイド $\beta$ の沈着を認め、1名は沈着を認めなかった。 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ 注射液を用いたPETでは、2例に明らかな分布容積の高値領域を認めない一方、1例は両側の紡錘状回に局限した高値領域を認めた(図3)。

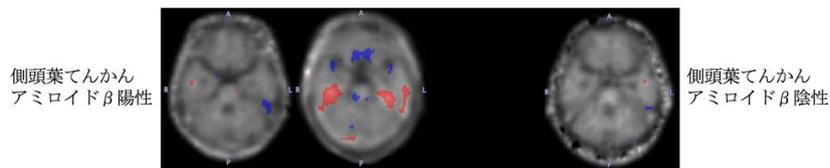


図3、側頭葉てんかん患者における $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ PETの分布容積(全脳正規化)の変化。若年健常者の局所分布容積値の分布より2SD以上高い領域を赤、低い領域を青で示す。

#### D. 考察と結論

$[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ 注射液を用いたPETイメージングは、認知症患者や高齢健常者では、若年健常者と異なり分布容積値のばらつきが大きいことが明らかになり、解析方法のさらなる検討が必要である。

しかし、若年健常者において分布容積とCSF1R局所密度がよく相関しており、認知症患者において白質から皮質にかけて分布容積が高値の領域を認め、側頭葉てんかん患者において局所的に分布容積が高い領域を認めたことより、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ 注射液を用いたPETイメージングがCSF1R密度の変化を捉えており、それがミクログリア密度を反映している可能性が高まったと考えられる。引き続き症例を増やして、検討を行う予定である。

## E. 健康危険情報

[<sup>11</sup>C]NCGG401 注射液を用いた PET イメージングを実施した 1 例において、動脈採血用カテーテル抜去数日後より腫脹と内出血を認めた。血管外科受診し、血管に明らかな異常なく、カテーテル刺入に伴う内出血と診断された。経過観察を行い、その後軽快した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ogata A, Ikenuma H, Yasuno F, Nihashi T, Hattori S, Sato Y, Ishise M, Ito K, Kato T, Kimura Y. First-in-Human Study of [<sup>11</sup>C]NCGG401 for Imaging Colony-Stimulating Factor 1 Receptors in the Brain. *J Nucl Med* 2024; 66(2):302–308.

### 2. 学会発表

- 1) 木村泰之. シンポジウム 28 「認知症病態を可視化する PET プローブ開発の最前線」  
ミクログリアを可視化する PET イメージングの開発. 第 43 回日本認知症学会学術集会、2024 年 11 月 23 日、郡山市
- 2) 小縣綾. シンポジウム 3S14a 「アルツハイマー型認知症の診断・治療法開発に向けた基礎研究の最前線」 [<sup>11</sup>C]NCGG401 : 新世代のミクログリア PET イメージング製剤の開発. 第 97 回日本生化学会大会、2024 年 11 月 8 日、横浜市

## 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