

特集

量子生命科学による精神神経疾患のメカニズム解明に向けた挑戦

7. 超偏極 MRS による脳エネルギー代謝評価系を用いた精神疾患の病態研究への展望

高堂 裕平*

抄録：近年、イメージング技術およびグリア研究の進歩により、精神疾患と神経疾患の共通病態メカニズムの一つとして、アストロサイト機能異常および脳エネルギー代謝異常への関心が高まっている。早期アルツハイマー病 (AD) や精神疾患患者では、明らかな萎縮のない脳においてポジトロン断層撮影法 (PET) でフルオロデオキシグルコース (FDG) の取り込み低下が生じることが知られる。この FDG 取り込み低下のメカニズムは神経変性では説明が困難であり、糖エネルギー代謝異常を伴った細胞機能低下が示唆される。病態のさらなる理解にはエネルギー代謝評価が有用となるが、FDG-PET は代謝評価には適さないため詳細な病態機序は不明であった。本稿では脳エネルギー代謝異常を評価する新規手法として ^{13}C 同位体を用いた測定手法である超偏極 MRS の可能性について述べ、超偏極 MRS が難治性脳疾患の治療法開発へのツールとなる道筋を考えたい。

日本生物学的精神医学会誌 35 (3) : 135-140, 2024

Key words : hyperpolarized MRS, brain energy metabolism imaging, neuropsychiatric disorders, astrocytes, translational research

1. 認知症や精神神経疾患とエネルギー代謝

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は、高齢化社会の大きな社会問題になっている認知症の最大の原因疾患である。異常タンパクであるアミロイドとタウタンパクの蓄積が AD の二大要因とされるが、直接の病因は明らかではない。近年、病態メカニズムの探求をめざして大規模プロテオミクス研究が行われた¹²⁾。その先行研究によると、臨床症状の重症度とアストロサイトやミクログリアといったグリア細胞と、糖代謝が関与を示したと報告されている。この報告により、AD 病態におけるエネルギー代謝の重要性が再認識されることとなった。さらには近年、AD 病態においてエネルギー代謝異常が異常タンパクの集積よりも先に生じる可能性も示唆され、注目が集まっている³⁾。近年、イメージング技術およびグリア研究の進歩により、精神疾患と神経疾患の共通病態メカニズムの一つとして、アストロサイト機能異常および脳エネルギー代謝異常への関心が高まっている。

従来のエネルギー代謝の評価方法としては、フルオロデオキシグルコース (fluorodeoxyglucose : FDG) を放射性同位体の ^{18}F で標識したトレーサー (^{18}F -FDG) を用い、ポジトロン断層撮影 (positron emission tomography : PET) によって脳への糖の取り込みを評価する ^{18}F -FDG-PET がある。FDG-PET は、現在わが国における脳への保険適用は、脳腫瘍と手術を前提としたてんかんに限られており、臨床研究では種々の認知症の診断やその他の脳疾患に用いる試みがなされている¹⁷⁾。これらの報告によると認知症病態では疾患ごとに FDG の取り込み分布が異なり、鑑別診断に有用な可能性が示唆される¹⁷⁾。一方で、その違いが生じるメカニズムについては十分に理解されていない。その理由の一つは、FDG はヘキソキナーゼによって FDG-6P に変換されて細胞内にトラップされる形となり、その後は代謝されず、評価は FDG の取り込みのみに限られる点である¹¹⁾。実際のエネルギー代謝では、グルコースはピルビン酸を経て tricarboxylic acid (TCA) 回路にて利用されアデノシン三リン酸 (adenosine

Prospects for the research of psychiatric disorders using hyperpolarized MRS-based brain energy metabolism assessment

*量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所 (〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川4-9-1 量子生命科学研究所 2F, X-200) Yuhei Takado : Institute for Quantum Life Science, National Institutes for Quantum Science and Technology, 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba-city, Chiba 263-8555, Japan

【高堂 裕平 E-mail : takado.yuhei@qst.go.jp】

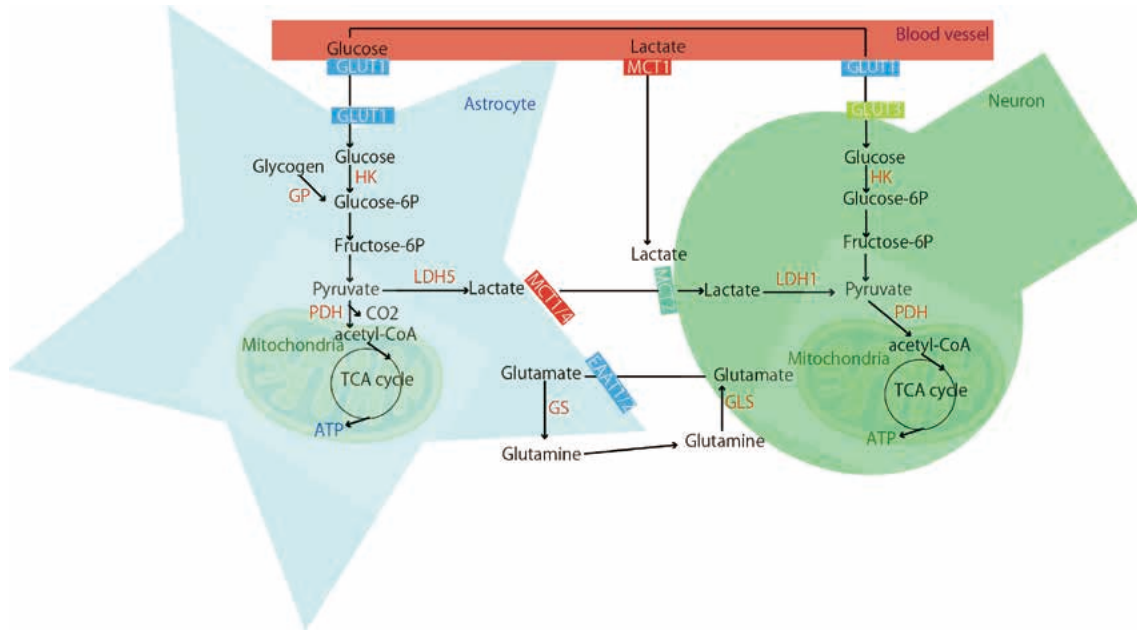


図1 アストロサイトーニューロンー乳酸シャトルの概要図

アストロサイトから取り込まれたグルコースがピルビン酸を経由して乳酸に変換され、その乳酸がトランスポーターを介して神経細胞に輸送され、再びピルビン酸に変換されてニューロンの中でエネルギー産生に利用される、という説を図示したもの。本仮説はまだ検証段階であるが仮説を支持する多くのデータが発表されている。

triphosphate : ATP) を産生する経路と、乳酸に変換されて利用される経路などが知られており、FDGの代謝とは異なっていることに留意が必要である¹⁴⁾。さらに早期ADのみならず精神疾患患者においても明らかな萎縮のない脳においてPETでFDGの取り込み低下が生じることが知られる。このFDG取り込み低下のメカニズムは神経変性では説明が困難であり、糖エネルギー代謝異常を伴った細胞機能低下が示唆される。病態のさらなる理解にはエネルギー代謝評価が有用となるが、FDG-PETは代謝評価には適さないため詳細な病態機序は不明であった。

グルコースの脳内代謝には諸説あるが、アストロサイトにおいてグルコースが乳酸に代謝され乳酸が神経細胞(ニューロン)に輸送されるとのアイデアは、アストロサイトーニューロンー乳酸シャトル(astrocyte neuron lactate shuttle model : ANLS) 仮説とよばれ、議論はあるが有力な仮説と考えられている(図1)²⁾。近年、多くの精神神経疾患のモデルマウスで脳内乳酸濃度の高値が同定されており⁸⁾、ANLSの精神神経疾患における関与も検討されている⁹⁾。

脳病態で脳内乳酸上昇が起こるメカニズムには、ミトコンドリア機能異常²⁴⁾、興奮ー抑制神経バランス(E-Iバランス)の破綻⁸⁾、エネルギー代謝にかかわるANLSの異常⁴⁾、ミクログリア¹⁸⁾・オリゴデンドロサイトの機能異常¹⁹⁾など、神経細胞のみなら

ず複数種のグリア細胞が関与する可能性が考えられる。これらのメカニズムの検証には、複数の代謝物測定により細胞機能やミトコンドリア機能を非侵襲に評価できるmagnetic resonance spectroscopy (MRS) および超偏極MRSを含むイメージング技術の各種モデルマウスへの適用が有用な可能性がある。そこで次章から、超偏極MRSでの脳研究について、世界でもっとも汎用されている¹³Cピルビン酸プローブを主に、超偏極MRS研究について紹介する¹³⁾。

2. 超偏極 MRS での脳研究

超偏極を用いない従来のMRSの手法としてのプロトンのMRS(¹H-MRS)は安定同位体標識を必要とせず、内因性物質のプロトンシグナルを測定する手法である³¹⁾。一方、¹³Cを計測対象として¹³C化合物を用いて計測を行う¹³C MRSは¹³C安定同位体で標識された化合物、たとえば¹³Cグルコースなどを用い、その代謝物が生成される過程を評価する手法である²²⁾。¹³C MRSは代謝の追跡が可能である一方、測定感度が¹H-MRSに比べても小さく、時間解像度が低い測定技術である。以上の特徴により、超偏極を用いない¹H-MRSや¹³C MRSでは微量な代謝物の体内動態の追跡は困難である。そこで、超偏極による信号の増幅という技術が有用となる。そ

の超偏極技術の手法の詳細はほかの論文に譲り、本稿では超偏極 MRS の脳への適用について記載する。

3. 1-¹³C ピルビン酸を用いた脳研究

ピルビン酸は、乳酸とアラニン、そしてミトコンドリア内で CO₂ を経て重炭酸イオンに代謝される。この代謝経路から、解糖系と TCA 回路の一部を評価できる点が強みとなる。解糖系は、がん細胞で Warburg 効果として活性が高まっていることが知られるため³⁰、この経路での乳酸の産生ががんの悪性度や治療反応性の評価に使えるのではないかと考えられている。また、近年では AD などの脳疾患においても解糖系代謝の異常が示唆されており¹⁰、本手法が診断や治療効果判定に有用である可能性が示唆されている。

1-¹³C ピルビン酸を用いた脳研究は複数報告されている¹⁶。脳腫瘍モデルでの薬効評価の報告では、薬剤投与前に高い乳酸ピークが検出されたが、薬剤投与 30 分後の測定では乳酸のピークが低下している様子を同定できたとのことである¹⁵。治療後に構造 MRI での変化が明らかでない段階で、治療後早期に代謝の変化を追跡できた報告である。また、神経炎症は近年、感染性・免疫性脳疾患に限らず AD やその他の脳疾患にかかわることが明らかとなりつつあり、重要な病態機序と認識されている。既報では多発性硬化症モデルマウスとして神経炎症モデルマウスが用いられ、コントロールマウスに比べて疾患モデルマウスで乳酸ピークが上昇している様子が報告された。脳組織の評価ではグリア細胞のうちミクログリアの機能変化が同定されており、この乳酸の上昇はミクログリアの活性化を反映しているのでは、と推定されている⁷。ミクログリアは乳酸を消費することが近年報告されているため¹⁸、炎症の活性化によりミクログリアの乳酸消費が低下し脳内の乳酸濃度が上昇している可能性はあるが、この先行研究ではアストロサイトの評価が glial fibrillary acidic protein (GFAP) を主体に行われており、詳細な乳酸フラックス上昇メカニズムの理解にはさらなる検討が必要である。

現在、超偏極機は前臨床用¹⁾と臨床用²⁰⁾の装置がそれぞれ製造・販売されている。臨床用は無菌操作が可能であり同時に 4 つの化合物を偏極することができる。近年は装置の性能が上がり、偏極率も上昇している。海外では 20 以上の臨床用装置 (SpinLab@GE) が設置され、複数施設で臨床研究が実施されている。2022 年現在で 63 報のヒト研究

論文が報告されている²⁹⁾。

4. 超偏極 MRS の医学応用に向けて

超偏極 MRS で用いる MR 装置は 3T 装置が推奨され、大学病院などでも利用される装置であるが、通常の MR 装置と異なり¹³C 同位体を検出できる環境が超偏極 MRS には必要である点に留意されたい。MR 装置は超高磁場である必要はなく、むしろ 7T などの超高磁場になると、¹³C 化合物の T1 時間が短くなることが知られており、撮像装置の磁場強度としては 3T が推奨されている。さらには 1T のマグネットでイメージングできたとの報告もある²⁸⁾。一方で磁場が低ければよいということでもなく、ある一定の磁場が偏極の維持に必要とされており⁵⁾、現実的には 3T での応用がめざされることと想定される。

超偏極 MRS 実験を実施するにあたり、¹³C コイルの性能も重要である。信号の上昇をめざして撮像装置の磁場を上げてしまうと、¹³C 化合物の T1 時間が短くなってしまいが、コイルは検出感度のみを上げることができる。性能のよいコイルは測定に有利である。そのため 2~3 倍の signal-to-noise ratio (SNR) の取得が可能な¹³C のクライオサーフェスコイルの活用をめざす動きもある²³⁾。

5. 1-¹³C ピルビン酸以外のプローブを用いた超偏極 MRS 研究

ピルビン酸以外でエネルギー代謝を可視化するプローブとして、乳酸とグルコースについて述べる。前述のとおり脳のエネルギー代謝の中では、グルコースが主たる栄養源として考えられており、グルコースはアストロサイトにおいて解糖系によりピルビン酸を経て乳酸に変換され、そして神経細胞の中で利用される ANLS という仮説が提示されている (図 1)²⁾。さらに認知症などの精神神経疾患の脳病態では、脳内の乳酸濃度が上昇していることが報告されており、グルコースから乳酸への代謝異常について注目が集まっている³⁰⁾。そこで筆者らは、グルコースから乳酸への代謝フラックス、乳酸からピルビン酸への代謝フラックスを評価する方法として、¹³C グルコースと¹³C 乳酸に着目している。

乳酸は、脳での記憶に重要であることが示されており²⁵⁾、乳酸の代謝異常のメカニズムを解明することが、脳病態の機序解明につながることを期待される。乳酸はモノカルボン酸トランスポーター

(monocarboxylate transporter 1 : MCT1) を介して血中から脳に入り代謝酵素 lactate dehydrogenase (LDH) によりピルビン酸に代謝される²⁾。もし、神経細胞がピルビン酸代謝の主たる細胞であれば、乳酸代謝は神経細胞の代謝活動を反映するマーカーになるかもしれない。脳における超偏極 MRS 信号の由来については未解明の部分があり、FDG-PET と同様に今後の検討が重要である。

1-¹³C 乳酸の T1 は 3T で 45s 程度と知られ⁶⁾、ピルビン酸の 60s 程度に比し若干短めである一方で、生体内の乳酸濃度はピルビン酸より高く、生理的条件により近い条件での代謝反応を追える可能性がある。1-¹³C 乳酸を投与してピルビン酸が生成されるが、この両者の比は、MCT トランスポーターの発現量・LDH 酵素の発現量・ピルビン酸・乳酸の全体量が主として規定すると考えられ、このうちどの要因が主因となってピルビン酸・乳酸比を規定するかは病態により異なってくる。筆者らはスイスのスイス連邦工科大学ローザンヌ校 (École polytechnique fédérale de Lausanne : EPFL) の研究室において、異なる種のマウスを用いて脳内乳酸代謝の検討を行ったところ、LDH の発現量の差が乳酸-ピルビン酸の比率の違いに寄与する可能性を見いだした²⁶⁾。また、麻酔の代謝への影響が少なくないと推測されるなか、筆者らは超偏極 MRS イメージング評価系として覚醒下の実験系を構築し MRS の測定に成功している²⁷⁾。今後、ヒト試験と同様の覚醒の環境で、病態モデルにおいてどのような変化をとらえることができるのか、検討を進める予定である。

6. 今後の展望

今後の展望としては、核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance : NMR) の複数分子の同定能力という特性を生かした、脳機能評価に有用な超偏極マルチプローブの開発、そしてマルチプローブを用いた脳病態機序の解明をめざしている。これは放射性同位元素のイメージングではできない、NMR の特性を生かす手法になると考えられる。一例として、ピルビン酸と尿素プローブを紹介する。これは 1-¹³C ピルビン酸と ¹³C 尿素を同時に偏極し、ピルビン酸で代謝を、尿素で組織での灌流を評価するという方法として報告されている²¹⁾。臨床用の超偏極機はマルチプローブの偏極が可能であるため、同時に偏極することも、また合わせて偏極することも可能になり応用可能性が高まる。今後、超偏極マルチ

プローブで脳内の複数細胞の機能を可視化し、病態の理解と克服につなげたい。

まとめ

¹³C 標識の安定同位体を用いてイメージングする超偏極技術について概説した。精神神経疾患のメカニズムの解明において、解糖系の代謝異常の理解が重要であり、¹³C 超偏極が有用なツールとなる可能性がある。今後は多機能プローブの開発により、神経細胞-グリア細胞の相互作用メカニズムを明らかにし、超偏極 MRS の脳疾患領域への臨床応用の道を探っていくたい。

本論文において開示すべき利益相反は存在しない。本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

文 献

- 1) Ardenkjaer-Larsen JH, Bowen S, Petersen JR, et al (2019) Cryogen-free dissolution dynamic nuclear polarization polarizer operating at 3.35 T, 6.70 T, and 10.1 T. *Magn Reson Med*, 81 : 2184-2194.
- 2) Bélanger M, Allaman I and Magistretti PJ (2011) Brain energy metabolism : focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metab*, 14 : 724-738.
- 3) Bellaver B, Povala G, Ferreira PCL, et al (2023) Astrocyte reactivity influences amyloid- β effects on tau pathology in preclinical Alzheimer's disease. *Nat Med*, 29 : 1775-1781.
- 4) Bonvento G and Bolaños JP (2021) Astrocyte-neuron metabolic cooperation shapes brain activity. *Cell Metab*, 33 : 1546-1564.
- 5) Chattergoon N, Martínez-Santesteban F, Handler WB, et al (2013) Field dependence of T1 for hyperpolarized [1-¹³C] pyruvate. *Contrast Media Mol Imaging*, 8 : 57-62.
- 6) Chen AP, Kurhanewicz J, Bok R, et al (2008) Feasibility of using hyperpolarized [1-¹³C] lactate as a substrate for in vivo metabolic ¹³C MRSI studies. *Magn Reson Imaging*, 26 : 721-726.
- 7) Guglielmetti C, Najac C, Didonna A, et al (2017) Hyperpolarized ¹³C MR metabolic imaging can detect neuroinflammation in vivo in a multiple sclerosis murine model. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 114 : E6982-E6991.
- 8) Hagihara H, Catts VS, Katayama Y, et al (2018) Decreased brain pH as a shared endophenotype of psy-

- chiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, 43 : 459–468.
- 9) Hascup ER, Sime LN, Peck MR, et al (2022) Amyloid- β_{42} stimulated hippocampal lactate release is coupled to glutamate uptake. *Sci Rep*, 12 : 2775.
 - 10) Hirata K, Matsuoka K, Tagai K, et al (2023) Altered brain energy metabolism related to astrocytes in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, online ahead of print.
 - 11) Izuishi K, Yamamoto Y, Mori H, et al (2014) Molecular mechanisms of [18F] fluorodeoxyglucose accumulation in liver cancer. *Oncol Rep*, 31 : 701–706.
 - 12) Johnson ECB, Dammer EB, Duong DM, et al (2020) Large-scale proteomic analysis of Alzheimer's disease brain and cerebrospinal fluid reveals early changes in energy metabolism associated with microglia and astrocyte activation. *Nature Med*, 26 : 769–780.
 - 13) Kurhanewicz J, Vigneron DB, Ardenkjaer-Larsen JH, et al (2019) Hyperpolarized ^{13}C MRI : path to clinical translation in oncology. *Neoplasia*, 21 : 1–16.
 - 14) Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, et al (2013) Sugar for the brain : the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci*, 36 : 587–597.
 - 15) Michel KA, Zieliński R, Walker CM, et al (2019) Hyperpolarized pyruvate MR spectroscopy depicts glycolytic inhibition in a mouse model of glioma. *Radiology*, 293 : 168–173.
 - 16) Miloushev VZ, Granlund KL, Boltyanskiy R, et al (2018) Metabolic imaging of the human brain with hyperpolarized ^{13}C pyruvate demonstrates ^{13}C lactate production in brain tumor patients. *Cancer res*, 78 : 3755–3760.
 - 17) Minoshima S, Cross D, Thientunyakit T, et al (2022) ^{18}F -FDG PET imaging in neurodegenerative dementing disorders : insights into subtype classification, emerging disease categories, and mixed dementia with copathologies. *J Nucl Med*, 63 : 2S–12S.
 - 18) Monsorno K, Buckinx A and Paolicelli RC (2022) Microglial metabolic flexibility : emerging roles for lactate. *Trends Endocrinol Metab*, 33 : 186–195.
 - 19) Ou Z, Ma Y, Sun Y, et al (2019) A GPR17-cAMP-lactate signaling axis in oligodendrocytes regulates whole-body metabolism. *Cell Rep*, 26 : 2984–2997.
 - 20) Park I, Larson PEZ, Gordon JW, et al (2018) Development of methods and feasibility of using hyperpolarized carbon-13 imaging data for evaluating brain metabolism in patient studies. *Magn Reson Med*, 80 : 864–873.
 - 21) Qin H, Tang S, Riselli AM, et al (2022) Clinical translation of hyperpolarized ^{13}C pyruvate and urea MRI for simultaneous metabolic and perfusion imaging. *Magn Reson Med*, 87 : 138–149.
 - 22) Rothman DL, De Feyter HM, de Graaf RA, et al (2011) ^{13}C MRS studies of neuroenergetics and neurotransmitter cycling in humans. *NMR biomed*, 24 : 943–957.
 - 23) Sánchez-Heredia JD, Baron R, Hansen ESS, et al (2020) Autonomous cryogenic RF receive coil for ^{13}C imaging of rodents at 3 T. *Magn Reson Med*, 84 : 497–508.
 - 24) Stork C and Renshaw PF (2005) Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder : evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Mol Psychiatry*, 10 : 900–919.
 - 25) Suzuki A, Stern SA, Bozdagi O, et al (2011) Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell*, 144 : 810–823.
 - 26) Takado Y, Cheng T, Bastiaansen JAM, et al (2018) Hyperpolarized ^{13}C magnetic resonance spectroscopy reveals the rate-limiting role of the blood-brain barrier in the cerebral uptake and metabolism of l-lactate in vivo. *ACS Chem Neurosci*, 9 : 2554–2562.
 - 27) Takado Y, Takuwa H, Sampei K, et al (2022) MRS-measured glutamate versus GABA reflects excitatory versus inhibitory neural activities in awake mice. *J cereb blood flow metab*, 42 : 197–212.
 - 28) Tee SS, DiGialleonardo V, Eskandari R, et al (2016) Sampling hyperpolarized molecules utilizing a 1 tesla permanent magnetic field. *Sci Rep*, 6 : 32846.
 - 29) The Hyperpolarized MRI Technology Resource Center (HMTRC). (<https://hyperpolarizedmri.ucsf.edu/>)
 - 30) Vander Heiden MG, Cantley LC and Thompson CB (2009) Understanding the Warburg effect : the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 324 : 1029–1033.
 - 31) Wilson M, Andronesi O, Barker PB, et al (2019) Methodological consensus on clinical proton MRS of the brain : review and recommendations. *Magn Reson Med*, 82 : 527–550.

■ ABSTRACT

**Prospects for the research of psychiatric disorders using hyperpolarized
MRS-based brain energy metabolism assessment**

Yuhei Takado

Institute for Quantum Life Science, National Institutes for Quantum Science and Technology

In recent years, advancements in imaging technology and research about glia cells have heightened interest in astrocyte dysfunction and brain energy metabolism abnormalities as one of the common pathogenic mechanisms in both psychiatric and neurological disorders. It is well-known that individuals with early Alzheimer's disease (AD) and psychiatric disorders exhibit a decreased uptake of fluorodeoxyglucose (FDG) on positron emission tomography (PET) scans in non-atrophied brain regions. The underlying mechanism for this FDG uptake reduction remains challenging to explain solely by neurodegeneration and suggests a potential link to disturbances in cellular energy metabolism. To gain further insights into the pathophysiology, energy metabolism assessment is valuable. However, FDG-PET is not well-suited for metabolic evaluation, leaving detailed pathogenic mechanisms unclear. This paper discusses the potential of hyperpolarized magnetic resonance spectroscopy (MRS) using ^{13}C isotopes as a novel method for evaluating brain energy metabolism abnormalities. Hyperpolarized MRS may pave the way as a valuable tool in the development of therapeutic interventions for refractory brain disorders.

No potential conflicts of interest were disclosed.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (3) : 135-140, 2024)
