

氏名	かね がわ なお き 金 川 直 樹
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	薬 博 第 579 号
学位授与の日付	平成 17 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	機能的な精神疾患の核医学画像診断を目的とする脳内ノルエピネフリン トランスポーター結合性放射性薬剤の開発
論文調査委員	(主 査) 教授 佐 治 英 郎 教授 赤 池 昭 紀 教授 金 子 周 司

論 文 内 容 の 要 旨

近年、うつ病や統合失調症など、器質的な変化を伴わずに機能的な変化がおこる機能的な精神疾患が急速に増加しており、その病態の解明、診断法の開発が臨床診断学の分野で強く望まれている。これに対し、核医学診断はインビボでの機能診断に優れていることから、機能的な精神疾患の診断を可能とする核医学診断薬の開発が試みられているが、これまで有用なものは報告されていない。そこで、最近、うつ病患者の剖検脳において、ノルアドレナリン作動性 (NA) 神経の変化、特に NA 神経終末に存在するノルエピネフリントランスポーター (NET) 発現の低下が報告されていることに着目し、本研究では脳内 NET を標的とする機能的な精神疾患診断用放射性薬剤を開発することを計画した。

第 1 章 脳内ノルエピネフリントランスポーターに高い親和性を有する放射性ヨウ素標識 (R)-*N*-methyl-3-(2-iodophenoxy)-3-phenylpropanamine の開発

脳内 NET イメージングに適した放射性薬剤には、核医学診断に適した放射性核種を有し、NET に特異的に結合することが基本的に要求される。そこで、放射性核種として、汎用性に優れる核医学的診断撮像法 (SPECT) に適した放射線を放出する ^{123}I を選択するとともに、(R)-*N*-methyl-3-phenoxy-3-phenylpropanamine (MPP) が NET に親和性を示すことに着目して、MPP の放射性ヨウ素標識誘導体を開発することを計画した。ところで、MPP は NET とともにセロトニントランスポーター (SERT) にも高い親和性を示すことから、本研究の目的の放射性薬剤を開発するためには、SERT への結合親和性を低下させ、NET への結合選択性を上げることが必要である。そこで、MPP の phenoxy 基 2 位への置換基の導入では NET 選択性が高まるとの報告に注目して、(R)-MPP の phenoxy 基 2 位に ^{123}I を導入した、(R)-[^{123}I]-*N*-methyl-3-(2-iodophenoxy)-3-phenylpropanamine ([^{123}I]MIPP) を合成することとした。なお基礎的検討にあたっては、放射性ヨウ素として ^{123}I のかわりに、半減期が長く、取り扱いが容易な ^{125}I を用いた。

非放射性 MIPP は (S)-(-)-3-chloro-1-phenyl-1-propanol を原料として、2-iodophenol を Mitsunobu 反応により縮合し、その後 methylamine を付加することにより合成した。放射性ヨウ素標識 MIPP は、臭素 - 放射性ヨウ素交換反応により合成した。MIPP の NET に対する結合親和性は、ラット大脳皮質粗シナプス画分を用い、NET に選択的に結合する [^3H]nisoxetine を放射性リガンドとするラジオアッセイにて検討した。その結果、MIPP は NET に結合する代表的リガンドである nisoxetine よりも約 5 倍高い親和性を持つことを認めた。また、[^{125}I]MIPP を放射性リガンドとするラジオアッセイでは、NET 結合性を有する化合物によって MIPP の結合は阻害されたが、SERT 結合性を有する化合物では阻害の程度は低く、MIPP は NET に対して結合選択性を有することを認めた。

[^{125}I]MIPP をラットに投与し、体内分布を経時的に調べた結果、[^{125}I]MIPP は投与後速やかに脳に移行した。さらに、MIPP の脳内での局所分布をオートラジオグラフィで調べた結果、[^{125}I]MIPP の集積量は脳内の NET 密度分布と相関していることを認めた。さらに、[^{125}I]MIPP を様々なモノアミントランスポーター結合剤と同時に投与し、脳内での放射能集積を検討した結果、NET 結合剤の投与により、放射能集積は有意に減少した。しかし、その集積低下率は 50% 程度であり、ま

た SERT 結合剤の投与によっても20%程度、放射能集積が低下したことから、脳内では NET に特異的ではなく、SERT にも結合している可能性が示された。

第2章 高い脳内ノルエピネフリントランスポータ結合選択性を有する放射性ヨウ素標識 (2S,αS)-2-[α-(2-iodophenoxy) benzyl] morpholine の開発

MIPP より NET 選択性の高い放射性ヨウ素標識化合物の開発を目的として、最近、MPP よりも NET に対し高い選択性を持つことが報告された、(S, S)-reboxetine を母体化合物として、MPP での結果に基づき、その phenoxy 基 2 位に ¹²³I を導入した (2S, αS)-[¹²³I]-2-[α-(2-iodophenoxy) benzyl] morpholine ([¹²³I]IPBM) を合成することを計画した。

非放射性 IPBM は、trans-cinnamyl alcohol を酸化、2-iodophenol と縮合後、水酸基を保護し、加水分解により (2S, 3S)/(2R, 3R)-3-(2-iodophenoxy)-3-phenylpropene-1, 2-epoxide を得、これを環化、還元した後、光学分割することによって合成した。また、放射性ヨウ素標識 IPBM は、臭素放射性ヨウ素交換反応により合成した。

[³H]Nisoxetine, [¹²⁵I]IPBM を放射性リガンドとするラジオアッセイにより、IPBM の NET への親和性、選択性を検討した結果、IPBM は nisoxetine と同程度の親和性を持ち、さらに SERT への結合はほとんどなく、MIPP よりも高い NET 選択性を有することが示された。

また、ラットでの体内分布を調べた結果、[¹²⁵I]IPBM は投与後速やかに脳に移行し、その脳内局所分布は、報告されている NET 密度分布と高く相関することを認めた。さらに [¹²⁵I]IPBM と NET 結合剤を同時投与した場合、その集積は80%以上低下したが、SERT 結合剤の同時投与では [¹²⁵I]IPBM の集積低下は認められなかった。以上より [¹²⁵I]IPBM は、[¹²⁵I]MIPP よりも脳内で NET に選択的に結合していることが認められ、[¹²⁵I]IPBM がインビボ脳内 NET 機能イメージングに対してより有効な性質を有することを見出した。

第3章 レセルピン慢性投与うつ病モデルラットにおける脳内ノルエピネフリントランスポータの変化と放射性ヨウ素標識 (2S,αS)-2-[α-(2-iodophenoxy) benzyl] morpholine の集積性

放射性ヨウ素標識 IPBM の NET イメージング剤としての有用性をさらに検討するために、疾患モデル動物における脳内集積量の変化を検討した。これまで、ヒトではうつ病において、脳内 NET 発現が低下していることが報告されていることから、うつ病モデルとして汎用されるレセルピン慢性投与モデルラットを作製し、まず脳内 NET 密度を測定したところ、NET 密度が減少していることを見出した。そこで、このモデルラットに [¹²⁵I]IPBM を投与後、放射能集積を検討したところ、正常群と比較してその集積量は有意に減少することを認め、[¹²³I]IPBM がうつ病の画像診断に有用となり得る可能性が示された。

以上、本研究は、脳内 NET の核医学イメージング用放射性薬剤の開発に関する基礎的な成果をおさめると共に、今後の機能性精神疾患の核医学診断研究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

近年、うつ病や統合失調症など、器質的変化を伴わずに機能的変化がおこる機能性精神疾患の診断法の開発が臨床診断学の分野で強く望まれており、これに応えるものとして核医学診断法が注目され、核医学診断薬の開発が試みられているが、これまで有用なものは得られていない。このような背景のもと、本論文は、うつ病患者の剖検脳においてノルアドレナリン作動性神経終末に存在するノルエピネフリントランスポータ (NET) 発現の低下が報告されていることに着目し、脳内 NET を標的とする機能性精神疾患診断用放射性薬剤を設計、合成し、その有用性を基礎的に評価したものである。

著者は、まず、放射性核種として核医学的診断撮像法に適した ¹²³I を選択するとともに、(R)-N-methyl-3-phenoxy-3-phenylpropanamine (MPP) が NET に親和性を示すことに着目して、構造—活性相関に関する考察を基に、(R)-MPP の phenoxy 基 2 位に ¹²³I を導入した (R)-[¹²³I]-N-methyl-3-(2-iodophenoxy)-3-phenylpropanamine ([¹²³I]MIPP) を候補化合物として設計、合成した。MIPP の NET への結合親和性をラジオアッセイにより測定した結果、MIPP は NET に高い親和性と選択性を有することを認めた。そこで、[¹²⁵I]MIPP をラットに投与し、体内分布を経時的に調べた結果、[¹²⁵I]MIPP は投与後速やかに脳に移行すること、さらに、MIPP の脳内での局所分布をオートラジオグラフィで調べた結果、[¹²⁵I]MIPP の集積量は脳内の NET 密度分布と相関していることを認めた。さらに、[¹²⁵I]MIPP を NET 結合剤と同

時投与し、脳内での放射能集積を検討した結果、放射能集積は50%程度低下したが、一方 SERT 結合剤の投与によっても 20%程度集積が低下したことから、脳内では NET に特異的ではなく、SERT にも結合している可能性を示した。

そこで、MIPP より NET 選択性の高い放射性ヨウ素標識化合物の開発を目的として、最近、MPP よりも NET に対し高い選択性を持つことが報告された、(S, S)-reboxetine を母体化合物として、MPP での結果を基に (2S, α S)-[^{123}I]-2-[α -(2-iodophenoxy) benzyl] morpholine ([^{123}I]IPBM) を合成し、その有用性を評価した。その結果、IPBM は高い NET 親和性および選択性を有することを示した。また、ラットでの体内分布を調べた結果、[^{125}I]IPBM は MIPP よりも優れた脳移行性を示すとともに、NET 結合剤の同時投与により集積を80%以上低下させ、SERT 結合剤の投与では集積低下を起さないことを認めた。以上より [^{125}I]IPBM は、[^{125}I]MIPP よりもインビボ脳内 NET 機能イメージングに対してより有効な性質を有することを明らかとした。

さらに、[^{123}I]IPBM の NET イメージング剤としての有用性を検討するために、うつ病モデルとしてレセルピン慢性投与モデルラットを作製し、それに [^{125}I]IPBM を投与後の脳内の放射能集積を検討したところ、正常群と比較してその集積量は有意に減少することを認め、[^{123}I]IPBM がうつ病の画像診断に有用となり得る可能性を示した。

以上、本論文は、脳内 NET の核医学イメージング用放射性薬剤の開発に関する基礎的な成果をおさめると共に、今後の機能性精神疾患の核医学診断研究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17年3月4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。