

長寿医療研究開発費 2025年度 総括研究報告

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した。本年度は、認知症患者群および高齢健常者群におけるイメージングデータの蓄積、分布容積比 (DVR) による定量解析、ヒト死後脳におけるミクログリア密度の検証、非侵襲的定量法の開発を進めた。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した。

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 β 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 β 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する。

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 (Pyontek et al. 2013) を元に [¹¹C]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。

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。本年度は、認知症患者群および高齢健常者群におけるイメージングデータの蓄積、分布容積比 (DVR) による定量解析、新潟大学脳研究所の協力を得た死後脳におけるミクログリア密度の検証、ならびに非侵襲的定量法の開発を進めた。

(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)。

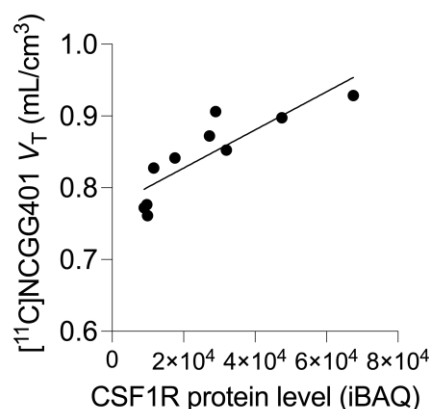


図 1、脳局所領域毎のプロテオミクス研究における CSF1R 密度 (iBAQ) と健常ボランティアにおける $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ PET の分布容積 (V_T) の相関

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 12 名 (男 6、女 6、 73 ± 9.0 歳、 $\text{MMSE } 22 \pm 3.4$)、高齢健常者群 6 名 (男 4、女 2、 69 ± 11 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 β の沈着を認めるものが 8 名、沈着を認めないものが 4 名であった。高齢健常者 6 名にアミロイド β の沈着は認めなかった。また、以前実施した若年健常者 6 名 (男 6、 29 ± 7 歳) のデータを比較検討に用いた。

$[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ 注射液を用いた PET の分布容積の全脳平均値は、認知症患者において高齢健常者や若年健常者より高値であった (図 2 A)。一方で血漿中の PET リガンドの蛋白結合を反映する free fraction を測定すると、同様の傾向であり (図 2 B)、個人ごとの free fraction は PET で測定した分布容積の全脳平均値とよく相関した (図 2 C)。理論上、分布容積は血漿中の free fraction に依存しており、PET と in vitro で測定した二つの値が相関していることは、双方の測定が精度良く行えていることを反映しているものと考えられた。

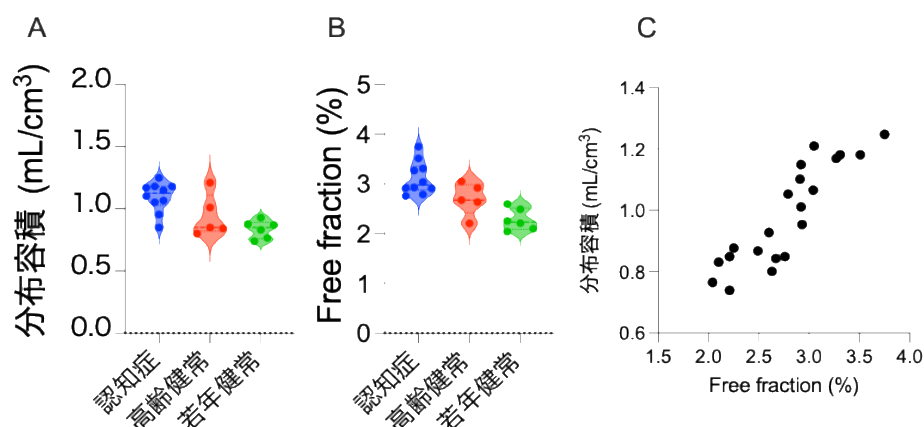


図 2、[11C]NCGG401 注射液を用いた PET の分布容積の全脳平均値、free fraction とそれらの相関

そこで、血漿中の free fraction に依存しない測定値として、分布容積比 (DVR) を算出し、CSF1R 密度を反映する指標として用いることとした。DVR 算出において、参照領域は小脳皮質とし、この領域において分布容積/free fraction (V_T/F_p) に差がないことを確認した (図 3)。

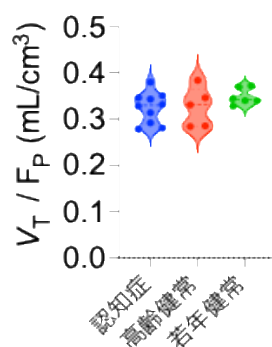


図 3、小脳皮質における [11C]NCGG401 注射液を用いた PET の分布容積/free fraction (V_T/F_p)

認知症患者、高齢健常者、若年健常者で領域ごとの DVR を比較したところ、淡蒼球、被殻、前頭葉白質において認知症患者は若年健常より高値、尾状核、脳梁において低値を示した (図 4)。これは、認知症患者における淡蒼球、被殻、前頭葉白質において、ミクログリア密度が増加を示唆する一方、尾状核や脳梁白質での低下は脳萎縮に伴う部分容積効果の影響の可能性が示唆された。

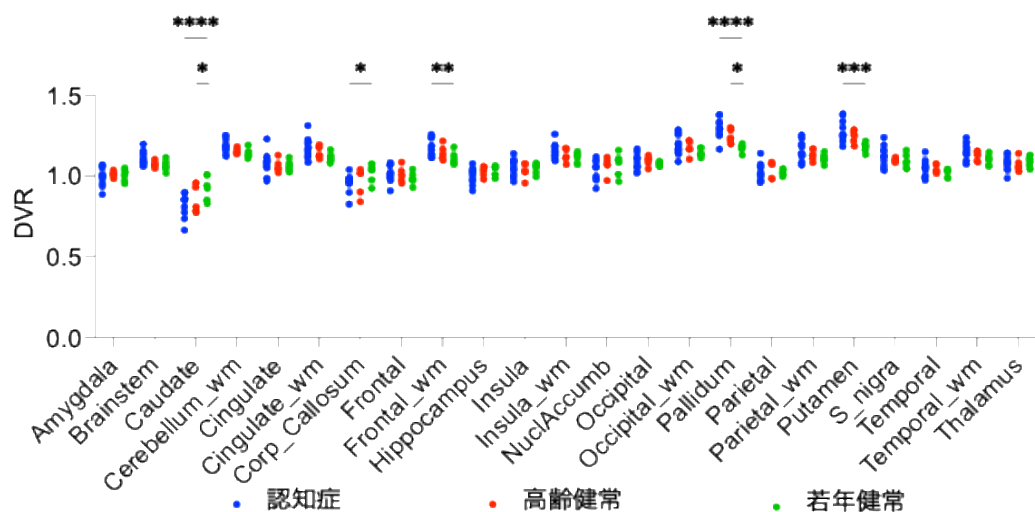


図 4、認知症患者、高齢健常者、若年健常者における領域ごとの分布容積比（DVR）

認知症患者におけるミクログリア数の増加を検証するため、アルツハイマー病の方 6 名（ステージⅣ 3 名、ステージⅥ 3 名）および脳疾患を認めない方（3 名）の死後脳標本から前頭葉灰白質、白質のミクログリア数を測定した。ミクログリア特異的マーカーである抗 Iba1 抗体で染色し、染色像からミクログリア密度を測定した結果、ミクログリア密度はアルツハイマー病のステージが進むにつれて増加していることが明らかになり（図 5）、PET で認められた前頭葉白質における DVR 増加はこのミクログリア密度増加を反映するものである可能性が考えられた。

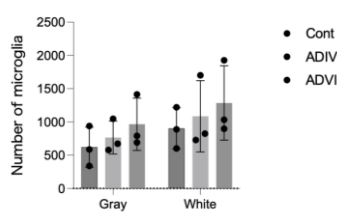


図 5、アルツハイマー病（AD Ⅳ & Ⅵ）および脳疾患を認めない方（Cont）の死後脳（前頭葉灰白質・白質）における Iba1 染色ミクログリア密度（2 mm²あたりの数）の比較。

また、分布容積の定量には、PET スキャン中の侵襲的な繰り返し動脈採血と代謝物分析が必要であるが、分布容積比であれば、非侵襲的に PET 画像からのみ算出できる可能性がある。非侵襲的に算出した DVR と、動脈採血データを用いて侵襲的に算出した DVR を比較したところ、非侵襲的な DVR 値（MRTMo）は侵襲的な DVR 値（Logan）と非常に良く相関したため（図 6）、今後、非侵襲的な DVR 値を指標として用いることが可能となった。

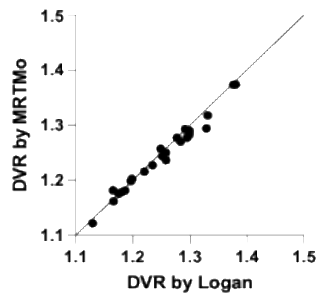


図 6、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ 注射液を用いた PET の分布容積比 (DVR) の非侵襲的算出値 (MRTMo) と侵襲的算出値 (Logan) の相関

さらに側頭葉てんかん患者 5 名 (男 2、女 3、 77 ± 4.1 歳、 $\text{MMSE } 24 \pm 1.0$) および脳腫瘍患者 2 名 (男 1、女 1、 73 ± 1.7 歳) に対し、 $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ 注射液を用いた PET イメージングを行った。アミロイド PET イメージングでは、側頭葉てんかん患者 2 名にアミロイド β の沈着を認め、3 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、側頭葉てんかん患者 4 例および脳腫瘍患者に明らかな分布容積の高値領域を認めない一方、側頭葉てんかん患者 1 例は両側の紡錘状回に局限した高値領域を認めた (図 7)。

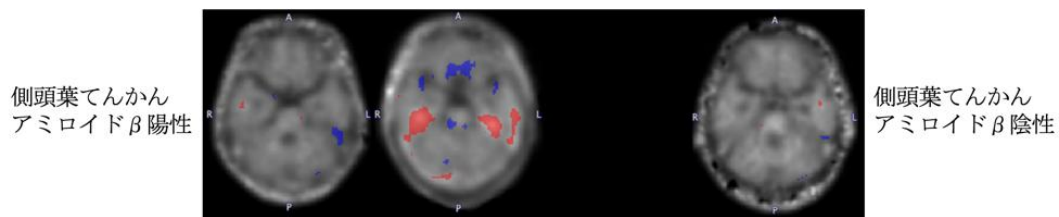


図 7、側頭葉てんかん患者における $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ PET の分布容積 (全脳正規化) の変化。若年健常者の局所分布容積値の分布より 2SD 以上高い領域を赤、低い領域を青で示す。

この両側の紡錘状回に局所集積を認めた患者は、1 年前より物忘れを自覚した 70 代女性で、脳波上左側頭葉中心の鋭波を含む δ バーストを認め、てんかん外来を受診された。明らかな神経学的所見や血液検査上の異常は認めず、頭部 MRI 上は辺縁系や側頭極優位の両側性の脳萎縮を認めたものの、紡錘状回に異常所見は認めなかった。アミロイド PET では、左側の前頭頭頂葉、両側の後部帯状回から楔前部に集積を認めたが、紡錘状回に明らかな集積は認めなかった。

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、認知症患者において、分布容積比 (DVR) の高値領域を認め、認知症患者におけるミクログリア密度の局所変化を捉えていると考えられる。さらに、アルツハイマー病患者の死後脳を用いた検証結果や、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

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。

本年度は、非侵襲的な定量法を開発したことにより、検査の忍容性が高まること、ならびに検査スケジュールリングが容易になることにより、今後より多くの患者に検査を行うことが可能になると考えられる。死後脳評価については、PET イメージングで増加の認められている淡蒼球、被殻およびアルツハイマー病で重要とされる海馬の試料の提供を受けて、ミクログリア密度の測定を行っていく予定である。

E. 健康危険情報

[¹¹C]NCGG401 注射液を用いた PET イメージングにおいて、1 名に動脈ライン刺入部の皮下出血を認め、血管外科外来を受診したが、特に治療を必要とせず軽快した

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yasuno F, Nakagome K, Omachi Y, Kimura Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Hattori S, Shimoda N, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Leptin and Inflammatory Pathways in the Alzheimer's Disease Continuum: Implications for Glial Activation and Neuropsychiatric Symptoms. *Brain Behav Immun Health*. 2025 May 26;47:101018. doi: 10.1016/j.bbih.2025.101018. eCollection 2025 Aug
- 2) Yasuno F, Watanabe A, Kimura Y, Yamauchi Y, Ogata A, Ikenuma H, Abe J, Minami H, Nihashi T, Yokoi K, Shimoda N, Kasuga K, Ikeuchi T, Takeda A, Sakurai T, Ito K, Kato T. Plasma IL-6 Levels as a Biomarker for Behavioral Changes in Alzheimer's Disease. *Neuroimmunomodulation*. 2025 Aug 16:1-21. doi: 10.1159/000547726. Online ahead of print.

2. 学会発表

- 1) 小縣 綾、安野史彦、横井克典、二橋尚志、佐藤弥生、池沼 宏、市瀬正則、伊藤健吾、加藤隆司、木村泰之. アルツハイマー型認知症および側頭葉てんかん患者を対象とした[¹¹C]NCGG401 によるミクログリア PET イメージング. JH リトリート 2025、2025 年 6 月 7 日、東京
- 2) 木村泰之. ミクログリアの PET イメージング. 第 4 回 APOE 研究会、2025 年 6 月 14 日、大府市
- 3) 田中絵実、二橋尚志、横井克典、今井和憲、木村泰之、加藤隆司、中村昭範. てんかんを合併する認知症患者における脳磁図と PET を組み合わせた病態解析を実施

- した症例報告．第 40 回日本生体磁気学会大会、2025 年 6 月 20 日、札幌市
- 4) 安野史彦、中込和幸、大町佳永、木村泰之、小縣 綾、阿部潤一郎、南 博之、二橋尚志、下田信義、春日健作、池内 健、武田章敬、櫻井 孝、伊藤健吾、加藤隆司．レプチン：炎症を介して肥満と認知症の精神症状を結びつける媒介因子としての役割．第 40 回日本老年精神医学会、2025 年 9 月 27 日、金沢市
- 5) 小縣 綾．日本核医学会研究奨励賞受賞講演．First-in-Human Study of $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ for Imaging Colony-Stimulating Factor 1 Receptors in the Brain．第 65 回日本核医学会学術総会、2025 年 11 月 13 日、京都市
- 6) 小縣 綾、安野史彦、二橋尚志、佐藤弥生、横井克典、百田洋之、池沼 宏、市瀬正則、伊藤健吾、加藤隆司、木村泰之． $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ PET によるミクログリアイメージングの臨床評価．第 65 回日本核医学会学術総会、2025 年 11 月 14 日、京都市
- 7) 小縣 綾．認知症におけるミクログリア PET イメージングの可能性．第 44 回日本認知症学会学術集会、2025 年 11 月 21 日、新潟市

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