

氏名	きよのやすし 清野泰
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	論薬博第690号
学位授与の日付	平成15年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	心臓の核医学機能診断を目的としたノルエピネフリントランスポータ結合放射性医薬品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 佐藤公道 教授 市川 厚

論文内容の要旨

心臓は自律神経系による調節を受けているが、多くの心疾患でその調節機構に異常が生じること、またその異常は局所的に起こる場合があることが報告されている。そこで、臨床診断分野において、心筋での交感神経機能の変化を局所的かつ定量的に把握できる診断法の開発が望まれており、それを可能とする核医学診断法が注目されている。

交感神経系のシナプス間隙に放出されたノルエピネフリン (NE) は、交感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) により神経終末に大部分が再取込みされ、再取込みされなかった NE の多くは血中に漏出する。したがって、NET 量は血中 NE 濃度と深く関連し、また、種々の心疾患で血中 NE 濃度に変化があることが報告されていることから、これらの心疾患では心筋 NET 量が変化している可能性が考えられる。

そこで、本研究では、NET を標的とする心疾患の核医学機能診断法の有効性と、その診断法に適した放射性医薬品の開発を検討することを計画した。

第1章 糖尿病における心筋でのノルエピネフリントランスポータ分布密度の変化

糖尿病患者では、心筋症、心不全、不整脈、突然死などの心疾患を起こす確率が高いことから、臨床的に、それらの疾患の早期診断法や予測診断法の開発が望まれている。そこで、心筋症、心不全、不整脈などを発症することが報告されている糖尿病モデルラットを用いて、心筋局所での NET の分布密度およびそれに関連する因子の変化を調べ、心疾患の早期診断、予測診断を目的とした、NET を対象とする心臓核医学機能診断の可能性を検討した。

ラットにストレプトゾトシン (STZ) を投与することにより、インスリン依存性糖尿病モデルラットを作製して、その心筋を摘出、ホモジナイズし、ラジオアッセイによって、心筋局所での NET の最大結合能 (B_{max}) を測定した結果、正常ラットに比べ、下壁で有意に低下していることを認めた。さらに、心筋スライスを用いた NE 取込み活性の測定でも、STZ 誘発糖尿病モデルラットの場合は、その活性が前壁に比して下壁で低下していることが見出された。一方、STZ 誘発糖尿病モデルラットの心筋細胞および心筋の交感神経細胞の形態には異常はなく、心筋血流および NE 濃度にも前壁と下壁とは差がないことが認められた。さらに、インスリン非依存性の糖尿病モデルラットである Goto-Kakizaki ラットでも同様の結果が得られた。

これらの結果より、糖尿病の心筋では、形態や血流などに変化が起こる前に、下壁での NET の密度が低下している可能性が示され、心疾患の早期診断、予測診断に NET の分布密度の測定が有効であることが示唆された。

第2章 心臓核医学機能診断のためのノルエピネフリントランスポータ結合ヨウ素-123標識放射性医薬品の開発

心臓核医学機能診断のための NET 結合放射性医薬品を開発するために、放射性核種として、核医学診断に適した線質、半減期、エネルギーを有する ^{123}I を選択し、NET への高い結合親和性を示す (R)-*N*-methyl-3-phenoxy-3-phenylpropanamine (MPP) を対象に、その ^{123}I 誘導体の合成を計画した。MPP は NET とともにセロトニントランスポータ (SERT) にも高い親和性を示すが、フェノキシ基の 2 位への置換基の導入は SERT への親和性を低下し、NET への親和性を増加させるとの報告に基づいて、MPP のフェノキシ基の 2 位に ^{123}I を導入した、(R)-*N*-methyl-3-(2-[^{123}I]iodophenoxy)-3-

phenylpropanamine ([¹²³I]MIPP) を候補化合物として設計、合成した。なお、基礎的な検討には、¹²³I より半減期の長い ¹²⁵I で標識された [¹²⁵I]MIPP を合成し、用いた。

[³H]desipramine を放射性リガンドとしたラジオアッセイにより、MIPP の NET への結合親和性を調べた結果、MIPP は、現在 NET に結合するリガンドとして汎用されている (R)-tomoxetine や nisooxetine よりも数倍高い NET 結合親和性を示した。また、[¹²⁵I]MIPP を放射性リガンドとしたラジオアッセイにより、MIPP は高い NET 結合選択性を有することも見出した。

[¹²⁵I]MIPP をラットに投与し、体内分布を経時的に調べた結果、放射能は心筋へ比較的高く集積した。また、画像診断上問題となる、隣接臓器である肝臓への放射能集積は低かった。そこで、[¹²³I]MIPP をラットに投与し、その放射能の体内分布を高解像力のシングルフォトン断層撮像装置 (SPECT) を用いて撮像した結果、投与30分で心筋の明瞭な画像を得ることができた。また、投与30分後の心筋中の放射能を分析した結果、すべて未変化体として存在していた。さらに、STZ 誘発糖尿病モデルラットを用いて、[¹²⁵I]MIPP の心筋への集積を検討した結果、正常ラットに比べて、下壁/前壁比が低く、それは NET の分布密度比と同様であった。これらの結果より、[¹²³I]MIPP が心臓核医学機能診断薬として有効な基本的性質を有することを見出した。

以上、本研究は、NET を標的とする心臓核医学機能診断の有効性を示すと共に、その診断に有用な NET 結合放射性医薬品の開発の可能性を明らかにしたものであり、これらの知見は、今後の心臓核医学機能診断研究に有益な情報を与えるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

臨床診断分野において、心筋での交感神経機能の変化を局所的かつ定量的に把握できる診断法の開発が望まれており、それを可能とする核医学診断法が注目されている。ところで、交感神経系のシナプス間隙に放出されたノルエピネフリン (NE) は、交感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) により神経終末に大部分が再取込みされ、再取込みされなかった NE の多くは血中に漏出する。そこで、この血中 NE 濃度が種々の心疾患で変化することから、これらの心疾患では心筋 NET 量が増加している可能性が考えられる。このような背景の基、本論文は、NET を標的とする心疾患の核医学機能診断法の有効性と、その診断法に適した放射性医薬品の開発について検討したものである。

著者は、まず、心疾患の早期診断や予測診断における、NET を対象とする心臓交感神経機能核医学診断の有効性を検討するために、徐々に症状が進行する糖尿病モデルラットを用いて、心臓における NET の分布密度の変化を調べた。その結果、 B_{max} が、正常ラットに比べ、下壁で有意に低下していることを認めた。さらに、心筋スライスを用いた NE 取込み活性の測定でも、糖尿病モデルラットの場合は、その活性が前壁に比して下壁で低下していることが見出された。一方、糖尿病モデルラットの心筋細胞および心筋の交感神経細胞の形態には異常はなく、心筋血流および NE 濃度にも前壁と下壁とでは差がないことが認められた。これらの結果より、糖尿病の心筋では、形態や血流などに変化が起こる前に、下壁での NET の密度が低下している可能性が示され、心疾患の早期診断、予測診断に NET の分布密度の測定が有効であることが示唆された。

そこで、上記の結果に基づいて、心臓核医学機能診断のための NET 結合放射性医薬品を開発することを計画し、構造-活性相関に関する考察を下に (R)-*N*-methyl-3-(2-[¹²³I]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、現在 NET に結合するリガンドとして汎用されている (R)-tomoxetine や nisooxetine よりも数倍高い NET 結合親和性を示した。また、[¹²⁵I]MIPP を放射性リガンドとしたラジオアッセイにより、MIPP は高い NET 結合選択性を有することも見出した。さらに、[¹²⁵I]MIPP をラットに投与し、体内分布を経時的に調べた結果、放射能は心筋へ比較的高く集積し、画像診断上問題となる、隣接臓器である肝臓への放射能集積は低いことが認められた。また、[¹²³I]MIPP を投与したラットについて、放射能の体内分布を高解像力のシングルフォトン断層撮像装置 (SPECT) を用いて撮像した結果、投与早期に心筋の明瞭な画像を得ることができた。さらに、STZ 誘発糖尿病モデルラットを用いて、[¹²⁵I]MIPP の心筋への集積を検討した結果、正常ラットに比べて、下壁/前壁比が低く、それは NET の分布密度比と同様であった。これらの結果より、[¹²³I]MIPP

が心臓核医学機能診断薬として有効な基本的性質を有することを見出した。

以上、本研究は、NET を標的とする心臓核医学機能診断の有効性を示すと共に、その診断に有用な NET 結合放射性医薬品の開発の可能性を明らかにしたものであり、これらの知見は、今後の心臓核医学機能診断研究に有益な情報を与え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15年2月25日論文内容とそれに関連した口答試問を行った結果合格と認めた。