

## 精神疾患におけるミクログリアイメージング：新規 TSPO リガンドによる探索研究

石橋賢士

東京都健康長寿医療センター 神経画像研究チーム

### 【研究の背景】

ミクログリアが活性化するとミトコンドリア外膜に存在する 18kDa のトランスロケーター蛋白 (TSPO: translocator protein) が過剰発現するため、TSPO はミクログリア活性の指標となる。したがって、TSPO を PET (positron emission tomography) を用いて定量測定することにより、ミクログリアの活性化の程度を画像化することができる。

2000 年前後に第 1 世代 TSPO-PET リガンドとして、 $^{11}\text{C}$ -PK1195 が開発され、種々の脳疾患を対象に臨床研究が行われたが、 $^{11}\text{C}$ -PK1195 は TSPO への親和性が低く脂溶性が比較的高いため、活性度の低いミクログリアを捉えることはできなかった。すなわち、MRI で炎症を検出できない疾患 (アルツハイマー病や統合失調症など) では、 $^{11}\text{C}$ -PK1195 PET は無力であった。近年、世界に先駆けて第 2 世代 TSPO-PET リガンド、 $^{11}\text{C}$ -CB184 が開発された<sup>1)</sup>。先ず、マウスを用いて有効性の評価が行われ、 $^{11}\text{C}$ -PK1195 と比べて、 $^{11}\text{C}$ -CB184 の TSPO への親和性は約 8 倍、脂溶性は約 1/2 であり、PET リガンドとして優れた性質を有することが確認された<sup>2)</sup>。そして、我々のグループは、ヒト健常者を対象として、 $^{11}\text{C}$ -CB184 の優位性と安全性を確認するとともに、 $^{11}\text{C}$ -CB184 では  $^{11}\text{C}$ -PK1195 と比べて、画質が顕著に改善していることを示した<sup>3)</sup>。

### 【目 的】

ミクログリアの活性化は炎症の存在を示唆する。アルツハイマー病や統合失調症などのあらゆる脳疾患でミクログリアの活性化が示唆されており、ミクログリア活性の画像化は、種々の脳疾患の病態の評価や治療方針の決定に有用な情報を与え得る。近年、ミクログリア活性を画像化する第 2 世代 PET リガンドとして、 $^{11}\text{C}$ -CB184 が開発された。世界中で TSPO-PET リガンドの開発競争が行われている中で、我々は、 $^{11}\text{C}$ -CB184 は世界に通用する TSPO-PET リガンドであると考えている。本研究の目的は、初期臨床研究として、 $^{11}\text{C}$ -CB184 はどの程度のミクログリアの活性化を画像化できるのか、について検討することである。

### 【方 法】

種々の脳疾患患者を対象に、Discovery PET/CT 710 を用いて  $^{11}\text{C}$ -CB184 PET を行った。約 500MBq の  $^{11}\text{C}$ -CB184 を静脈内投与して、投与後、40 分後から 20 分間の静的 PET 撮影を行った。 $^{11}\text{C}$ -CB184 の集積は、専門医の視診と統計画像で確認した。

### 【結 果】

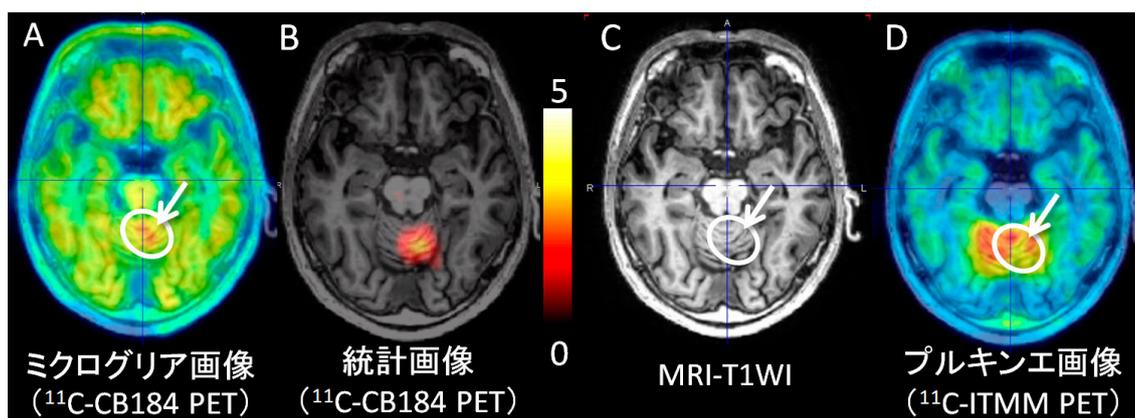
$^{11}\text{C}$ -CB184 の有用性が認められた代表的な 1 症例を提示する<sup>4)</sup>。60 歳の男性で、主訴は増悪するふらつきであった。神経学的所見として、左上下肢と体幹に失調を認めた。MRI では、小脳の左側を中心に散在性に T2WI-high、FLAIR-high を認めた。血液検査から、HIV-1 陽性、CD4 細胞数減少を認めた。HIV 関連小脳失調症と診断され、抗 HIV 療法 (ART: anti-retroviral therapy) が開始となった。治療から 2 か月後には、血液検査で HIV-1 量が検出感度以下となった。治療から半年後には、MRI での異常信号はほぼ消失した。しかしながら、ふらつきは完全に消失することはなく、63 歳時の神経学的所見

では、左上下肢に軽度の失調を認めた。この時点の MRI-T2WI では明らかな異常信号を認めなかった。小脳の精査を目的に、 $^{11}\text{C}$ -CB184 PET を行った。

$^{11}\text{C}$ -CB184 画像では、左の小脳半球に散在性の  $^{11}\text{C}$ -CB184 集積増加を認めた(図 1A、B)。MRI(T1WI、T2WI、FLAIR)では同部に異常信号は指摘できなかった(図 1C)。小脳を更に精査するために、 $^{11}\text{C}$ -ITMM PET を行ったところ、 $^{11}\text{C}$ -CB184 の集積の領域に  $^{11}\text{C}$ -ITMM 集積低下を認めた(図 1D)。尚、ITMM 画像は、プルキンエ細胞画像に相当する<sup>5)</sup>。これらの所見は、左小脳に散在性のミクログリアの活性化(炎症)とプルキンエ細胞の脱落が生じていることを示唆しており、臨床症状に合致した所見であった。

図 1:HIV 関連小脳失調症の症例

代表的な所見の領域を白矢印で示している。(A)  $^{11}\text{C}$ -CB184 の集積増加、(B)  $^{11}\text{C}$ -CB184 の集積を z スコアで表示、(C)MRI で異常信号なし、(D)  $^{11}\text{C}$ -ITMM の集積低下。



## 【考 察】

提示した症例の病態として、抗 HIV 療法後に症状および MRI 所見が軽快したことから、小脳病変は HIV 感染に関連したものと考えられる。抗 HIV 療法後の所見をまとめると、①症状:軽度の失調が残存、②MRI:異常信号はほぼ消失、③ $^{11}\text{C}$ -CB184(ミクログリア画像):左小脳に散在性のミクログリア活性、④ $^{11}\text{C}$ -ITMM(プルキンエ画像):同部のプルキンエ細胞の脱落、となる。

中枢神経系における HIV 感染のターゲットは、ミクログリアとマクローファージである。感染したミクログリアは、活性状態が持続し、慢性炎症の温床となる。また、ミクログリアは寿命が長いことから、HIV 感染のリザーバーとなる場合がある。したがって、ミクログリア活性は、中枢における HIV 感染の程度の指標となり得ると考えられる。

これらの知見を基に、 $^{11}\text{C}$ -CB184 画像の所見を解釈すると、 $^{11}\text{C}$ -CB184 の集積は、HIV 感染による持続したミクログリア活性(慢性炎症)を反映している可能性がある。そして、この慢性炎症が、遷延する失調症状の原因の可能性もある。尚、 $^{11}\text{C}$ -ITMM 画像の所見から、同部のプルキンエ細胞は脱落している可能性があり、失調症状の回復は困難と思われる。

提示した症例では、 $^{11}\text{C}$ -CB184 の有用性が認められたが、 $^{11}\text{C}$ -CB184 はどの程度のミクログリアの活性化を画像化でき、どの疾患で有用であるかについて、病理組織との関連性を含めて、更なる検討が必要である。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

提示した症例の最大の特徴として、MRI等で検出できない炎症を  $^{11}\text{C}$ -CB184 PETでは検出できる可能性が示唆されたことである。一般に、あらゆる脳疾患でミクログリアの活性化、すわなち、炎症が生じていると考えられている。MRI等では炎症を検出することが困難な脳疾患において、 $^{11}\text{C}$ -CB184 PETが有用な情報を提供することで、一般臨床に貢献できる可能性がある。

【参考・引用文献】

- 1) Hatano K, Sekimata K, Yamada T, et al. Radiosynthesis and in vivo evaluation of two imidazopyridineacetamides,  $^{11}\text{C}$ -CB184 and  $^{11}\text{C}$ -CB190, as a PET tracer for 18-kDa translocator protein: direct comparison with  $^{11}\text{C}$ -PK11195. *Ann Nucl Med*. 2015. 29:325-335.
- 2) Vallez Garcia D, de Vries EF, Toyohara J, et al. Evaluation of  $^{11}\text{C}$ -CB184 for imaging and quantification of TSPO overexpression in a rat model of herpes encephalitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015. 42:1106-1118.
- 3) Sakata M, Ishibashi K, Imai M, et al. Assessment of safety, efficacy, and dosimetry of a novel 18-kDa translocator protein ligand,  $^{11}\text{C}$ -CB184, in healthy human volunteers. *EJNMMI Res*. 2017. 26:1-9.
- 4) Ishibashi K, Miura Y, Imamura A, Toyohara J, Ishii K. Microglial Activation on  $^{11}\text{C}$ -CB184 PET in a Patient With Cerebellar Ataxia Associated With HIV Infection. *Clin Nucl Med*. 2018;43:e82-e84.
- 5) Ishibashi K, Miura Y, Ishikawa K, et al. Relationship between type 1 metabotropic glutamate receptors and cerebellar ataxia. *J Neurol*. 2016. 263:2179-2187.