

## MAO-B選択的PETトレーサーの開発と多系統萎縮症患者への応用に関する研究

研究分担者 武田 篤<sup>1)</sup>、菊池昭夫<sup>2)</sup>、岡村信行<sup>3)</sup>、江面道典<sup>2)</sup>、原田龍二<sup>4)</sup>、長谷川隆文<sup>2)</sup>、菅野直人<sup>2)</sup>、吉田 隼<sup>2)</sup>、小林潤平<sup>2)</sup>、荒井啓行<sup>5)</sup>、谷内一彦<sup>4)</sup>、岩田練<sup>6)</sup>、古本祥三<sup>6)</sup>、工藤幸司<sup>7)</sup>、青木正志<sup>2)</sup>

1)国立病院機構仙台西多賀病院神経内科、2)東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座神経内科学分野、3)東北医科薬科大学医学部薬理学、4)東北大学大学院医学系研究科生体機能学講座機能薬理学分野、5)東北大学加齢医学研究所老年医学分野、6)東北大学サイクロトロン核薬学研究部、7)東北大学加齢医学研究所

### 研究要旨

脳局所モノアミン酸化酵素 B (MAO-B) は様々な神経変性疾患のアストログリオシスで増加し、分子イメージングの標的として重要と考えられる。多系統萎縮症 (MSA) では被殻、黒質で増加していると言われている。本研究では MAO-B に選択的に結合するトレーサーを開発することを目的とする。THK5351 を改良した SBMT-1 (THK5470) を用いて、MAO-B 蛋白に対する結合性を binding assay や凍結脳切片のオートラジオグラフィ、マウスを用いて検討した。SBMT-1 の MAO-B に対する感度、特異度は非常に優れていた。正常組織やアルツハイマー病患者、進行性核上性麻痺患者の MAO-B を <sup>18</sup>F-SBMT-1 で検出できた。<sup>18</sup>F-SBMT-1 は脳への移行が速やかであり、正常組織からのクリアランスが非常に良好であった。<sup>18</sup>F-SBMT-1 は選択的 MAO-B PET トレーサーの有力な候補であり、生体脳内のアストログリオシスを質的にモニターリングすることができる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

反応性アストロサイトはアルツハイマー病 (AD)、筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症 (MSA) など様々な神経変性疾患の病態で重要な役割を果たしている。脳局所モノアミン酸化酵素 B (MAO-B) はアストログリオシスで増加し、分子イメージングの標的として重要と考えられる。MSA 患者の剖検脳を用いた MAO-B の検討では、被殻、黒質で増加し病変部位と一致していることが示されている<sup>1)</sup>。今回、MAO-B とタウ凝集体に結合する PET トレーサーである <sup>18</sup>F-THK5351<sup>2)</sup> を改良して、MAO-B に選択的に結合するトレーサーを開発することを目的とし、最終的に MSA 患者の PET 検

査に応用しサロゲートマーカーとしての有効性について検証することを目的とする。

### B. 研究方法

1) THK5351 を改良した SBMT-1 (THK5470)、THK5351、Ro43-0463、lazabemide (MAO-B inhibitor)、rasagiline (MAO-B inhibitor) の MAO-B 蛋白に対する結合性を <sup>3</sup>H-THK5351 との競合結合実験によって評価した。2) SBMT-1 に <sup>18</sup>F を結合させて、MAO-B との結合性を検討した。3) SBMT-1 における MAO-B (4.2nM) 以外の MAO-A やアミロイド、タウ蛋白との結合性を検討した。4) SBMT-1 と MAO-B との結合反応速度

を検討した。5) 人の凍結脳切片を用いて、 $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 のオートラジオグラフィと lazabemide でブロッキングした後の  $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 のオートラジオグラフィを検討した。6) マウスにおける脳、血液、骨における  $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 と  $^{18}\text{F}$ -THK5351 の取り込みの時間的分布を検討した。7) マウスでの  $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 の代謝を検討した。

(倫理面への配慮)

今年度は凍結脳切片のオートラジオグラフィやマウスを用いた MAO-B トレーサーの開発であった。今回の結果を踏まえて次年度以降、人を対象とした PET 研究を予定しており倫理委員会に申請予定である。

### C. 研究結果

1) SMBT-1、THK5351、Ro43-0463、lazabemide、rasagiline の  $\text{IC}_{50}$  は、それぞれ 4.2、7.3、10.5、2.6、3.6 nM であった。SMBT-1 の MAO-B に対する結合は THK5351 や Ro43-0463 より高く、lazabemide、rasagiline とほぼ変わらない結果であった。2)  $B_{\text{max}}$  が 110.4 であり、 $K_D$  値は 3.7nM であった。3) MAO-A は 713nM、アミロイドやタウは 1000nM 以上だった。4) MAO-B との結合が徐々に低下していた。5) 前頭葉 (正常者、AD 患者)、海馬 (正常者、AD 患者)、基底核 (正常者、進行性核上性麻痺患者)、中脳 (正常者) において、部位によって  $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 の集積が異なるが、lazabemide でブロッキング後にはほとんど  $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 の集積が消失していた。6)  $^{18}\text{F}$ -THK5351 と比較すると脳への移行は  $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 の方が 2 倍速く、 $^{18}\text{F}$ -THK 同様にすぐに脳から排出された。 $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 は  $^{18}\text{F}$ -THK5351 同様に血液や骨での取り込みはほとんどなかった。7)  $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 の代謝産物として、M1、M2、M3 があり、脳では 30 分経過しても MAO-B は  $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 との結合であり、 $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 の代謝産物との結合はほとんどなかった。一方、血漿では M1 の代謝産物が 30 分後には約 50% まで増加していた。

### D. 考察

$K_D$  値が小さければ小さいほど結合能力が高い (感度が高い) ことになり、一般的には 20nM 未満であれば PET トレーサーとして有用であると言われている。今回、SMBT-1 の MAO-B に対する  $K_D$  値は 3.7nM であり、感度は十分に満たしていた。

また、SMBT-1 との結合において、MAO-B 以外の蛋白と MAO-B との比 (標的蛋白/ 標的蛋白以外) は特異度を意味しており、その値が 20 倍以上であると特異度が高く、PET トレーサーとして有用であると言われている。MAO-A と MAO-B の比が約 170、アミロイドやタウは約 238 以上であることから、特異度は PET トレーサーとして十分に満たしていた。このように、SMBT-1 は MAO-B に対して感度も特異度も非常に優れた PET トレーサーであった。さらに、SMBT-1 と MAO-B との結合性は可逆性であった。

凍結脳切片を用いた検討において正常組織や AD、進行性核上性麻痺の MAO-B を  $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 で検出できていた。脳への移行が速く、正常組織からのクリアランスが非常に良好であった。 $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 の代謝産物は血液から脳へほとんど移行することはなく、脳において  $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 から代謝産物が産生されないことが明らかになった。以上から、 $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 は各疾患の MAO-B を検出する有用な PET トレーサーと考えられた。

### E. 結論

$^{18}\text{F}$ -SMBT-1 は選択的 MAO-B PET トレーサーの有力な候補であり、生体脳内のアストログリアーシスを質的にモニターリングすることができる可能性がある。今後、MSA 凍結脳切片のオートラジオグラフィにおいて MAO-B への結合を確認後に、 $^{18}\text{F}$ -SMBT-1 トレーサーを用いた PET 検査を MSA 患者に応用することを考えている。

### [参考文献]

1) Tong J, Rathitharan G, Meyer JH, et al.

Brain monoamine oxidase B and A in human parkinsonian dopamine deficiency. Brain. 2017; 140:2460-2467.

- 2) Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, et al. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by <sup>18</sup>F-THK5351 PET. Neurology 2016; 87:2309-2316.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1.論文発表

- 1) Nomoto M, Nagai M, Nishikawa N, Ando R, Kagamiishi Y, Yano K, Saito S, Takeda A. Pharmacokinetics and safety/efficacy of levodopa pro-drug ONO-2160/carbidopa for Parkinson's disease. eNeurologicalSci. 13: 8-13, 2018.
- 2) Nishio Y, Yokoi K, Hirayama K, Ishioka T, Hosokai Y, Gang M, Uchiyama M, Baba T, Suzuki K, Takeda A, Mori E. Defining visual illusions in Parkinson's disease: Kinetopsia and object misidentification illusions. Parkinsonism Relat Disord. 55: 111-116, 2018.
- 3) Abe N, Kawasaki I, Hosokawa H, Baba T, Takeda A. Do Patients With Parkinson's Disease Exhibit Reduced Cheating Behavior? A Neuropsychological Study. Front Neurol. 9: 378, 2018.
- 4) Watanabe H, Nishio Y, Mamiya Y, Narita W, Iizuka O, Baba T, Takeda A, Shimomura T, Mori E. Negative mood invites psychotic false perception in dementia. PLoS One. 13: e0197968, 2018.
- 5) Hattori N, Takeda A, Takeda S, Nishimura A, Kato M, Mochizuki H, Nagai M,

Takahashi R. Efficacy and safety of adjunctive rasagiline in Japanese Parkinson's disease patients with wearing-off phenomena: A phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Parkinsonism Relat Disord. 53: 21-27, 2018.

- 6) Yoshida S, Hasegawa T, Suzuki M, Sugeno N, Kobayashi J, Ueyama M, Fukuda M, Ido-Fujibayashi A, Sekiguchi K, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Mochizuki H, Nagai Y, Aoki M. Parkinson's disease-linked DNAJC13 mutation aggravates alpha-synuclein-induced neurotoxicity through perturbation of endosomal trafficking. Hum Mol Genet. 27: 823-836, 2018.

### 2.学会発表

- 1) 菊池昭夫、江面道典、岡村信行、長谷川隆文、石木愛子、原田龍一、菅野直人、吉田隼、小林潤平、荒井啓行、谷内一彦、古本 祥三、田代学、工藤幸司、武田 篤、青木正志. 大脳皮質基底核症候群における <sup>18</sup>F-THK5351 PET の経時的変化. 第 59 回日本神経学会学術大会（札幌: 2017.5.23）  
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1.特許取得

なし

### 2.実用新案登録

なし

### 3.その他

なし