

MAO-B選択的PETトレーサーの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¹⁾、江面道典²⁾、菊池昭夫²⁾、岡村信行³⁾、原田龍一⁴⁾、長谷川隆文²⁾、
菅野直人²⁾、吉田 隼²⁾、小林潤平²⁾、荒井啓行⁵⁾、谷内一彦⁴⁾、岩田練⁶⁾、古本祥三⁶⁾、
工藤幸司⁷⁾、青木正志²⁾
- 所属 1)国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科、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教室、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

反応性アストロサイトは、多系統萎縮症(MSA)における神経炎症において、病態の進展に重要な役割を果たしている。モノアミン酸化酵素B(MAO-B)はアストロサイトに発現しており、神経炎症に伴って発現が増加する。MAO-Bに選択的に結合するトレーサーであるSMBT1を用いてMSA患者の凍結脳切片でオートラジオグラフィ(ARG)による結合性の評価を行なった。ARGにおけるMSA患者凍結脳切片では、¹⁸F-SMBT1の集積パターンはMAO-Bの免疫染色パターンに類似し、MAO-B阻害剤による結合阻害では¹⁸F-SMBT1の結合はほぼすべて置換された。¹⁸F-SMBT1はMAO-Bへの選択性が高く、*in vitro*において、MAO-Bへ結合することが示された。¹⁸F-SMBT1は選択的MAO-B PETトレーサーと考えられ、生体脳内のアストログリオシスをモニターリングできることが示唆された。

A. 研究目的

神経炎症は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症(MSA)、進行性核上性麻痺など様々な神経変性疾患の病態で重要な役割を果たし、グリアの活性化は病態進展に関連している。中枢神経系に損傷が起こると、反応性アストロサイトが増生し、それに伴い、GFAP、モノアミン酸化酵素B(MAO-B)等が増加する¹⁾。MAO-Bは神経炎症を捉える画像標的分子として重要で、MSA患者の剖検脳を用いた検討では、被殻、黒質でMAO-Bの発現が増加し病変部位と一致していることが報告されている²⁾。今回、MAO-Bとタウ凝集体に結合するPETトレーサ

ーである¹⁸F-THK5351³⁾を改良して、MAO-Bに選択的に結合するトレーサーとして開発された¹⁸F-SMBT1を使用してMSA患者の剖検脳でオートラジオグラフィ(ARG)を行うことによって、SMBT1がMAO-Bの検出に有用であるかを検討した。

B. 研究方法

臨床診断はMSA-Pで、病理学的検討において小脳及び基底核にα-シヌクレインの蓄積が確認された68歳女性MSA患者の凍結脳(小脳)を使用した。クリオスタットを使用し、12μmの脳切片を作成した。ARGは、370kBq/mLの¹⁸F-

SMBT1 を用いて結合評価を行なった。¹⁸F-SMBT1 のみを加えた切片の他に、1 μM の SMBT1 と MAO-B 阻害剤である lazabemide で結合阻害を行なった。ARG を行なった切片の隣接切片に対して、MAO-B および α-シヌクレインの免疫染色を行なった。

(倫理面への配慮)

マウスにおける薬物動態の検討については、動物実験計画書の承認を受けており、動物実験等に関する規定に基づき実験を行なった。また、患者凍結脳切片のオートラジオグラフィに関しては、倫理委員会の審査済みである。今回の結果を踏まえて次年度以降、患者を対象とした PET 研究を予定しており新たに倫理委員会に申請する予定である。

C. 研究結果

¹⁸F-SMBT1 の集積パターンは MAO-B の免疫染色パターンに類似していた。また、SMBT1 による self block では、大部分の集積が消失した。MAO-B 阻害剤である lazabemide による結合阻害においても ¹⁸F-SMBT1 の結合は大部分が阻害されていた。

D. 考察

以前の検討で、正常健常人の脳、アルツハイマー病患者脳において ARG で ¹⁸F-SMBT1 は MAO-B を検出できていた。今回は、MSA 患者脳において、同様の検討を行い、¹⁸F-SMBT1 が MAO-B を検出できることが確認できた。Cold 体の SMBT1 を用いた self block で結合の大部分が消滅したことから非特異的結合が少なく、また、MAO-B 阻害剤による結合阻害でも集積が著しく低下したことから、¹⁸F-SMBT1 は、集積 MAO-B に特異性の高いトレーサーであると考えられた。

MAO-B とタウ凝集体に結合する PET トレーサーである ¹⁸F-THK5351 を使用して、MSA 患

者の検討が行われており、MSA-C は橋、小脳白質の集積が有意に高集積であり、橋、小脳白質の集積は MSA 患者の症状に相関するとの報告がある⁴⁾。MSA に ¹⁸F-SMBT1 を用いることにより、¹⁸F-THK5351 よりも、パーキンソン病等の他疾患との鑑別や、トレーサー集積から MSA の重症度の類推等に使用できる可能性がある。

E. 結論

¹⁸F-SMBT1 は MAO-B 選択的な PET トレーサーと考えられ、生体脳内のアストログリオシスを観察することができる可能性がある。今後、¹⁸F-SMBT1 PET 検査を実際の MSA 患者で撮影する予定である。

[参考文献]

- 1) Schain M, Kreisl WC. Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders-a Review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017; 17(3): 25.
- 2) Tong J, Rathitharan G, Meyer JH, et al. Brain monoamine oxidase B and A in human parkinsonian dopamine deficiency. *Brain.* 2017; 140:2460-2467.
- 3) Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, et al. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by ¹⁸F-THK5351 PET. *Neurology.* 2016; 87:2309-2316.
- 4) Schönecker S, Brendel M, Palleis C, et al. PET imaging of astrogliosis and tau facilitates diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Front Aging Neurosci.* 2019; 11: 249.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Ezura M, Kikuchi A, Ishiki A, Okamura, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Kobayashi M, Tano O, Nakashima I, Mugikura S, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. Longitudinal changes in ¹⁸F-THK5351 positron emission tomography in corticobasal syndrome. Eur J Neurol. 2019; 26: 1205-1211.
- 2) Kobayashi J, Hasegawa T, Sugeno N, Yoshida S, Akiyama T, Fujimori K, Hatakeyama H, Miki Y, Tomiyama A, Kawata Y, Fukuda M, Kawahata I, Yamakuni T, Ezura M, Kikuchi A, Baba T, Takeda A, Kanzaki M, Wakabayashi K, Okano H, Aoki M. Extracellular α -synuclein enters dopaminergic cells by modulating flotillin-1-assisted dopamine transporter endocytosis. FASEB J. 2019; 33: 10240-10256.
- 3) Gang M, Baba T, Hosokai Y, Nishio Y, Kikuchi A, Hirayama K, Hasegawa T,

Aoki M, Takeda A, Mori E, Suzuki K. Clinical and Cerebral Metabolic Changes in Parkinson's Disease With Basal Forebrain Atrophy. Mov Disord. 2020 doi: 10.1002/mds.27988

2.学会発表

- 1) Ezura M, Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Ishiki A, Harada R, Taki Y, Arai H, Yanai K, Furumoto S, Tashiro M, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. Evaluation of differential diagnosis of tauopathies by ¹⁸F-THK5351 PET. 第 60 回日本神経学会 学術大会 (大阪: 2019.5.22)

(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