

京都大学	博士（薬学）	氏名	森 大輔
論文題目	脳内ニコチン性アセチルコリン受容体の核医学分子イメージングのためのテクネチウム-99m標識分子プローブの開発に関する研究		
（論文内容の要旨） 脳内のニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）は記憶、学習、認知などの高次脳機能に関与し、アルツハイマー病やパーキンソン病などの脳神経疾患でその密度が変化することが報告されている。したがって、ヒト脳内nAChRの分布および密度を体外から非侵襲的に測定することのできる手法の開発が臨床診断や治療薬開発などの分野から強く望まれている。一方、核医学分子イメージング法は、放射性分子プローブを体内に投与することにより、そのプローブが相互作用する生体内分子の分布の変化を非侵襲的に三次元的かつ定量的にイメージングできる手法である。そこで申請者は、核医学分子イメージング法を用いて脳内nAChRをイメージングすることを目的として、この手法に適した放射線の物理学的性質を有するテクネチウム-99m (^{99m}Tc) を放射性核種として用いる分子プローブを、脳内nAChRへの結合に関与する部位と^{99m}Tcのキレート部位とを同一分子内に独立して有する二官能性キレートという概念のもとに設計することを考えた。そのため本研究では、3-(2(S)-azetidinylmethoxy)pyridine (A85380)が脳内nAChRに高い親和性を有すること、三座配位子と3個の一酸化炭素が配位する [^{99m}Tc]technetium tricarbonyl complex (^{99m}Tc-トリカルボニル錯体) が安定かつコンパクトな構造となることに着目して、A85380に^{99m}Tc-トリカルボニル錯体部位を導入した、脳内nAChR分子イメージングのための二官能性キレート型^{99m}Tc標識分子プローブ、^{99m}Tc-トリカルボニル-A85380誘導体を開発することを計画した。			
第1章 マイクロウェーブを用いた[^{99m}Tc]technetium tricarbonyl complexの迅速、高収率合成法の開発 ^{99m}Tc-トリカルボニル錯体は従来常圧加熱により合成されていたが、この方法は反応性、再現性が悪く、^{99m}Tcの放射性半減期の観点から不可欠な短時間内の収率良い合成を達成することはできず、この問題を解決した合成法の開発が望まれていた。そこで本研究では、効率的な発熱現象と熱伝導効果により金属錯体形成反応が短時間で進行し、かつ副生成物を生じにくいと報告されているマイクロウェーブの利用を考えた。そのためまず、Tcには安定同位体が存在しないため、Tcの代わりにTcと同じ配位構造を有するレニウム（Re）を用い、配位子として^{99m}Tc-トリカルボニル錯体の場合にも汎用されている2-picolyl-amine-N-acetic acid (PAMA)、bis(2-methylpyridyl)amine (DPA)、bis[2-(3,5-dimethyl-1-pyrazolyl)ethyl]amine (PZA) を用いてマイクロウェーブでの反応を検討した。そ			

の結果、いずれの錯体においてもマイクロウェーブを用いることで、5分以内に収率89%以上で目的の錯体を合成できることを見出した。さらに、 ^{99m}Tc において同様の条件により反応時間1分以内に放射化学的収率99%以上で、 ^{99m}Tc -トリカルボニル錯体を合成することに成功した。また配位子にPAMAを用いた場合水を溶媒として選択すると、錯体形成反応中に加水分解が進行し、目的とするジカルボン酸錯体がエステル体からone-potで生成することを見出した。以上より、マイクロウェーブを用いることで、 ^{99m}Tc -トリカルボニル錯体を迅速かつ高収率で合成することに成功した。

第2章 脳内 nAChR の核医学分子イメージングプローブとしての [^{99m}Tc]technetium tricarbonyl 3-(2(S)-azetidinylmethoxy)pyridine誘導体の開発

nAChRの核医学分子イメージングのための ^{99m}Tc 標識分子プローブを開発するために、A85380を母体化合物として、そのnAChRへの親和性に最も影響が少ないことが予想されたピリジン環の5位へリンカーを介して、トリカルボニル錯体形成部位であるPAMA、DPA、iminodiacetic acid (IDA)を導入した数種の誘導体を合成した。それぞれの誘導体のRe-トリカルボニル錯体を合成し、 $[^3\text{H}]$ cytisineを用いた競合的結合阻害実験により、それらのnAChRへの親和性を評価した結果、いずれの誘導体もnAChRへの親和性を示したが、IDA誘導体はPAMA、DPA誘導体より高い親和性を示した。また、これらの誘導体について、マイクロウェーブによる ^{99m}Tc 標識化合物の合成を行った結果、短時間のうちに高い放射化学的収率で目的物が得られた。さらに、これらの ^{99m}Tc 標識化合物をマウスに静脈内投与し、その脳移行性を検討した結果、IDA誘導体である [^{99m}Tc]technetium tricarbonyl 2,2'-(((5-((2S)-2-azetidinylmethoxy)-3-pyridinyl)-methyl)imino)diacetic acid (^{99m}Tc -トリカルボニル-A-IDA) が最も高い脳移行性を示した。さらに、 ^{99m}Tc -トリカルボニル-A-IDAについて、脳内分布を検討した結果、nAChR密度の低い小脳に比べて密度の高い視床により高い放射能の集積を認めた。これらの結果から、二官能性キレート概念を用いて設計合成した ^{99m}Tc -トリカルボニル-A-IDAは、脳内nAChRの核医学分子イメージングプローブとして有効な性質を有することを見出した。

以上、本研究は、脳内nAChRの ^{99m}Tc 標識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、今後の脳内神経受容体を対象とする ^{99m}Tc 標識核医学分子イメージングプローブの開発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)

脳ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) は記憶、学習、認知などの高次脳機能に関与し、種々の脳神経疾患でその密度が変化することが報告されていることから、ヒト脳内nAChRの分布および密度を体外から非侵襲的に測定できる手法の開発が臨床診断や治療薬開発などの分野から強く望まれている。そこで著者は、生体内分子の分布の変化を非侵襲的に測定できる核医学分子イメージング法を用いて脳nAChRをイメージングすることを目的として、この手法に適した放射線の性質を有する^{99m}Tcを放射性核種として用いる分子プローブを、脳nAChRへの結合に関与する部位と^{99m}Tcのキレート部位とを同一分子内に独立して有する二官能性キレートという概念のもとに設計することを考え、脳nAChRに高い親和性を有する3-(2(S)-azetidinylmethoxy)pyridine (A85380) に、安定かつコンパクトな^{99m}Tc 錯体、[^{99m}Tc]technetium tricarbonyl complex (^{99m}Tc-トリカルボニル錯体) を導入した、^{99m}Tc-トリカルボニル-A85380誘導体の開発を計画した。

そこで、まず著者は、トリカルボニル錯体の合成の従来用いられている常圧での加熱法では反応性、再現性が悪いことから、効率的な発熱現象と熱伝導効果により時間の短縮と収率の向上が期待されるマイクロウェーブの利用を考え、Tcと同じ配位構造を有するReを用いてトリカルボニル錯体の合成を検討した。その結果、マイクロウェーブを用いることで、この錯体生成は迅速かつ高収率で合成することに成功した。さらに、^{99m}Tcにおいても同様の条件により迅速かつ高収率で、トリカルボニル錯体を合成することに成功した。

次に、A85380のnAChRへの親和性に最も影響が少ないことが予想されたピリジン環の5位へ、リンカーを介してトリカルボニル錯体形成部位を導入した数種の誘導体を合成し、それらのRe-トリカルボニル錯体をマイクロウェーブを用いて合成した。得られた化合物について、競合的結合阻害実験によりnAChRへの親和性を評価した結果、いずれの誘導体もnAChRへの親和性を示したが、特にiminodiacetic acid (IDA) をキレート部位として導入した誘導体が最も高い親和性を示した。また、これらの誘導体について、マイクロウェーブを用いて^{99m}Tc標識化合物を合成し、それらの^{99m}Tc 標識化合物の脳移行性をマウスを用いて検討した結果、IDA 誘導体 ([^{99m}Tc]technetium tricarbonyl 2,2'-(((5-((2S)-2-azetidinylmethoxy)-3-pyridinyl)-methyl)imino)diacetic acid (^{99m}Tc-トリカルボニル-A-IDA)) が最も高い脳移行性を示した。さらに、本化合物について、脳内分布を検討した結果、nAChR密度の低い小脳と比較して高密度の視床に高い放射能の集積を認めた。これらの結果から、^{99m}Tc-トリカルボニル-A-IDAは、脳nAChRの核医学分子イメージングプローブとして有効な性質を有することを見出した。

以上、本研究は、脳nAChRの^{99m}Tc標識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、今後の脳内神経受容体を対象とする^{99m}Tc標識核医学分子イメージングプローブ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22年2月23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