

氏名	松浦 有希
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬科学
学位記授与番号	博甲 第 6178 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 薬科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	アルツハイマー病の進行度把握のための $\alpha 4\beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体非侵襲的画像評価法に関する研究
論文審査委員	教授 上原 孝 (主査) 教授 檜垣 和孝 教授 須藤 雄気

## 学位論文内容の要旨

近年、高齢化社会の到来に伴い、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) の罹患者数が著しく増加している。効率的に治療を推進するためにも、AD 病態の進行状況を正確に把握する手法の開発が強く望まれている。特に、AD 患者が占める 65 歳以上の割合が 95% を占めていることから、腰椎穿刺など侵襲的な検査は、感染症リスクの高さから、より侵襲性の低い診断技術の開発が望まれている。一方で、分子イメージング技術は、生体を傷つけることなく、体内での分子の挙動を画像化できる技術である。本研究では、核医学分子イメージング技術を用いて、AD 症状が把握できる手法の確立を目的とした。

中枢に存在するニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR、ニコチン受容体) は、記憶・学習・認知といった高次脳機能に関与するだけでなく、抗不安作用や鎮痛作用、神経保護作用など多様な作用発現が報告されている。nAChR には種々のサブタイプが存在するが、特に脳内においては  $\alpha 4\beta 2$  と  $\alpha 7$  サブタイプが 90% 以上を占めていると言われている。これらサブタイプの違いにより、司る機能が異なることが報告されている。 $\alpha 7$  サブタイプは認知機能の中でも、特に記憶や学習に重要な働きを司る。また、 $\alpha 4\beta 2$  サブタイプは認知機能の中でも、特に物体認識に重要な役割を担うだけでなく、注意力や情動にも関与すると報告されている。

剖検脳を用いた免疫組織化学的検査では、AD 患者の新皮質や海馬領域の  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR 陽性細胞が減少していることが報告されており、先行研究の大多数は受容体減少を唱えている。このため高次脳機能に直接関与する nAChR を体外から画像化することは AD 症状進行

度を反映した変化を捉えることが可能であると考えられる。しかし、AD 病態における認知機能低下を反映した画像バイオマーカーとしての脳内 nAChR の有用性を検討した報告は未だにない。また近年、ヒト患者と比べてより疾患状態を限定することが可能な種々の遺伝子改変マウスが開発されており、それら小動物を対象とした高感度核医学診断装置も利用可能となっている。そのため小動物において受容体密度の定量解析法を確立することは、nAChR の生理学的・病態学的機能を解明するためには重要であると考えられる。

そこで、第 1 章では、マウス脳 nAChR を標的にした Single-photon emission computed tomography (SPECT) イメージング法の確立を目的に、当研究グループが開発した  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR 結合性分子プローブである 5-[ $^{123/125}\text{I}$ ]iodo-A-85380 ([ $^{123/125}\text{I}$ ]5IA) 及び小動物用 SPECT を利用してマウス脳 [ $^{123}\text{I}$ ]5IA-SPECT イメージングの定量性評価を行った。まず、[ $^{123}\text{I}$ ]5IA でマウス脳 SPECT 撮像を行い、得られた脳各部位の画像強度とそれぞれの部位に発現する  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR 密度との間に相関を認めたことから、[ $^{123}\text{I}$ ]5IA-SPECT 画像が  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR 密度を反映していることが明らかとなった。さらに、nAChR の阻害剤前投与実験で放射能集積の低下を認めたことから、得られた [ $^{123}\text{I}$ ]5IA-SPECT の画像強度は nAChRs に特異的であることが示された。さらに、コリンエステラーゼ阻害剤を前投与することでシナプス間隙に存在する内因性の ACh の量を変化させ、それにより生じる [ $^{123}\text{I}$ ]5IA 放射能集積量の減少を、SPECT 撮像により検出することに成功した。以上の結果から、[ $^{123}\text{I}$ ]5IA を用いて、マウス脳内の  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR の分布や内因性 ACh 量の変化を体外から非侵襲的に測定できる画像化法の開発に成功した。

さらに第 2 章では、AD 病態の症状進行度を反映した画像バイオマーカーとしての脳内  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR の有用性を検討し、現在 AD の臨床診断基準に掲載されている脳糖代謝率測定プローブである 2-deoxy-2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-D-glucopyranose ([ $^{18}\text{F}$ ]FDG) と比較した。ヒト AD 病態模倣マウスである APP/PS2 マウスにおける脳糖代謝率および  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR 密度の経時的変化を、認知障害発症前後で追跡評価した結果、脳糖代謝率は顕著な変化を認めなかった。その一方で、 $\alpha 4\beta 2$ -nAChR 密度低下は認知障害発症と同時期に生じることを見出した。この結果は、AD 病態の症状進行度を反映した画像バイオマーカーとしての脳内  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR の有用性を示唆するものであり、AD 病態における症状進行のメカニズム解明や AD 患者への治療介入の効率化につながる知見を提供するものと考えられる。

本研究は、AD 症状進行度を客観的に評価する手法の開発に、新たな知見を提供するものである。

## 論文審査結果の要旨

審査結果に至った理由: 先に提出された初稿の学位論文では、実験方法・結果・考察に問題点が多く指摘され、この点についての再検討が必須であることを伝達した。さらには、実験結果に基づく考察の展開、成果がもたらす意義について不明瞭な部分があることも審査委員会で指摘された。また、一部の実験において適切なコントロールが取られていない、あるいは記載不足な点があり、明瞭な結論を得るには不十分な箇所も見受けられた。2回に渡る審査委員会と最終試験での議論を介して、これらの問題点に対して、申請者は適当な訂正・修正を行ったことを認めた。審査委員会ではこの点を踏まえ、本学位論文は学術的な意義を有していることで意見が一致した。したがって、博士の学位に値すると判断し、最終的に合格とした。