

(論文要約)

肝臓の有機アニオントランスポーター機能の
インビボ評価のための核医学分子
イメージングプローブの開発に関する研究

屋木 祐亮

第 1 章

鈴木カップリング反応を用いた ^{18}F 標識化合物合成法の開発と それによる [^{18}F]pitavastatin の合成

有機アニオントランスポーター (OATP) は肝臓におけるトランスポーターの一つであり、異物の代謝排泄に重要な役割を担っている。特に OATP1B1 及び OATP1B3 は肝取込みや多数のアニオン性化合物の輸送に関与するため、OATP の機能差によって薬物の治療効果に影響を及ぼすことが分かっている。その OATP の機能差は遺伝子多型や薬物間の相互作用によって起こるため、個人差が大きいと考えられている。しかし、現時点において OATP の機能評価法は確立されておらず、機能差による影響を判断することができないため、あらかじめ治療効果や副作用の発現を予測することは困難である。

一方、核医学分子イメージング法は、非侵襲的に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機能診断手法として注目されている。その中でも、陽電子断層撮像法 (Positron Emission Tomography, PET) は単光子放出断層撮像法 (Single photon emission computed tomography, SPECT) に比べ高感度で定量性に優れている。そのため、これまでに様々な PET 用核医学分子イメージングプローブを用いて生体内 OATP 機能評価が検討されてきたが、ヒトにおける肝取込みの寄与率が高い OATP1B1 に対する低選択性や肝取込み能評価に適した肝取込みクリアランスを有していないことが問題点として挙げられ、新たな PET プローブ開発が求められている。

そこで本研究では、高脂血症治療薬である pitavastatin をイメージングプローブ開発にお

ける母体化合物として選択した。Pitavastatin は OATP1B1 に選択的に取り込まれ、肝取込みクリアランスも取込み能評価に適した値を示すことが報告されている。さらに構造中にフッ素原子を有しており、PET 核種である ^{18}F を用いることで物理的及び化学的性質を維持したまま、PET プローブ化が可能であると考えた。

しかし、 $[^{18}\text{F}]\text{pitavastatin}$ の合成には ^{18}F の半減期、導入法の観点から新たな合成法の開発が必要となった。そこで、芳香環に直接 ^{18}F を導入する必要がある $[^{18}\text{F}]\text{pitavastatin}$ の合成には ^{18}F 標識試薬を用いた方法が有用と考え、 $[^{18}\text{F}]\text{fluoroiodobenzene}$ との鈴木カップリング反応を利用することを計画した。

まず、 ^{18}F 標識化に先立ち、 ^{18}F 標識への応用を前提とした pitavastatin の合成経路を検討した。その結果、鈴木カップリング反応を用いることで、10 工程で pitavastatin の合成に成功するとともに、その反応はマイクロ波によって反応が促進されることを認めた。そこで、 ^{18}F 標識体の合成にマイクロ波加熱を用いることを計画した。しかし、現在市販されているマイクロ波反応装置では発振器にマグネトロンを用いており、放射性薬剤合成における少量の反応溶媒に対して十分なマイクロ波効果を与えることは困難と予想された。そこで、新たに放射性薬剤合成への利用を目的とし、発振器に固体素子を用いた新規マイクロ波反応装置の開発を行い、有効性を評価したところ、優れた加熱効果を示し、さらに放射性薬剤合成検討においても十分に応用可能であることが示された。そして、その新規マイクロ波反応装置を用いた $[^{18}\text{F}]\text{fluoroiodobenzene}$ との鈴木カップリング反応によって $[^{18}\text{F}]\text{pitavastatin}$ の合成に成功した。得られた $[^{18}\text{F}]\text{pitavastatin}$ について、生体内での安定性評価を行ったところ、主に本化合物が分布する血中あるいは肝臓中で安定であることが示された。さらに、PET 撮像実験を行った結果、速やかな肝臓への取込み及び腸管への排泄

が明瞭に描出され、また PET 測定から得た数値データから解析した肝取込みクリアランスは、既存の OATP イメージングプローブに比べて、取込み能解析に適した値を有することが示された。また、OATP 阻害剤リファンピシンを同時投与することで肝取込みクリアランスは有意に低下し、本化合物は OATP 特異的に取り込まれることが示された。

しかし、 $[^{18}\text{F}]$ pitavastatin の合成は上記のマイクロ波加熱を用いても低収率であり、さらに $[^{18}\text{F}]$ fluoroiodobenzene の揮発性や 2 段階合成も自動合成で行うには問題であり、この方法では臨床利用に必要な量を安定して自動合成することは難しいと予想された。

第2章

肝臓の有機アニオントランスポーター機能のインビボ評価のための核医学分子イメージングプローブとしての¹⁸F 標識 pitavastatin 誘導体の開発

第1章の結果から、¹⁸F]pitavastatin を臨床研究のために十分な量を安定して自動合成することは難しいと予想され、臨床応用可能な肝臓の有機アニオントランスポーター機能のインビボ評価のための核医学分子イメージングプローブとしてさらなる合成法の改善が必要であると考えられた。そこで、臨床応用するための自動合成の条件である、①反応は2段階以内(1段階が望ましい)、②反応がワンポットで可能、③精製操作は1回の3つという因子を考慮して、合成法を改善するために pitavastatin の誘導化を検討し、肝臓の有機アニオントランスポーター機能のインビボ評価のための核医学分子イメージングプローブとして pitavastatin 誘導体 PTV-F1 を開発し、その有用性について評価することを計画した。

基質特異性及び代謝安定性を考慮して、フルオロエトキシ基へと変換した pitavastatin 誘導体 PTV-F1 を設計し、種々の条件を検討してそれを合成したところ、¹⁸F]PTV-F1 は1段階で合成可能となり、¹⁸F]pitavastatin に比べて、収率も大幅に改善することに成功した。そこで、本化合物について OATP 発現細胞取込み実験を行ったところ、PTV-F1 は pitavastatin と同様な取込みを示した。次に、¹⁸F]PTV-F1 を生体内における化学形を調べた結果、肝臓中でも安定に存在することを認め、本化合物が OATP1B1 の基質となりうることを認めた。そこで、体内分布実験及び PET を用いるインビボ撮像実験を行った結果、

速やかな肝臓への取込み及び腸管への排泄が明瞭に描出された。また PET 測定から得た数値データから解析した肝取込みクリアランスを算出し、その結果を既存の OATP イメージングプローブと比較したところ、本化合物は他の化合物よりも取込み能解析に適した値を有することが示された。また、OATP 阻害剤リファンピシンを同時投与することで肝取込みクリアランスは有意に低下し、本化合物は OATP 特異的に取り込まれることが示された。さらに、合成および精製の条件検討の結果に基づいた自動合成法の確立を検討した結果、本プローブが臨床応用できることを認めた。

以上の結果より、 $[^{18}\text{F}]\text{PTV-F1}$ が臨床応用可能な OATP 機能評価のための核医学分子イメージングプローブとなりうることを見出した。