

京都大学	博士（薬科学）	氏名	貝出 翔
論文題目	脳タンパク質凝集体を標的とした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>アルツハイマー病(AD)およびパーキンソン病(PD)は神経変性疾患に分類され、AD患者脳内においてはアミロイドβタンパク質(Aβ)凝集体およびタウタンパク質(Tau)凝集体が、PD患者脳内においてはα-シヌクレインタンパク質(α-Syn)凝集体が臨床症状の出現前から蓄積する。したがって、これら脳タンパク質凝集体を生体内で選択的に可視化することができれば、ADおよびPDの早期診断や治療薬の開発研究に貢献し得ると考えられる。本研究では、脳内のTau凝集体およびα-Syn凝集体を非侵襲的かつ高感度で生体イメージングする手法を構築するため、これらを標的とした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 Tau凝集体を標的とした核医学分子イメージングプローブの開発 第1節 ベンゾイミダゾピリジン(BIP)誘導体に関する構造活性相関研究 近年の臨床研究により、脳内のTau凝集体の蓄積はAβ凝集体と比べてADの病期の進展と密接に関連すると考えられており、Tauイメージング法の開発が期待されている。本研究では、Tau凝集体への結合性を示すBIP母核に種々のアルキルアミノ基を導入し、Tau凝集体への結合性およびマウスにおける脳移行性を評価した。その結果、エチルアミノ基を導入したBIP誘導体([¹²⁵I]BIP-NEt)が良好なTau凝集体への結合親和性および選択性、マウス脳移行性を示した。以上より、BIPを母核とするTauイメージングプローブの開発において、至適なアルキルアミノ基が存在することを見出した。</p> <p>第2節 BIPを母核とした陽電子断層撮像(PET)用Tauイメージングプローブの開発 高精度なTauイメージング法の開発に向け、定量性や空間分解能に優れるPET用プローブの開発が望まれている。前節の結果を受け、エチルアミノ基を介して¹⁸Fを導入したBIP誘導体([¹⁸F]IBIPF1~2)を設計・合成した。特に、[¹⁸F]IBIPF1は優れたTau凝集体への結合性およびマウス脳移行性、代謝安定性を示し、PET用Tauイメージングプローブとして有用であることが示された。</p> <p>第2章 α-Syn凝集体を標的とした核医学分子イメージングプローブの開発 現在までにα-Synイメージングプローブの開発研究が活発に展開されているものの、いずれもα-Syn凝集体への結合選択性または脳移行性に乏しく、これらの点を改善したプローブの開発が切望されている。そこで本研究では、α-Syn凝集体への結合親和性を示す化合物を探索し、それを基盤として、結合選択性および脳移行性に優れるα-Synイメージングプローブの開発を試みた。初めに、所属研究科および所属分野が保有する化合物ライブラリーを用いたスクリーニングを行うことで、ビスキノリン(BQ)誘導体(KPTJ10017)およびカルコン類縁体(IDP-3)を有用なリード化合物として見出した。</p> <p>第1節 BQ誘導体を基盤としたPET用α-Synイメージングプローブの開発 KPTJ10017の化学構造を基盤として、¹⁸Fの導入を考慮した2種類のBQ誘導体([¹⁸F]BQ1~2)を設計・合成した。特に、BQ2はα-Syn凝集体への高い結合親和性およびマウス脳移行性を</p>			

示し、 $[^{18}\text{F}]\text{BQ2}$ が $\alpha\text{-Syn}$ イメージングプローブとしての基礎的性質を有することが示唆された。一方、本プローブは $\text{A}\beta$ 凝集体への高い結合親和性を示したことから、 $\alpha\text{-Syn}$ 凝集体への結合選択性の向上が求められた。

第2節 $\alpha\text{-Syn}$ 凝集体への結合選択性の向上を目指したカルコン類縁体の合成と評価

IDP-3の化学構造に着目し、置換基の変換が $\alpha\text{-Syn}$ 凝集体への結合性に寄与すると考えた。すなわち、カルコン類縁体構造に種々の芳香環を導入することで、 $\alpha\text{-Syn}$ 凝集体への結合性に関する構造活性相関を検討した。その結果、 $\alpha\text{-Syn}$ 凝集体への優れた結合親和性および選択性を示すカルコン類縁体(PHNP-3)を得ることに成功した。一方、本化合物のマウス脳移行性は低値を示した。

第3節 カルコン類縁体を基盤としたPET用 $\alpha\text{-Syn}$ イメージングプローブの開発

脳移行性の指標としてCentral Nervous System Multiparameter Optimization (CNS MPO) Scoreに着目することで、前節の課題克服を図った分子設計を行い、 $\alpha\text{-Syn}$ 選択的結合性およびマウス脳移行性を示すカルコン類縁体(FPHNP-3)を得た。本プローブを用いて、 $\alpha\text{-Syn}$ 凝集体を脳内に接種したモデルマウスにおけるPETイメージングを行ったものの、 $\alpha\text{-Syn}$ 凝集体を描出することは困難であった。そこで、CNS MPO Scoreの構成パラメーターに着目した構造最適化を図り、水溶性リンカーを導入したカルコン類縁体($[^{18}\text{F}]\text{FHCL-1}\sim 2$)を設計・合成した。 $[^{18}\text{F}]\text{FHCL-2}$ を用いてPETイメージングを行った結果、生体内で $\alpha\text{-Syn}$ 凝集体を画像化することに成功し、そのPET用 $\alpha\text{-Syn}$ イメージングプローブとしての有用性が示された。

以上、本研究はADおよびPDにおけるTau凝集体および $\alpha\text{-Syn}$ 凝集体を標的とした核医学分子イメージングプローブの開発に成果を収めたものであり、ADおよびPDの早期診断および治療薬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)

申請者はアルツハイマー病(AD)およびパーキンソン病(PD)の脳内に沈着する脳タンパク質凝集体を非侵襲的かつ高感度に生体イメージングする手法を構築するため、それぞれの疾患に特異的に沈着する脳タンパク質凝集体を標的とした核医学分子イメージングプローブの開発を行い、本論文において2章に亘り詳述した。

第1章では、AD脳内に沈着するTau凝集体を標的とした核医学分子イメージングプローブの開発を行った。第1節では、ベンゾイミダゾピリジン(BIP)誘導体に関する構造活性相関研究を行った。すなわち、Tau凝集体への結合性を示すBIP母核に種々のアルキルアミノ基を導入し、Tau凝集体への結合性およびマウスにおける脳移行性を評価した。その結果、エチルアミノ基を導入したBIP誘導体(^{125}I]BIP-NEt)が良好なTau凝集体への結合親和性および選択性、マウス脳移行性を示した。以上より、BIPを母核とするTauイメージングプローブの開発において、至適なアルキルアミノ基が存在することを見出した。さらに第2節では、BIPを母核とした陽電子断層撮像(PET)用Tauイメージングプローブの開発を行った。前節の結果を受け、エチルアミノ基を介して ^{18}F を導入したBIP誘導体(^{18}F]BIPF1~2)を設計・合成した。特に、 ^{18}F]BIPF1は優れたTau凝集体への結合性およびマウス脳移行性、代謝安定性を示し、PET用Tauイメージングプローブとして有用であることが示された。

第2章では、PD脳内に沈着する α -Syn凝集体を標的とした核医学分子イメージングプローブの開発を行った。まず、化合物ライブラリーを用いたスクリーニングを行うことで、ビスキノリン(BQ)誘導体(KPTJ10017)およびカルコン類縁体(IDP-3)を有用なリード化合物として見出した。第1節では、KPTJ10017の化学構造を基盤として、 ^{18}F の導入を考慮した2種類のBQ誘導体(^{18}F]BQ1~2)を設計・合成した。特に、BQ2は α -Syn凝集体への高い結合親和性およびマウス脳移行性を示し、 ^{18}F]BQ2が α -Synイメージングプローブとしての基礎的性質を有することが示唆された。第2節では、 α -Syn凝集体への結合選択性の向上を目指したカルコン類縁体の合成と評価を行った。すなわち、IDP-3のカルコン類縁体構造に種々の芳香環を導入することで、 α -Syn凝集体への結合性に関する構造活性相関を検討した。その結果、 α -Syn凝集体への優れた結合親和性および選択性を示すカルコン類縁体(PHNP-3)を得ることに成功した。第3節では、カルコン類縁体を基盤としたPET用 α -Synイメージングプローブの開発を行った。脳移行性の指標としてCNS MPO Scoreに着目した新たな分子設計を行い、 α -Syn選択的結合性およびマウス脳移行性を示すカルコン類縁体(FPHNP-3)を得た。次に、CNS MPO Scoreの構成パラメーターに着目した構造最適化を図り、水溶性リンカーを導入したカルコン類縁体(^{18}F]FHCL-1~2)を設計・合成した。 ^{18}F]FHCL-2を用いてPETイメージングを行った結果、生体内で α -Syn凝集体を画像化することに成功し、そのPET用 α -Synイメージングプローブとしての有用性が示された。

以上、本研究はADおよびPDにおけるTau凝集体および α -Syn凝集体を標的とした核医学分子イメージングプローブの開発に成果を収めたものであり、ADおよびPDの早期診断および治療薬開発に有益な情報を提供するものと考えられる。よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和4年2月10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、令和5年3月31日までの間、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