

氏名	木村寛之
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	薬博第598号
学位授与の日付	平成18年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科医療薬科学専攻
学位論文題目	シングルフォトン核医学断層撮像法による脳内ニコチン性アセチルコリン受容体イメージング用放射性薬剤の開発に関する研究
論文調査委員	(主査) 教授 佐治英郎 教授 赤池昭紀 教授 高倉喜信

### 論文内容の要旨

最近、脳に存在するニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) について、記憶、学習、認知などの高次脳機能への関与、アルツハイマー病やパーキンソン病などの脳神経疾患での変化が報告され、ヒト脳内 nAChR の分布および密度を体外から非侵襲的に測定することのできる手法の開発が nAChR の中枢での役割の解明、さらに種々の脳神経疾患の診断や治療に有用な情報を提供するものとして期待されている。この目的のために核医学的手法の応用が期待され、その手法に用いるイメージング剤として、これまでにシングルフォトン核医学断層撮像法 (SPECT) 用核種  $^{123}\text{I}$  で標識された 5-[ $^{123}\text{I}$ ]iodo-(2(S)-azetidylmethoxy)pyridine ([ $^{123}\text{I}$ ]5IA) などが開発され、その有効性が示されている。しかし、[ $^{123}\text{I}$ ]5IA の場合には現段階では数時間後の測定が必要であり、臨床的汎用性の観点から、より短時間での測定、さらに  $^{123}\text{I}$  よりも入手の容易な SPECT 核種  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  を放射性核種として用いるイメージング剤の開発が望まれている。そこで、本研究では、この目的に適した脳内 nAChR 核医学イメージング剤の開発を計画した。

#### 第1章 Epibatidine を母体とする放射性ヨウ素標識脳内ニコチン性アセチルコリン受容体イメージング剤の開発

[ $^{123}\text{I}$ ]5IA よりも短時間での測定を可能とする脳内 nAChR イメージング剤の開発にあたり、脳移行性に優れ、nAChR に高い親和性を有する (+)-epibatidine を母体化合物として選択した。これまでに、epibatidine の誘導体として、ピリジン環の5位の塩素をヨウ素に代えた IPH が開発されているが、この化合物は nAChR への親和性は保持されているものの、脳移行率と特異的結合が低下すること、また、その低下には脂溶性の高さが関与していることが示唆されている。そこで、本研究では [ $^{123}\text{I}$ ]IPH の脂溶性を低下させた化合物を開発することを目的として、この化合物のアザビシクロ環の2位および2, 3位に水酸基を導入した (1R,2S,4S)-2-hydroxy-2-(2'-iodopyridine-5'-yl)-7-azabicyclo-[2.2.1]heptane (HIPH) および (1R,2R,3S,4S)-2-hydroxy-2-(2'-iodopyridine-5'-yl)-3-hydroxymethyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (HIPMH) を合成し、それらの nAChR イメージング剤としての可能性について検討した。HIPH, HIPMH の合成においては、アレン化合物とピロール誘導体との Diels-Alder 反応を鍵反応とする方法を確立して行った。また、本 Diels-Alder 反応を検討した際に、付加体の *endo/exo* 選択性を制御する新規相互作用を見出すことが出来た。得られた誘導体の nAChR に対する親和性を [ $^3\text{H}$ ]cytisine の結合阻害実験により評価したところ、HIPH, HIPMH の  $K_i$  値はそれぞれ 0.28, 2.61  $\mu\text{M}$  となり、nAChR に対して親和性を有していることが示された。そこで、親和性がより高かった HIPH について、臭素-放射性ヨウ素交換反応による  $^{125}\text{I}$  標識体の合成を行い、放射化学的収率38%、放射化学的純度95%以上で目的物を得ることに成功した。さらに、マウスを用いて [ $^{125}\text{I}$ ]HIPH の体内分布を検討したところ、速やかに高い脳移行性が認められた。またラットを用いて脳内分布を検討したところ、nAChR 発現の多い視床に高く集積し、それは nAChR に結合する cytosine 前投与によって減少することを認めた。これらの結果から、インビボでの nAChR へのより高い結合特異性が必要ではあるものの、HIPH はインビボでも nAChR に結合していることが示された。

#### 第2章 テクネチウム-99m( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) 標識脳内ニコチン性アセチルコリン受容体イメージング剤の開発

<sup>99m</sup>Tc 標識脳内 nAChR イメージング剤を開発するために、本研究では、二官能性キレート試薬の概念に基づき、nAChR に高い親和性を有する (+)-epibatidine および (2(*S*)-azetidylmethoxy)pyridine (A85380) を母体化合物として、これらの化合物の nAChR への結合に関与する部位とは独立して <sup>99m</sup>Tc を安定に結合させるキレート部位を導入した化合物を設計することを計画した。そこで、<sup>99m</sup>Tc キレート構造として、脂溶性でコンパクトな cyclopentadienyltricarboxyl technetium (CPTT) を選択し、(+)-cpibatidine のアザビシクロ環の 3 位に CPTT を導入した化合物 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2-hydroxy-2-(2'-iodopyridine-5'-yl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane-3-methoxy-yl]cyclopentadienyltricarboxyl technetium (HIPHM-CPTT) および A85380 のピリジン環の 5 位に CPTT を導入した 2 種類の誘導体 (*S*)-(5-(azetidylmethoxy)pyridine-3-yl)methyl cyclopentadienyltricarboxyl technetium carboxylate (CPTT-A-E), cyclopentadienyltricarboxyl technetium 5-[3-(2(*S*)-azetidylmethoxy)pyridinyl] methyl ketone (CPTT-A-K) を設計、合成した。Tc には安定同位体が存在しないため、それぞれの化合物について、Tc の代わりに Tc と同じ配位構造を有する同属元素 Re を配位させた化合物 (cyclopentadienyltricarboxyl rhenium (CPTR) キレート化合物) を合成し、それらの nAChR への親和性を [<sup>3</sup>H]cytisine の結合阻害実験により評価した結果、いずれの化合物も nAChR への親和性を示したが、中でも CPTR-A-E が最も高い親和性を示した (K<sub>i</sub> 値: 0.5nM)。そこで CPTR-A-E について tricarboxyl [<sup>99m</sup>Tc]technetium を用いて <sup>99m</sup>Tc 標識体の合成を行った結果、放射化学的収率 32%、放射化学的純度 97% で目的物 ([<sup>99m</sup>Tc]CPTT-A-E) が得られた。この化合物をマウスに静脈内投与し、その脳内分布を検討した結果、nAChR 密度の低い小脳に比べて密度の高い視床により高い放射能の集積が認められた。これらの結果から、二官能性キレート試薬の概念を用いて設計合成した [<sup>99m</sup>Tc]CPTT-A-E は、インビボ脳内 nAChR イメージング剤としての基本的に有効な性質を有することを見出した。

以上、本研究は、<sup>123</sup>I および <sup>99m</sup>Tc 標識脳内 nAChR イメージング剤の開発に関する基礎的成果をおさめるとともに、今後の脳内神経受容体の SPECT 用イメージング剤の開発に有益な情報を提供するものと考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

最近、脳に存在するニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) について、記憶、学習、認知などの高次脳機能への関与、アルツハイマー病やパーキンソン病などの脳神経疾患での変化が報告され、nAChR の中枢での役割の解明、さらに種々の脳神経疾患の診断や治療の観点から、ヒト脳内 nAChR の分布および密度を体外から非侵襲的に測定することのできる核医学イメージング剤の開発が期待されている。これまでにシングルフォトン核医学断層撮像法 (SPECT) 用核種 <sup>123</sup>I で標識された 5-[<sup>123</sup>I]iodo-(2(*S*)-azetidylmethoxy)pyridine ([<sup>123</sup>I]5IA) などが開発され、その有効性が示されているが、臨床的汎用性の観点から、より短時間での測定を可能とするイメージング剤及び <sup>99m</sup>Tc で標識されたイメージング剤の開発が望まれており、本論文は、それらの開発を計画したものである。

著者は、まず、 [<sup>123</sup>I]5IA よりも短時間での測定を可能とする脳内 nAChR イメージング剤の開発にあたり、nAChR 親和性および脳移行性を考えて、放射性ヨウ素で標識された (+)-epibatidine 誘導体、(1*R*,2*S*,4*S*)-2-hydroxy-2-(2'-iodopyridine-5'-yl)-7-azabicyclo-[2.2.1] heptane (HIPH) および (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-2-hydroxy-2-(2'-iodopyridine-5'-yl)-3-hydroxymethyl-7-azabicyclo-[2.2.1]heptane (HIPMH) を合成し、それらの nAChR イメージング剤としての可能性について検討した。HIPH, HIPMH の合成においては、アレン化合物とピロール誘導体との Diels-Alder 反応を鍵反応とする方法を確立して行った。得られた化合物の nAChR に対する親和性を評価したところ、HIPH, HIPMH はそれぞれ nAChR に対して親和性を有していることが示されたが、HIPH の方がより高い親和性を示した。そこで、 [<sup>125</sup>I]HIPH について、マウス、ラットでの体内分布を検討したところ、速やかに高い脳移行性、nAChR 発現に応じた脳内分布の局在性を認めた。これらの結果から、インビボでの nAChR へのより高い結合特異性が必要ではあるものの、HIPH はインビボでも nAChR に結合していることが示された。

次に、<sup>99m</sup>Tc 標識脳内 nAChR イメージング剤を開発するために、本研究では、二官能性キレート試薬の概念に基づき、nAChR に高い親和性を有する (+)-epibatidine および (2(*S*)-azetidylmethoxy)pyridine (A-85380) を母体化合物として、これらの化合物の nAChR への結合に関与する部位とは独立して <sup>99m</sup>Tc を安定に結合させるキレート部位を導入した化合物を設計することを計画した。そこで、<sup>99m</sup>Tc キレート構造として、脂溶性でコンパクトな cyclopentadienyltricar-

bonyl technetium (CPTT) を選択し, (+)-epibatidine ののアザビシクロ環の 3 位に CPTT を導入した化合物および A-85380 のピリジン環の 5 位に CPTT を導入した 2 種類の誘導体を設計, 合成し, それらの nAChR への親和性を測定した結果, いずれの化合物も nAChR への親和性を示したが, 中でも A-85380 CPTT 導入体 (S)-(5-(azetidin-2-ylmethoxy)pyridine-3-yl)methyl cyclopentadienyltricarbonyl technetium carboxylate(CPTT-A-E) が最も高い親和性を示した。そこで, この化合物の  $^{99m}\text{Tc}$  標識体を合成し, そのマウス脳内分布を検討した結果, nAChR 密度の低い小脳に比べて密度の高い視床により高い放射能の集積が認められた。これらの結果から, 二官能性キレート試薬の概念を用いて設計合成した [ $^{99m}\text{Tc}$ ]CPTT-A-E は, インビゴ脳内 nAChR イメージング剤としての基本的な有効な性質を有することを見出した。

以上, 本研究は,  $^{123}\text{I}$  および  $^{99m}\text{Tc}$  標識脳内 nAChR イメージング剤の開発に関する基礎的成果をおさめるとともに, 今後の脳内神経受容体の SPECT 用イメージング剤の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)の論文として価値あるものと認める。

更に, 平成18年3月1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。