

## 課題番号 59

## MRI、PET を用いたヒトにおける脳の加齢変化の解析

## [1] 組織

代表者：古川 勝敏

(東北医科薬科大学医学部)

対応者：荒井 啓行

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

佐藤 滋 (東北医科薬科大学医学部)

研究費：物件費 20 万円

## [2] 研究経過

加齢に伴い、ヒトの脳は様々な変化を呈する。それに伴い脳の機能も刻々と変化し、高齢者においては、一般的に脳機能低下が認められ、それが顕著な場合「認知症」の発症に繋がる。脳の加齢変化には、形態変化、機能変化、また異常蛋白質の蓄積等が報告されている。高齢者の加齢に伴う脳の形態変化は、「萎縮」が一般的であり、萎縮の部位と程度については、以前未知な部分が多い。また、高齢者の脳機能も様々な変化し、押しなべて低下の傾向を認める。その機能変化については、PET を用いての画像解析が有用である。一方、各種認知症の発症において、アルツハイマー病では amyloid- $\beta$ 、tau、レヴィ小体型認知症では  $\alpha$ -synuclein、前頭側頭葉変性症では TDP-43 といった蛋白質が凝集体を形成し脳内に沈着することがその原因だと考えられている。これらの凝集蛋白質をヒトの脳で画像化できるのが、PET である。また脳の老化変性に伴い、脳内のグリオシスが進行することが進行することがこれまで示唆されている。我々はヒト脳内のグリオシスを画像化する PET プローブ(18)F-SMBT-1 を開発し、画像解析を遂行した。また 2020 年 7 月 30 日と 2021 年 1 月 7 日に古川、荒井、佐藤が参加し研究打ち合わせを行った。

## [3] 成果

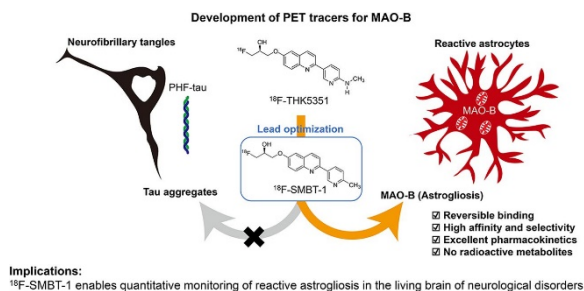
## (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

我々は、独自のフッ素 18 標識法、無細胞タンパク質合成 (CFPRS) を使用して放射性標識された、脳からの迅速なクリアランスを示す血液脳関門 (BBB) 透過性アフィボディ分子を合成した。AS69 は、 $\alpha$ -シヌ

クレインの単量体およびオリゴマー状態に結合する小さな (14 kDa) 二量体アフィボディ分子であり、AS69-ApoE としてアポリipoprotein E (ApoE) 由来の脳シヤトルペプチドを用いてヒト脳用に新たに設計した。このフッ素-18 標識タンパク質結合剤が脳分子イメージングに利用できる可能性があることを示唆していた。

一方、反応性アストロサイトは、様々な神経変性疾患の病因において重要な役割を果たす。モノアミンオキシダーゼ B(MAO-B)は、ヒト脳におけるアストログリオーシスのイメージングの有望な標的の1つである。今回新しい選択的かつ可逆的な MAO-B トレーサー、(S)-(2-メチルピリド-5-yl)-6-[3-<sup>18</sup>F-フルオロ-2-ヒドロキシ]プロポキシキノリン((18)F-SMBT-1)を開発した。in vitro 結合アッセイは、MAO-B に対する(18)F-SMBT-1 の高い結合親和性を示した(解離定数、3.7nM)。(18)F-SMBT-1 はアミロイド  $\beta$  やタウ線維などに比較して、MAO-A およびタンパク質凝集体に対する結合親和性が高いことが分かった。オートラジオグラフィ分析により、(18)F-SMBT-1 は、対照脳切片よりもアルツハイマー病の脳切片に高い結合を示した。また(18)F-SMBT-1 結合は、可逆的な MAO-B 阻害剤ラザベミドと完全に変位し、高い選択性を示した。(18)F-SMBT-1 は、各種受容体、イオンチャネル、またはトランスポーターに有意な結合を示さず、マウスおよびラットではその投与に関連する毒性作用は認められなかった。(18)F-SMBT-1 は有望で選択的な MAO-B PET トレーサー候補であり、ヒト脳におけるアストログリオーシスの定量的モニタリングに有用であることが示唆された。



### (3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、東北医科薬科大学医学部と東北大学加齢医学研究所の交流が活性化し、今後もヒトの脳機能、脳老化、神経変性疾患の解析、診断、治療に大きく寄与していくと考えられる。また、本共同研究には、米国、台湾、韓国の研究施設も参加しており、ワールドワイドな脳研究が発展していくことが期待される。

### [4] 成果資料

- (1) Lee H.J. et al. Identification of Heterogeneous Subtypes of Mild Cognitive Impairment Using Cluster Analyses Based on PET Imaging of Tau and Astroglia. *Front Aging Neurosci* 2021; 26: 12: 615467.
- (2) Morito T. et al. Synthesis and pharmacokinetic characterisation of a fluorine-18 labelled brain shuttle peptide fusion dimeric affibody. *Sci Rep* 2021 Jan 28;11(1): 2588.
- (3) Lerdsirisuk P. et al. Synthesis and evaluation of 2-pyrrolopyridinylquinoline derivatives as selective tau PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Nucl Med Biol* 2020; 93: 11-18.
- (4) Hsu JL et al. (18)F-THK5351 PET imaging in patients with progressive supranuclear palsy: associations with core domains and diagnostic certainty. *Sci Rep*. 2020; 10: 19410
- (5) Huang K-L. et al. Investigation of reactive astroglia effect on post-stroke cognitive impairment. *J Neuroinflammation* 2020; 17: 308.
- (6) Harada R. et al. (18)F-SMBT-1: A Selective and Reversible PET Tracer for Monoamine Oxidase-B Imaging. *J Nucl Med* 2021; 62: 253-258.
- (7) Jeong H.J. et al. [18F]THK5351 PET Imaging in Patients with Mild Cognitive Impairment. *J Clin Neurol*. 2020 ; 16: 202-214.
- (8) Gersel Stockholm, M. et al. Cholinergic denervation in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Eur J Neurol*. 2020; 27: 644-652.