

# 博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 波多野 真依

横浜市立大学大学院医学研究科 生理学

## 審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科	リハビリテーション科学	教授	中村 建
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	薬理学	教授	五嶋 良郎
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	分子生物学	教授	高橋 秀尚

## 博士の学位論文審査結果の要旨

Biodistribution and radiation dosimetry of the positron emission tomography probe for AMPA receptor, [ $^{11}\text{C}$ ] K-2, in healthy human subjects  
(健常者における [ $^{11}\text{C}$ ] K-2 を用いた生体内分布及び生体内線量測定)

【序論】本研究では、AMPA 受容体標識 PET 薬剤 [ $^{11}\text{C}$ ] K-2 を用いて、健常者に対して生体内線量測定を行った。生体内線量測定は新規の PET 薬剤の開発から臨床応用に至る過程において薬剤の安全性や信頼性を担保するために行われる臨床試験である。

【方法】12 人の健常者をリクルートし、無作為に 370MBq 投与群、555MBq 投与群の 2 群に分け、 [ $^{11}\text{C}$ ] K-2 を投与した。投与後 120 分間頭部から膝までの 11 個のベッドポジションで撮像した。撮像には TOSHIBA Aquiduo (TOSHIBA Medical) を用いた。撮像した PET 画像上に、脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、胃、腎臓、膀胱、胆のう、小腸、膀胱の関心領域 (Volume of interest ; VOI) を作成し、各臓器の Time activity curve (TAC) を算出した。全身投与された放射エネルギーに対する各臓器の [ $^{11}\text{C}$ ] K-2 の集積比率を %injected activity とし、各臓器における %injected activity の曲線化面積を各臓器の滞留時間として算出した。各臓器の滞留時間から等価線量を OLINDA 2.0 ソフトウェア (Vanderbilt University) を用いて得た。また、女性健常者の等価線量は同様に OLINDA 2.0 ソフトウェアを用いて推定された。さらに、実効線量は各臓器の等価線量から算出された。投与量と実効線量の関係性を明らかにするため、多項式回帰解析を行った。

【結果】ヒトにおける各臓器の等価線量は、370MBq または 555MBq を投与した人で同じ範囲内にあった。膀胱の等価線量が  $31.2 \pm 13.3$  (370 MBq 投与時) および  $25.9 \pm 10.8$  (555 MBq 投与時)  $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$  と最も高く、腎臓の等価線量も高い等価線量を示した。一方、胆嚢壁は比較的低い等価線量を示した。全身における実効線量は、370MBq 投与時に  $5.2 \pm 0.4$ , 555MBq 投与では  $5.0 \pm 0.4 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$  であった。この数値は、the International Commission on Radiological Protection (ICRP) が規定する 10mSv を下回っていた。投与量と全身の被ばく量との関係性を評価したところ、二つは線形関係にあることが示された。また、370MBq 及び 555MBq の [ $^{11}\text{C}$ ] K-2 投与による有害事象はなく、PET 撮像時のバイタルサインも変化が認められなかった。男性被験者の滞留時間から推定された女性の等価線量は、膀胱で最も高く、男性と比較して肝臓および腎臓において高い等価線量を示した。

【考察】これらの研究結果から、 [ $^{11}\text{C}$ ] K-2 は  $^{11}\text{C}$  で標識した他の PET 薬剤と同程度の低有効量であることが確認され、有害事象も認められなかったことから、 [ $^{11}\text{C}$ ] K-2 の安全性が示され、経時的な PET 撮像が可能であることが明らかになった。膀胱壁や腎臓、肝臓において高い等価線量を示したことから [ $^{11}\text{C}$ ] K-2 の主要な代謝経路は腎臓を介していることが示唆された。

学位論文審査にあたり上記内容について、研究報告の説明が行われた後、以下の質疑応答がなされた。

#### 高橋副査による質問と意見

- ① 健常者 12 名で検討を行っているが、今後人数を追加していく予定はあるのか。また、疾患患者においても検討するのか
- ② [ $^{11}\text{C}$ ]K-2 PET によって被ばく以外の副作用など、影響はないのか。可能性は考察されているのか
- ③ 肝臓に高く集積しているが、代謝のメカニズムは分かっているのか。途中肝臓の代謝酵素で分解されないのか。
- ④ 精神疾患において AMPA 受容体という観点から新しいものが見えてくるのは面白い。統合失調症でドーパミン仮説などがあるが、これまでの知見と今回の結果でリンクするものはあるのか。

#### 以上の質問に対する回答

- ① 追加する予定はない。12 名の検討で安全性が十分に検討できたと考えている。疾患患者においては生体内線量測定を行う予定はないが、これまで多数の疾患患者の [ $^{11}\text{C}$ ]K-2 PET を撮像してきた中で副作用は確認されなかったことから、疾患患者に対しても安全性が認められると示唆される。
- ② PET 撮像して用いている K-2 の濃度では副作用などの影響はないと考えている。
- ③ 脂溶性の K-2 は加水分解され K-2OH に代謝されることがわかっている。おそらく肝臓などで代謝された K-2OH が膀胱に集積し、尿として排出されていると考えられる。
- ④ 本研究の結果をこれまでの知見との関わりはまだ考察できていない。今後、ヒトにおいて明らかになった結果を、動物モデルに落とし込むことで、AMPA 受容体以外の神経系の関わりも確認したうえで、精神疾患の機序を明らかにしたいと考えている。

#### 五嶋副査による質問と意見

- ① PEPA はどのようにして候補として絞りこんできたのか
- ② ラットの線条体で sh RNA を用いて AMPA 受容体の発現を低下させた実験で、シグナルが残っている。これは nonspecific な image だと思うが、nonspecific なものとしてどういうものが考えられるか。
- ③ 手術対象のてんかん患者において、従来の評価手段と [ $^{11}\text{C}$ ]K-2 との比較、有意性について聞きたい
- ④ 撮像に必要な [ $^{11}\text{C}$ ]K-2 を投与した時に、血中濃度のピーク値はどの程度なのか
- ⑤ 肝臓で代謝された形で尿から排出されるのではないか。肝臓で K-2 が水溶性の形に変化して代謝経路が推定されるのではないか。

- ⑥ 末梢神経における対象疾患においては考えられないのか。
- ⑦ 統合失調症患者の臨床的な背景について聞きたい。

#### 以上の質問に対する回答

- ① AMPA 受容体に結合するアロステリックモジュレーターから一番脳移行性が高い化合物を選択した。
- ② 白質の線維にトラックされた $[^{11}\text{C}]$ K-2 だと考えられる。そのため、ヒトにおいて $[^{11}\text{C}]$ K-2 が AMPA 受容体量を反映しているのかを検討した際には、各領域の画像値を白質の画像値で補正した Standard Uptake Value Ratio を用いている。
- ③ 従来の評価手段では、血流低下を評価する ECD や糖代謝を評価する FDG が挙げられる。どちらも正確性は高いが、焦点側において広範に画像値の変化がある。一方で $[^{11}\text{C}]$ K-2 の場合は焦点側で限局的な画像値、つまり AMPA 受容体量の増加を示す。従来の評価手段に加えることで、これまでは側頭葉全域を切除していたのを、より小さな領域のみの切除でてんかん発作を抑えられる可能性があると考えている。
- ④ 血中濃度のピークは 1.5 分で、370MBq 投与時は 0.18%ID/g、555MBq 投与時は 0.09%ID/g であった。
- ⑤ K-2 の代謝物は 2 つ確認されており、脂溶性から水溶性に代謝されていることから、五嶋教授の指摘通りの経路を辿っていると考えられる。
- ⑥ 生理学教室では、末梢神経の AMPA 受容体にも着目し、臓器によってはがん細胞に AMPA 受容体が発現していることを調べている。将来的には抗がん剤のターゲットとして用いることができるのではないかという可能性のもと、研究を進めている。
- ⑦ 本研究に用いた統合失調症の患者について、発症から 1 年ほどの 20 代から、罹患歴が 20 年を超えるかたも撮像している。陽性症状や陰性症状のどちらかに限っているわけではなく、様々な症状を呈している群である。

#### 中村主査による質問と意見

- ① 370MBq と 555MBq を用いた理由。555MBq は倫理的には問題ないのか。
- ② 撮像時間 2 時間にした理由
- ③ Residence time というのがあるが、排泄までの時間が長いのと集積量を両方加味して等価線量が決められているという考え方でいいのか。
- ④ 腎臓を経由した経路ということで、臨床的なメリットなどはあるか。
- ⑤ trait 領域について、精神疾患すべてと健常者を比較する形で本当に良いのか。各疾患で健常者と比較した時に、今回同定した trait 領域以外の領域にも差があるのか。

#### 以上の質問に対する回答

- ① 新規 PET 薬剤を用いて撮像する際、まずは 10mCi を投与するという習慣がある。10mCi=370MBq のため、370MBq とその約 1.5 倍の 555MBq で投与した。また、倫理的に問題はない。

- ② 完全な代謝の時間と様子、また安全性を検討するため。
- ③ その通りで両者が長いと等価線量も高くなる。
- ④ 腎臓を経由した代謝であることで、被験者は排尿すればその分被ばく量も抑えられることになる。現在は 60 分間の撮像を行っているが、将来的には AMPA 受容体量を反映している投与後 30－50 分間の撮像のみでよいと考えられる。撮像までの時間や撮像後、排尿をすることで、より安全性や被ばく量の面でメリットがあると考えられる。
- ⑤ 今回の方法は AMPA 受容体に異常がある患者群を検出するためには良いと考えている。しかし、今後は、それぞれの疾患で trait 領域を特定し、それらが共通している程度を統計的に示す方向も視野に入れて解析を進めていきたいと考えている。

以上の様に、各質問にたいして適切な回答がなされていた。本研究は、AMPA 受容体標識 PET 薬剤[11C] K-2 の健常者による生体内線量測定を行い、[11C] K-2 の安全性や信頼性を担保するために行われた研究である。この研究により[11C]K-2 の安全性が示され、経時的な PET 撮像が可能であることが明らかになった。さらに、[11C]K-2 の主要な代謝経路は腎臓を介していることが示された。[11C]K-2 は、精神疾患をはじめ様々な疾患の臨床研究に応用可能な薬剤であり、[11C]K-2 の安全性と信頼性を示した本研究の学術的意義は高く、臨床研究の発展に広く寄与する研究であり高く評価できる。以上の理由より、審査の結果、本研究は博士（医学）の学位に値するものと判定された。