

分子イメージング法の臨床応用

谷内 一彦

医学研究科 機能薬理学分野 教授
サイクロトロン RI センター・核医学 (兼任)
E-mail: Yanai@mail.tains.tohoku.ac.jp



1. はじめに

最近の画像医学の進歩は目覚ましく、構造、機能、分子が定量的にイメージングできる時代になっている。また最近では小動物用の MRI, CT, PET, optical imaging 測定装置が市販されて基礎研究から臨床研究へ効率よく展開ができるようになった[1]。分子イメージング法とは、生体内のタンパク量や酵素活性、遺伝子の発現レベルなどを *in vivo* で可視化する技術であり、病態解明や臨床検査、薬効評価など様々な分野に応用されている。ヒト個体レベルでの評価においては、生体内分子に特異的に結合する化合物(プローブ)をポジトロン放出核種で標識し、ポジトロン断層撮影法(PET)でその空間分布を体外計測するのが代表的な手法である。PETは3次元画像情報を定量的かつ高感度に入手できることが利点であり、生体組織内のフェントモル濃度のプローブの対外からの検出を可能とする。さらに小動物と同じプローブで臨床試験を実施することが可能であることも利点である。最近では、アルツハイマー病などの神経疾患の脳内に特異的に蓄積する異常タンパクの定量化や遺伝子発現量の解析による遺伝子治療の効果判定などにも活用されている。また新規化合物のヒト体内における挙動を *in vivo* で評価できることから、医薬品開発における新たなツールとして、ビッグ・ファーマを中心に創薬分野への導入も進んでいる。最近の技術革新をコストと時間のかかる創薬に利用して効率化を図ることが期待されている[2]。

2. 創薬への応用(図1)

医薬品の開発プロセスにおいては、臨床試験から承認申請に至る過程で多くのドロップアウトが生じ、医薬品開発におけるコスト増大の一因となっている。このドロップアウトの多くが Phase I 段階での薬物動態に起因していることから、Phase I の前段階でヒトにおける薬物動態を把握できる

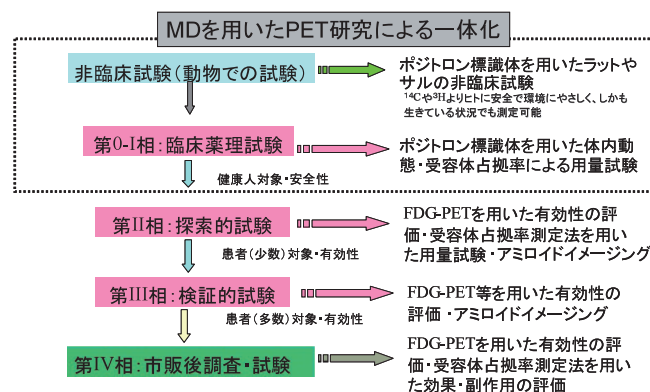


図1. 創薬でのPET利用とマイクロドーズ(MD)

ことが望ましい。これまでヒト生体内での薬の動態を把握するためには、薬物あるいはその代謝物の血液中、尿中濃度などを測定することによって間接的にその動態を予測していたが、薬剤そのものを標識してプローブとして用いればPETで薬の組織内動態を直接に可視化することができる(マイクロドーズPET臨床試験)。ビッグ・ファーマではこのような理由で新規化合物のスクリーニング段階においてPETを積極的に利用している。日本の大手製薬企業もその研究所内にサイクロトロンと動物用PETカメラを導入して、候補化合物の体内動態をマウス、ラット、サルで調べることが計画されている。製薬企業自体では臨床研究は不可能であるが、大学等と連携すれば最終候補化合物の早期臨床試験も可能である。

この試みは薬理作用や毒性の生じない低用量の化合物をポジトロン放出核種で標識し、これをトレーサーとしてPETで計測することにより、新規化合物投与後のヒトにおける薬物動態を評価するものである[3]。薬剤の標的とする臓器への移行性を経時的に評価できると同時に、非標的臓器への取り込みの有無をも把握できることから、新規化合物のスクリーニング手段としてきわめて有用である。早期臨床試験の実施はマイクロド

ジング (MD) と呼ばれる概念で支えられている。マイクロドーズ臨床試験とは、通常、100 μg 以下かつヒトにおいて薬理作用を発現すると推定される投与量の 1/100 を超えない極めて低用量の被験物質を健常人に単回投与することにより行われる臨床試験をいう。マイクロドーズ臨床試験では毒性試験などの試験が簡略化できるのが利点であるが、このような考え方は古くから我々が行ってきた PET 臨床試験の考え方に基づいている。

さらに通常の Phase I あるいは Phase II において PET を用いることにより、受容体やトランスポーターなどの結合動態を *in vivo* でヒトにおいて解析することも可能である。もし治療の標的分子に対するプローブが既に存在し、その結合が治療薬によって競合的に阻害される場合には、前述のように薬剤の標的分子に対する結合占拠率を算出することもでき、最適な薬剤投与量の予測に役立てることができる。ヒトにおける受容体占拠率の測定は中枢神経系作用薬ではその用量設定において必須になりつつある。動物で得られたデータ（たとえば用量・反応曲線など）をヒトへ外挿することは難しい場合が多いためである。

3. クリーンルーム内での標識化合物合成と臨床応用

マイクロドーズ臨床試験を行うためには GMP に準拠する標識合成法の確立が必須である。我々は、岩田錬教授の協力の下にサイクロترون RI センター内に研究用クリーンルームを設置して臨床応用を開始している。図 2 に設置したクリーンルームを示す。我々の研究グループは、現在、 $[^{11}\text{C}]\text{Doxepin}$, $[^{11}\text{C}]\text{donepezil}$, $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$, $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ を用いて臨床研究を行っている。

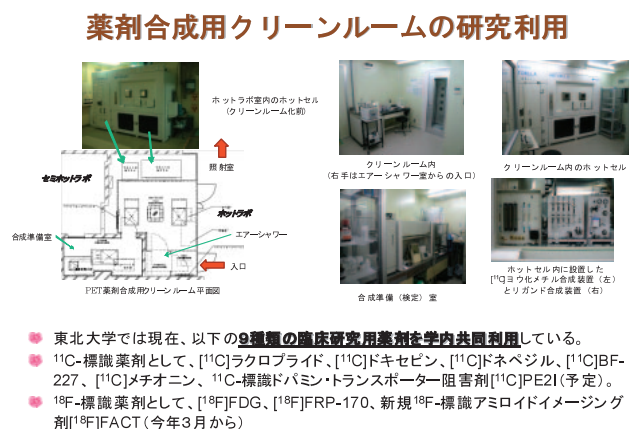


図 2. 東北大学サイクロترون RI センター内に設置された研究用標識合成用プローブ合成装置

4. ヒスタミン神経系の神経伝達の分子イメージングと創薬への応用

我々は第 2 世代抗ヒスタミン薬の鎮静作用評価に ^{11}C -doxepin-PET を用いる H1 受容体占拠率測定法を開発し、世界中で我々のデータが使用されている[4]。この一部（エバスタチンの臨床試験：大日本製薬）は 1998-1999 年に市販後臨床試験（治験 Phase IV）として行った。さらに日本で市販されているほとんどすべての抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬のヒト脳内ヒスタミン H1 受容体占拠率を測定した(図 3)。我々の開発した H1 受容体占拠率による鎮静作用評価法は国際標準となっている。

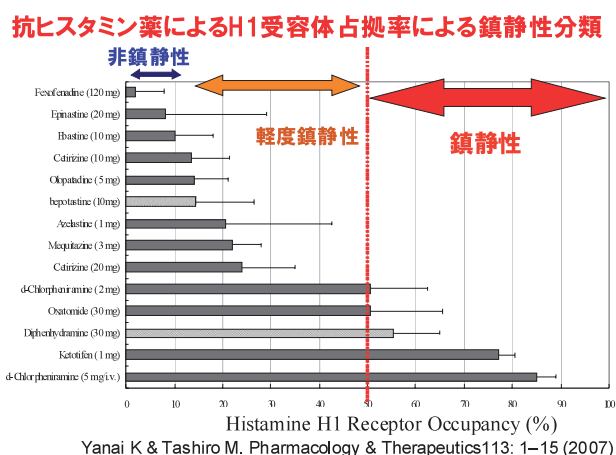


図 3. 日本で市販されている抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬（医師向け医薬品）の脳内移行性を示す脳内 H1 受容体占拠率測定

5. アルツハイマー病の分子イメージング

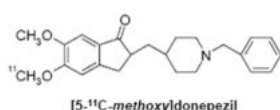
認知症の患者数はわが国で 110 万人、全世界では 2430 万人と推定されている。30 年後には現在の 3 倍にまで増加すると見込まれ、予防・治療法の開発が急務である。AD は認知症の過半数を占める最大の原因疾患であることからその早期診断法や治療法の研究は活発に行われている。アルツハイマー病の成因仮説として、コリン仮説、神経伝達物質仮説、アミロイド仮説、カルシウム仮説などが提唱され、それに基づいて治療薬の開発が行われている。コリン仮説や神経伝達物質仮説に基づいてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (AChE 阻害薬) のドネペジルが開発されている。我々はドネペジルの炭素 11 標識体を用いて、ドネペジル治療前後の脳内遮断率と治療効果との関連を研究している[6]。図 4 に我々

の戦略と AD 治療前後におけるアセチルコリンエステラーゼのイメージング像を示す。

アセチルコリンエステラーゼの分子イメージング

中枢アセチルコリン作動性神経イメージングと治療効果への応用

- 代謝によるトラッキングによるイメージング
 $[^{11}\text{C}]\text{N-methyl-4-piperidyl-acetate}$ (MP4A)
 $[^{11}\text{C}]\text{N-methyl-4-piperidyl-propionate}$ (MP4P)
- AChE阻害薬によるイメージング
 $[^{11}\text{C}]\text{physostigmine}$
 $[^{11}\text{C}]\text{methyl-tacrine}$
 $[^{11}\text{C}]\text{CP-126998}$
 $[^{11}\text{C}]\text{donepezil}$
 Others



Donepezil 5mg/dayの服用
前後における
 $[^{11}\text{C}]\text{donepezil}$ の分布容積

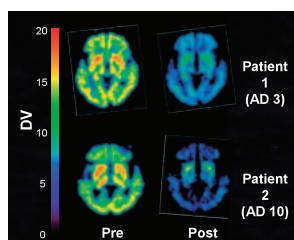


図4. アセチルコリンエステラーゼの分子イメージングと臨床応用

アルツハイマー病の特徴的な病理所見変化は、老人斑 (A β) と神経原線維変化の蓄積であり、特に老人斑は認知症の初期症状が現れる数十年前から蓄積が始まる。さらに分子イメージング法による A β の可視化 (アミロイドイメージング) により、AD の診断精度が向上するばかりでなく、無症候段階での AD の発症予知も可能になり、また日本独自の脳ドックへの応用と予防的治療介入で AD 患者数の減少に結びつくことが期待される。Phase II, III, IV において、脳内におけるアミロイド A β タンパクのようにこれまで非侵襲的な定量化が困難とされてきたタンパク量の変化を治療前後で追跡することで、PET を新たな治療効果判定の指標として活用することも期待される。アルツハイマー病の根本治療薬の開発が活発に行われており、アミロイド・イメージングが欧米では開発中の抗アミロイド治療薬の評価に用いられている。我々は benzoxazole 誘導体 (図5, 図6) である $[^{11}\text{C}]\text{BF227}$ と $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ を開発し、現在、臨床研究を行っている[5]。日本オリジンの技術での AD 超早期診断法の開発と普及を目指している。

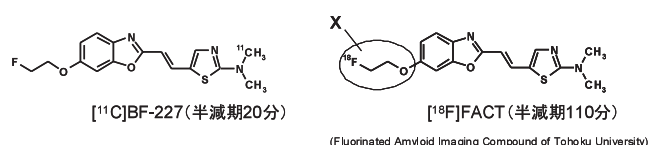


図5. 東北大学研究グループが臨床開発を進めているアミロイドイメージング用 benzoxazole 誘導体

$[^{11}\text{C}]\text{BF227}$ -PETによりアミロイド蓄積過程を経時的に診断することが可能!

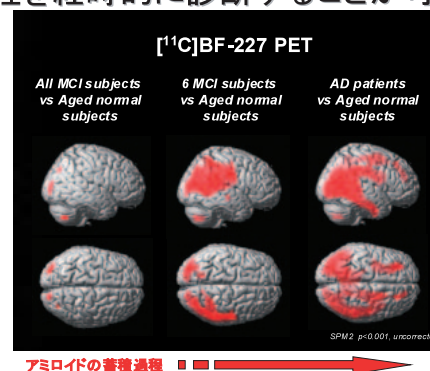


図6. $[^{11}\text{C}]\text{BF227}$ によるアミロイド蓄積の可視化

まとめ

分子イメージングとは、生体内のタンパク量や酵素活性、遺伝子の発現レベルなどを *in vivo* で可視化する技術であり、病態解明や臨床検査、薬効評価など様々な分野に応用されている。分子イメージング法のうち PET (positron emission tomography) は消滅 γ 線を用いて正確な微量 3 次元情報を得ることから ART (Annihilation Radiation Tomography) とも言われている。

本グローバル COE の分担課題では、新しい PET 標識薬剤の開発 (タンパク製剤を含む) を通して、分子イメージング法を進展させ、特に創薬への応用を目的としている。創薬への PET 分子イメージング利用は、東北大学研究グループが過去 30 年間に行ってきた PET 臨床利用の集大成として、PET 拡大利用法のひとつとして期待される。

文献

- [1] Maggi A, Ottobriani L, Biserni A, Lucignani G, and Ciana P. Techniques: reporter mice - a new way to look at drug action. *TIPS* **25**, 337-342, 2004.
- [2] 谷内一彦, 田代学. 臨床薬理試験における非侵襲的生体機能評価法の位置づけ. 「PET による機能評価」臨床医薬 **19**, 1354-1367, 2003.
- [3] Bauer M, Wagner CC, and Langer O. Microdosing studies in humans: the role of positron emission tomography. *Drugs R D* **9**, 73-81, 2008.
- [4] Yanai K and Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: An insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther* **113**, 1-15, 2007.

- [5] Okamura N, Funaki Y, Tashiro M, Kato M, Ishikawa Y, Maruyama M, Ishikawa H, Meguro K, Iwata R, and Yanai K. In vivo visualization of donepezil binding in the brain of patients with Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol* **65**, 472-479, 2008.
- [6] Okamura N, Furumoto S, Arai H, Iwata R, Yanai K, and Kudo Y. Imaging amyloid pathology in the living brain. *Curr Med Imaging Rev* **4**, 56-62, 2008.