

## 学位論文の要旨

# 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)

March, 2022

(2022 年 3 月)

Mai Hatano

波多野 真依

Physiology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 生理学

( Doctoral Supervisor : Takuya Takahashi, Professor )

( 指導教員：高橋琢哉 教授 )

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

<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-81002-3>

【序論】

グルタミン酸シナプスは興奮性シナプスの約 9 割を占める。  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor (AMPA) 受容体はグルタミン酸受容体の一つであり、グルタミン酸シナプスの機能を中核的に担っている神経情報伝達の最重要分子である。AMPA 受容体の神経生理作用における役割は特に「シナプス可塑性」という現象において多くの研究がなされている。シナプス可塑性とは、シナプスに特異的な入力が入ったときに、シナプス伝達効率が長期的に変化する現象のことであり、記憶や学習において重要な役割を果たすことが明らかになっている (Diering et al., 2018; Kessels and Malinow, 2009; Malinow and Malenka, 2002)。精神神経疾患の原因の一つに AMPA 受容体の発現量の変化や機能異常が考えられ、げっ歯類を用いた基礎研究や死後脳用いた研究が数多く行われてきた (Aleksandrova et al., 2017; Iwata et al., 2015)。しかし、結果に一貫性がなく、ヒト疾患へ応用できる橋渡し研究は非常に少ない。その理由として、これまでヒトの生体内で AMPA 受容体を可視化する方法が存在しなかったことが挙げられる。本研究室では 4-[2-(phenylsulfonylamino)ethylthio]-2,6-difluoro-phenoxyacetamide (PEPA) を  $^{11}\text{C}$  で標識した誘導体を用いて、AMPA 受容体に結合する PET 薬剤 [ $^{11}\text{C}$ ]K-2 を開発した (Miyazaki et al., 2020)。これまでに、動物やヒトを用いて、 [ $^{11}\text{C}$ ]K-2 が AMPA 受容体に特異的に結合していることを明らかにしてきた。

本研究では、健康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。 [ $^{11}\text{C}$ ]K-2 を用いた生体内線量測定を行い、健康者における [ $^{11}\text{C}$ ]K-2 の生体内分布を調べ、放射線による人体影響の大きさを表す実効線量を算出することで、安全性や有効性を検証することを目的とした。

【実験材料と方法】

ヒトにおける放射線量測定に先立ち、マウスにおける [ $^{11}\text{C}$ ]K-2 投与後の生体内分布を調

べ、ヒトでの生体内分布を予想した。動物実験は放射線学総合研究所の「Guide for the Care and Use of Laboratory Animals」の推奨事項に厳密に従い行われ、放射線医学総合研究所(現国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子医学・医療部門)の動物実験倫理委員会の承認(承認番号 07-1053-5)を得て実施した。ddY マウスの雄 36 匹(8 週齢, 35-40g, 日本 SLC)を使用し、尾静脈から $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ を投与した。 $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ 投与後 1 分, 5 分, 15 分, 30 分, 60 分, 90 分の時点で安楽死させ、各臓器を取り出し組織中の放射能を Wizard2480 (PerkinElmer)で測定した。さらに OLINDA 1.1 ソフトウェア (Vanderbilt University) を用いてマウスから得られたデータからヒト臓器の等価線量と実効線量を推定した。

ヒトにおける放射線量測定は、臨床試験は厚生労働省が作成した「ヒトを対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき、横浜市立大学附属病院臨床試験審査委員会及び及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構の承認を得て実施した(UMIN000026357)。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、 $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ 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 $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ 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】

マウスにおける $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ の取り込みは、投与 15 分後に肝臓において最大 32.02ID/g となり、持続的に取り込まれた。マウスにおける $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ の滞留時間から予測されたヒトにおける $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ の実効線量は男性で 3.7 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ 、女性で 4.6 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ を示した。

ヒトにおける生体内線量測定で、最も高い $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ の取り込みを示したのは肝臓だった。膀胱は最高線量を示した臓器であり、持続的な取り込みを示した。また、脳と腎臓では、急速な取り込みと比較的遅いクリアランスが見られた。

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 (表 1)。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 (van der Aart et al., 2012)、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。今後は、これまで不可能であった神経精神疾患患者の生体内分布等を明らかにすることで、各疾患の分子細胞メカニズムの解明につながり、新たな創薬・治療法の開発や臨床現場への還元を促すことができると考えられる。

【引用文献】

Aleksandrova L.R., Phillips A.G. & Wang Y.T. (2017), Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism, *J Psychiatry Neurosci*, 42, 222–229.

Diering G.H. & Huganir R.L. (2018), The AMPA receptor code of synaptic plasticity, *Neuron*, 100, 314–329.

Iwata Y., Nakajima S., Suzuki T., Keefe R.S.E., Plitman E., Chung J.K., Caravaggio F., Mimura M., Graff-Guerrero A., Uchida H. (2015), Effects of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials, *Mol Psychiatry*, 20(10), 1151-1160

Kessels H.W. & Malinow, R. (2009), Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior, *Neuron*, 61, 340–350.

Malinow R. & Malenka R.C. (2002), AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity, *Annu Rev Neurosci*, 25, 103–126.

Miyazaki T., Nakajima W., Hatano M., Shibata Y., Kuroki Y., Arisawa T., Serizawa A., Sano A., Kogami S., Yamanoue T., Kimura K., Hirata Y., Takada Y., Ishiwata Y., Sonoda M., Tokunaga M., Seki C., Nagai Y., Minamimoto T., Kawamura K., Zhang M.R., Ikegaya N., Iwasaki M., Kunii N., Kimura Y., Yamashita F., Taguri M., Tani H., Nagai N., Koizumi T., Nakajima S., Mimura M., Yuzaki M., Kata H., Higuchi M., Uchida H., Takahashi T. (2020), Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission tomography, *Nat Med*, 26, 281-288.

van der Aart, J., Hallett, W. A., Rabiner, E. A., Passchier, J. & Comley, R. A. (2012), Radiation dose estimates for carbon-11-labelled PET tracers, *Nucl Med Biol*, 39, 305–314.

## 【論文目録】

### I 主論文

Biodistribution and radiation dosimetry of the positron emission tomography probe for AMPA receptor, [<sup>11</sup>C] K-2, in healthy human subjects

**Hatano, M.**, Miyazaki, T., Ishiwata, Y., Nakajima, W., Arisawa, T., Kuroki, Y., Kobayashi, A., Takada, Y., Ogawa, M., Kawamura, K., Zhang, M.R., Higuchi, M., Taguri, M., Kimura, Y., Takahashi, T :

雑誌名 : Scientific Reports Vol.11, No.1598, 2021 (Epub)

doi: 10.1038/s41598-021-81002-3.

### II 参考論文

Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission tomography

Miyazaki, T., Nakajima, W., **Hatano, M.**, Shibata, Y., Kuroki, Y., Arisawa, T., Serizawa, A., Sano, A., Kogami, S., Yamanoue, T., Kimura, K., Hirata, Y., Takada, Y., Ishiwata, Y., Sonoda, M., Tokunaga, M., Seki, C., Nagai, Y., Minamimoto, T., Kawamura, K., Zhang, M.R., Ikegaya, N., Iwasaki, M., Kunii, N., Kimura, Y., Yamashita, F., Taguri, M., Tani, H., Nagai, N., Koizumi, T., Nakajima, S., Mimura, M., Yuzaki, M., Kata, H., Higuchi, M., Uchida, H., Takahashi, T :

雑誌名 : Nature Medicine Vol.26, No.2, Page 281-288, 2020