

## シヌクレインイメー징ング

岡村 信行

### はじめに

レビー小体の主成分である $\alpha$ シヌクレイン蛋白は、その凝集の過程で毒性を獲得して神経変性の誘因となる。したがって同蛋白の細胞内蓄積を抑制することが、パーキンソン病やレビー小体型認知症の根本的治療薬開発の目標となる。将来、このような $\alpha$ シヌクレインを標的とした新規治療薬を医療に導入するにあたっては、神経変性になるべく軽微な段階から治療を開始することが重要である。そのためには生体内に蓄積した $\alpha$ シヌクレイン蛋白を高感度に検出し、その蓄積をモニタリングできるようなバイオマ

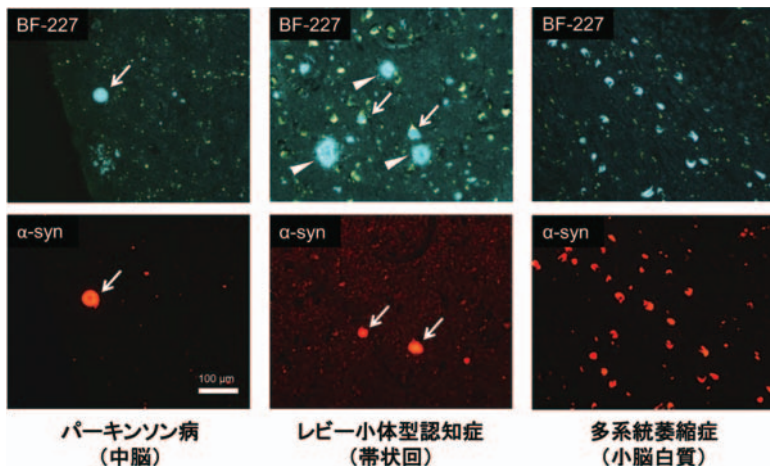
ーカーが必要である。 $\alpha$ シヌクレイン蛋白をポジットロン断層法（PET）で画像化できれば、本目的に適う理想的なバイオマーカーとなる。

### $\alpha$ シヌクレインの

### PETイメー징ングは可能か？

$\alpha$ シヌクレイン蛋白を画像化する上で実現可能性が高いと考えられるのは、ミスフォールディングによって形成された $\beta$ シートを認識する低分子化合物をポジットロン核種で標識し、PETプローブにする方法である。これはすでに実用化されているアミロイドやタウのPETイメ

①パーキンソン病 (左)、レビー小体型認知症 (中央)、多系統萎縮症 (右) 患者の脳切片における、BF-227染色像 (上段) と $\alpha$ シヌクレイン免疫染色像 (下段)



矢印はレビー小体、矢頭は老人斑を示す。

(筆者提供画像)

ーディングと同じ原理である。既存のアミロイドPETプローブの中にも、 $\alpha$ シヌクレイン蛋白に結合するものが存在する。それは筆者らが開発した $^{11}\text{C}$ ]-BF-227<sup>1)</sup>である。本プローブは $\beta$ アミロイド線維だけでなく、 $\alpha$ シヌクレイン線維へも高い親和性を示すことが、合成ペプチドを用いた結合アッセイによって確認されている。図①に示すように、蛍光化合物であるBF-227は、パーキンソン病患者の脳に沈着したレビー小体を明瞭に染色する。またレビー小体型認知症の帯状回に沈着したレビー小体も明瞭に染色するが、同時に老人斑も染色されてしまう。したがってアミロイド $\beta$ 蛋白と $\alpha$ シヌクレイン蛋白の病変が混在する場合、画像所見の解釈が難しくなる。実際にレビー小体型認知症の患者では、アルツハイマー病患者と同様のプローブ集積が脳皮質で広汎に観察される<sup>1)</sup>。またパ

ーキンソン病患者の一部でも、BF1227の  
大脳皮質への集積が観察されているが、これら  
の患者はPiB-PETでも陽性所見を示すことか  
ら、主としてβアミロイド病理像をBF122  
7が認識しているものと考えられる。中脳にお  
けるプローブ集積はそれほど顕著ではないため、  
生体脳におけるレビー小体の検出感度は不十分  
と思われるが、扁桃体で高集積を示す例もあり、  
レビー小体へのプローブの結合を完全に否定す  
ることはできない。

多系統萎縮症ではオリゴデンドログリアの胞  
体内に、αシヌクレイン蛋白の沈着物（グリア  
細胞質封入体）がみられる。図①に示すように、  
グリア細胞質封入体のαシヌクレイン蛋白にも  
BF1227は結合することから、東北大学病  
院神経内科の菊池昭夫助教らによってPET臨  
床研究が実施された。その結果、多系統萎縮症  
患者における<sup>11</sup>C]BF-227の集積分布は、健康  
人やアルツハイマー病患者、パーキンソン病患

者とは異なり、皮質下白質、運動野、被殻など  
のグリア細胞質封入体の好発部位で高いプロ  
ブ集積が観察された（図②）。これらの領域に  
おけるプローブ集積量は時間経過とともに増加  
することから、病変進行のモニタリングに本イ  
メージング法を活用できる可能性がある。

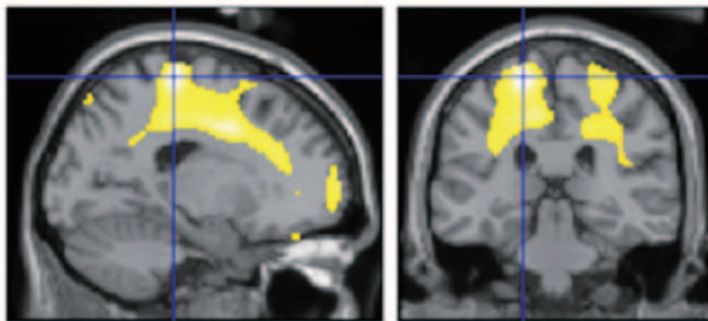
### αシヌクレイン選択的イメージングの

#### 実現へ向けて

BF1227はグリア細胞質封入体を検出す  
る能力はあるものの、レビー小体病変への感度  
は不足しており、またβアミロイド病理像との  
選択性をもたない。そこでわれわれは、プロ  
ブの選択性確保と高感度化へ向けて、保有する  
化合物ライブラリーの中から新たなプローブ候  
補化合物を探索している。

理想的なプローブの条件として、αシヌクレイ  
ン蛋白に対する結合選択性に加えて、十分な結  
合親和性（Kd値もしくはKi値が少なくとも30 nM

②多系統萎縮症の患者で [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 の集積上昇がみられた脳領域 (SPM 解析)



(筆者提供画像)

以下)と脳血液関門透過性を確保することが必要である。

米国ではマイケル・J・フォックスパーキンソン病リサーチ財団の支援もあり、プローブ開発が積極的に進められている。ワシントン大学の研究グループはフェノチアジン誘導体の [ $^{125}\text{I}$ ]SU23を合成し、同誘導体の  $\alpha$ シヌクレイン画像化用トレーサーとしての可能性を探っている<sup>4)</sup>。報告されているデータを見るかぎりでは、結合親和性、選択性ともにPETトレーサーとしては十分とは言えず、今後の研究の進展が待たれる。 $\alpha$ シヌクレイン蛋白に対する特異的抗体をプローブに転用する試みもある。この場合、結合親和性や選択性は十分に確保できるものの、プローブの脳血液関門透過性の確保が課題となる。ICBインターナショナルの研究グループは、SMARTと呼ばれる独自の技術を用いて抗体(またはその断片)の脳血液関門透過性を高めることによって、 $\alpha$ シヌクレイン蛋白の画

像化を試みている<sup>5)</sup>。マウスを用いた投与実験では、投与48時間後からトランスジェニックマウス脳内へのトレーサー集積上昇が観察され、SPECT (single photon emission CT) 用トレーサーとしての応用が計画されている。

## おわりに

$\alpha$ シヌクレイン蛋白を選択的に検出するPETプローブを実用化できれば、同蛋白の蓄積と神経変性、臨床症候との関係を個々の症例で詳細に検討することができ、パーキンソン病やレビー小体型認知症の病態理解に大いに役立つであろう。また同蛋白を標的とした治療と連動することで、神経変性の軽微な発症前段階で病変を見出し、予防的治療に導くこともできる。診断薬と治療薬の開発が車の両輪となって今後の研究が進展することに期待したい。

(東北大学大学院医学系研究科

機能薬理学分野 准教授)

## 文献

- 1) Okamura N, et al.: Noninvasive detection of misfolded proteins in the brain using [<sup>11</sup>C]BF-227 PET. Jinglong Wu (ed), Early detection and rehabilitation technologies for dementia: Neuroscience and biomedical application. IGI Global, Hershey, 212-219 (2011)
- 2) Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, et al.: In vitro characterisation of BF227 binding to alpha-synuclein/Lewy bodies. Eur J Pharmacol, 617, 54-58 (2009)
- 3) Kikuchi A, Okamura N, et al.: In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. Brain, 133, 1772-1778 (2010)
- 4) Bagchi DP, et al.: Binding of the radioligand SIL23 to  $\alpha$ -synuclein fibrils in Parkinson disease brain tissue establishes feasibility and screening approaches for developing a Parkinson disease imaging agent. PLoS One, 8, e55031 (2013)
- 5) Shah M, et al.: Molecular imaging insights into neurodegeneration: focus on  $\alpha$ -synuclein radiotracers. J Nucl Med, 55, 1397-1400 (2014)