

(続紙 1)

京都大学	博士 (薬学)	氏名	松田 洋和
論文題目	インスリノーマの核医学画像診断のための放射性分子イメージングプローブの開発に関する研究		
(論文内容の要旨)			
<p>インスリノーマ (インスリン産生膵島胞腫) は膵島β細胞由来の腫瘍であり、機能性膵内分泌性腫瘍の中で発症頻度が最も高い。このインスリノーマは高インスリン血症により低血糖を伴う疾患で、現在Whippleの三徴、Fajan's index、絶食グルカゴン試験等で存在診断は可能となっているが、低血糖症状が見られた時点でも2cm以下の小型腫瘍であることが多く、開腹しても同定が難しいことから、術前に腫瘍の存在する場所を同定できる局在診断の重要性が強く認識されているが、未だ有効な方法は確立されておらず、有効な診断法の開発が強く求められている。</p> <p>核医学イメージング法は、核医学分子イメージングプローブを体内に投与することで、そのプローブが相互作用する生体内分子の分布を特異的かつ高感度にイメージングできる手法である。そこで本研究では、インスリノーマに特異的且つ高発現していることが報告されているスルホニルウレア受容体 (SUR) 1、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体に結合する放射性分子イメージングプローブの開発を計画した。</p>			
第1章 スルホニルウレア受容体1を標的とした放射性分子イメージングプローブの開発			
<p>SUR1をインスリノーマのイメージングの標的とする放射性分子イメージングプローブの開発において、SUR1に結合するグリニド薬Mitiglinideを母体化合物とし、これに核医学イメージングに有効なポジロン放出核種¹⁸Fを安定に導入した2-(fluoroethyloxybenzyl)-4-(<i>cis</i>-3a,4,5,6,7,7a-hexahydroisindolin-2-yl)-4-oxobutanoic acid ([¹⁸F]FMIT) の6種の誘導体を設計合成し、その有用性を評価した。これらの化合物の非標識体について、単離膵島を用いてSUR1への親和性を評価した結果、(<i>S</i>)-<i>o</i>-FMIT、(<i>S</i>)-<i>m</i>-FMIT、(<i>S</i>)-<i>p</i>-FMITの3種がSUR1への親和性を示し、中でも(<i>S</i>)-<i>o</i>-FMITが最も高い親和性を有していることを認めた。そこで、(<i>S</i>)-<i>o</i>-[¹⁸F]FMITを合成し、ラットインスリノーマ細胞株であるINS-1を移植した担がんマウス (INS-1担がんマウス) を用いて、その体内分布実験を調べた結果、腫瘍への集積と、腫瘍イメージングの指標となる腫瘍と筋肉および膵臓との集積放射能密度の比が1以上になることを認めた。しかし、Mitiglinideの同時投与により腫瘍への放射能の集積量はほとんど減少しなかったことから、本化合物は大部分が腫瘍へ非特異的に集積していることと評価され、インスリノーマ局在診断用プローブの標的としてSUR1は難しいと考えられた。</p>			
第2章 グルカゴン様ペプチド-1 受容体を標的とした単光子放出断層撮像用放射性分子イメージングプローブの開発			
<p>GLP-1受容体をイメージングの標的とするインスリノーマの放射性分子イメージングプローブとして、これまでにGLP-1受容体作動薬であるExendin3、Exendin4を母体化合物とする放射性化合物が開発されている。しかし、これらの化合物を合成する場合、前駆体であるExendin3、Exendin4誘導体の混入を避けることができないことから、被験者が低血糖になることが報告されている。そこで本研究では、GLP-1受容体結合性のインスリノーマ核医学イメージングプローブとして、GLP-1受容体の拮抗薬で、低血糖を引き起こさないExendin4(9-39) (Ex(9-39)) を母体化合物として選択し、これにキレート形成により単光子放出断層撮像法</p>			

(SPECT) に適した核種¹¹¹Inを安定に結合した状態を得ることができるdiethylenetriaminepentaaetic acid (DTPA) を導入した¹¹¹In-DTPA-Ex(9-39)を設計し、それを高比放射能状態で合成することを計画した。高比放射能体の合成については、溶媒の種類、可溶化剤であるTween80の添加を検討することで、従来よりも約10倍高い比放射能体を得ることに成功した。また、Ex(9-39)における¹¹¹In-DTPA部の導入部位を検討し、N末端(9位)修飾したIn-DTPA9-Ex(9-39)がEx(9-39)より高い親和性を有することを見出した。合成した¹¹¹In-DTPA9-Ex(9-39)は血漿中でも安定であり、INS-1担がんマウスを用いた体内分布実験において腫瘍への高い集積性及び高い周辺臓器比が得られること、SPECT撮像実験において腫瘍が明瞭に描出できることを認め、¹¹¹In-DTPA9-Ex(9-39)がインスリノーマ局在診断のための有用なSPECT用放射性分子イメージングプローブとなりえることを見出した。

第3章 グルカゴン様ペプチド-1 受容体を標的としたポジトロン断層撮像用放射性分子イメージングプローブの開発

第2章での結果を基に、SPECTよりも分解能・感度に優れるポジトロン断層撮像法に有効なプローブの開発を目的として、PET核種として汎用性に優れるジェネレーター産出核種⁶⁸Gaで標識された9-Ex(9-39)を設計、合成することを計画した。この化合物において、キレート部位としてはGa-68と室温にて迅速かつ安定に錯形成できるDeferoxamine (Df) を用いることとした。得られた化合物⁶⁸Ga-Df9-Ex(9-39)はGLP-1受容体に対して母核化合物であるEx(9-39)より高い親和性を有し、血漿中でも安定であり、INS-1担がんマウスを用いた体内分布実験において腫瘍への高い集積性及び高い周辺臓器比が得られ得られること、PET撮像実験において腫瘍が明瞭に描出できることを認め、⁶⁸Ga-Df9-Ex(9-39)がインスリノーマ局在診断のための有用なPET用放射性分子イメージングプローブとなりえることを見出した。

以上、本研究は、インスリノーマ局在診断用放射性分子イメージングプローブの開発に基礎的な成果を収めたものであり、これらの知見は、インスリノーマに対する今後の非侵襲的局在診断、薬物治療の評価、新規治療薬の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)

インスリノーマは膵島β細胞由来の腫瘍であるが、低血糖症状が生じた時点でも形状が小さく、開腹しても同定が難しいことから、場所を同定できる局在診断法の開発が強く求められている。そこで、論文では、インスリノーマでの特異的かつ高発現が報告されているスルホニルウレア受容体 (SUR) 1、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体に結合する放射性分子イメージングプローブの開発を計画したものである。

著者は、先ず、SUR1を標的とする放射性分子プローブの開発を計画し、SUR1に結合するグリニド薬Mitiglinideを母体化合物とし、これにポジトロン放出核種¹⁸Fを安定に導入した2-(fluoroethoxybenzyl)-4-(cis-3a,4,5,6,7,7a-hexahydroisindolin-2-yl)-4-oxobutanoic acid ([¹⁸F]FMIT) の6種の誘導体を設計合成し、その有用性を評価した。その結果、(S)-*o*-FMITが最も高い親和性を有し、それはラットインスリノーマ細胞株INS-1を移植した担がんマウス (INS-1担がんマウス) を用いた体内分布実験で、腫瘍への放射能集積を認めたが、その集積は大部分がSUR1ではなく非特異的なものであることを見出し、インスリノーマ局在診断用プローブの標的としてSUR1は難しいと評価した。

そこで、次にGLP-1受容体を標的とする分子イメージングプローブの開発を計画し、GLP-1受容体の拮抗薬で、低血糖を引き起こさないExendin4(9-39) (Ex(9-39)) を母体化合物とし、これに核医学イメージングに適したSPECT用放射性核種¹¹¹Inをキレート剤diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) を介して安定に結合させた¹¹¹In-DTPA-Ex(9-39)を設計した。また、標識反応での溶媒の種類、可溶化剤の添加を検討することで、従来よりも約10倍高い比放射能体を得ることに成功した。また、Ex(9-39)における¹¹¹In-DTPA部の導入部位についても検討し、N末端 (9位) を修飾したIn-DTPA9-Ex(9-39)がEx(9-39)より高い親和性を有することを見出した。合成した¹¹¹In-DTPA9-Ex(9-39)は血中でも安定であり、INS-1担がんマウスを用いた体内分布実験において腫瘍への高い集積性及び高い周辺臓器比が得られること、SPECT撮像実験において腫瘍が明瞭に描出できることを見出した。

その結果を基に、さらにポジトロン断層撮像法に有効なプローブの開発を目的として、ジェネレーター産出PET核種⁶⁸Gaで標識された9-Ex(9-39)を設計、合成することを計画し、キレート部位として⁶⁸Gaと室温にて迅速、安定に錯形成するDeferoxamine (Df) を選択、これを用いて⁶⁸Ga-Df9-Ex(9-39)を合成した。さらに、その化合物のGLP-1受容体への親和性を測定した結果、母核化合物であるEx(9-39)より高い親和性を有し、血中でも安定であり、INS-1担がんマウスを用いた体内分布実験において腫瘍への高い集積性及び高い周辺臓器比が得られ得られること、PET撮像実験において腫瘍が明瞭に描出できることを認め、⁶⁸Ga-Df9-Ex(9-39)がインスリノーマ局在診断に有用なPET用分子プローブとなりえることを見出した。

以上、本研究は、インスリノーマ局在診断用放射性分子イメージングプローブの開発に基礎的な成果を収めたものであり、これらの知見は、インスリノーマに対する今後の非侵襲的局在診断、薬物治療の評価、新規治療薬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) の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成25年2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