

脳神経疾患の新しい画像診断法および治療薬の開発

研究期間 平成18年度～平成22年度(予定)

研究体制

総括 橋本 謙二 [千葉大学]

石渡 喜一 [地方独立行政法人
東京都健康長寿医療センター]

※平成21年度における研究体制

脳内α7ニコチン受容体の画像化へ前進

Project
KeyWord
キーワード

α7ニコチン受容体

煙草の主成分であるニコチンが作用する受容体の一つ。アルツハイマー病や統合失調症などの多くの脳神経疾患の病因・病態に関与していることが判ってきており、この受容体に作用する薬剤が新規治療薬として期待されている。

アルツハイマー病

認知機能の低下、人格の変化を主な症状とする認知症の一種。病理学的には脳組織の萎縮、βアミロイドの沈着による老人斑の出現が見られる。現在、PETを用いてヒト脳内βアミロイドの画像化が可能になった。

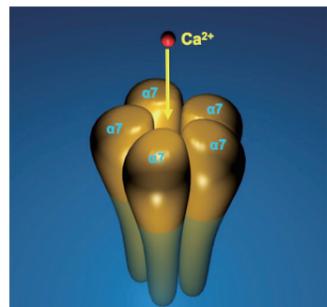
統合失調症

生涯有病率は1%弱と非常に高い代表的な精神疾患である。主に、思春期・青年期に発症するケースが多く、症状は幻覚や妄想などの陽性症状、社会的引きこもりなどの陰性症状、認知機能障害などがある。病因・病態は未だ不明である。

1 研究の背景・意義

脳神経疾患の克服に向けて

高齢化社会に伴い増加しているアルツハイマー病型認知症や代表的な精神疾患である統合失調症の病因・病態は、未だ解明されていない。最近の研究より、ニコチン受容体のα7サブタイプがこれらの二つの疾患の病因・病態に重要な役割を果たしていることが判ってきた。例えば、アルツハイマー病の原因タンパクの一つであるβアミロイドがα7ニコチン受容体に高い親和性で結合する事、さらにアルツハイマー病患者の死後脳を用いた研究から、βアミロイドがα7ニコチン受容体に結合している事などが報告されている。このように、脳内α7ニコチン受容体はアルツハイマー病患者の脳におけるβアミロイドの沈着・神経毒性に関与しており、患者の認知機能障害にも関係していることが推測されている。一方、α7ニコチン受容体が統合失調症の中間表現系の一つである聴覚誘発電位P50の異常に関与していることが知られており、α7ニコチン受容体アゴニスト作用を有する薬剤が、統合失調症患者のP50の異常を改善する事ことから、新しい治療薬のターゲットとして期待されている。現在のところ、生体内の脳内α7ニコチン受容体を画像化するPET放射性薬剤は開発されていない。本研究プロジェクトの意義は、脳内α7ニコチン受容体に対する新規PET放射性薬剤を開発し、臨床研究に活用することである。



◀α7ニコチン受容体。α7サブユニットの5量体として形成されており、Ca²⁺を細胞内に取り込むことにより、中枢神経系において重要な生理作用に関与している。

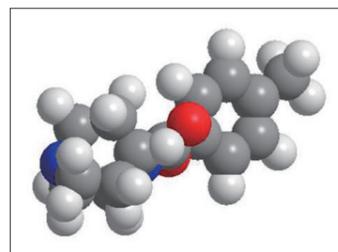
2 研究プロジェクトの目標

新規PET放射性薬剤の開発と臨床応用

脳には主に、ニコチン受容体に対する二つのサブタイプ(α4β2とα7)が存在し、前者はニコチンの報酬・依存などに関係しており、後者は認知機能などに関与していることが判ってきている。α4β2サブタイプに対するPET放射性薬剤は既に開発され、現在、臨床研究が精力的に進められている。例えば、重度の喫煙者の脳では、終日脳内α4β2ニコチン受容体がニコチンで占拠されていることがPET研究から明らかになった。

一方、α7ニコチン受容体に対するPET放射性薬剤の開発は国内外で競争が激しく、未だヒトでの臨床研究は開始されていないのが現状である。α7ニコチン受容体に作用する薬剤は、アルツハイマー病や統合失調症などの新規治療薬として期待されており、国内外の製薬企業が開発に凌ぎを削っている。またα7ニコチン受容体に対するPET放射性薬剤は、これらの候補薬剤の脳内受容体占拠率の測定にも応用可能であり、候補薬剤の投与量選定に利用できる。

本研究プロジェクトの目標は、α7ニコチン受容体に対する新規PET放射性薬剤を開発し、ヒトへの臨床応用を行い、アルツハイマー病や統合失調症の病因・病態におけるα7ニコチン受容体の役割を調べることである。さらに、実用化に向けた新規PET/SPECT放射性薬剤を開発する。



◀ヒト脳内α7ニコチン受容体の画像化を目的として、千葉大学で開発された新規PET放射性薬剤[¹¹C]CHIBA-1001の構造式。

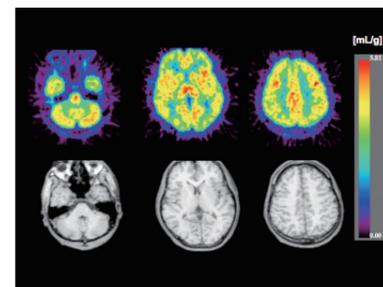
3 研究プロジェクトの成果

新規放射性薬剤[¹¹C]CHIBA-1001の開発

本研究プロジェクトにおいて、臨床応用可能な新規PET放射性薬剤[¹¹C]CHIBA-1001を開発した。覚醒サルを用いたPET研究より、[¹¹C]CHIBA-1001の脳内分布は選択的なα7ニコチン受容体薬剤で減少するが、別のサブタイプであるα4β2ニコチン受容体薬剤では影響を受けなかった。また受容体結合試験の結果より、CHIBA-1001はα7ニコチン受容体以外の受容体等にはほとんど結合しなかった。

新規PET放射性薬剤[¹¹C]CHIBA-1001の前臨床試験(毒性試験、復帰変異原性試験、被ばく線量など)を行った。[¹¹C]CHIBA-1001注射用製剤を用いたPET臨床研究については、東京都老人総合研究所および千葉大学における倫理委員会での承認後、健康者を対象としたPET臨床研究を開始し、本薬剤[¹¹C]CHIBA-1001の安全性を確認した。

さらに[¹¹C]CHIBA-1001の有用性を確認するために、健康者を対象としたα7ニコチン受容体作動薬の服用前後の受容体占拠率の測定に関する研究を行った。α7ニコチン受容体作動薬服用により、脳内[¹¹C]CHIBA-1001結合が減少することより、α7ニコチン受容体占拠率の測定に有用であることが判った。

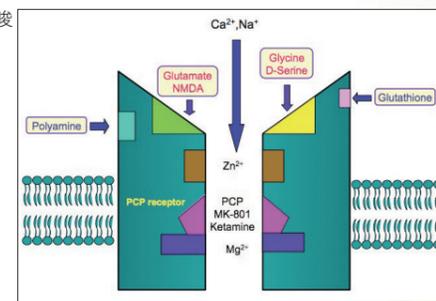


▲健康男性(20歳)における[¹¹C]CHIBA-1001の脳内分布。投与90分間のSUV(Standard Uptake Value)画像と対応するMRI画像。

統合失調症のモデル動物における有効性

統合失調症のNMDA受容体機能低下仮説のに基づき、NMDA受容体拮抗薬フェンサイクリジン(PCP)をマウスに投与して作成した認知機能障害モデルにおけるα7ニコチン受容体アゴニストの効果を調べた。α7ニコチン受容体アゴニスト(トロピセトロン、SSR180711)は、PCP誘発認知機能障害を有意に改善し、その改善作用はα7ニコチン受容体アンタゴニストの同時投与によって拮抗された。またPCPの繰り返し投与により、マウス脳内α7ニコチン受容体の密度が有意に減少する事を見出し、統合失調症の死後脳を用いた研究報告の結果と合致した。さらに、サルにPCPを繰り返し投与すると、前頭皮質における[¹¹C]CHIBA-1001の結合が減少する事を覚醒サルを用いたPET研究で確認した。

これらの結果は、統合失調症の脳ではα7ニコチン受容体密度が減少しており、α7ニコチン受容体アゴニストが治療薬として期待される事が強く示唆された。

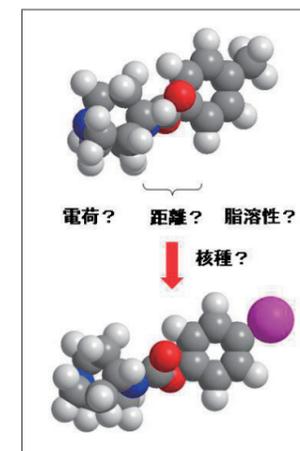


▲脳内NMDA受容体。フェンサイクリジン(PCP)はNMDA受容体のPCP結合部位に作用し、ヒトにおいて統合失調症と酷似した症状(陽性症状、陰性症状、認知機能障害)を引き起こす。

4 実用化にあたっての今後の課題及び研究方針

実用化に向けた新規放射性薬剤の開発

上述したように、脳内α7ニコチン受容体はアルツハイマー病、統合失調症などの多くの脳神経疾患の病因・病態に関与している可能性が高く、実用化に向けたα7ニコチン受容体に対する新規PET/SPECT診断用放射性薬剤の開発は、これらの疾患の早期診断にも応用可能であると期待されている。現在臨床研究に使用している[¹¹C]CHIBA-1001は短半減期(20分)であるため、実用化として適していない。今後、実用化に向けた試みとして、¹¹Cより半減期が長い¹⁸F(110分)や¹²³I(13時間)などの核種による標識合成および基礎的な実験、覚醒サルを用いたPET/SPECT検査等を実施する



▲実用化に向けた新規放射性薬剤のデザイン戦略。

トロピセトロンのプラセボ対象二重盲検試験

上述したように、α7ニコチン受容体はアルツハイマー病および統合失調症の病因・病態に深くかかわっている事より、現在、アルツハイマー病患者および統合失調症患者を対象とした[¹¹C]CHIBA-1001の臨床研究試験を実施している。

また脳内α7ニコチン受容体はアルツハイマー病、統合失調症などの多くの脳神経疾患の治療ターゲットとして期待されている。脳神経疾患の新しい治療法の開発を目的として、α7ニコチン受容体アゴニストであるトロピセトロン(セロトニン5-HT₃受容体拮抗薬)の統合失調症患者を対象とした臨床研究試験(プラセボ対照二重盲検)を千葉大学で実施している。

本薬剤(トロピセトロン)の実用化にあたっての課題として、統合失調症患者やアルツハイマー病患者を対象とした、多施設間における大規模なプラセボ対象二重盲検試験を実施する必要がある。



▶α7ニコチン受容体アゴニストであるトロピセトロンの構造式。抗がん剤治療の副作用(悪心、嘔吐など)の治療薬として使用されているセロトニン5-HT₃受容体拮抗薬。

参考文献

Hashimoto K, et al.: [¹¹C]CHIBA-1001 as a novel PET ligand for α7 nicotinic receptors in the brain: A PET study in conscious monkeys. PLoS ONE 3:e3231, 2008.

Toyohara J, et al.: Preclinical and the first clinical studies on [¹¹C]CHIBA-1001 for mapping α7 nicotinic receptors by positron emission tomography. Ann. Nucl. Med. 23:301-309, 2009.

Hashimoto K, et al.: Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of the novel selective α7 nicotinic receptor agonist SSR180711. Biol. Psychiatry 63: 92-97, 2008.