

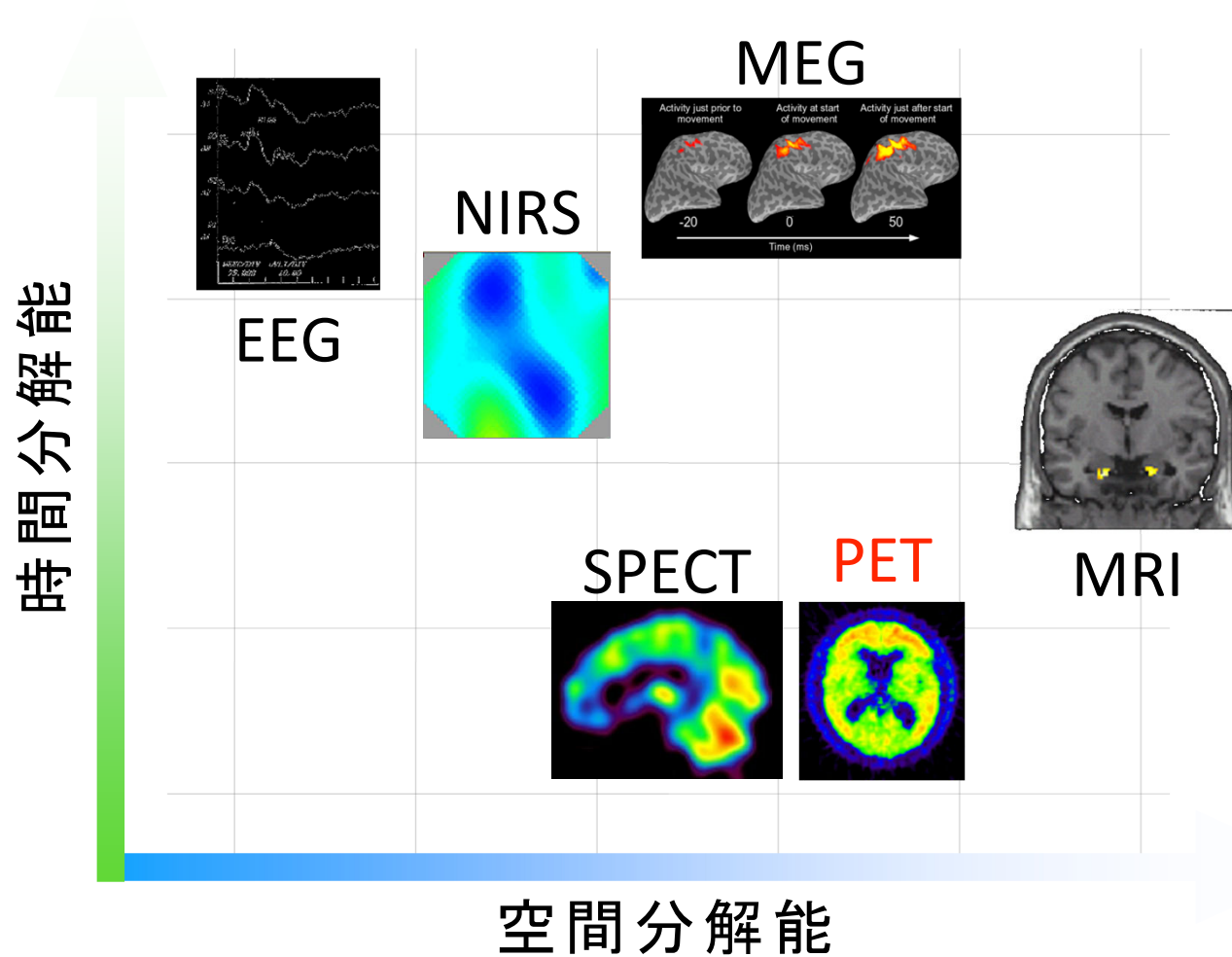
脳のPETイメージングの開発

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター
研究所 認知症先進医療開発センター
脳機能画像診断開発部
木村泰之

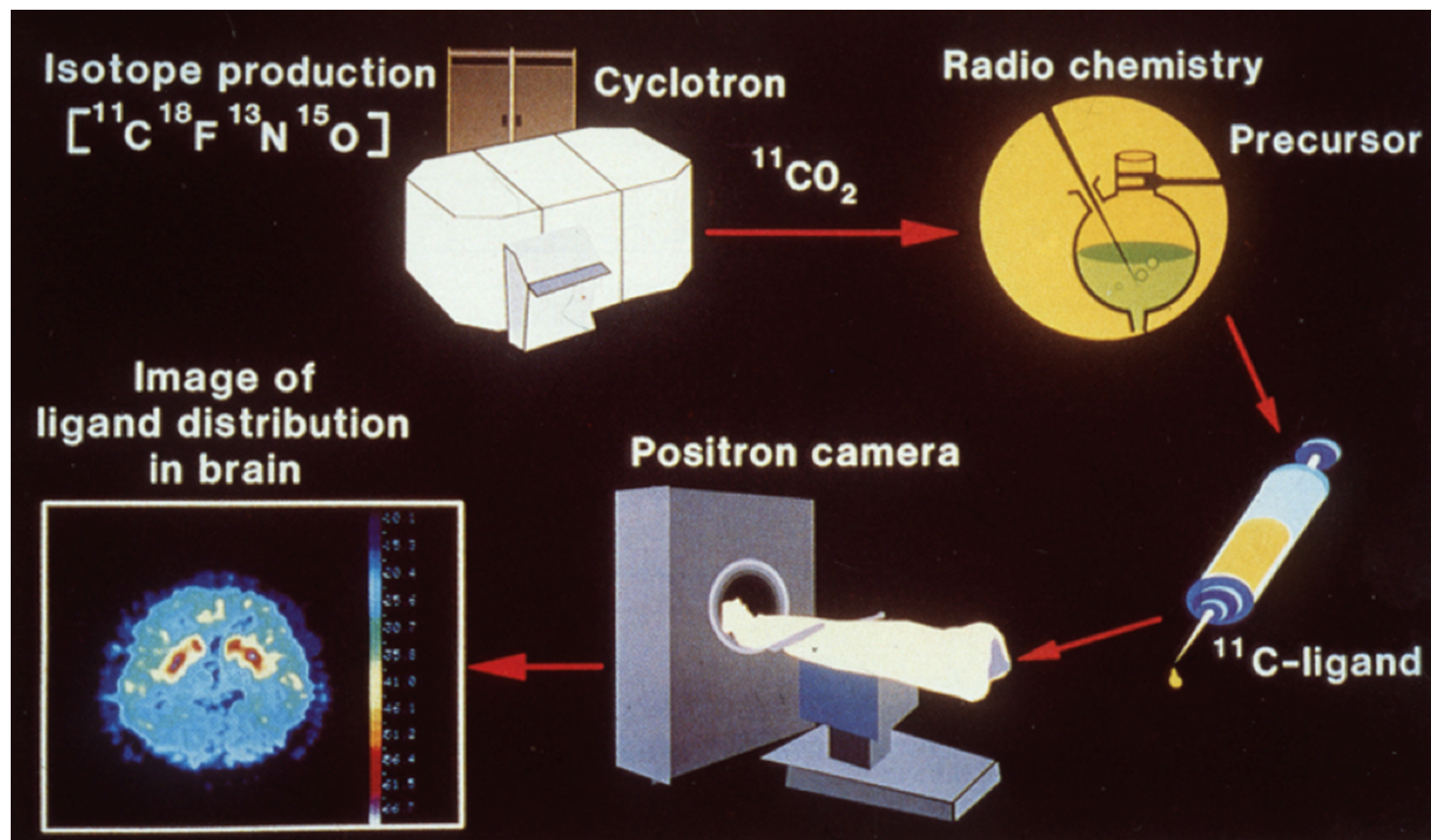
アウトライン

- 脳PETイメージングでは、適切なリガンドを開発することにより新たな分子の高感度イメージングが可能になる
- 国立長寿医療研究センターにおいて行った、ミクログリアの画像化を目的としたPETリガンドの開発の例を示す

様々な脳イメージングモダリティ



Positron emission tomography (PET) は、陽電子放出核種で標識した薬剤を生体に投与し、その分布を画像化し定量解析する技術

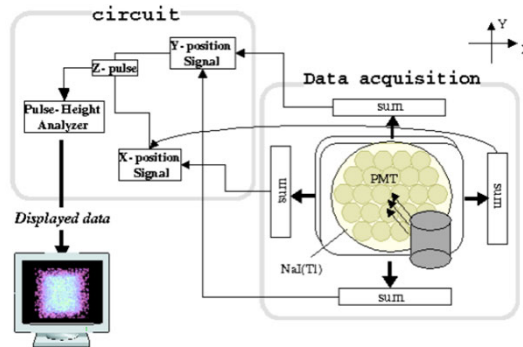


Positron emission tomography (PET) は、陽電子放出核種で標識した薬剤を生体に投与し、その分布を画像化、定量解析する技術



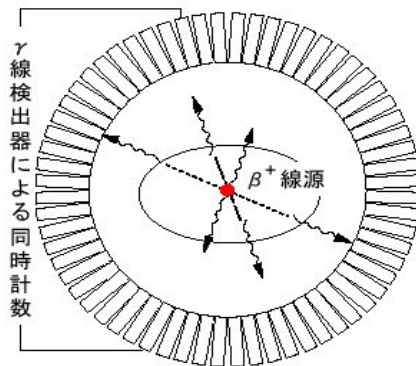
PETとSPECTの比較

SPECT



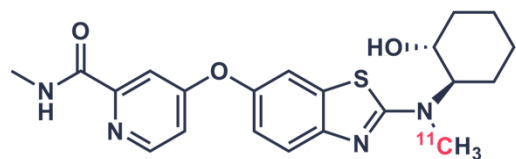
- γ 線を利用
- 空間分解能が悪い
- サイクロトロンなど大型施設は不要

PET



- 核種が陽電子放出する際の陽電子の消滅放射線を利用
- 空間分解能と定量性に優れる
- 院内合成はサイクロトロンが必要

PETは高い感度と選択性を有する



[¹¹C]NCGG401

PETリガンド

¹¹C

放射性核種

+

NCGG401

リガンド

||

高感度 (10⁻¹² M)

||

高選択性

	PET	MRI
空間分解能	2-6 mm	<< 1 mm
感度	10 ⁻¹² M	10 ⁻⁴ M
時間分解能	分単位	< 1秒

臨床利用されるPETリガンドの特徴

- 薬物はトレーサー量で投与される
 - 原則薬理作用を起こさない
 - <1%の結合部位を占有する
 - 標識された部分が、リガンド全体の挙動を反映する
- 薬効量の薬と同様に分布・代謝・排泄される（仮定）
- 放射線被曝を生ずる（ ^{11}C で~1mSV、 ^{18}F で~5mSV）

PETは臨床応用が容易なイメージングである

PETリガンドの投与薬物量は極微量

マイクロドーズ臨床試験

前臨床試験の要件がシンプル

臨床応用が容易である

新規PETリガンド（マイクロドーズ）の前臨床安全性評価

ヒトにおいて薬理作用を発現すると推定される投与量(薬効発現量)の
1/100 を超えない用量又は 100 μ g のいずれか少ない用量

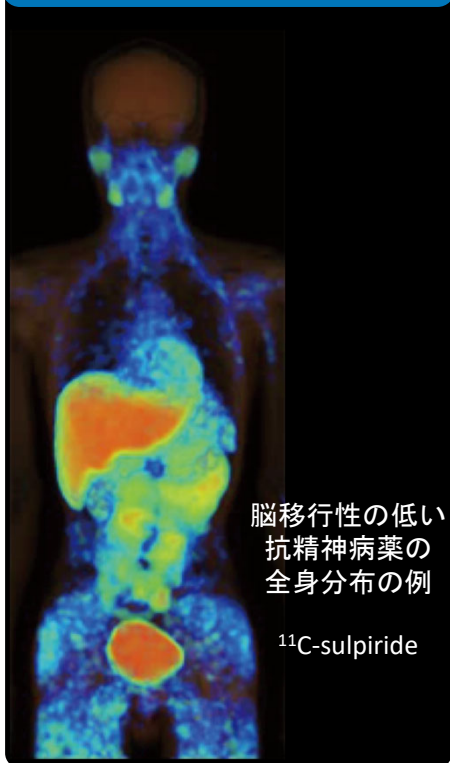
「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」
平成 20 年 6 月 3 日 薬食審査発第 0603001 号



「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」
(2011年10月、日本核医学会理事会承認、2011年11月一部修正)

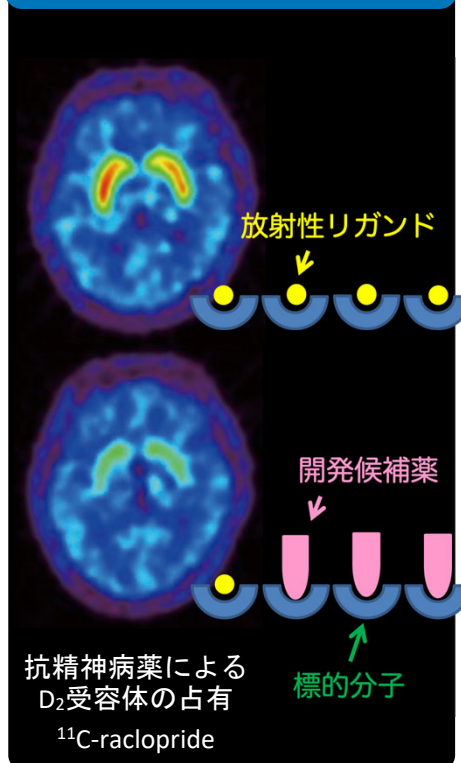
PETイメージングは創薬に有効なツールである

開発薬をPETリガンド化



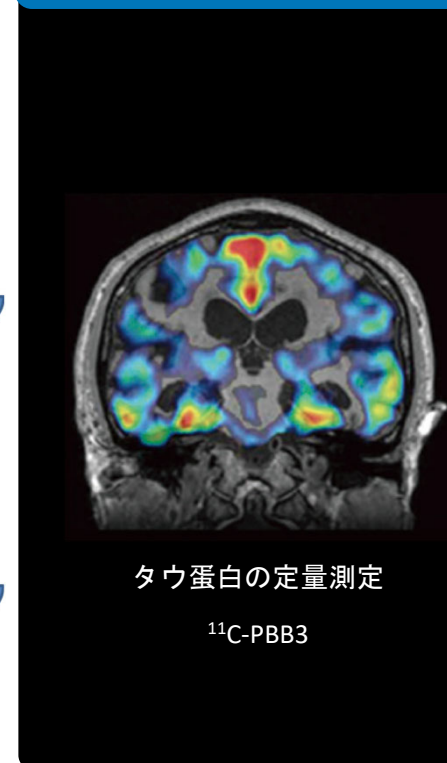
標的とする臓器への組織
移行性や分布・動態の評価

標的分子において開発薬と
競合する薬剤をPETリガンド化



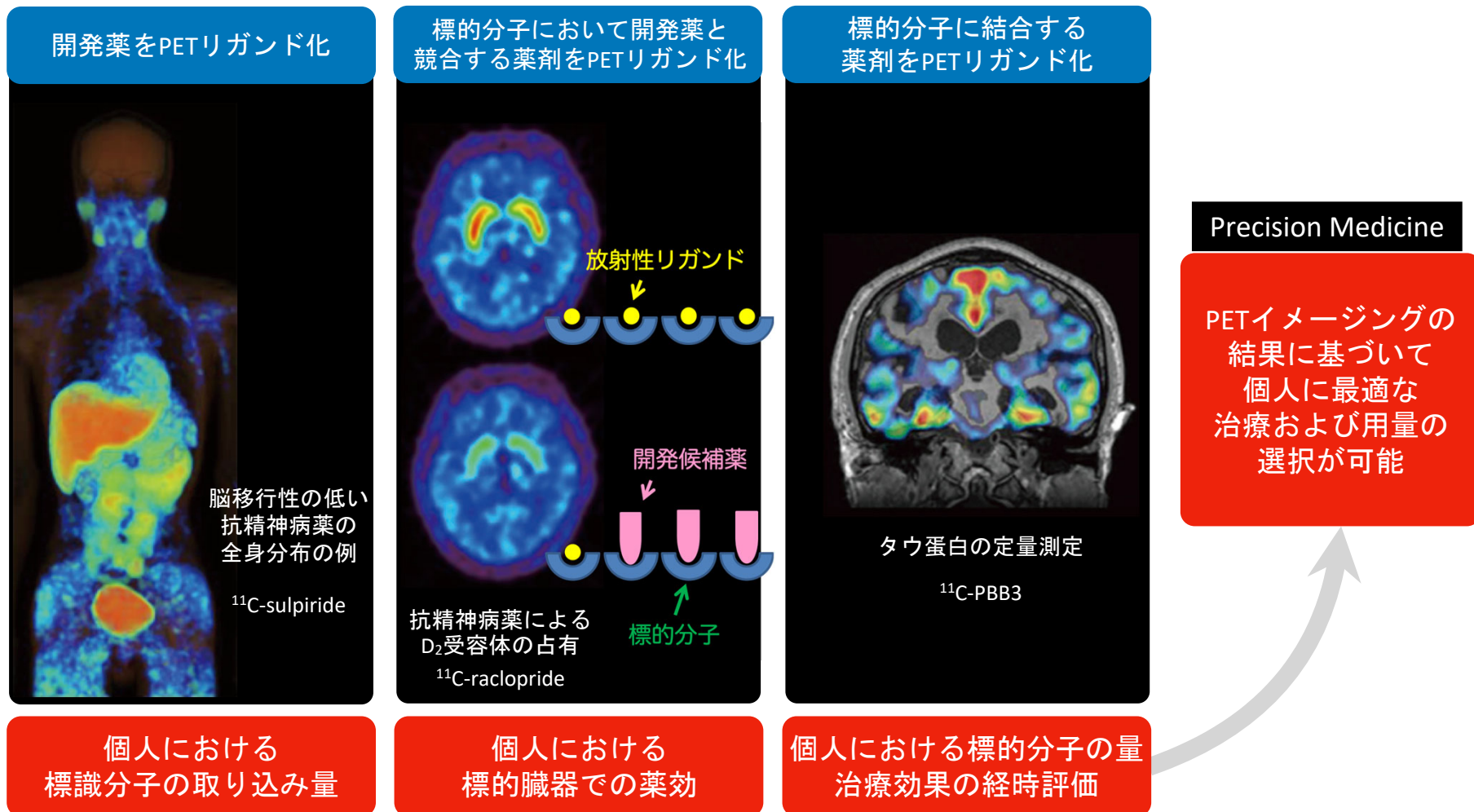
標的分子への
結合の程度の評価

標的分子に結合する
薬剤をPETリガンド化

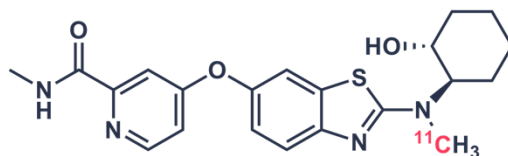


標的分子における
治療効果の評価

PETイメージングはPrecision Medicineに有効なツールである

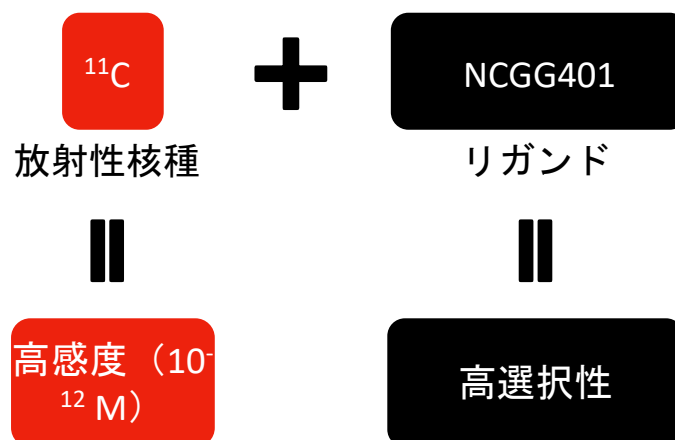


新たなリガンドを標識することで新たなPETイメージングを開発できる



[¹¹C]NCGG401

PETリガンド

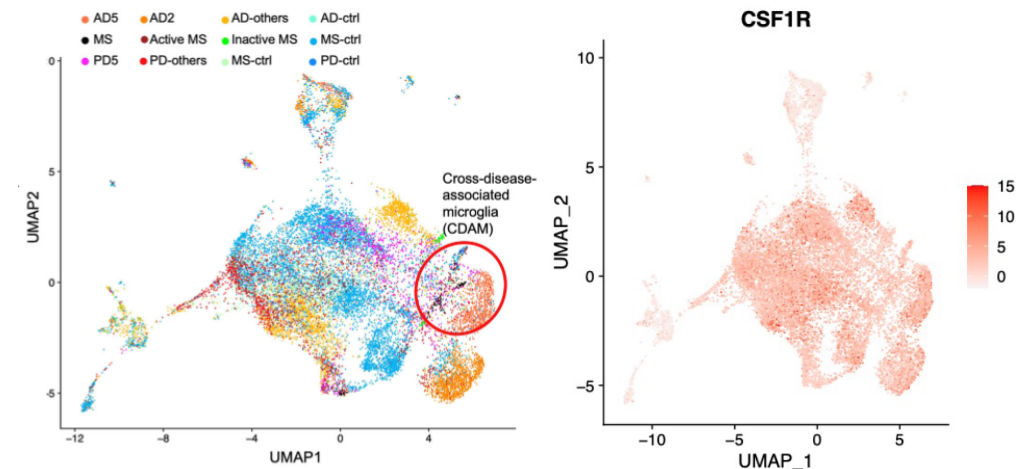


脳イメージング用PETリガンドに必要な条件

- 高い親和性
- 標的分子への選択性
- 脳血液関門を通過
- Efflux transporterの基質でない
- 放射性代謝物が脳に入らない
- 非特異結合が少ない
- 標識核種の半減期に合った動態を示す
- ^{11}C や ^{18}F で標識可能
- トレーサー量で安全に投与

ミクログリアの画像バイオマーカーの開発

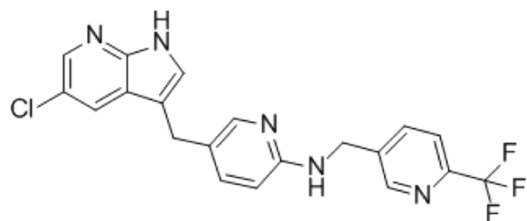
- Colony-stimulating factor-1 receptor (CSF1R) は、ミクログリアに主に発現しているチロシンキナーゼレセプター
- 2種類の内因性リガンド、CSF-1とIL-34による活性化が、ミクログリアの生存・増殖・分化に必須
- さまざまな状態のミクログリアに幅広く発現している



Guvenek et al., 2024. Commun. Biol.

様々なCSF1R阻害薬からBLZ945を選定

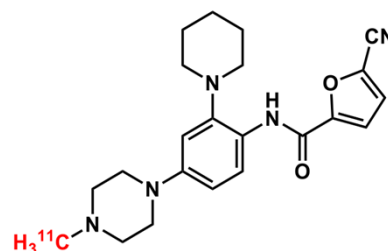
PLX3397



FMS/KIT/FLT3-ITD inhibitor
CSF1R: IC₅₀ 20 nM
cKIT: IC₅₀ 10 nM
FLT3: IC₅₀ 160 nM
(DeNardo et al. 2011)
non-selective

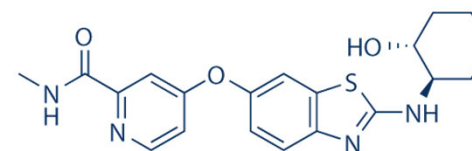
MKX 44 : 77

+F SSF ,



IC₅₀ for CSF-1R is 0.5 nM
non-selective
(Carl et al. 2008)

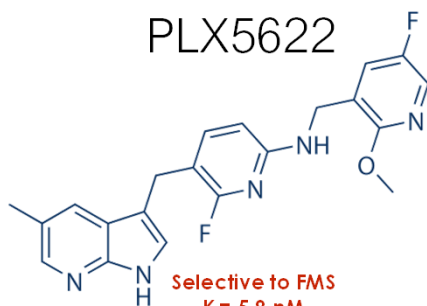
BLZ945



IC₅₀ for CSF-1R is 1nM
selective
cKIT: IC₅₀ 3.2 μM
PDGFR-β: IC₅₀ 4.8 μM
FLT3: IC₅₀ 9.1 μM
(Pyonteck et al. 2013)

Novartis Pharmaceuticals

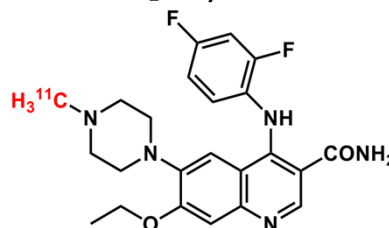
PLX5622



Selective to FMS
K_i = 5.9 nM

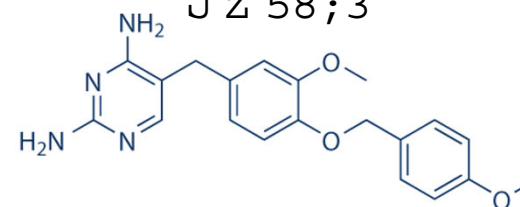
Plexxikon/第一三共

D] 9 ; 6



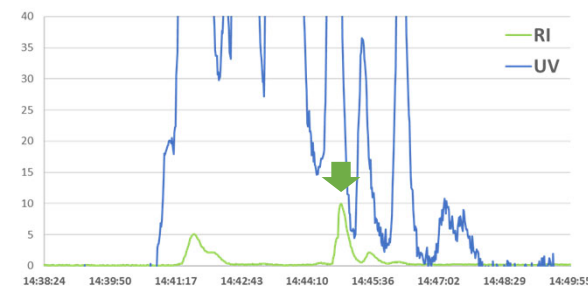
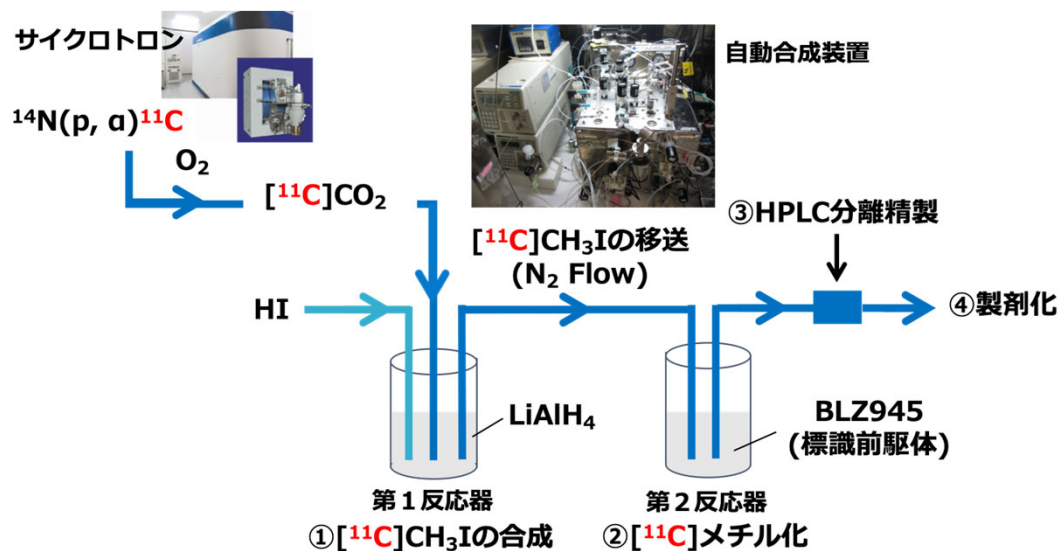
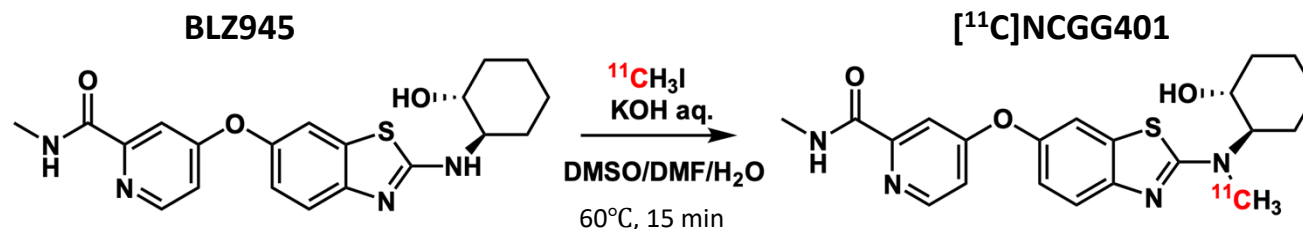
IC₅₀ for CSF-1R is 6 nM
>250 fold Selectivity
(Tanzey et al. 2018)

J Z 58 ; 3



inhibitor for c-FMS with IC₅₀ of 30 nM
non-selective
(Conway et al. 2005)

BLZ945の ^{11}C 標識化合成

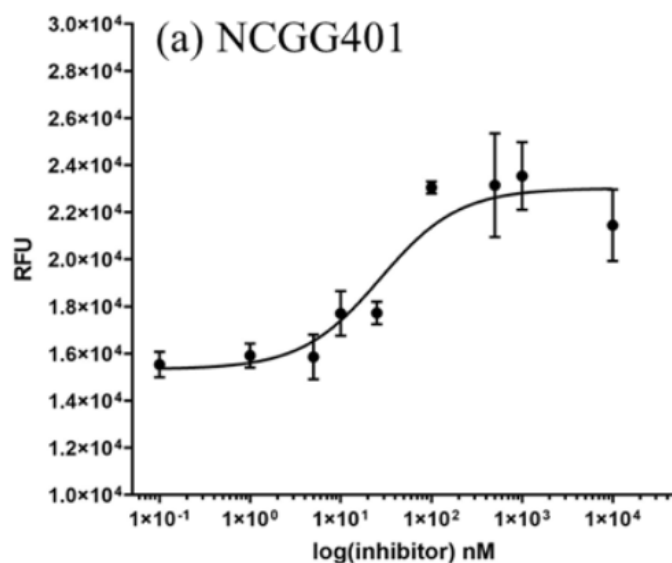


$[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ の現在のスペック

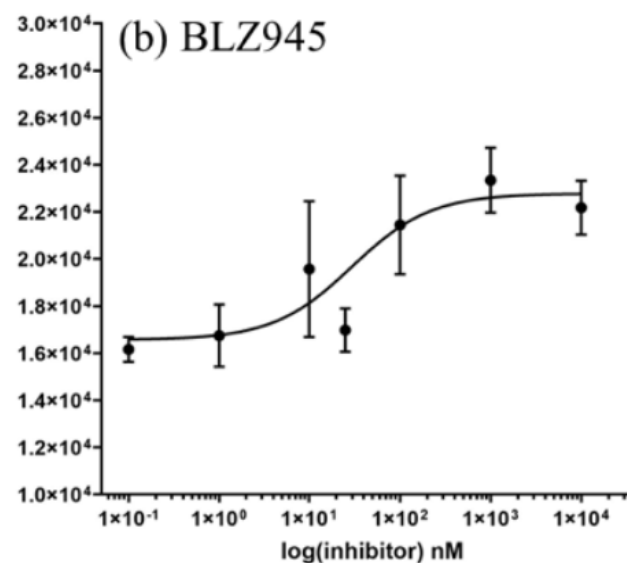
Total amount of radioactivity	~1 GBq
Radiochem. purity	>99%
Chemical purity (UV = 260 nm)	~90%
Molar activity	~200 GBq/ μmol
Total synthesis time	38 min

BLZ945のメチル化は活性を低下させなかった

CSF1Rのキナーゼ阻害活性

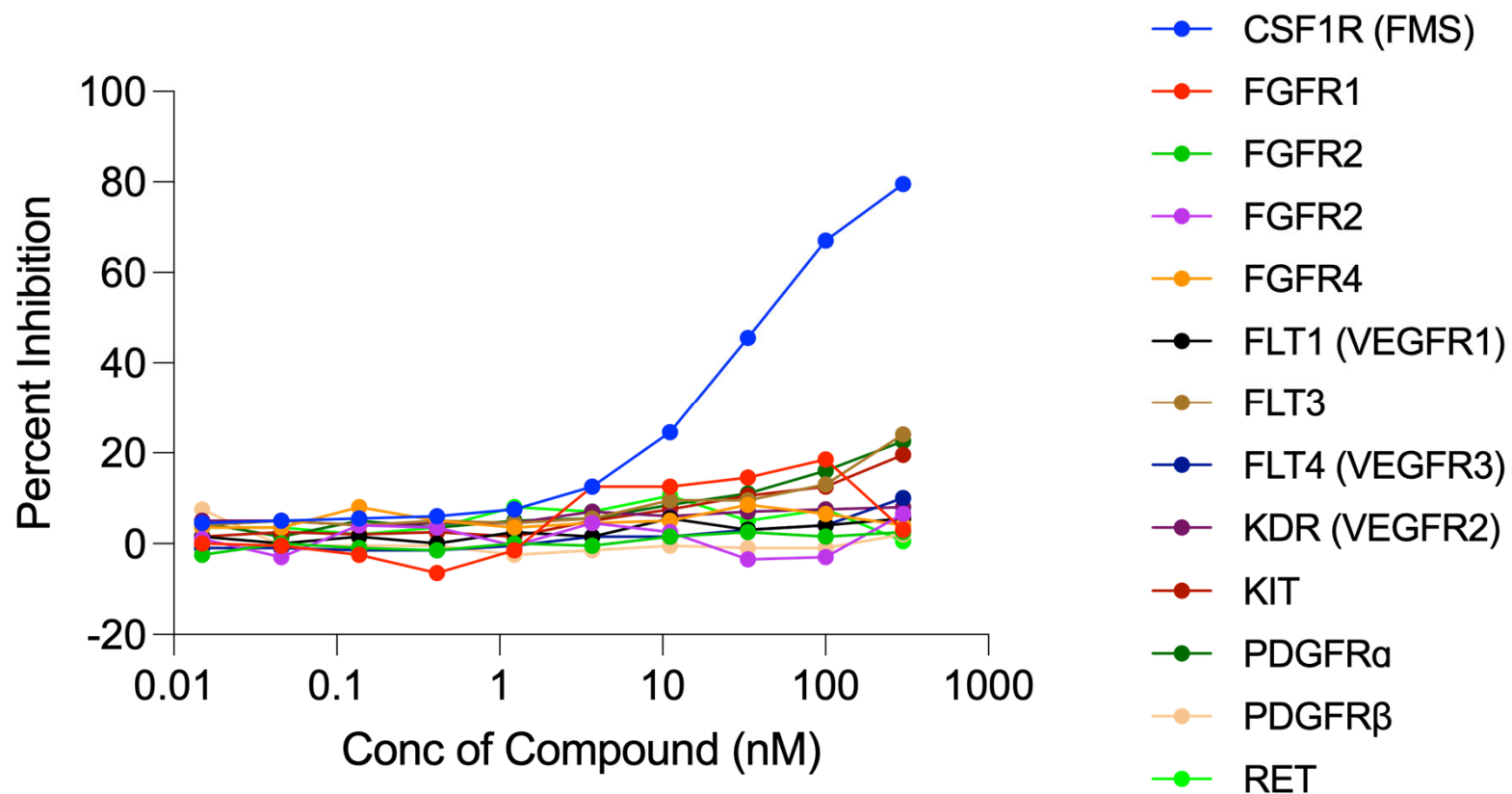


$$IC_{50} = 27.1 \text{ nM}$$



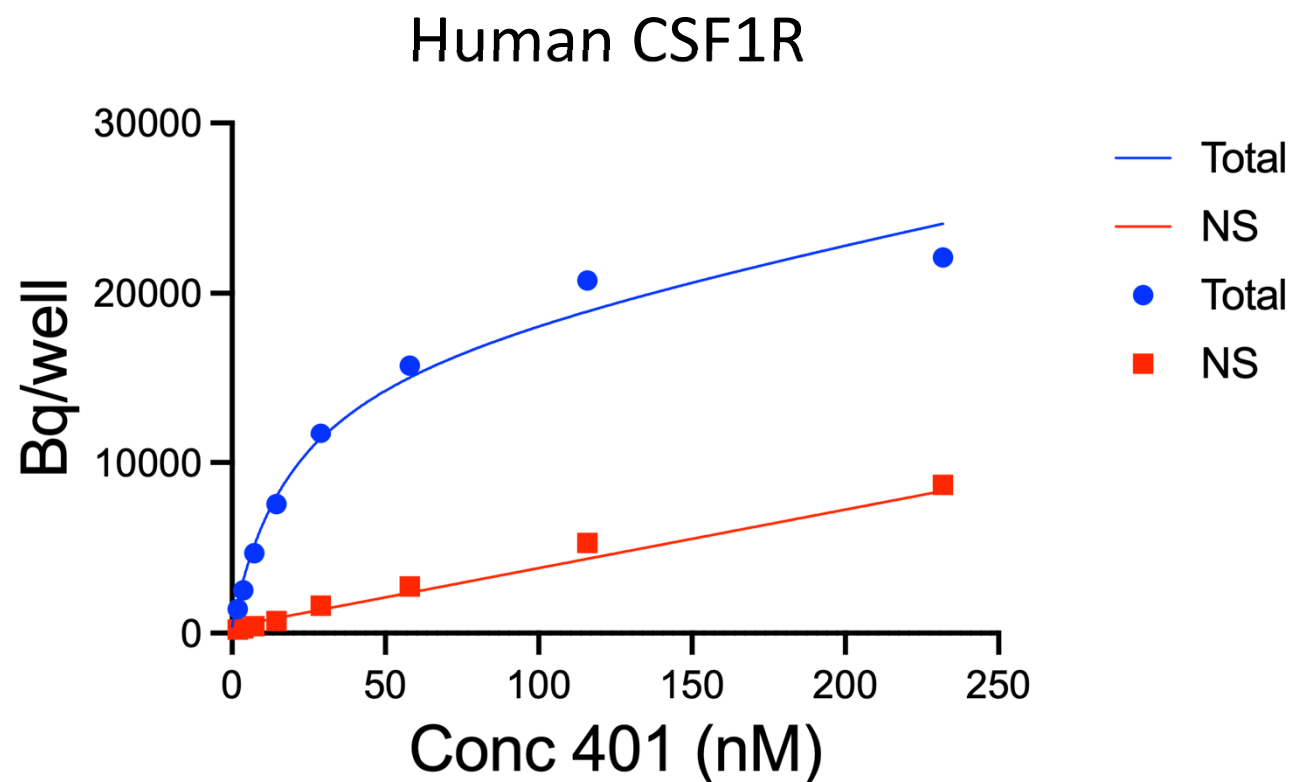
$$IC_{50} = 29.6 \text{ nM}$$

NCGG401はCSF1Rを選択的に阻害する



IC_{50} : CSF1R 34 nM, other kinases >300 nM

[¹¹C]NCGG401はヒトCSF1Rに高い親和性



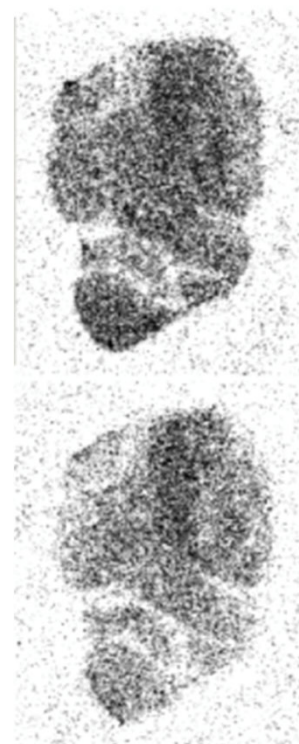
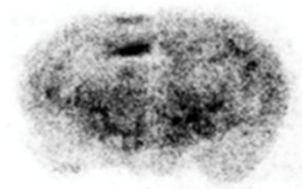
$K_D = 20 \text{ nM}$

$[^{11}\text{C}]$ NCGG401は脳組織への特異結合は少ないかも

ラット

ヒトAD

ベースライン

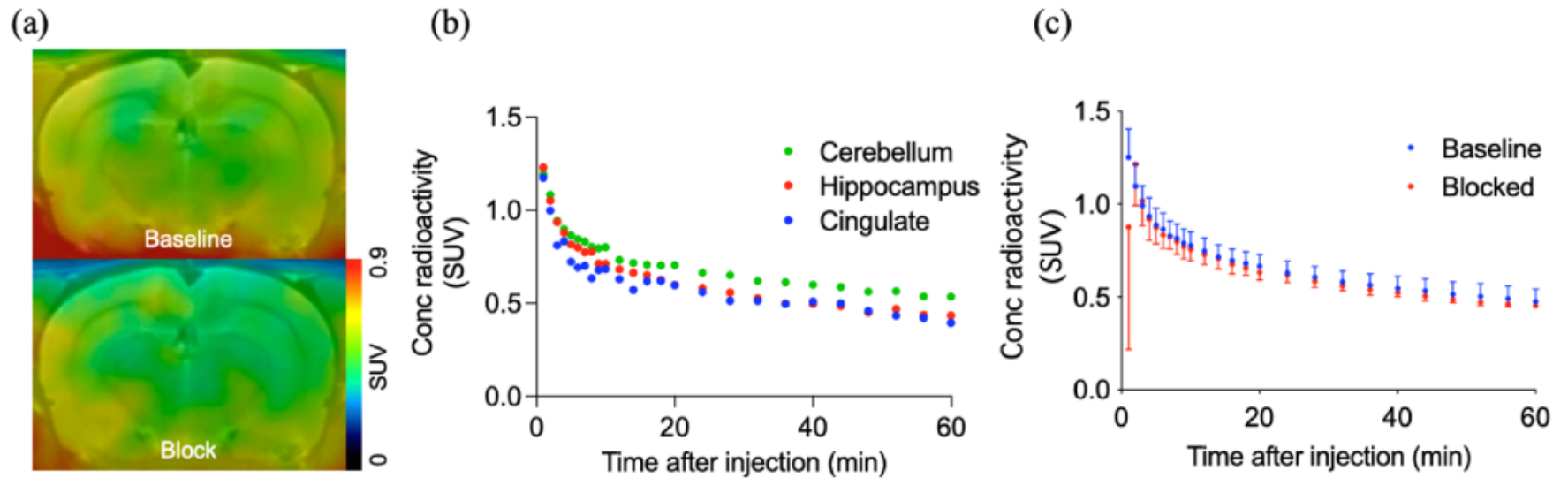
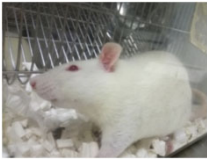


ブロック



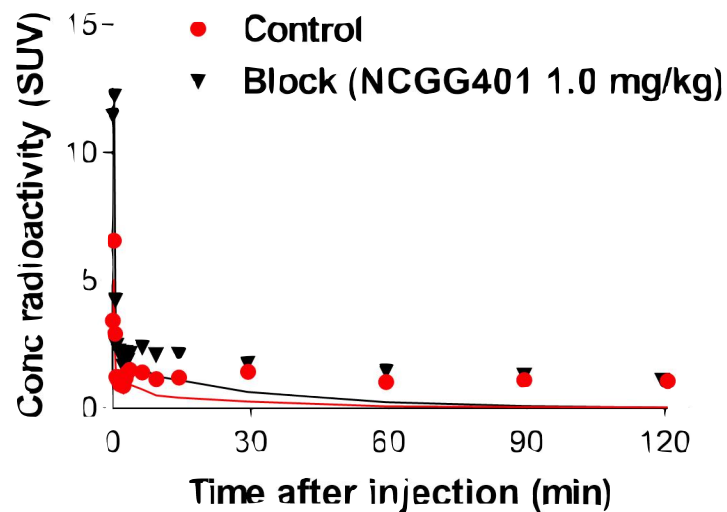
Autoradiography

$[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ は健常ラットにおいて良好な動態を示した

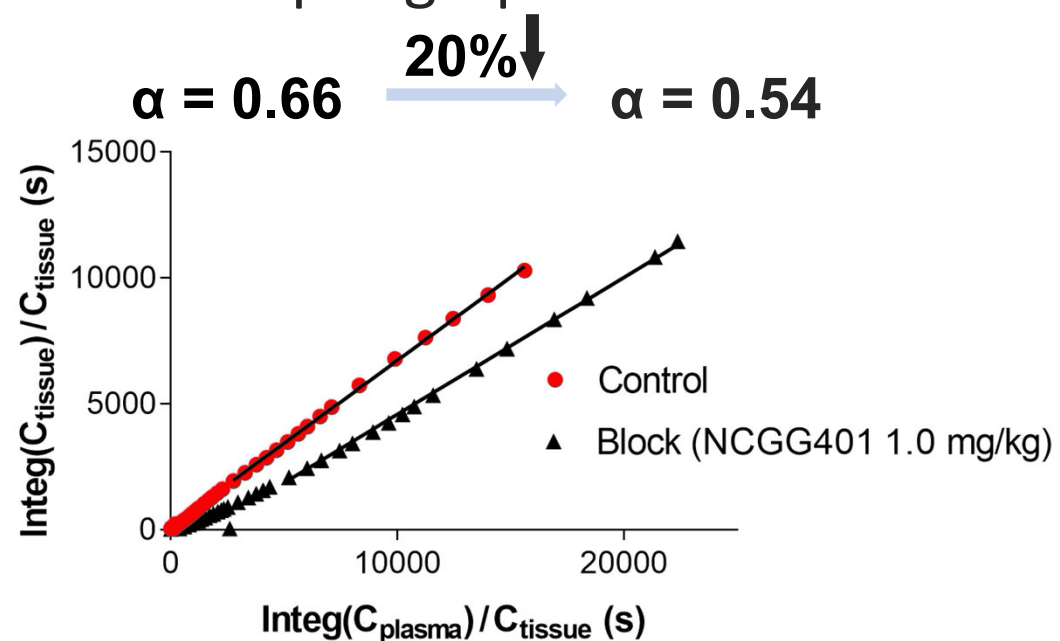


[¹¹C]NCGG401の特異結合は定量解析で確認できた

血漿中放射能濃度



Dual input graphical model



[¹¹C]NCGG401の前臨床安全性評価

前臨床毒性試験

- 拡張型単回投与毒性試験
- 6週齢の雌雄CrI:CD(SD) SPFラット
- 臨床投与量に対して100倍の安全係数
- 単回静脈内投与
- [¹¹C]NCGG401注射液（放射能減衰後）10 mL/kg
- NCGG401（非標識体）70 µg/kg
- 投与翌日および投与後14日に観察
- 剖検、血液学検査、凝固系検査、血液化学検査および器官重量測定に毒性を示唆する変化なし

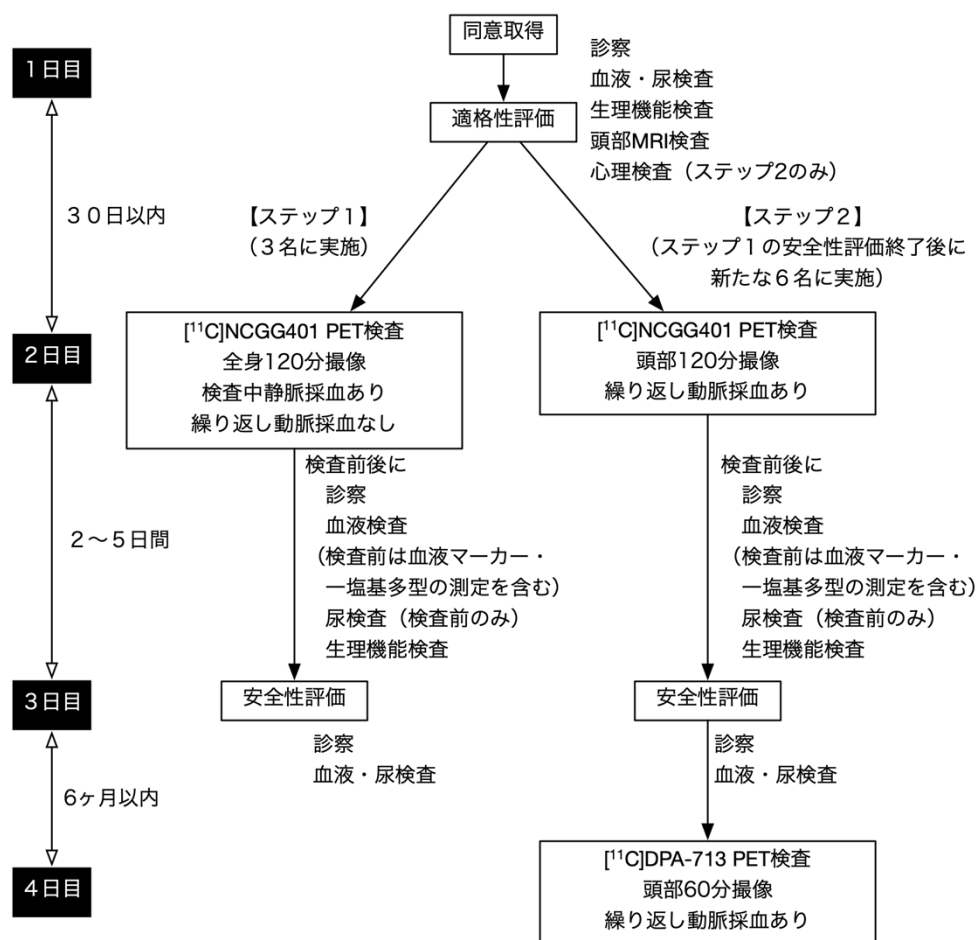
被曝線量試験（動物）

- 8-9週齢の雄性ddYマウス
- [¹¹C]NCGG401注射液 0.1ml投与
- 投与1, 5, 15, 30, 60及び90分後に屠殺し、各臓器の放射エネルギーと臓器重量を測定
- 実効線量はヒト成人男性で3.6 µSv/MBq、女性で4.4 µSv/MBqであると推定

短寿命放射性薬剤
臨床利用委員会

認定臨床研究審査委員会

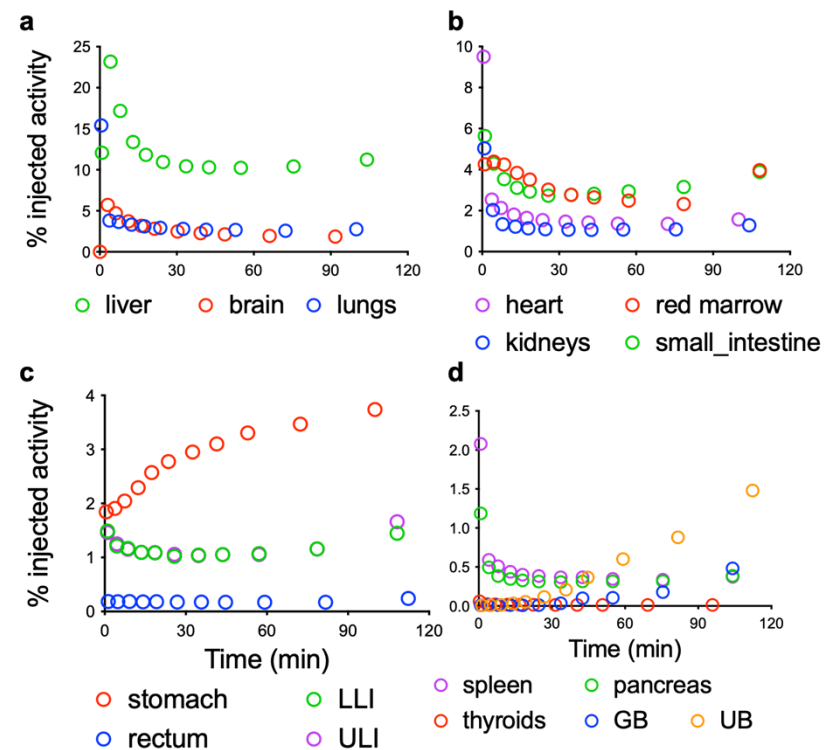
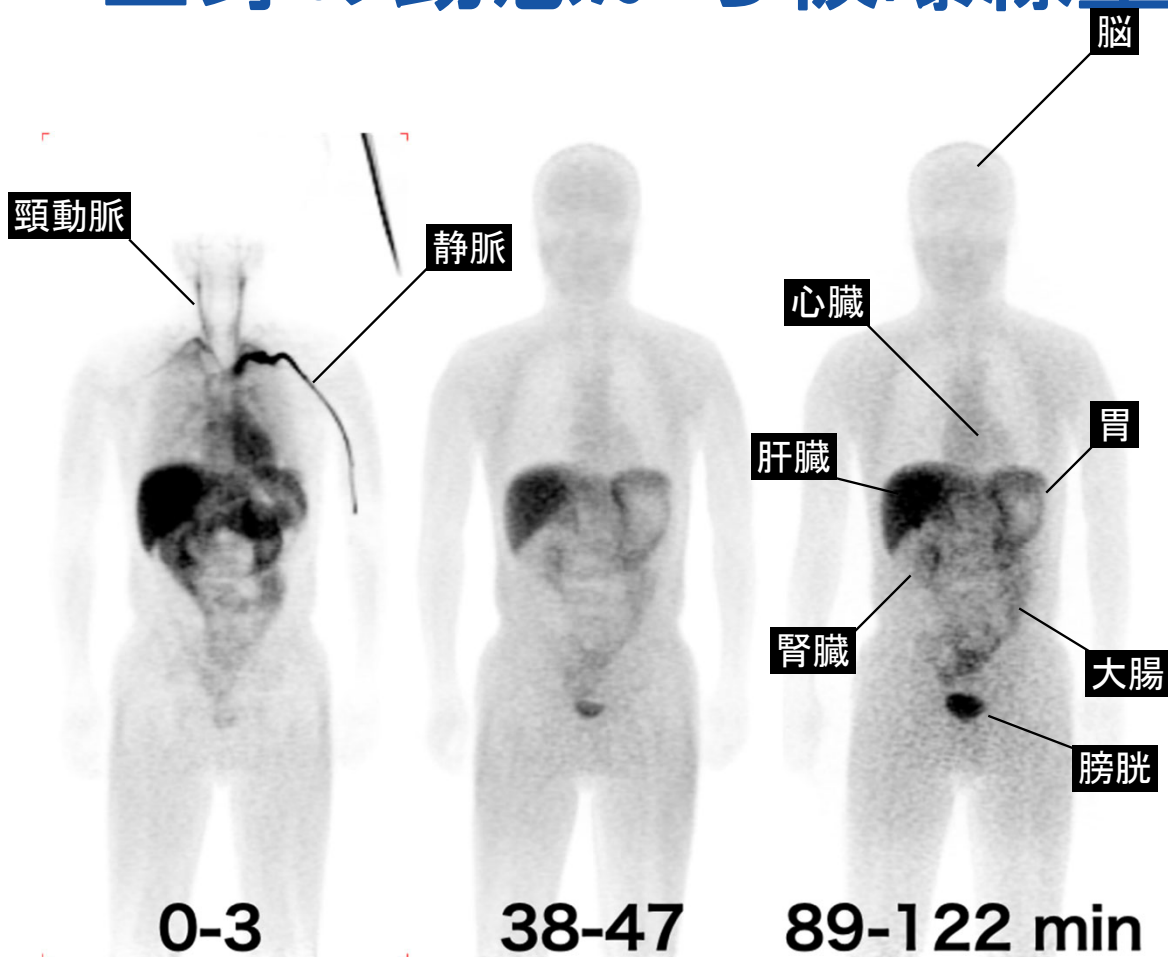
放射性リガンド $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ の脳内ミクログリアイメージング製剤としての有効性及び安全性に関する研究（401H研究、jRCTs031210249）



安全性評価

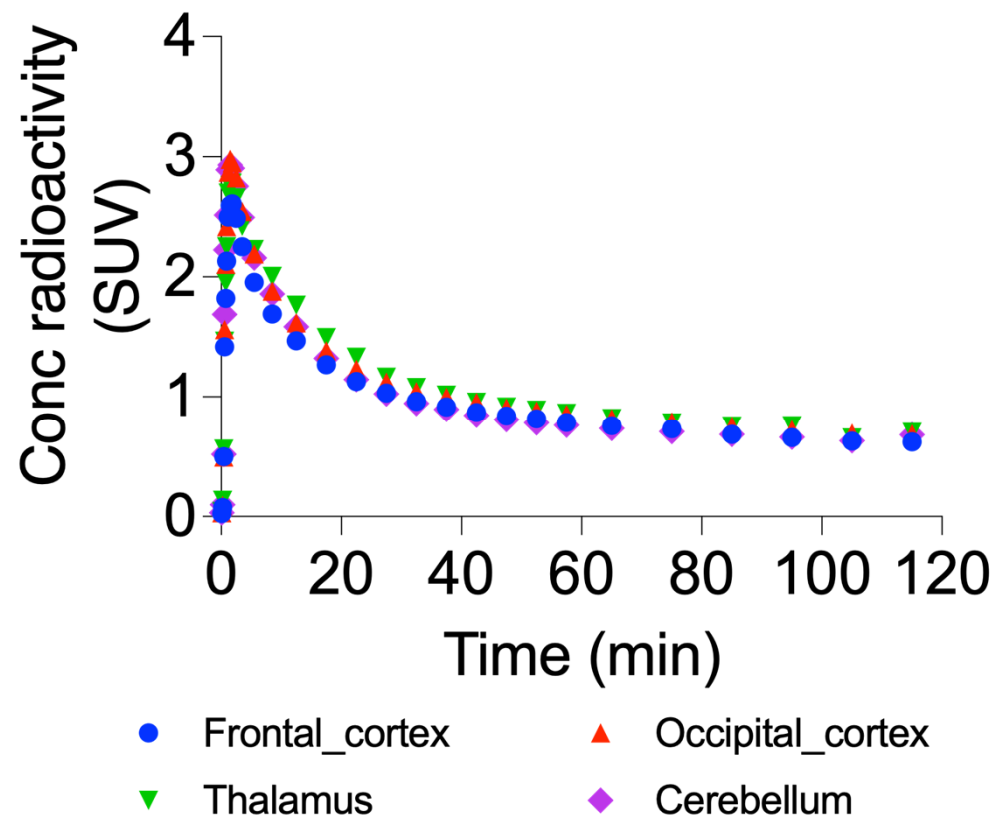
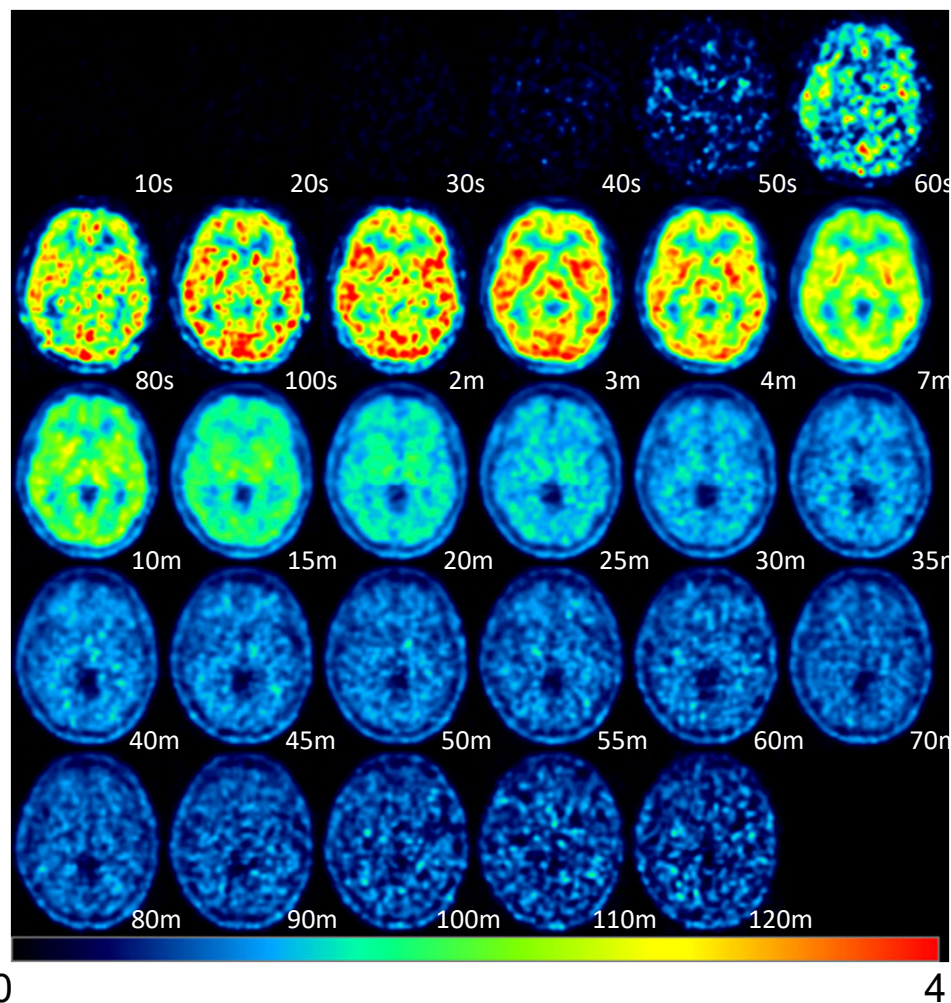
- 健常男性 9 人（ 29 ± 6.2 歳, 体重 68 ± 10 kg）に単回静脈投与（ 320 ± 38 MBq, 4.1 ± 0.5 μg ）
- 関連が否定できない有害事象は、9 人中 3 人
 - 胸腹部不快感（2 人）
 - 顔面紅潮（1 人）
 - 動悸（1 人）
 - 手足しびれ感（1 人）
 - 呼吸困難感（1 人）
- いずれも投与数分以内から発生し、特に治療を必要とせず 15 分以内に消失した。
- 検査前後の血液・尿検査、バイタルサイン、心電図に $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ 注射液との関連が否定できない変化は認められなかった。
- 重篤な有害事象は認めなかった。
- 以上より $[^{11}\text{C}]\text{NCGG401}$ は安全に投与できると考えられた。

全身の動態から被曝線量推定



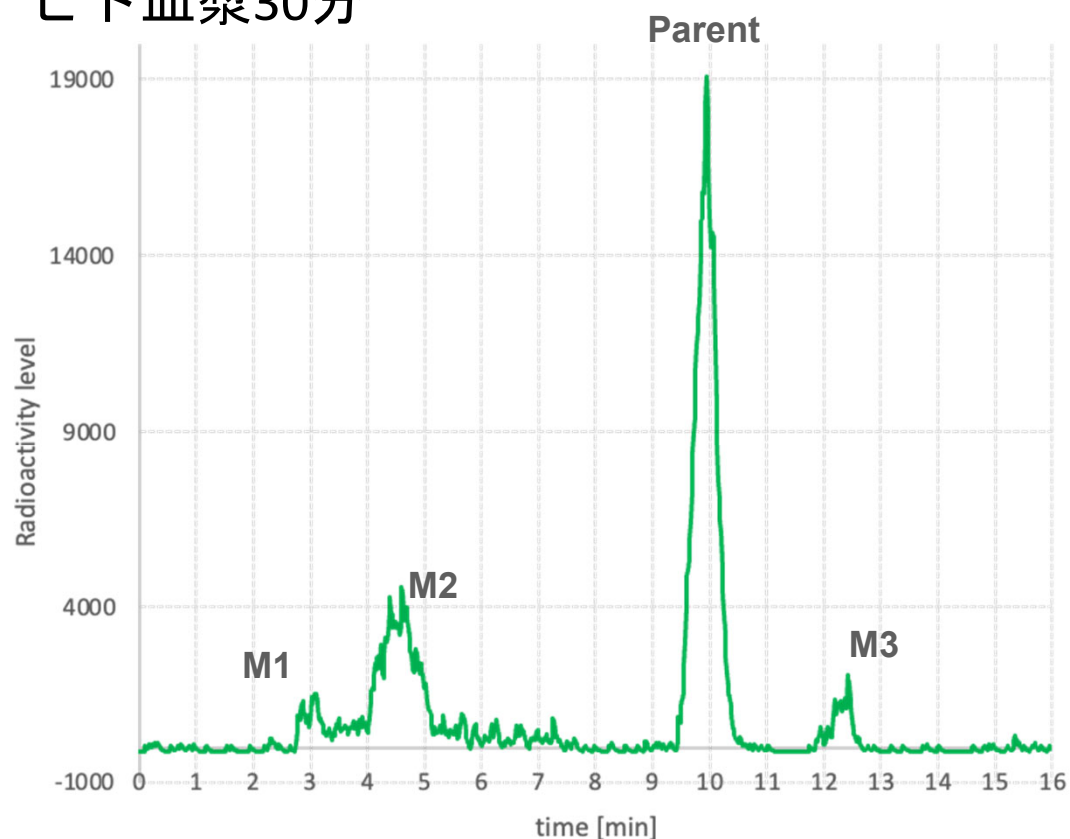
投与放射能あたりの実効線量
 男性で $5.1 \pm 0.2 \mu\text{Sv/MBq}$
 女性で $6.1 \pm 0.3 \mu\text{Sv/MBq}$

脳への良好な取り込みを示した

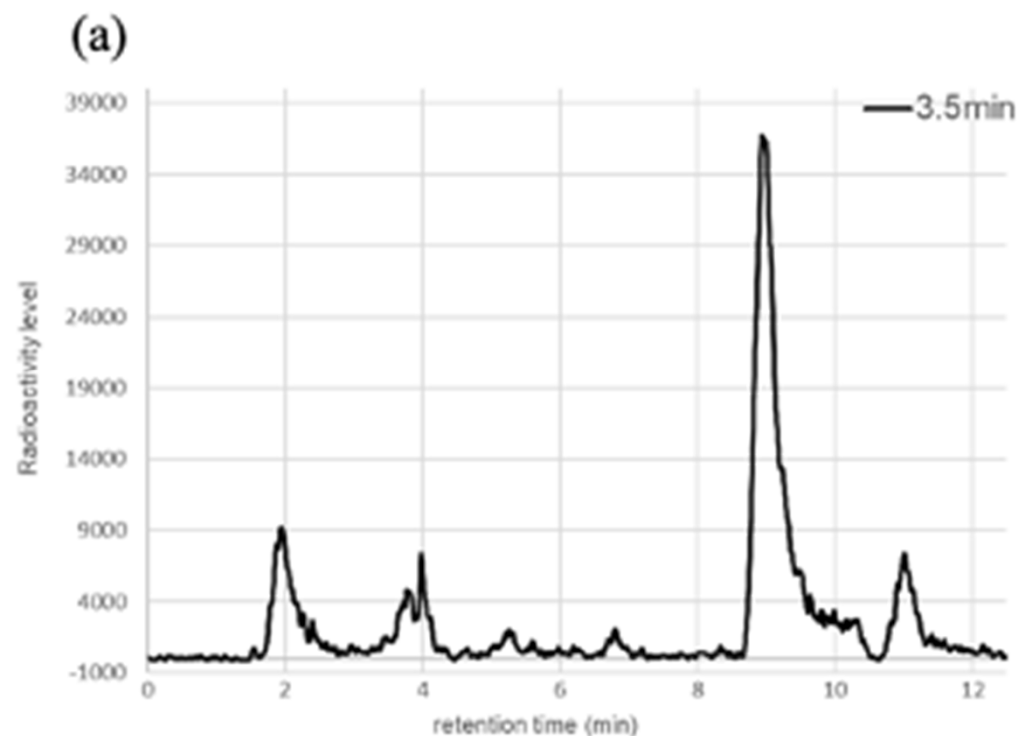


血漿中の放射性代謝物チャートはラットと同様

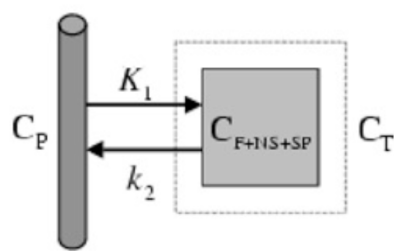
ヒト血漿30分



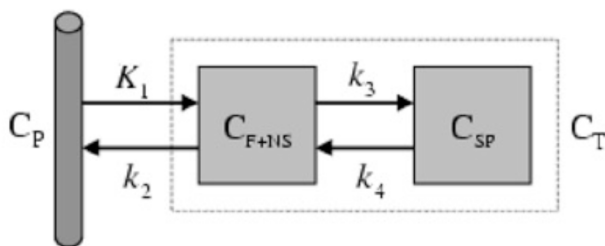
ラット 血漿3分



2TCM fits better

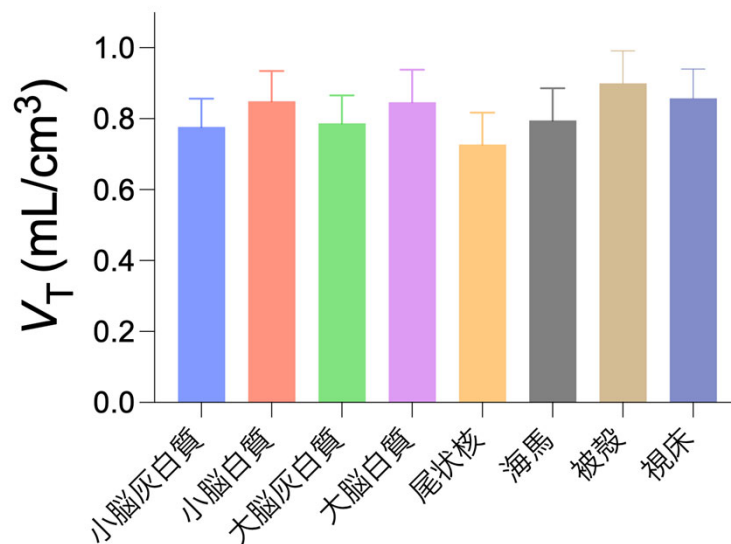
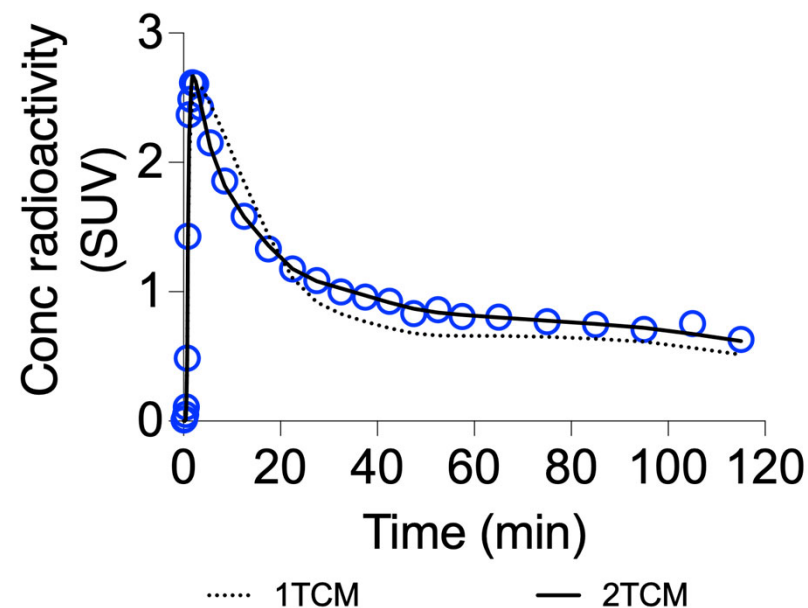


1-tissue compartment model



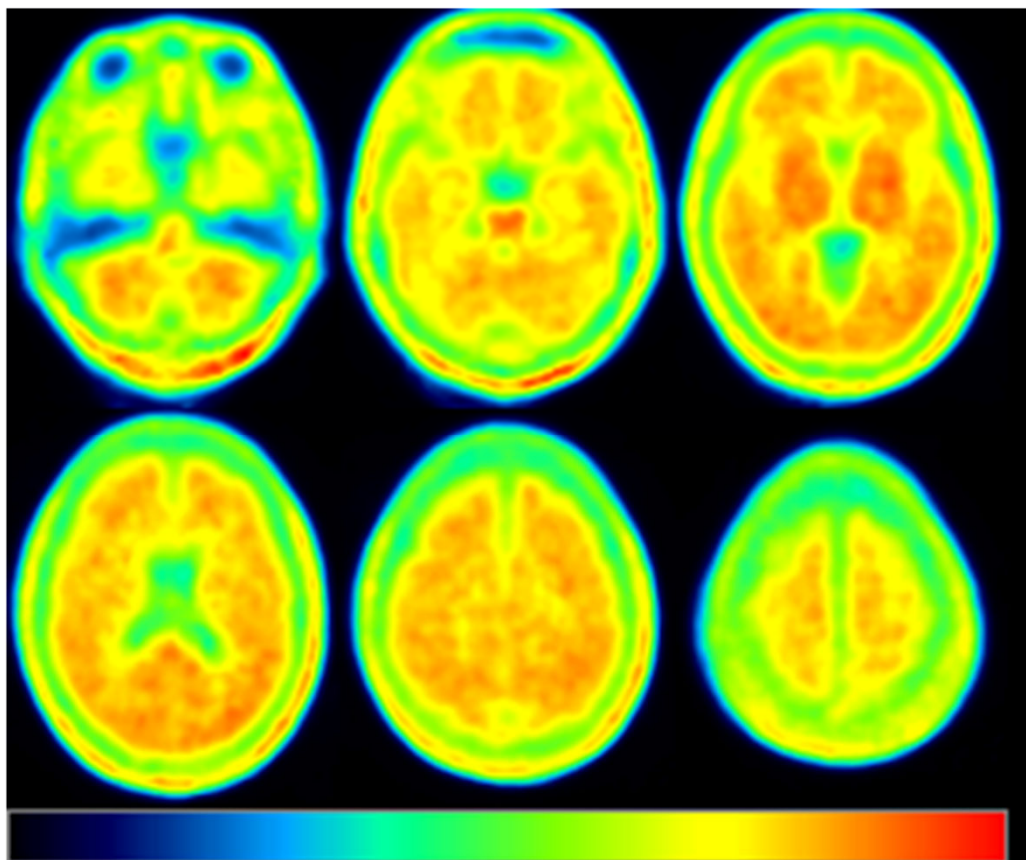
2-tissue compartment model

Mintun et al., 1984. *Ann Neurol.*



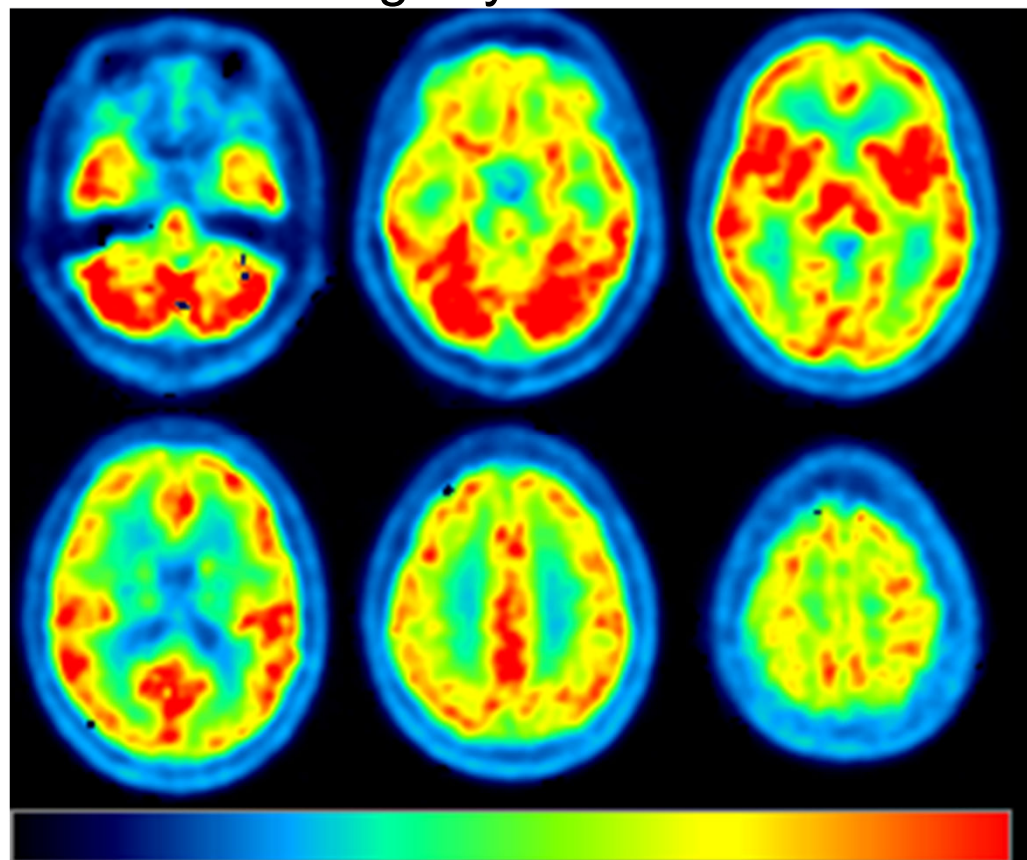
401PETで分布容積と取り込み画像は大きく異なった

分布容積

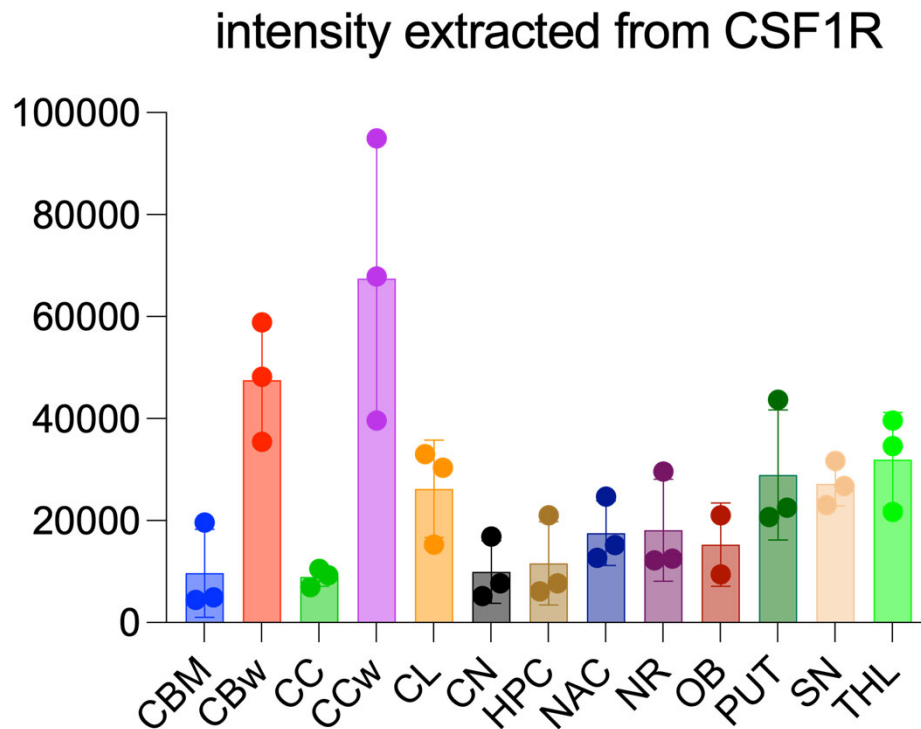


K_1 image by MA1

Ichise et al., 2002. JCBFM



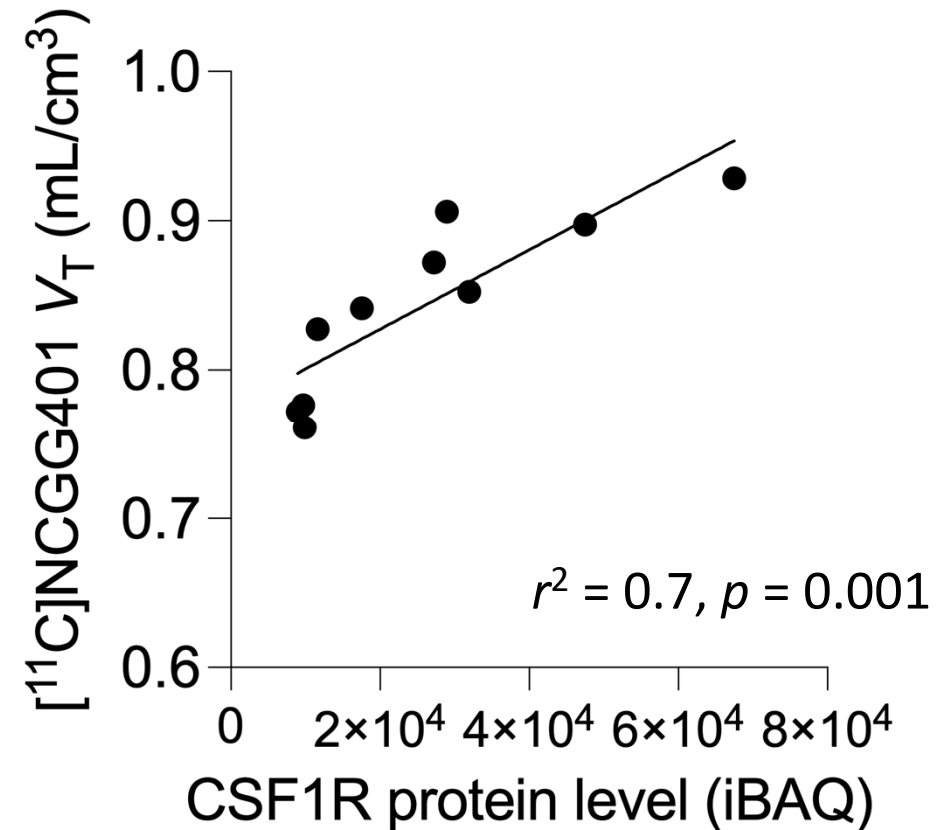
401PETの分布容積は、各領域におけるCSF1R密度を反映した



56歳健常男性の脳領域ごとのプロテオミクスデータ

Tüshaus et al., 2023. EMBO J.

https://brain-region-atlas.proteomics.ls.tum.de/main_brainshinyapp/



まとめ

- 脳PETイメージングでは、適切なリガンドを開発することにより新たな分子の高感度イメージングが可能になる
- 国立長寿医療研究センターにおいて行った、ミクログリアの画像化を目的としたPETリガンドの開発の例を示した
- 多くの分野の研究者が関わることで、脳PETイメージングはさらに発展していくものと確信する