

京都大学	博士（薬学）	氏名	屋木 祐亮
論文題目	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		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>肝臓には有機アニオントランスポーター (OATP) のサブタイプOATP1B1及びOATP1B3があり、アニオン性薬物の肝細胞内への取込みに関与している。それらには遺伝子多型が存在したり、薬物間相互作用を起こしたりすることがあるため、そのことが薬物治療に影響を与え、また副作用の発現に関与していることが報告されている。したがって、臨床領域で肝臓におけるOATPの機能のインビボ評価法の開発が望まれている。そこで最近、OATPの機能評価を目的とした核医学分子イメージングプローブの開発研究が盛んに行われているが、ヒトでの肝取込みにおいて寄与率が高いOATP1B1に対する選択性の低さや高い肝取込みクリアランスなどのために、これまで有効なプローブは開発されていない。</p> <p>そこで本研究では、高脂血症用薬であるPitavastatinが主としてOATP1B1により取り込まれ、さらにその肝取込みクリアランスも肝血流速度の半分以下と取込み能の評価に適した性質を有していることに着目して、Pitavastatinを母体化合物とした、肝臓OATP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を計画した。</p> <p>第1章 鈴木カップリング反応を用いた¹⁸F標識化合物合成法の開発とそれによる [¹⁸F]Pitavastatinの合成</p> <p>Pitavastatinには構成元素としてフッ素が含まれていること、またフッ素には放射性同位体でPET核種として優れた放射物理特性を有する¹⁸Fがあることから、¹⁸F標識Pitavastatinを合成することを計画した。この目的を達成するためには、標識体の合成法として、¹⁸Fの半減期 (110分) を考慮した短時間での高い放射化学的収率が希求条件となる。そのため、現在用いられている非放射性のPitavastatinの合成法は合成経路、¹⁸Fの導入法などの観点からその利用は難しく、新たに¹⁸F標識化合物に適した合成法の開発が要求された。そこで、合成の最終的な段階での¹⁸Fの効率よい導入を考え、4-Iodophenyldiphenylsulfonium triflate より得られた4-[¹⁸F]Fluoriodobenzene ([¹⁸F]FIB) を用いた鈴木カップリング反応を行い、目的物を合成することに成功した。さらに、この反応にマイクロ波加熱を利用することで放射化学的収率を向上させることにも成功したが、同時にこの合成法では臨床利用するために必要な放射能を有する目的物を安定して得るのは難しいことも見出した。</p> <p>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</p> <p>第1章での結果をもとに、臨床利用が可能なプローブを開発するために、高い放射化学的収率による合成、OATP1B1への親和性と選択性などの因子を考え、[¹⁸F]Pitavastatinの誘導体を設計・合成することを計画した。そこで、代謝経路及びOATPの認識性から、アニオン性を示すカルボキシル基を含むキノリン側鎖部分の</p>			

構造は保持し、代謝安定性及び基質特異性の影響が少ないフルオロアリーのフルオロ基を、 ^{18}F 標識体がより簡便、高収率で合成できるフルオロエトキシ基へと変換したPTV-F1を設計した。その結果、 ^{18}F PTV-F1は2段階の反応で、放射化学的収率 $45 \pm 3\%$ 、放射化学的純度99%以上で得られ、 ^{18}F Pitavastatinの場合に比べ約4倍の放射化学的収率で合成することに成功した。また、細胞取込み実験において、PTV-F1はPitavastatinと同様に、OATP過剰発現細胞には高く取り込まれたが、OATPを発現していない細胞には取り込まれなかったことから、所期の通り、誘導体化が基質特異性に影響を与えず、PTV-F1はOATPの基質になることを認めた。そこで、 ^{18}F PTV-F1を正常ラットに投与して肝臓での化学形を調べた結果、肝臓中でも安定に存在することが示された。さらに、ラットを用いて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肝取込みクリアランスをintegration plot法により解析したところ、肝取込みクリアランスは正常ラットでは $11.0 \pm 2.1 \text{ mL/min/kg}$ となり、取込み能解析に適した値を有することが示された。また、OATP1B1阻害剤リファンピシンを同時投与したラットでは肝取込みクリアランスは約1/5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、安全性の確認なども行い、本化合物が臨床応用可能な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。

以上、本研究は、肝臓における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基礎的成果をおさめたものであり、これらの知見は今後の薬物体内動態研究、臨床での薬物治療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)

肝臓にはアニオン性薬物の肝細胞内への取込みに関与している有機アニオントランスポーター (OATP) のサブタイプOATP1B1があり、その遺伝子多型や薬物間相互作用のためにOATP1B1の機能が薬物の薬効や副作用の発現に影響することが報告されており、そのため肝臓OATP機能のインビボ評価法の開発が望まれている。そこで本論文では、その評価法として核医学イメージング法を用いることとし、それに有効なプローブとして、Pitavastatinが主としてOATP1B1により取り込まれ、またその肝取込みクリアランスが肝取込み能の評価に適した性質を有していることに着目して、Pitavastatinを母体化合物とした化合物の開発とその評価を計画したものである。

著者は、先ず、Pitavastatinが構成元素としてフッ素を有していることから、 ^{18}F 標識Pitavastatinをプローブの候補化合物と考えた。しかし、従来報告されている非放射性のPitavastatinの合成法は短寿命の ^{18}F 化合物の合成には時間と収率の観点から適応できず、合成の最終的な段階での ^{18}F の効率よい導入を可能とする合成法の開発が ^{18}F -Pitavastatinの利用には不可欠となった。そこで、鈴木カップリング反応による新規合成法の開発を試みた結果、合成に成功し、さらにマイクロ波加熱を利用することで放射化学的収率を大きく向上させることはできたが、収率にはかなりばらつきがあることを認めた。

そこで著者は、一定した高い放射化学的収率による合成、OATP1B1への親和性と選択性、代謝経路などの因子を考え、Pitavastatinのフルオロアリーのフルオロ基を、 ^{18}F 標識体がより簡便、高収率で合成できるフルオロエトキシ基へと変換したPTV-F1を設計し、それを合成した結果、 ^{18}F PTV-F1を高い放射化学的収率で安定して得ることに成功した。また、細胞取込み実験において、PTV-F1はOATP過剰発現細胞に選択的に高く取り込まれ、本化合物がOATPの基質になることを認めた。さらに、ラットを用いてPET撮像実験を行った結果、 ^{18}F PTV-F1は速やかに肝臓へ取り込まれ、さらに腸管へ排泄されることを認めた。また、PET測定から得た数値データから肝取込みクリアランスをintegration plot法により解析したところ、肝取込みクリアランスは取込み能解析に適した値を有することを認め、さらにその肝取込みクリアランスはOATP1B1阻害剤リファンピシンの同時投与により有意に低下し、本化合物がOATP特異的に取り込まれることを認めた。さらに、自動合成法の確立、安全性の確認なども行い、本化合物が臨床応用可能な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。

以上、本研究は、肝臓のOATP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基礎的成果をおさめたものであり、これらの知見は今後の薬物体内動態研究、臨床での薬物治療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。また、平成26年8月21日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当分の間当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日以降

〔注〕

1. (記述例1)を参考に、論文審査の結果の要旨の結句には学位論文の審査についての認定を明記するとともに、試問の結果の要旨を付け加えること。
2. 論文の公表方法について、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断され、かつその旨を「論文審査の結果の要旨」に記載する場合は、(記述例2)を参考に記述すること。
3. 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、欄外の「要旨公表可能日」欄に、公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内となる。)