

( 続紙 1 )

京都大学	博士 ( 薬学 )	氏名	上田 真史
論文題目	脳ニコチン性アセチルコリン受容体イメージング用核医学分子プローブの開発とそれによる神経因性疼痛抑制作用のインビボ解析に関する研究		
(論文内容の要旨)			
<p>脳に存在するニコチン性アセチルコリン受容体 (ニコチン受容体、nAChR) は、記憶・学習・認知などの高次脳機能や、抗不安作用、鎮痛作用、神経保護作用などへの関与が報告されていることから、ヒト脳nAChRの分布や密度、病態におけるそれらの変化を体外から非侵襲的に測定できる手法の開発が臨床診断や薬理学的観点から強く望まれている。そこで申請者は、高い物質透過能を有する放射線を利用したインビボ核医学分子イメージング法に着目し、本法に適した放射線を放出する放射性ヨウ素<sup>123</sup>Iで標識されたnAChR結合放射性分子プローブを開発してその臨床診断への適用性を検討するとともに、それを用いてnAChRの関与する神経因性疼痛抑制作用をインビボ解析することを計画した。</p>			
<p>第1章 脳ニコチン受容体核医学イメージング用放射性分子プローブの開発</p> <p>脳nAChRに高い親和性を示すことが報告された3-(2(S)-azetidylmethoxy)pyridine (A-85380) を母体として選択し、その構造活性相関に基づいてピリジン環の5位に<sup>123</sup>Iを導入したプローブ、5-[<sup>123</sup>I]iodo-3-(2(S)-azetidylmethoxy)pyridine ([<sup>123</sup>I]5IA) を設計・合成した。5IAのnAChRへの親和性、nAChRサブタイプ選択性をインビトロ実験系にて評価したところ、本化合物はnAChR α4β2サブタイプに対して、母体化合物であるA-85380と同等の高い親和性、選択性を有することを認めた。また、ラットおよびコモンマーモセットに[<sup>123</sup>I]5IAを投与し、その脳内分布を検討した結果、本化合物はインビボにおいてもnAChR密度に応じた放射能集積量を示すことを認めた。</p> <p>さらに、マウスおよびラットに5IAを投与して検討した結果、核医学イメージングに必要な投与量では生体に影響を与えないことを確認した。これらの結果から、[<sup>123</sup>I]5IAはインビボでの nAChRの分布および密度の評価に有効な放射性分子プローブであることが示された。</p>			
<p>第2章 ヒト脳ニコチン受容体のインビボ非侵襲的定量解析法の開発</p> <p>健常人に[<sup>123</sup>I]5IAを投与してガンマカメラで全身分布を経時的に撮像し、その体内動態から被ばく線量を算出したところ、実効線量は十分許容できる範囲内であった。そこで健常人に[<sup>123</sup>I]5IAを投与し、脳内での放射能分布を測定したところ、それは視床、小脳、大脳皮質の順となり、nAChR密度に応じた分布を示すことを認めた。さらに、脳の各部位と血液とにコンパートメントを設定し、各コンパートメントに存在する放射能の実測値を用いて2コンパートメント2パラメータモデルに基づく速度論的解析を行い、受容体密度の指標となる分布容積を算出したところ、その値は報告されている脳各部位でのnAChR密度と相関した。これらの結果から、[<sup>123</sup>I]5IAを用いること</p>			

でヒト脳内nAChR密度のインビボ定量解析が可能となることが示された。

### 第3章 脳ニコチン受容体を介する神経因性疼痛抑制作用のインビボ解析

神経因性疼痛はモルヒネなどのオピオイド作動薬が奏効しにくい一方、その疼痛はニコチンによって緩和されることから、nAChRを介して発現する疼痛抑制作用の作用部位の同定、作用機序の解明が注目されている。そこで、坐骨神経を部分的に結紮することで神経因性疼痛時の主症状であるアロディニアを誘発させたモデルラットに $[^{125}\text{I}]5\text{IA}$ を投与し、脳内放射能分布を正常ラットと比較したところ、モデルラットの視床で放射能集積が増加すること、視床以外の領域では変化がないことを認めた。また、脳の各部位のnAChR密度をラジオレセプターアッセイにて定量した結果、視床でのnAChR密度の増加を認めた。そこで、nAChRアゴニストである5IAを視床に投与してアロディニア抑制作用を評価したところ、用量依存的に抑制作用が認められた。一方、運動機能は影響を受けず、nAChRアンタゴニストであるメカミラミン投与でこの抑制作用が拮抗されたことから、視床に存在するnAChRを介してアロディニア抑制作用が起こることが示された。さらに $[^{125}\text{I}]5\text{IA}$ を用いて、視床における5IAのnAChR占有率を測定したところ、アロディニア抑制作用との間に正の相関を認めた。以上の検討により、神経因性疼痛時に視床のnAChR密度が増加していること、5IAが視床nAChRへ結合することによりアロディニア抑制作用を示すことを見出した。

以上本研究では、nAChR結合放射性分子プローブ $[^{123}\text{I}]5\text{IA}$ を開発し、それがヒトでの脳nAChR密度のインビボ非侵襲的定量解析に有効であることを見出した。さらに本プローブを用いて、視床のnAChRがアロディニア抑制作用に関与していることを明らかとした。これらの知見は、nAChRが関与する疾患の臨床診断やnAChRを標的とした医薬品開発に有益な情報を提供するものと考えられる。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、ヒト脳ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) の分布や密度、病態におけるそれらの変化を体外から非侵襲的に測定できる核医学分子イメージング法に適用できる、放射性ヨウ素<sup>123</sup>I標識nAChR結合放射性分子プローブを開発し、その臨床診断への適用性の検討及び、それを用いてnAChRの関与する神経因性疼痛抑制作用をインビボ解析することを計画したものである。

著者は、先ず、3-(2(S)-azetidinylmethoxy)pyridine (A-85380) の構造活性相関に基づいて、そのピリジン環の5位に<sup>123</sup>Iを導入した、5-[<sup>123</sup>I]iodo-3-(2(S)-azetidinylmethoxy)pyridine ([<sup>123</sup>I]5IA) をnAChR分子イメージング用プローブとして設計・合成し、そのnAChRへの高い親和性、 $\alpha 4\beta 2$ サブタイプ選択性を認めるとともに、インビボにおいてもnAChR密度に応じた放射能集積量を示すことを認めた。また、核医学イメージングに必要な投与量では生体に影響を与えないことを認め、[<sup>123</sup>I]5IAがnAChR分子イメージング用プローブとして有効であることを見出した。

次に、健常人に [<sup>123</sup>I]5IAを投与し、その安全性およびnAChR密度に応じた脳内での放射能分布を示すことを認めた。さらに、脳の各部位と血液とにコンパートメントを設定し、各コンパートメントに存在する放射能測定値を用いて2コンパートメント2パラメータモデルに基づく速度論的解析によって分布容積を算出し、それが脳各部位でのnAChR密度と相関することを認め、[<sup>123</sup>I]5IAを用いてヒト脳内nAChR密度のインビボ定量解析が可能となることを見出した。

さらに、坐骨神経を部分的に結紮することで神経因性疼痛時の主症状であるアロディニアを誘発させたモデルラットにおいて、[<sup>125</sup>I]5IA、[<sup>123</sup>I]5IAを用いて、インビトロおよびインビボで、神経因性疼痛時に視床のnAChR密度が増加していること、5IAが視床nAChRへ結合することによりアロディニア抑制作用を示すことを見出した。

以上、本研究は、nAChR結合放射性分子プローブ[<sup>123</sup>I]5IAを開発し、それがヒトでの脳nAChR密度のインビボ非侵襲的定量解析に有効であることを見出すとともに、本プローブを用いて視床のnAChRがアロディニア抑制作用に関与していることを明らかにしたものであり、これらの知見は、nAChRが関与する疾患の臨床診断やnAChRを標的とした医薬品開発に有益な情報を提供するものと評価される。

よって本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成22年12月28日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 年 月 日以降