

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2020.6.2.116>

Current research status for imaging neuroinflammation by PET

Namhun Lee¹, Jae Yong Choi*

¹Division of Applied RI, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea

ABSTRACT

The aging society is globally one of biggest issue because it is related with various degenerative brain disease such as dementia, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, and cerebrovascular disease. These diseases are characterized by misfolded-protein aggregation; another pathological trait is "neuroinflammation". In physiological state, the resting microglia cells are activated and it removes abnormal synapses and cell membrane debris to maintain the homeostasis. In pathological state, however, microglia undergo morphological change form 'resting' to 'activated amoeboid phenotype' and the microglia cells are accumulated by neuronal damage, the inflammatory reactions induced nerve metamorphosis with a variety of neurotoxic factors including cytokines, chemokines, and reactive oxygen species. Thus, the activated microglia cell with various receptors (TSPO, COX, CR, P2XR, etc.) was perceived as important biomarkers for imaging the inflammatory progression. In this review, we would like to introduce the current status of the development of radiotracers that can image activated microglia.

Key Word: Neuroinflammation, Positron emission tomography, Neurodegenerative disease

Introduction

'2019 세계인구현황보고서'에 따르면 우리나라는 2018년도에 이미 고령사회가 되었으며 향후 10년 이내로 초고령사회에 진입할 것으로 전망하고 있다. 인구고령화 속도를 주요 선진국과 비교해보면 우리나라의 경우 '26년'으로 세계에서 가장 빠른 속도를 보이고 있다. 이로 인해 고령에서 나타나는 치매, 파킨슨병, 뇌혈관 질환 등 퇴행성 뇌질환의 유병률이 큰 폭으로 증가하고 있으며, 출산률의 저하까지 겹쳐 인구 고령화로 인한 사회 경제적 부담이 커지고 있다. 이러한 퇴행성 뇌질환의 주요 병리적 특징은 베타아밀로이드, 과인산타우, 알파 시누클레인 등 잘못 접힌 단백질의 축적으로 발생하며 이러한 이상 단백질을 표적으로 하는 다양한 치료제가 개발되고 있지만 현재까지 퇴행성 뇌질환의 진행을 완화

할 뿐 아직 근본적 치료제는 없다(1). 또한, 앞서 언급한 병리적 요소 외에 퇴행성 뇌질환을 악화시키는 원인 중 하나로 주목받는 요소는 신경아교세포를 매개로 한 신경염증이다. 신경염증은 '양날의 검처럼' 건강한 뇌를 유지하는 역할도 수행하지만 때로는 신경세포 파괴의 주범이 되기도 한다. 즉, 생리적인 환경에서는 염증이 발생할 경우 신경아교세포들은 비정상적인 시냅스 및 세포막 잔해를 제거하여 뇌의 항상성을 유지한다. 하지만 잘못 접힌 단백질 축적 등으로 인해 신경 손상이 발생한 병리적 환경에서 염증반응은 미세아교세포를 휴지기 분지상 세포(resting ramified cells)에서 활성화 아메바 모양(activated amoeboid microglia)로 형태학적 변화를 일으킨다(Figure 1) (2, 3). 활성화된 미세아교세포에서는 interleukin-1, 6, tumor necrosis factor 등과 같은 사이토카인과 활성산소종(reactive oxygen species)을 포함한 다양

Received: December 14, 2020 / Revised: December 24, 2020 / Accepted: December 29, 2020

Corresponding Author : Jae Yong Choi, Ph.D. Division of Applied RI, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul, 01812, Korea, Tel: +82-2-970-1639, Fax: +82-2-978-2005, E-mail: smhany@kirams.re.kr

Copyright©2020 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

한 신경독성인자를 분비하며 이러한 신경독성인자는 뇌-혈류 장벽을 손상시키고 염증 주변의 성상아교세포의 증식을 자극하여 미세아교세포를 모이게 한다. 이렇게 모인 미세아교세포는 다시 활성화되어 신경세포의 사멸을 유도하고, 더 많은 염증인자를 분비하여 지속적인 신경 변성을 유도한다. 그러므로 활성화된 미세아교세포에 존재하는 다양한 수용체는 신경염증의 주요한 바이오마커로 인식된다(4, 5, 6).

따라서 본 종설에서는 병리적 상태에 있는 신경염증을 영상화하고 정량평가하기 위한 방법의 일환으로 활성화된 미세아교세포를 타겟으로 하는 방사성의약품의 개발 현황 및 전망을 살펴보고자 한다.

Various imaging biomarkers for activated microglia and their radioligands

1. 18 kDa Trans locator protein (TSPO)

18 kDa 전이체 단백질(TSPO)은 미토콘드리아의 외측 막에 존재하는 단백질로 정상 뇌의 미세아교세포에서는 소수로 존재하지만, 염증반응으로 미세아교세포의 활성화가 진행될 경우 급격하게 발현이 증가되는 것으로 알려져 있다. 그러므로 TSPO는 미세아교세포의 활성 상태를 생체 내에서 평가하

는데 유용한 바이오마커로 여겨진다.

1세대 TSPO 방사성추적자는 1980년 대에 [14 C]Ro5-4864이 가장 먼저 개발되었으나 TSPO와의 낮은 결합력($K_i > 40$ nM)을 보여주었다(7). 이를 해결하기 위해 [14 C]PK11195를 개발, 설치류에서 *R*-이성질체와 *S*-이성질체에 대한 차이를 비교하였을 때 *R*-이성질체가 2배 높은 결합력을 보여 [14 C](*R*)-PK11195를 임상시험에 적용하였다(8). 하지만 [14 C](*R*)-PK11195의 경우에도 임상시험에서 높은 친유성($\text{LogD} = 3.97$) 때문에 뇌에서 높은 비특이적 결합을 나타내어 방사성의약품으로 한계를 나타냈으며 임상시험을 하였을 때 피험자간의 변동성에 기인한 혼재된 결과(intrasubject variability)가 존재하였다(8). 따라서, 1세대 TSPO 방사성추적자에서 나타난 문제점을 해결하기 위해 2세대 TSPO 방사성추적자에 대한 연구가 진행되었다.

2세대 TSPO 방사성추적자로 [14 C]DAA1106는 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 임상시험에서 정상군보다 피질 부위에서 18% 정도 증가된 결합력($\text{BP in striatum} : \text{control} = 4.09 \pm 0.63$ vs. $\text{AD} = 4.84 \pm 0.59$)을 보였으며 이에 대응하는 ^{18}F 방사성추적자인 [^{18}F]FEDAA1106는 유의미한 차이를 나타내지 못하였다(V_T in hippocampus : control = 8.8 ± 4.1 mL/cm 3 vs. $\text{AD} = 9.9 \pm 4.8$ mL/cm 3 , V_T in cerebellum: control = 11.1 ± 5.3 mL/cm 3 vs. $\text{AD} = 12.5 \pm 6.4$ mL/cm 3)(9, 10). 이에 DAA1106구조체와 유사한 PBR28구조체를 이용, [14 C]PBR28을 개발하였으며 정상군에 대한 임상시험에서 피질부위에 높은 분포체적을 확인하였

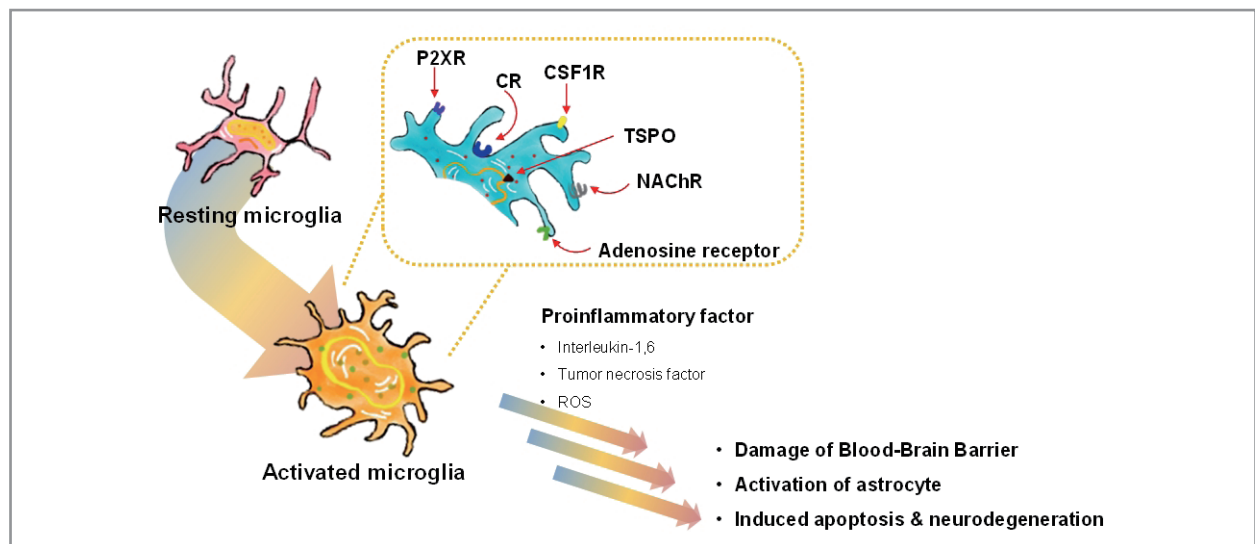


Figure 1. Neuroinflammation by inflammatory reaction and their biomarkers

다($V_T = 4.43 \pm 1.99 \text{ mL/cm}^3$)(11). 또한 [^{18}F]PBR06을 이용한 임상시험에서 주사 2시간 후에도 시상($\text{BP}_{\text{ND}} = 6.3 \pm 1.4$) 및 소뇌($\text{BP}_{\text{ND}} = 6.0 \pm 2.9$)에서 높은 결합력을 보였으며 [^{18}F]FEPPA 도 임상시험에서 주사 2시간 후에도 결합이 유지되는 것을 확인하였다(V_T in thalamus = $12.56 \pm 2.92 \text{ mL/cm}^3$, in cerebellum = $46 \pm 8 \text{ mL/cm}^3$)(12, 13). 그 이외에 [^{11}C]AC-5216, [^{11}C]DPA-713, 및 [^{18}F]PBR111을 이용한 임상시험에서 시상 부위에 대한 높은 분포 체적(V_T [^{11}C]AC-5216 = 6.45 mL/cm^3 , [^{11}C]DPA-713 = $4.72 \pm 0.9 \text{ mL/cm}^3$, [^{18}F]PBR111 = 3.86 mL/cm^3)을 보였으며 [^{18}F]DPA-714는 알츠하이머병 환자에 대한 임상시험에서 높은 표준섭취계수를 나타내는 것을 확인하였다(SUV in hippocampus = 1.34)(14, 15, 16, 17). 따라서, 1세대 방사성추적자와 비교하였을 때에 2세대 방사성추적자는 높은 TSPO 결합력과 선택성을 보여주었으나 인체 조직을 이용한 실험에서 3가지 다른 결합 양상을 보여주었다(high-affinity binder (HAB, 55~60%), low-affinity binder (LAB, ~9%), mixed-affinity binder (MAB, ~21%)). 이러한 결합 양상을 나타내는 이유는 인체

내에 존재하는 TSPO 유전자의 단일 뉴클레오티드 다형성(rs6971)에 의해 영향을 받기 때문에 TSPO 다형성에 영향을 받지 않는 방사성추적자 개발에 대한 필요성이 부각되었다(18).

이에 3세대 방사성추적자로서 [^{18}F]GE180이 개발되었으나 임상시험에서 낮은 분포체적($V_T = 0.3 \text{ mL/cm}^3$)를 나타냈으며 [^{11}C]CB184 및 [^{11}C]ER176의 경우 정상군에 대한 임상시험을 시행하였을 때에 뇌 전체 부위에 대해 높은 분포체적을 나타내었다(V_T [^{11}C]CB184 = $5.1 \pm 0.4 \text{ mL/cm}^3$, [^{11}C]ER176 = $5.74 \pm 1.54 \text{ mL/cm}^3$)(11, 19, 20). [^{18}F]fluoromethyl-PBR28- d_2 은 신경염증이 발생한 설치류에서 높은 결합력 ($\text{BP}_{\text{ND}} = 3.17 \pm 0.48$)을 보여주었으며 [^{18}F]FEAC, [^{18}F]FEDAC 의 경우 뇌경색이 발생한 설치류의 피질부위에서 낮은 뇌 흡수값을 나타내었으나(SUV [^{18}F]FEAC = 0.87, [^{18}F]FEDAC = 0.91) 영장류에 대한 실험에서는 기존의 방사성추적자보다 낮은 TSPO 결합력(K_i FEAC = 0.49 nM, FEDAC = 1.34 nM)을 갖는 등 제약점이 존재한다(21, 22).

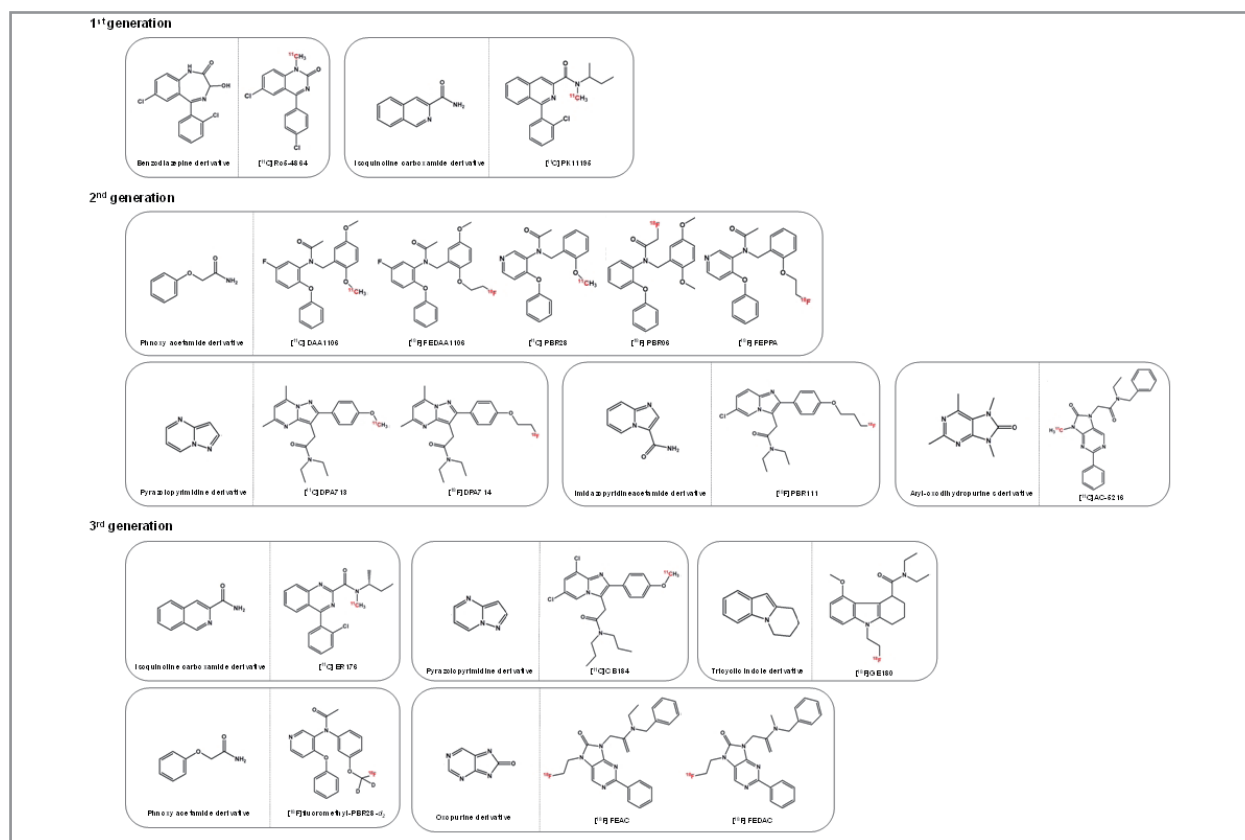


Figure 2. Chemical structure of TSPO radioligands

Table 1. Summary of radioligand for TSPO

Target	Ligand	Ongoing Study			Limitation	Ref.
		Rodent	Primate	Human		
1 st generation	[¹¹ C]Ro5-4864	√	√	√	High non-specific binding	7
	[¹¹ C]PK11195	√	√	√	High non-specific binding	8
2 nd generation	[¹¹ C]DAA1106	√	√	√	-	9
	[¹⁸ F]FEDAA1106	√	√	√	Non-specific binding	10
	[¹¹ C]PBR28	√	√	√	-	11
	[¹⁸ F]PBR06	√	√	√	-	12
	[¹⁸ F]FEPPA	√	√	√	-	13
	[¹¹ C]AC-5216	√	√	√	-	14
	[¹¹ C]DPA-713	√	√	√	-	15
	[¹⁸ F]DPA-714	√	√	√	-	16
3 rd generation	[¹⁸ F]PBR111	√	√	√	Defluorination	17
	[¹¹ C]ER176	√	√	√	-	11
	[¹⁸ F]GE180	√	-	√	Low penetration into the BBB	19
	[¹¹ C]CB184	√	-	√	-	20
	[¹⁸ F]FEAC	√	√	-	Low binding affinity	22
[¹⁸ F]FEDAC	√	√	-	Low binding affinity	22	

√ indicates that PET studies were performed and - means not available data.

2. Cyclooxygenases (COX)

사이클로산소효소(Cyclooxygenases, COX)는 아라키돈산을 프로스타글라딘으로 변환시키는 효소로 알려져 있다. 다양한 COX 동형 단백질 중, COX-1은 하우스키팅 효소(house-keeping enzyme)로 중뇌, 습뇌, 및 연수에 풍부하게 분포되어 있으며 항상성 기능을 담당한다. 이러한 COX-1 방사성추적자는 [¹¹C]KTP-Me가 먼저 개발되었으며 임상시험에서 피질부위에 대해 약 1.5의 뇌 흡수값을 나타내었다(23). 그 후, [¹¹C]PS1와 [¹⁸F]PS2이 개발되었으며 정상 영장류의 뇌 전체 부위에 대한 뇌 흡수값이 약 4.2정도로 우수하였으나 빠른 약동학으로 인해 정량평가에 어려움을 나타내었다. [¹¹C]PS13의 경우 정상군에 대한 임상시험에서 해마 및 후두엽 피질부위에서 높은 뇌 흡수를 보여주었다(V_T in hippocampus = 3.29 ± 0.47 mL/cm³, in occipital cortex = 3.24 ± 0.48 mL/cm³)(24, 25).

반면, COX-2는 주로 신경염증에 반응하여 발현되는 염증성 동형 단백질로서 해마, 시상하부, 및 편도체에 주로 존재

하는 것으로 알려져 있다. COX-2 검출을 위한 방사성추적자로 비스테로이드 계열의 [¹¹C]rofecoxib를 개발하였으나 신경염증을 유도한 설치류와 정상군의 뇌 흡수율을 비교하였을 때에 유의미한 차이가 없었다(SUV in cerebellum: control = 0.22 ± 0.08 vs. LPS-treated = 0.25 ± 0.04)(26). 또 다른 비스테로이드 계열의 [¹¹C]celecoxib 역시 정상군의 영장류를 이용하여 관찰하였을 때에 혈액-뇌 장벽은 통과하였으나 비특이적 결합이 높다는 한계를 나타내었으며 [¹⁸F]celecoxib의 경우 정상 설치류 및 영장류에서 체내 탈불소화가 일어나 두개골에 흡수되었다(27, 28). 또한 [¹¹C]MOV는 영장류에서 낮은 뇌 흡수성(SUV < 0.2)을 보여주었으며 [¹¹C]TMI는 정상 영장류에서 방사성추적자를 주사하기 전에 COX-2의 선택적 길항제인 멜록시캄을 처리한 실험과 그렇지 않은 실험에서 표준섭취계수의 값이 약 20~30% 차이를 나타내어 특이적 결합을 확인하였다(29, 30). 마지막으로 [¹¹C]MC1은 신경염증이 발현된 영장류에서 높은 선택성을 나타내었으며 류마티즘 관절염 환자의 임상시험에서 말초신경염증에 [¹¹C]MC1이 결합하는 것을 확인하였다(31, 32).

3. Cannabinoid Receptor (CR)

카나비노이드 수용체1(Cannabinoid receptor type 1, CB₁R)은 뇌 전체에서 풍부하게 발현되는 수용체이며 카나비노이드 수용체2(Cannabinoid receptor type 2, CB₂R)의 경우에는 미세아교세포 및 인간의 태아 성상세포와 뇌 미세혈관 내피세포에서 매우 낮은 농도로 발현될 수 있다. 그러나, 신경염증이 발생하면 CB₂ 수용체 발현이 크게 증가한다고 알려져 있다.

초기 CB₂ 수용체 검출을 위한 방사성추적자는 [¹⁴C]NE40를 사용하였으나 베타아밀로이드 단백질에도 결합하여 선택성이 떨어진다는 단점이 존재하였다(33). [¹⁸F]JHU94620는 신경염증이 유발된 설치류와 정상군의 뇌 섭취정도를 비교하였을 때에 유의한 차이(SUV in forebrain: control = 0.36 vs. LPS-treated = 0.37)를 나타내지 못하였으며 [¹⁴C]Methoxy-Sch225336은 정상군 및 P-당단백질 억제제인 사이클로스포린을 처리한 설치류의 소뇌에서 흡수력 차이가 크지 않았다(% ID control = 0.01±0.01 vs. cyclosporine-treated = 0.08±0.01)(34, 35). 반면 [¹⁸F]MA3의 경우, 설치류에서 혈액-뇌 장벽을 통과하는 것을 확인하였으며 정상 영장류에서 뇌 전체에 대해 높은 흡수값(SUV = 1.4)을 나타내었다(36).

4. Adenosine Receptor (AR)

아데노신 수용체 (adenosine receptor, AR)는 G-단백질과 결합하는 푸린 수용체로서 중추신경계 내에서 신경흥분 조절, 신경전달물질의 방출과 흡수, 시냅스 가소성의 수정 등 생리적 조절을 담당하는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 아데노신 수용체는 A₁, A_{2A}, A_{2B}, 및 A₃형으로 구분할 수 있으며 A₁, A_{2A}형 수용체는 A_{2B}, A₃형 수용체에 비해 아데노신에 대한 높은 친화력(Ki A₁ = 70 nM; A_{2A} = 150 nM, A_{2B} = 5100 nM, A₃ = 6500 nM)을 나타내어 주로 A₁ 및 A_{2A}형 수용체에 대한 방사성추적자가 개발되었다.

먼저 A₁형의 경우 피질, 해마, 및 소뇌에 분포되어 있으며 칼슘과 칼륨 이온 채널에 연결되어 흥분성 물질들의 방출을 조절한다. 이에 대한 방사성추적자로 처음 개발된 [¹⁴C]KF15372는 돼지를 이용한 시험관 시험에서 A_{2A}형에 대해 높은 선택성(Ki A₁ = 3.0 nM, A_{2A} = 430 nM, 선택성 A₁/A_{2A}

= 143)을 나타냈으나 설치류를 이용한 실험에서 뇌 흡수율이 낮았다(SUV = 0.43)(37). 또한 [¹⁴C]FR194921 및 [¹⁴C]EPDX의 경우, [¹⁴C]KF15372와 유사하게 설치류의 대뇌 피질 부위에서 A₁형 수용체와 특이적 결합력이 낮게 나타났다(38, 39). [¹⁴C]MPDX의 경우, 임상시험에서 파킨슨병 환자의 측두엽 부위에서 결합력(BP_{ND} PD = 0.26±0.06)을 확인하였으며 시상부위에 대해 나이에 따른 A₁형 수용체와 [¹⁴C]MPDX의 결합력 차이를 보였다(BP_{ND} younger-group = 0.43±0.07 vs. elder-group = 0.33±0.06)(40, 41). 또한 [¹⁸F]CPFPX는 정상 설치류의 조가비핵, 미상핵, 및 해마부위에서 빠른 신진대사가 일어나 생물학적 반감기가 10분 정도로 짧으나 정상군에 대한 임상시험에서 중앙 내측 시상 및 조가비핵에서 높은 분배도(tDV in mediodorsal thalamus = 1.69±0.38, in putamen = 1.58±0.34)를 보여주었다(42, 43).

A_{2A}형 수용체의 경우, 일반적으로 중추신경계의 기저핵에 표현되며 뉴런의 신호전달 증대 및 도파민 D₂ 수용체와 연계되어 운동 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다. A_{2A} 수용체에 대한 방사성추적자 중 하나인 [¹⁴C]KF21213는 정상 설치류의 피질에서 좋은 뇌흡수를 나타냈다(SUV in cortex = 1.40)(44). [¹⁴C]TMSX는 영장류에서 [¹⁴C]KF21213와 비교하였을 때에 선조체 대비 소뇌의 흡수율이 3배정도 높아 파킨슨병 환자의 임상연구에 이용되었으나 조가비핵에서 정상군과 비교하였을 때에 유의미한 결합력 차이(DVR in putamen : control = 1.47±0.11 vs. PD = 1.58±0.15)를 나타내지 못하였으며 또한 빛에 의해 광이성질체화가 일어나는 단점이 존재하였다(45). 또한 [¹⁴C]SCH442416는 영장류를 이용한 실험에서 높은 비특이적 결합을 보였으며 [¹⁴C]preladenant는 정상군에 대한 임상시험에서 조가비핵 부위에 높은 분포 체적(V_T in putamen = 4.5±1.3 mL/cm³)을 나타내었다(46, 47). [¹⁴C]KW6002의 경우, 임상시험에서 A_{2A}형 뿐만 아니라 A₁ 및 A_{2B}형 수용체에도 결합이 되는 낮은 선택성을 나타내었다(48).

5. Purinergic ion channel receptor (P2X)

푸린성 이온통로 수용체(Purinergic ion channel receptor, P2X)은 이온성 수용체인 P2X와 대사성 수용체인

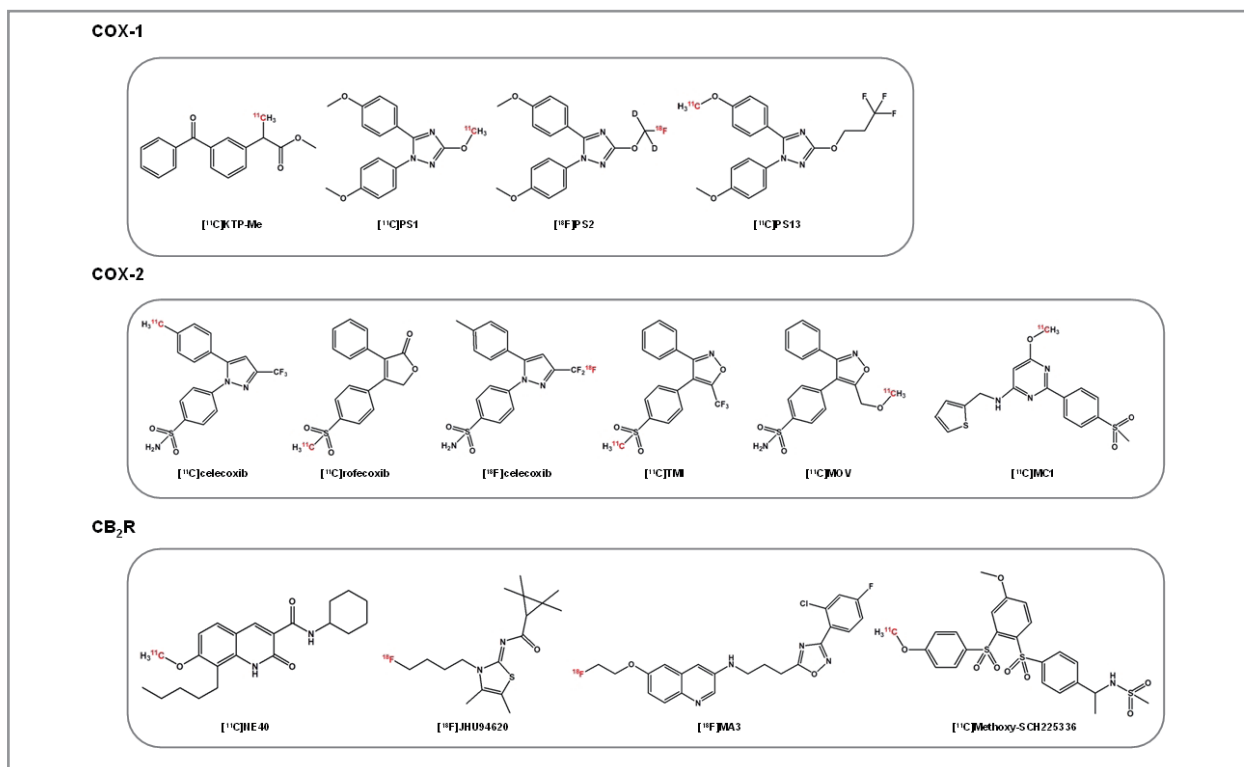
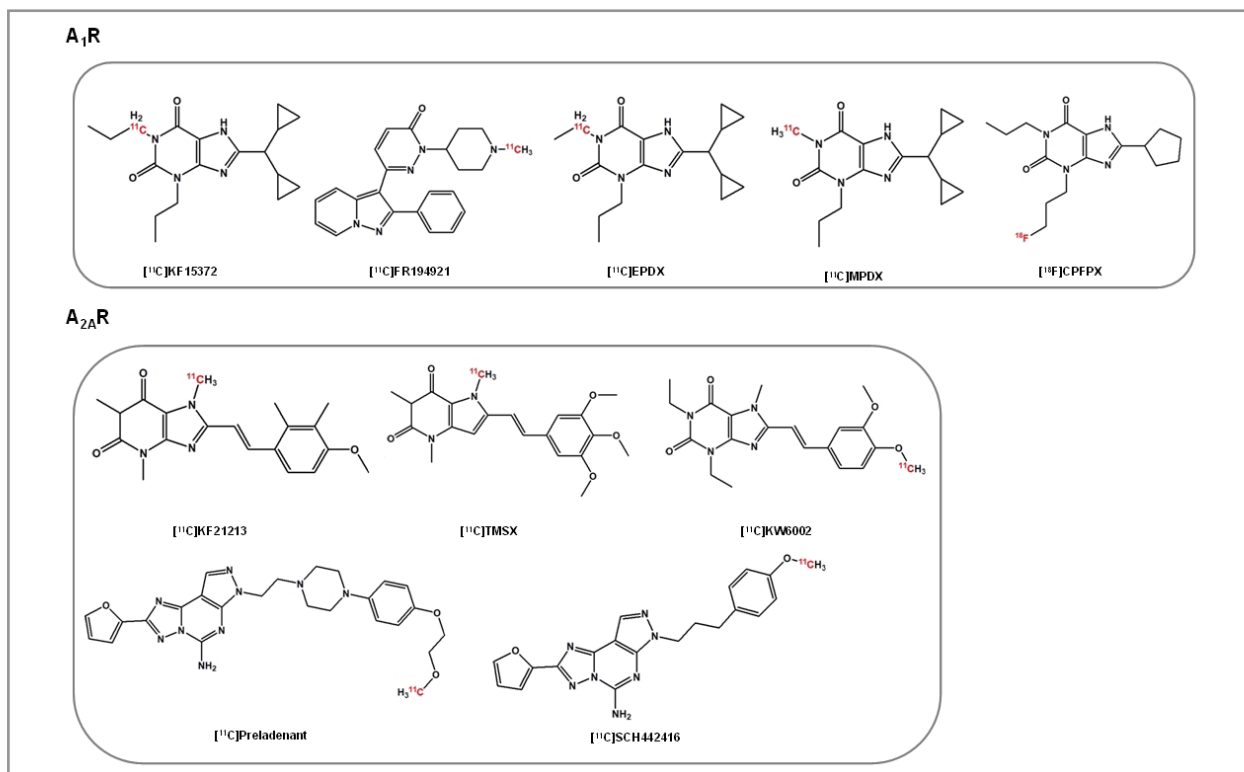
Figure 3. Various radioligands for COX and CB₂RFigure 4. Chemical structure of A₁R and A_{2A}R

Table 2. Various radioligands for COX, CB, and AR and their status

Target	Ligand	Ongoing Study			Limitation	Ref.
		Rodent	Primate	Human		
COX-1	[¹¹ C]KTP-Me	√	-	√	Low selectivity	23
	[¹¹ C]PS1	-	√	-	Fast metabolism	24
	[¹⁸ F]PS2	-	√	-	Fast metabolism	24
	[¹¹ C]PS13	-	√	√	-	25
COX-2	[¹¹ C]rofecoxib	√	-	-	Low selectivity	26
	[¹¹ C]celecoxib	√	√	-	Low selectivity	27
	[¹⁸ F]celecoxib	√	√	-	Defluorination	28
	[¹¹ C]TMI	-	√	-	-	29
	[¹¹ C]MOV	-	√	-	Low brain uptake	30
	[¹¹ C]MC1	-	√	-	Low selectivity	31-32
CB ₂ R	[¹¹ C]NE40	√	√	√	Low selectivity	33
	[¹⁸ F]JHU94620	√	-	-	Low brain uptake	34
	[¹¹ C]Methoxy-Sch225336	√	-	-	Low brain uptake	35
	[¹⁸ F]MA3	√	√	-	-	36
A ₁	[¹¹ C]KF15372	-	-	-	High non-specific binding	37
	[¹¹ C]FR194921	√	-	-	Low specific binding	38
	[¹¹ C]EPDX	-	-	-	Low specific binding	39
	[¹⁸ F]MPDX	√	√	√	-	40-41
	[¹⁸ F]CPFPX	√	√	√	Fast metabolism	42-43
A _{2A}	[¹¹ C]KF21213	√	√	-	Low S/N ratio	44
	[¹¹ C]TMSX	√	√	√	Photoisomerization	45
	[¹¹ C]SCH442416	√	√	√	High non-specific binding	46
	[¹¹ C]Preladenant	√	√	√	Very slow pharmacokinetic	47
	[¹¹ C]KW6002	√	-	√	Low selectivity	48

√ indicates that PET studies were performed and - means not available data.

P2Y₇를 통해 신경염증성 반응 조절에 관여한다. 그 중, P2X₇ 수용체는 말초 및 중추 신경, 특히 신경아교세포에서 주로 표현되는 수용체로써 인체 내에서 아데노신 삼인산(Adenosine triphosphate, ATP)의 친화력이 낮기 때문에 높은 농도에서만 활성화가 일어난다. 따라서 ATP의 농도 불균형이 발생할 경우에 P2X₇ 수용체가 활성화되기 때문에 신경염증과 관련된 다양한 신호 경로, 예를 들어 친염증성 사이토카인 및 활성산소 생성 등에 관여하여 신경염증과 밀접한 관련이 있다.

P2X₇ 수용체 검출을 위한 방사성추적자로 [¹¹C]A-740003를 개발하였으나 정상 설치류의 뇌 전체에서 낮은 흡수율을 나타내었다(% ID/g = 0.03)(49). 또한 [¹¹C]JNJ-54173717

의 경우, 설치류 및 영장류에서 P2X₇ 수용체에 대해 높은 결합성(SUV in non-human primate = 3.3)을 나타내었으나 임상시험에서 정상군과 파킨슨병 환자를 비교하였을 때에 평균 분포체적에서 유의미한 차이를 나타내지 못하였다(V_T control = 3.4 ± 0.8 mL/cm³ vs. PD = 3.3 ± 0.7 mL/cm³)(50, 51). [¹¹C]SMW139의 경우에도 다발성경화증 환자에 대한 임상시험에서 정상군과 비교하였을 때에 피질에서 분포 체적 차이를 나타내지 못하였다(V_T in cortex : control = 0.3 mL/cm³ vs. MS = 0.48 mL/cm³)(52). [¹⁸F]JNJ-64413739는 정상군에 대한 임상시험에서 뇌 전체 부위에서 높은 분포 체적을 보여주었다(V_T = 5.34 ± 1.41 mL/cm³)(53).

6. Reactive Oxygen Species (ROS)

활성 산소(Reactive Oxygen Species, ROS)는 과산화수소 음이온(O_2^-), 과산화수소(H_2O_2), 하이드록시 라디칼(OH^-), 차아염소산($HOCl$) 등을 일컫는 것으로 인체 내에서 정상적인 수준을 유지할 경우 과산화디스무타아제(Superoxide dismutase, SOD)의 작용으로 세포에서 제거된다. 그러나 유도성 산화물질 합성효소(inducible nitric oxide synthase, iNOS) 발현 및 산화효소의 활성이 높을 때에는 산화질소와 결합하여 과산화질산염(peroxynitrite, ONOO $^-$)을 형성하게 된다. 이때 형성된 과산화질산염은 반응성이 매우 높은 산화제로써 DNA 가닥 절단, 지질 과산화, 단백질 내 황의 산화 등 세포질과 핵 내부의 대식세포에 손상을 일으키며 신경아교세포 활성화와 깊은 연관이 있다고 알려져 있다.

ROS 검출을 위한 방사성추적자로 $[^{14}C]DHQ1$ 는 설치류에서 혈액-뇌 장벽을 통과할 뿐만 아니라 활성산소 생성을 억제하는 약물인 아포시딘을 처리한 설치류의 대뇌에서 정상군보다 빠른 약동학을 보여주었다(54). 또한 과산화수소 음이온 검출이 가능한 디하이드로에티듐(Dihydroethidium, DHE) 형광표지자를 기반으로 $[^{18}F]FDMT$ 를 개발하였으나 혈액-뇌 장벽을 통과하지 못하는 단점이 존재, 이를 극복하고자 $[^{18}F]ROStrace$ 를 개발하여 혈액-뇌 장벽을 통과할 뿐만 아니라 신경 염증이 유발된 설치류에서 정상군에 비해 뇌 흡수율이 156% 증가하는 것으로 나타났다(55, 56).

7. Nicotinic Acetylcholine Receptors (nAChR)

니코틴 아세틸콜린 수용체(Nicotinic acetylcholine receptors, nAChR)는 말초 신경계, 골격 신경근육 접합점 및 중추신경계에서 발견되는 것으로 알려져 있다. 그 중, 중추신경계에 존재하는 nAChR은 $\alpha 4\beta 2$ 형과 $\alpha 7$ 형으로 뉴런 및 교세포에 풍부하게 존재하며 기억력 학습, 약물 중독, 및 고통 조절 등 다양한 역할을 수행한다.

$\alpha 4\beta 2$ 형의 대표적인 방사성추적자로 2- $[^{18}F]$ -fluoro-A85380 ($[^{18}F]2FA$)와 6- $[^{18}F]$ -fluoro-A85380 ($[^{18}F]6FA$)을 꼽을 수 있으며, $[^{18}F]2FA$ 의 경우 파킨슨병이 발병한 환자의 미상핵, 조가비핵, 및 시상 부위에서 정상군과 비교하였을 때에

경도인지장애 및 우울증에 의해 30% 정도 $[^{18}F]2FA$ 의 뇌 흡수가 감소하는 것을 확인하였다(57, 58). 또한 $[^{18}F]Nifene$ 은 임상시험에서 성별 및 나이와 무관하게 시상 영역에서 높은 결합력을 보였다(DVR in thalamus = 2.3~2.5)(59).

$\alpha 7$ 형 방사성추적자의 경우, $[^{14}C]CHIBA-1001$ 이 초기에 개발되어 정상군에 대한 임상시험에서 시상부위에 높은 분포 체적($V_T = 21.6 \text{ mL/cm}^3$)를 보였으나 해마, 피질, 및 조가비핵 등 다른 부위와 비교하였을 때에 큰 차이를 나타내지 못하였다(V_T in hippocampus = 19.7 mL/cm^3 vs. cortex = 18.5 mL/cm^3 vs. putamen = 20.0 mL/cm^3)(60). 또한 다이벤조싸이오펜 계열의 $[^{18}F]DBT-10$ 과 $[^{18}F]ASEM$ 이 개발되었으며, $[^{18}F]ASEM$ 의 경우 정상군에 대한 임상시험에서 소뇌 및 시상에서 높은 흡수를 나타내었다(V_T in cerebellum = $19.6 \pm 2.5 \text{ mL/cm}^3$, thalamus = $25.9 \pm 2.9 \text{ mL/cm}^3$)(61, 62).

8. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R)

집락자극인자1 수용체(colony-stimulating factor 1 receptor, CSF1R)는 대부분 미세아교세포를 통해 발현되는 수용체로써 두 개의 단일 이합체(CSF1, IL-34)에 의해 세포 표면에 활성화되는 타이로신 인산화효소 수용체 종류 중 하나이다. CSF1R은 조혈전구세포의 생존, 증식, 분화, 및 기능에 대한 일차적인 조절장치이며 미세아교세포의 성장, 생존, 및 유지관리를 직접적으로 담당하여 신경염증에 중추적인 역할을 수행한다.

CSF1R 방사성추적자로 $[^{14}C]AZ683$ 는 신경염증이 발현된 영장류의 소뇌에서 낮은 뇌 흡수율(SUV 소뇌 = 0.3~0.4)을 나타내었으며 $[^{14}C]CPPC$ 의 경우, 신경염증이 발현된 설치류 및 영장류의 뇌에서 특이적 결합(mouse >95%, baboon 120%)을 나타내었으며 알츠하이머병 환자의 사후 뇌 조직을 이용하여 $[^{14}C]CPPC$ 과의 결합력을 확인하였을 때에 뇌 섭취 비율이 2.7로 나타났다(63, 64).

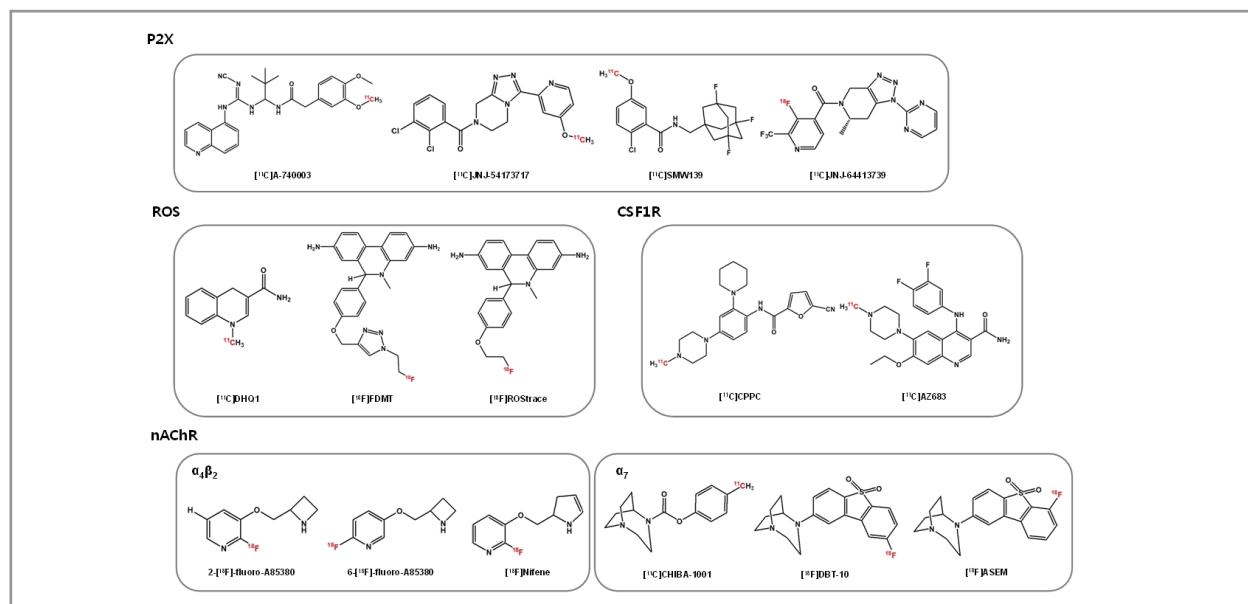


Figure 5. Various radioligands for P2X, ROS, nAChR, and CSF1R

Table 3. Various neuroinflammation factors and their radioligands

Target	Ligand	Ongoing Study			Limitation	Ref.
		Rodent	Primate	Human		
P2X ₇	[¹¹ C]A-740003	-	-	-	Low penetration into the BBB	49
	[¹¹ C]JNJ-54173717	√	√	√	Low S/N ratio	50-51
	[¹¹ C]SMW139	√	-	√	-	52
	[¹⁸ F]JNJ-64413739	√	√	√	-	53
ROS	[¹¹ C]DHQ1	√	-	-	-	54
	[¹⁸ F]FDMT	√	-	-	Low penetration into the BBB	55
	[¹⁸ F]ROTrace	√	-	-	-	56
α ₄ β ₂	2-[¹⁸ F]-fluoro-A85380	√	√	√	-	57
	6-[¹⁸ F]-fluoro-A85380	√	√	√	-	58
	[¹⁸ F]Nifene	√	√	√	-	59
α ₇	[¹¹ C]CHIBA-1001	√	√	√	Low selectivity and high non-specific binding	60
	[¹⁸ F]DBT-10	√	√	-	-	61
	[¹⁸ F]ASEM	√	√	√	-	62
CSF1R	[¹¹ C]CPPC	√	√	-	-	63
	[¹¹ C]AZ683	√	√	-	Low brain uptake	64

√ indicates that PET studies were performed and – means not available data.

Conclusion

지금까지 신경염증과 관련하여 활성화된 미세아교세포에서 발현될 수 있는 다양한 바이오마커 및 이를 영상화 할 수 있는 방사성의약품에 대해 알아보았다. 대표적 바이오마커인 TSPO의 경우, 연구가 가장 활발히 진행되어 30개 이상의 방사성추적자가 개발되어 후속연구가 진행 중이다. 이와 더불어 COX, cannabinoid receptor, adenosine receptor의 수용체 밀도를 영상화하기 위해 많은 방사성추적자가 연구되었으나 아직 상용화된 방사성의약품은 없으며, 그 이외 신경염증과 관련된 바이오마커에 대한 방사성추적자의 경우 아직 초기 연구단계에 머물러있다.

기존의 연구를 종합하였을 때에 대다수의 방사성추적자에서 혈액-뇌 장벽을 통과하지 못하거나 낮은 뇌 흡수율, 높은 비특이적 결합 등 신경염증 바이오마커의 종류와 무관하게 공통적인 문제점을 나타나고 있다. 또한 유전자 다형성 문제는 방사성추적자의 높은 개체간 차이를 유발하여 화자군과의 비교를 어렵게 만드는 요소 중 하나이다. 이러한 문제는 방사성의약품 개발에 가장 큰 장애물이자 동시에 반드시 해결해야 할 숙제로 남아있다. 따라서 신경염증에 관련된 많은 방사성추적자 연구가 진행되고 있지만 본질적으로 해결해야 할 문제점들이 존재하며 이에 대해 연구가 더 진행된다면 최종 목표인 신경염증과 관련된 초기 질병에서도 영상화가 가능한 방사성의약품이 개발되리라 생각한다.

Acknowledgments

This study was supported by a grant from the Korea Institute of Radiological and Medical Sciences (KIRAMS), by the Ministry of Science and ICT (MSIT), Republic of Korea (No. 50536-2020).

Abbreviations

K_i = Inhibition constant

SUV = Standardized uptake value

V_T = Total distribution volume

BP_{ND} = Non-displaceable binding potential

DVR = Distribution volume ratio

tDV = Total distribution volume

%ID = Injected dose

AUC = Area under the curve

AD = Alzheimer's disease

PD = Parkinson's disease

MS = Multiple sclerosis

References

1. Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science* 2016;353:777-783.
2. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). *Mol Med Rep* 2016;13:3391-3396.
3. Streit WJ, Mrak RE, Griffin WS. Microglia and neuroinflammation: A pathological perspective. *J Neuroinflammation* 2004;1:1-4.
4. Janssen B, Mach RH. Development of brain PET imaging agents: Strategies for imaging neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019;165:371-399.
5. Narayanaswami V, Dahl K, Bernard-Gauthier V, Josephson L, Cumming P, Vasdev N. Emerging PET radiotracers and targets for imaging of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: Outlook beyond TSPO. *Mol Imaging* 2018;17:1-25.
6. Tronel C, Largeau B, Santiago Ribeiro MJ, Guilloteau D, Dupont AC, Arlicot N. Molecular targets for PET imaging of activated microglia: The current situation and future expectations. *Int J Mol Sci* 2017;18:1-22.
7. Larry J, James MO, Brian JC, Robert AK, G. Leonard W, Douglas MJ, Paul EM, Donald MW., Michael RK, Simon SR, William RM, David EK, Harry SG, Anne BY. PET imaging of human gliomas with ligands for

- the peripheral benzodiazepine binding site. *Annals of Neurology* 1989;26:752-758.
8. Best L, Ghadery C, Pavese N, Tai YF, Strafella AP. New and old TSPO PET radioligands for imaging brain microglial activation in neurodegenerative disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19:1-10.
 9. Yasuno F, Ota M, Kosaka J, Ito H, Higuchi M, Doronbekov TK, Nozaki S, Fujimura Y, Koeda M, Asada T, Suhara T. Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in Alzheimer's disease measured by positron emission tomography with [¹¹C]DAA1106. *Biol Psychiatry* 2008;64:835-841.
 10. Varrone A, Varrone A, Mattsson P, Forsberg A, Takano A, Nag S, Gulyas B, Borg J, Boellaard R, Al-Tawil N, Eriksdotter M, Zimmermann T, Schultze-Mosgau M, Thiele A, Hoffmann A, Lammertsma AA, Halldin C. In vivo imaging of the 18-kDa translocator protein (TSPO) with [¹⁸F]FEDAA1106 and PET does not show increased binding in Alzheimer's disease patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:21-31.
 11. Zanotti-Fregonara P, Pascual B, Veronese M, Yu M, Beers D, Appel SH, Masdeu JC. Head-to-Head comparison of ¹¹C-PBR28 and ¹¹C-ER176 for quantification of the translocator protein in the human brain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:1822-1829.
 12. Fujimura Y, Zoghbi SS, Simeon FG, Taku A, Pike VW, Innis RB, Fujita M. Quantification of translocator protein (18 kDa) in the human brain with PET and a novel radioligand, ¹⁸F-PBR06. *J Nucl Med* 2009;50:1047-1053.
 13. Rusjan PM, Wilson AA, Bloomfield PM, Vitcu I, Meyer JH, Houle S, Mizrahi R. Quantitation of translocator protein binding in human brain with the novel radioligand [¹⁸F]-FEPPA and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31:1807-1816.
 14. Miyoshi M, Ito H, Arakawa R, Takahashi H, Takano H, Higuchi M, Okumura M, Otsuka T, Kodaka F, Sekine M, Sasaki T, Fujie S, Seki C, Maeda J, Nakao R, Zhang MR, Fukumura T, Matsumoto M, Suhara T. Quantitative analysis of peripheral benzodiazepine receptor in the human brain using PET with ¹¹C-AC-5216. *J Nucl Med* 2009;50:1095-1101.
 15. Endres CJ, Pomper MG, James M, Uzuner O, Hammoud DA, Watkins CC, Reynolds A, Hilton J, Dannals RF, Kassiou M. Initial evaluation of ¹¹C-DPA-713, a novel TSPO PET ligand, in humans. *J Nucl Med* 2009;50:1276-1282.
 16. Guo Q, Colasanti A, Owen DR, Onega M, Kamalakaran A, Bennacef I, Matthews PM, Rabiner EA, Turkheimer FE, Gunn RN. Quantification of the specific translocator protein signal of ¹⁸F-PBR111 in healthy humans: A genetic polymorphism effect on in vivo binding. *J Nucl Med* 2013;54:1915-1923.
 17. Hamelin L, Lagarde J, Dorothee G, Leroy C, Labit M, Comley RA, de Souza LC, Corne H, Dauphinot L, Bertoux M, Dubois B, Gervais P, Colliot O, Potier MC, Bottlaender M, Sarazin M. Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: A prospective study using ¹⁸F-DPA-714 PET imaging. *Brain* 2016;139:1252-1264.
 18. Zhang L, Hu K, Shao T, Hou L, Zhang S, Ye W, Josephson L, Meyer JH, Zhang MR, Vasdev N, Wang J, Xu H, Wang L, Liang SH. Recent developments on PET radiotracers for TSPO and their applications in neuroimaging. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2020; *In press*.
 19. Feeney C, Scott G, Raffel J, Roberts S, Coello C, Jolly A, Searle G, Goldstone AP, Brooks DJ, Nicholas RS, Trigg W, Gunn RN, Sharp DJ. Kinetic analysis of the translocator protein positron emission tomography ligand [¹⁸F]GE-180 in the human brain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:2201-2210.
 20. Sakata M, Ishibashi K, Imai M, Wagatsuma K, Ishii K, Hatano K, Ishiwata K, Toyohara J. Assessment of safety, efficacy, and dosimetry of a novel 18-kDa

- translocator protein ligand, [¹¹C]CB184, in healthy human volunteers. *EJNMMI Res* 2017;7:1-9.
21. Moon BS, Jung JH, Park HS, Contino M, Denora N, Lee BC, Kim SE. Preclinical comparison study between [¹⁸F]Fluoromethyl-PBR28 and its deuterated analog in a rat model of neuroinflammation. *Bioorg Med Chem Lett* 2018;28:2925-2929.
 22. Yui J, Maeda J, Kumata K, Kawamura K, Yanamoto K, Hatori A, Yamasaki T, Nengaki N, Higuchi M, Zhang MR. ¹⁸F-FEAC and ¹⁸F-FEDAC: Pet of the monkey brain and imaging of translocator protein (18 kDa) in the infarcted rat brain. *J Nucl Med* 2010;51:1301-1309.
 23. Ohnishi A, Senda M, Yamane T, Sasaki M, Mikami T, Nishio T, Ikari Y, Nishida H, Shukuri M, Takashima T, Mawatari A, Doi H, Watanabe Y, Onoe H. Human whole-body biodistribution and dosimetry of a New PET tracer, [¹¹C]ketoprofen methyl ester, for imagings of neuroinflammation. *Nucl Med Biol* 2014;59:594-599.
 24. Shrestha S, Singh P, Cortes-Salva MY, Jenko KJ, Ikawa M, Kim MJ, Kobayashi M, Morse CL, Gladding RL, Liow JS, Zoghbi SS, Fujita M, Innis RB, Pike VW. 3-Substituted 1,5-diaryl-1H-1,2,4-triazoles as prospective PET radioligands for imaging brain COX-1 in monkey. Part 2: Selection and evaluation of [¹¹C]PS13 for quantitative imaging. *ACS Chem Neurosci* 2018;9:2620-2627.
 25. Kim MJ, Lee JH, Juarez Anaya F, Hong J, Miller W, Telu S, Singh P, Cortes MY, Henry K, Tye GL, Frankland MP, Montero Santamaria JA, Liow JS, Zoghbi SS, Fujita M, Pike VW, Innis RB. First-in-human evaluation of [¹¹C]PS13, a Novel PET radioligand, to quantify cyclooxygenase-1 in the brain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020.
 26. de Vries EF, Doorduyn J, Dierckx RA, van Waarde, A. Evaluation of [¹¹C]rofecoxib as PET tracer for cyclooxygenase 2 overexpression in rat models of inflammation. *Nucl Med Biol* 2008;35:35-42.
 27. Kumar JSD, Bai B, Zanderigo F, DeLorenzo C, Prabhakaran J, Parsey RV, Mann JJ. In vivo brain imaging, biodistribution, and radiation dosimetry estimation of [¹¹C]celecoxib, a COX-2 PET ligand, in nonhuman primates. *Molecules* 2018;23:1-11.
 28. Prabhakaran J, Underwood MD, Parsey RV, Arango V, Majo VJ, Simpson NR, Van Heertum R, Mann JJ, Kumar JS. Synthesis and in vivo evaluation of [¹⁸F]-4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide as a PET imaging probe for COX-2 expression. *Bioorg Med Chem* 2007;15:1802-1807.
 29. Kumar JSD, Zanderigo F, Prabhakaran J, Rubin-Falcone H, Parsey RV, Mann JJ. In vivo evaluation of [¹¹C]TMI, a COX-2 selective PET tracer, in baboons. *Bioorg Med Chem Lett* 2018;28:3592-3595.
 30. Prabhakaran J, Underwood M, Zanderigo F, Simpson NR, Cooper AR, Matthew J, Rubin-Falcone H, Parsey RV, Mann JJ, Dileep Kumar JS. Radiosynthesis and in vivo evaluation of [¹¹C]MOV as a PET imaging agent for COX-2. *Bioorg Med Chem Lett* 2018;28:2432-2435.
 31. Kim MJ, Shrestha SS, Cortes M, Singh P, Morse C, Liow JS, Gladding RL, Brouwer C, Henry K, Gallagher E, Tye GL, Zoghbi SS, Fujita M, Pike VW, Innis RB. Evaluation of two potent and selective PET radioligands to Image COX-1 and COX-2 in rhesus monkeys. *J Nucl Med* 2018;59:1907-1912.
 32. Shrestha S, Kim MJ, Eldridge M, Lehmann ML, Frankland M, Liow JS, Yu ZX, Cortes-Salva M, Telu S, Henter ID, Gallagher E, Lee JH, Fredericks JM, Poffenberger C, Tye G, Ruiz-Perdomo Y, Anaya FJ, Montero Santamaria JA, Gladding RL, Zoghbi SS, Fujita M, Katz JD, Pike VW, Innis RB. PET measurement of cyclooxygenase-2 using a novel radioligand: Upregulation in primate neuroinflammation and first-in-human study. *J Neuroinflammation* 2020;17:1-17.
 33. Evens N, Vandeputte C, Coolen C, Janssen P, Sciort R, Baekelandt V, Verbruggen AM, Debyser Z, Van

- Laere K, Bormans GM. Preclinical evaluation of [¹¹C]NE40, a type 2 cannabinoid receptor PET tracer. *Nucl Med Biol* 2012;39:389-399.
34. Moldovan RP, Teodoro R, Gao Y, Deuther-Conrad W, Kranz M, Wang Y, Kuwabara H, Nakano, M, Valentine H, Fischer S, Pomper MG, Wong DF, Dannals RF, Brust P, Horti AG. Development of a high-affinity PET radioligand for imaging cannabinoid subtype 2 receptor. *J Med Chem* 2016;59:7840-7855.
 35. Evens N, Bosier B, Lavey B J, Kozlowski JA, Vermaelen P, Baudemprez L, Busson R, Lambert DM, Van Laere K, Verbruggen AM, Bormans GM. Labelling and biological evaluation of [¹¹C]methoxy-Sch225336: A radioligand for the cannabinoid-type 2 receptor. *Nucl Med Biol* 2008;35:793-800.
 36. Attili B, Celen S, Ahamed M, Koole M, Haute CVD, Vanduffel W, Bormans G. Preclinical evaluation of [¹⁸F]MA3: A CB₂ receptor agonist radiotracer for PET. *Br J Pharmacol* 2019;176:1481-1491.
 37. Riko F, Kiichi I, Motohiro K, Shin-ichi I, Noriko S, Jun-ichi S, Kazutoyo E, Fumio S, Michio S. Carbon-11-labeled KF15372: A potential central nervous system adenosine A₁ receptor ligand. *J. Nucl. Med* 1995;37:1203-1207.
 38. Matsuya T, Takamatsu H, Murakami Y, Noda A, Ichise R, Awaga Y, Nishimura S. Synthesis and evaluation of [¹¹C]FR194921 as a nonxanthine-type PET tracer for adenosine A₁ receptors in the brain. *Nucl Med Biol* 2005;32:837-844.
 39. Junko NK, Riko F, Jun-ichi SMK, Shin-ichi I, Kazutoyo E, Fumio S, Michio S. Evaluation of Carbon-11 labeled KF15372 and its ethyl and methyl derivatives as a potential CNS adenosine A₁ receptor ligand. *Nucl. Med. Biol.* 1997;24:53-59.
 40. Mishina M, Ishii K, Kimura Y, Suzuki M, Kitamura S, Ishibashi K, Sakata M, Oda K, Kobayashi S, Kimura K, Ishiwata K. Adenosine A1 receptors measured with ¹¹C-MPDX PET in early Parkinson's disease. *Synapse* 2017;71.
 41. Mishina M, Kimura Y, Sakata M, Ishii K, Oda K, Toyohara J, Kimura K, Ishiwata K. Age-related decrease in male extra-striatal Adenosine A1 receptors measured using ¹¹C-MPDX PET. *Front Pharmacol* 2017;8:1-7.
 42. Bauer A, Holschbach MH, Meyer PT, Boy C, Herzog H, Olsson RA, Coenen HH, Zilles K. In vivo imaging of Adenosine A1 receptors in the human brain with [¹⁸F]CPFPX and positron emission tomography. *NeuroImage* 2003;19:1760-1769.
 43. Elmenhorst D, Kroll T, Wedekind F, Weisshaupt A, Beer S, Bauer A. In vivo kinetic and steady-state quantification of ¹⁸F-CPFPX binding to rat cerebral A1 Adenosine receptors: Validation by displacement and autoradiographic experiments. *J Nucl Med* 2013;54:1411-1419.
 44. Wei-Fang W, Kiichi I, Hiromi N, Shin-ichi I, Motohiro K, Jun-ichi S, Fumio S, Michio S. Carbon-11-labeled KF21213: A highly selective ligand for mapping CNS Adenosine A_{2A} receptors with positron emission tomography. *Nucl. Med. Biol.* 2000;27:541-546.
 45. Mishina M, Ishiwata K, Naganawa M, Kimura Y, Kitamura S, Suzuki M, Hashimoto M, Ishibashi K, Oda K, Sakata M, Hamamoto M, Kobayashi S, Katayama Y, Ishii K. Adenosine A2A receptors measured with [¹¹C]TMSX PET in the striata of Parkinson's disease patients. *PLoS One* 2011;6:e17338.
 46. Moresco RM, Todde S, Belloli S, Simonelli P, Panzacchi A, Rigamonti M, Galli-Kienle M, Fazio F. In vivo imaging of Adenosine A_{2A} receptors in rat and primate brain using [¹¹C]SCH442416. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:405-413.
 47. Sakata M, Ishibashi K, Imai M, Wagatsuma K, Ishii K, Zhou X, de Vries EFJ, Elsinga PH, Ishiwata K, Toyohara J. Initial evaluation of an Adenosine A_{2A} receptor ligand, ¹¹C-Preladenant, in healthy human subjects. *J Nucl Med* 2017;58:1464-1470.
 48. Brooks DJ, Doder M, Osman S, Luthra SK, Hirani

- E, Hume S, Kase H, Kilborn J, Martindill S, Mori A. Positron emission tomography analysis of [^{11}C] KW-6002 binding to human and rat Adenosine A_{2A} receptors in the brain. *Synapse* 2008;62: 671-681.
49. Janssen B, Vugts DJ, Funke U, Spaans A, Schuit RC, Kooijman E, Rongen M, Perk LR, Lammertsma AA, Windhorst AD. Synthesis and initial preclinical evaluation of the P2X7 receptor antagonist [^{11}C] A-740003 as a novel tracer of neuroinflammation. *J Labelled Comp Radiopharm* 2014;57:509-516.
50. Ory, D., Celen, S., Gijssbers, R., Van Den Haute, C., Postnov, A., Koole, M., Vandeputte, C., Andres, J. I., Alcazar, J., De Angelis, M., Langlois, X., Bhattacharya, A., Schmidt, M., Letavic, M. A., Vanduffel, W., Van Laere, K., Verbruggen, A., Debyser, Z., Bormans, G. Preclinical evaluation of a P2X7 receptor-selective radiotracer: PET studies in a rat model with local overexpression of the human P2X7 receptor and in nonhuman primates. *J Nucl Med* 2016;57:1436-1441.
51. Van Weehaeghe, D., Koole, M., Schmidt, M. E., Deman, S., Jacobs, A. H., Souche, E., Serdons, K., Sunaert, S., Bormans, G., Vandenberghe, W., Van Laere, K. [^{11}C]JNJ54173717, a novel P2X7 receptor radioligand as marker for neuroinflammation: Human biodistribution, dosimetry, brain kinetic modelling and quantification of brain P2X7 receptors in patients with Parkinson's disease and healthy volunteers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2051-2064.
52. Hagens, M. H. J., Golla, S. S. V., Janssen, B., Vugts, D. J., Beaino, W., Windhorst, A. D., O'Brien-Brown, J., Kassiou, M., Schuit, R. C., Schwarte, L. A., de Vries, H. E., Killestein, J., Barkhof, F., van Berckel, B. N. M., Lammertsma, A. A. The P2X7 receptor tracer [^{11}C] SMW139 as an in vivo marker of neuroinflammation in multiple sclerosis: A first-in man study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:379-389.
53. Koole, M., Schmidt, M. E., Hijzen, A., Ravenstijn, P., Vandermeulen, C., Van Weehaeghe, D., Serdons, K., Celen, S., Bormans, G., Ceusters, M., Zhang, W., Van Nueten, L., Kolb, H., de Hoon, J., Van Laere, K. ^{18}F -JNJ-64413739, a novel PET ligand for the P2X7 ion channel: Radiation dosimetry, kinetic modeling, test-retest variability, and occupancy of the P2X7 antagonist JNH-54175446. *J Nucl Med* 2019;60:683-690.
54. Okamura T, Okada M, Kikuchi T, Wakizaka H, Zhang MR. A ^{11}C -labeled 1,4-dihydroquinoline derivative as a potential PET tracer for imaging of redox status in mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35:1930-1936.
55. Zhang W, Cai Z, Li L, Ropchan J, Lim K, Boutagy NE, Wu J, Stendahl JC, Chu W, Gropler R, Sinusas AJ, Liu C, Huang Y. Optimized and automated radiosynthesis of [^{18}F]DHMT for translational imaging of reactive oxygen species with positron emission tomography. *Molecules* 2016;21:1-11.
56. Hou C, Hsieh CJ, Li S, Lee H, Graham TJ, Xu K, Weng CC, Doot RK, Chu W, Chakraborty SK, Dugan LL, Mintun MA, Mach RH. Development of a positron emission tomography radiotracer for imaging elevated levels of superoxide in neuroinflammation. *ACS Chem Neurosci* 2018;9:578-586.
57. Philipp MM, Karl S, Kai K, Georg B, Swen H, Dominique W, Anke H, Marianne P, Dietlind S, Florian W, Donald L, Henryk B, Peter B, Hermann JG, Osama S, Johannes S. Reduced $\alpha\beta_2^*$ -Nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in Parkinson disease. *Arch. Gen. Psychiatry* 2009;66:866-877.
58. Ding YS, Fowler JS, Logan J, Wang GJ, Telang F, Garza V, Biegon A, Pareto D, Rooney W, Shea C, Alexoff D, Volkow ND, Vocci F. 6-[^{18}F] fluoro-A85380, a new PET tracer for the nicotinic acetylcholine receptor: Studies in the human brain and in vivo demonstration of specific binding in white matter. *Synapse* 2004;53: 184-189.
59. Mukherjee J, Lao PJ, Betthausen TJ, Samra GK,

- Pan ML, Patel IH, Liang C, Metherate R, Christian BT. Human brain imaging of nicotinic acetylcholine $\alpha 4\beta 2$ receptors using [^{18}F]Nifene: Selectivity, functional activity, toxicity, aging effects, gender effects, and extrathalamic pathways. *J Comp Neurol* 2018;526:80-95.
60. Toyohara J, Sakata M, Wu J, Ishikawa M, Oda K, Ishii K, Iyo M, Hashimoto K, Ishiwata K. Preclinical and the first clinical studies on [^{11}C]CHIBA-1001 for mapping $\alpha 7$ nicotinic receptors by positron emission tomography. *Ann Nucl Med* 2009;23:301-309.
61. Hillmer AT, Zheng MQ, Li S, Scheunemann M, Lin SF, Holden D, Labaree D, Ropchan J, Teodoro R, Deuther-Conrad W, Carson RE, Brust P, Huang Y. PET imaging evaluation of [^{18}F]DBT-10, a novel radioligand specific to $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors, in nonhuman primates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43: 537-547.
62. Hillmer AT, Li S, Zheng MQ, Scheunemann M, Lin SF, Nabulsi N, Holden D, Pracitto R, Labaree D, Ropchan J, Teodoro R, Deuther-Conrad W, Esterlis I, Cosgrove KP, Brust P, Carson RE, Huang Y. PET imaging of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors: A comparative study of [^{18}F]ASEM and [^{18}F]DBT-10 in nonhuman primates, and further evaluation of [^{18}F]ASEM in humans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1042-1050.
63. Horti AG, Naik R, Foss CA, Minn I, Misheneva V, Du Y, Wang Y, Mathews WB, Wu Y, Hall A, LaCourse C, Ahn HH, Nam H, Lesniak WG, Valentine H, Pletnikova O, Troncoso JC, Smith MD, Calabresi PA, Savonenko AV, Dannals RF, Pletnikov MV, Pomper MG. PET imaging of microglia by targeting macrophage colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R). *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:1686-1691.
64. Tanzey SS, Shao X, Stauff J, Arteaga J, Sherman P, Scott PJH, Mossine AV. Synthesis and initial in vivo evaluation of [^{11}C]AZ683 - A novel PET radiotracer for colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R). *Pharmaceuticals (Basel)* 2018;11:1-14.