

令和元年6月17日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05386

研究課題名(和文)新規F18標識ホスホニウム合成法に立脚した実用的心筋血流イメージング剤の開発

研究課題名(英文) Development of a practical myocardial blood flow imaging agent based on novel F18-labeled phosphonium synthesis method

研究代表者

古本 祥三 (Furumoto, Shozo)

東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授

研究者番号：00375198

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、虚血性心疾患の病状(虚血状態・心筋viability)の正確な診断に重要であるPET核医学血流イメージングで利用可能な新規18F標識薬剤(18F-TAP)の開発に取り組んだ。まず、非標識体の合成検討で20種類のTAP誘導体の合成に成功し、そのうち18化合物について、実際に18F標識体を合成することができた。体内分布実験による各化合物の動態性を比較した結果、18F-TAP-Xが高い心集積性と選択性を示した。18F-TAP-Xは、心筋細胞にミトコンドリア膜電位依存的に集積し、動物PETにおいては心筋を明瞭に画像化できた。以上より、目的とする心筋イメージング剤の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓核医学検査は心疾患の有益な診断方法として不可欠なものだが、本研究成果は、将来的に性能の高いPETによる心臓核医学検査の発展と普及に大きく貢献する可能性を秘めている。現在、国内では実用的な18F標識PET薬剤がなかったために臨床での心臓核医学研究は行われていないが、本研究で開発した18F標識PET薬剤を利用すれば、実用的な臨床心臓核医学研究が展開できる。さらにその臨床研究を礎として、将来的には、現在よりも質の高いPET心臓核医学検査が広く一般診療で利用されるようになると期待される。

研究成果の概要(英文)：Myocardial imaging is an important technology for accurate diagnosis of ischemic heart disease and assessment of ischemic condition and myocardial viability. In this study, we worked on the development of a novel 18F-labeled tracer (18F-TAP) that can be used in PET nuclear medicine blood flow imaging. First, we synthesized 20 types of TAP derivatives of unlabeled form as standard compounds, and then actually succeeded to radiosynthesize 18 compounds of 18F-labeled forms among them. Then, we compared their pharmacokinetics in mice were evaluated by ex vivo biodistribution study. As a result, 18F-TAP-X showed high accumulation in heart tissue with high selectivity. 18F-TAP-X accumulated in cardiomyocytes in a mitochondrial membrane voltage-dependent manner, and in animal PET, it afforded a clear PET images of heart. From these results, we succeeded in developing the target myocardial imaging agent.

研究分野：放射線医薬品学

キーワード：PET 心筋血流 ミトコンドリア

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 虚血性心疾患は、心臓の冠動脈の内径が動脈硬化により狭くなり心筋が虚血状態となることにより発症する疾患であり、国内の死亡者数はガンに次いで多い。虚血性心疾患に対して最善の治療を行うためには、病状(虚血状態・心筋 viability)の正確な把握に基づく適切な治療方針の決定、治療の効果判定・予後予測が重要である。その有力な手段の一つとして、核医学検査による心筋血流イメージング評価があり、幅広く利用されている。現在、心筋血流イメージングは、 ^{201}Tl 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin などを用いたシンチグラフィ・SPECT により行われている。しかしこの手法では、肝臓への集積性が高い、体型による吸収効果が大いなどの影響があるため原理的・技術的に、高精細な心筋血流画像を得ることは困難であり、定量性にも限界がある。また、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の核種原料 $^{99\text{m}}\text{Mo}$ の供給不安定化問題が顕在化している。そこで次世代の検査技術として、SPECT よりも空間分解能及び定量性に優れている PET による汎用性の高い心筋血流イメージング剤の実用化が強く望まれている。

(2) PET による血流イメージングは、 ^{82}Rb ($T_{1/2}=1.3$ 分)、 ^{15}O ($T_{1/2}=2$ 分)、 ^{13}N ($T_{1/2}=10$ 分)などの半減期が非常に短い特殊な核種の薬剤を使用すれば行えるが、その特殊性故に、それらを利用できる PET 施設や臨床検査件数は非常に限定され、臨床の現場に普及していない(医薬品化が不可能)。しかし、 ^{18}F -FDG のように汎用性の高い ^{18}F 核種($T_{1/2}=110$ 分)で標識した PET 用心筋血流イメージング剤が開発されれば、 ^{18}F -FDG と同様に広く利用されることが期待できる。このような背景から、心筋に含まれる豊富なミトコンドリア(Mt)を標的とした ^{18}F 標識心筋血流イメージング剤の開発研究が世界的に繰り返されている。例えば Mt 膜電位異存集積性を示す ^{18}F -FBnTP や ^{18}F -BFPET、Mt 複合体 I 阻害剤の ^{18}F -Flurpiridaz などがある(図 1)。一部は治験が進められているものの、薬剤合成法が煩雑・低収率、肝臓集積性が高いなどの問題があり、さらに有用性が高く普及を期待できる実用的な薬剤(医薬品)の開発が求められている。

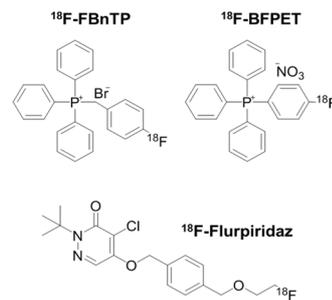


図 1

2. 研究の目的

研究代表者らは、 ^{18}F -標識 Mt 膜電位プローブに関する合成法の研究に取り組み、独自の実用的合成法(高収率、高簡便性)の開発に成功した(図 2)。本合成法は、 ^{18}F -標識ホスフィン中間体を精製せずに次の反応に利用でき、ワンポットで簡便に ^{18}F -標識ホスホニウム誘導体(^{18}F -TAP と略す)を合成することができる。この新規 ^{18}F -TAP 合成法の大きな特徴は、その合成簡便性に加えて標識体の分子設計を柔軟に行える利点がある。この方法で合成される ^{18}F -TAP 誘導体は原理的に全て新規化合物であり、従来にない多様な誘導体を容易に合成することが可能となるため、標識薬剤の性能最適化を効率的・効果的に行える。以上の経緯を踏まえ、本件課題では、独自の新規 ^{18}F -TAP 合成法に立脚した臨床応用可能な実用的心筋血流イメージング剤の開発を目的とした研究に取り組んだ。

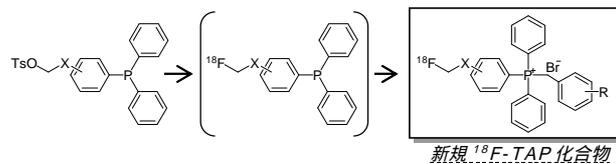


図 2

3. 研究の方法

独自に開発した実用的合成法により 14 種類以上の ^{18}F -TAP 誘導体の合成を目指した。標識合成するための前駆体および非標識標品もそれぞれ自家合成した。標準的な ^{18}F 化条件を基本として、反応条件(溶媒、時間、温度)の最適化を行った。標識反応後、分取 HPLC で精製を行うが、その前処理については Sep-Pak® (Waters) などのディスポカラムを利用した ^{18}F -標識生成物と原料試薬との分離法を検討し、最適条件を定めた。

心臓集積性および体内動態性の評価については、 ^{18}F -TAP をマウスの尾静脈内に投与して ex vivo 体内分布実験法により、心臓、肝臓、肺、腎臓、脾臓、筋肉、小腸、脳、骨、血液の各臓器組織における ^{18}F -TAP の集積率(% ID/g)を調べた。心臓/肝臓(集積比)と心臓の集積率を指標として、いずれも大きい値を示すほど心臓特異的集積性が高く優れた心臓描出性能を有すると判断した。この体内分布実験で最も優れた結果を与えた ^{18}F -TAP 誘導体を最適化化合物として、細胞取り込み実験を実施してミトコンドリア膜電位依存的細胞集積性を検証した。この誘導体について、ラット-PET により心筋イメージング性能および時間放射能変化を解析した。イメージングの有用性評価の一つとして、開発が先行する ^{18}F -Flurpiridaz との代謝動態の比較も行った。

4. 研究成果

(1) 本研究では、最終的に 20 種類の ^{18}F -TAP の合成に挑戦し、そのうち 18 種類の誘導体合成に成功した。開発の順序としては、図 3 の ^{18}F -TAP 構造のうち、側鎖 A の ^{18}F フルオロエトキシ基の構造異性体 3 種類(オルト、メタ、パラ)を合成し、生物学的動態特性の違いを比較検証した。その結果、メタ位の誘導体が心臓への安定的集積性をミセルと同時に、肝臓や肺への集積が低いことが明らかになった。他の 2 異性体は、肝臓への集積が心臓よりも高く、心筋イメージング剤としては不適切であった(図 4)。

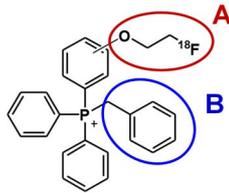


図 3

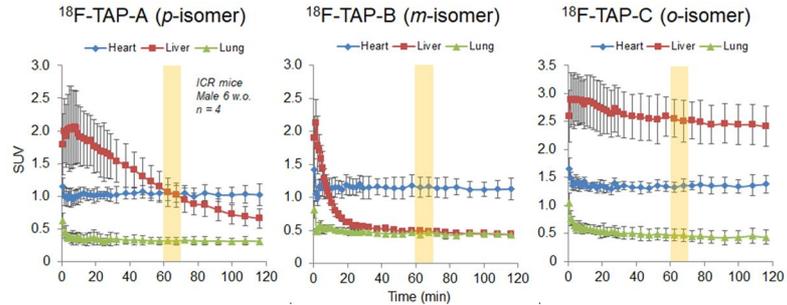


図 4

(2) この結果を踏まえ、図 3 構造の側鎖 A をメタ位に固定し、側鎖 B について構造を変更した誘導体を合成してマウスを用いて体内動態性を比較した。その結果、 ^{18}F -TAP-X が心臓集積率で約 15% ID/g と最も高い値を示すと同時に、心臓/肝臓比は 16-18、心臓/血液比は 12-15 と特異的集積性も優れていた。そこでこの ^{18}F -TAP-X についてラット体内分布で心臓集積性を検証したところ、同じく優れた心臓集積性を示した。

この評価と同じ生物実験系で現在世界で最も臨床開発が進んでいる ^{18}F -Flurpiridaz の心筋集積特性評価を行ったところ、 ^{18}F -TAP-X の心筋イメージング指標は Flurpiridaz と同等以上の結果が得られた。続いて、より実践的にラット PET により両薬剤を比較したところ、 ^{18}F -TAP-X は心筋に集積後そのまま滞留するが、 ^{18}F -Flurpiridaz の心筋集積は経時的に減少するという異なる心臓動態性を示すことが明らかになった。画像コントラストの指標となる心臓/肝臓集積比は ^{18}F -TAP-X の方が優れた値を示した。

以上の結果より、本研究において ^{18}F -TAP 誘導体の最適化を進め、また最適化合物の動態特性を明らかにすることができた。その心筋イメージングの有用性については十分に実用であることが示唆された。

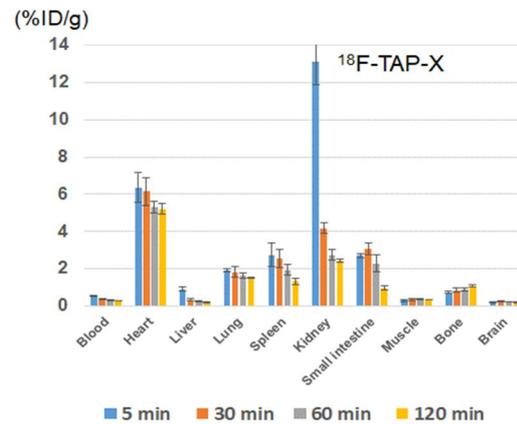


図 5

(3) ^{18}F -TAP-X の心筋細胞取り込みについては、ミトコンドリア膜電位依存的に細胞集積する ^3H -TPP とのデュアルトレーサー実験により評価したところ、両標識体の細胞取り込みは高い相関性を示した。さらに脱共役試薬の CCCP 添加により細胞集積が濃度依存的に阻害されることが明らかになった。これらの結果から、 ^{18}F -TAP-X は膜電位依存的ミトコンドリア集積性を有することが確認できた。

薬剤の代謝動態性に関する特性は、画像化性能に直接的に影響する。そこで、 ^{18}F -TAP-X の代謝物について詳細に検証したところ、心筋組織に集積した放射性物質は、ほぼすべてが ^{18}F -TAP そのもの(未変化体)であることが確認され、画像化の際の代謝物の放射能シグナルの影響は少ない性質であることが示唆された。一方、比較として調べた ^{18}F -Flurpiridaz の場合は、投与後 60 分で代謝物が心筋に存在していた。また、心筋作用薬による ^{18}F -TAP-X の心臓集積性への影響を調べたところ、比較で評価した ^{18}F -FDG の心臓集積性に大きな影響を及ぼす作用薬を処置した場合でも、 ^{18}F -TAP-X の心臓集積性に大きな変化は見られず、薬物によるトレーサー動態への影響は受けにくいことが示唆された。これらの結果より、 ^{18}F -TAP-X は実用性の高い心筋イメージング剤として利用できることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 11 件)

古本祥三(招待講演) Fluorine-18 Labeled PET Tracers for Imaging Mitochondria, 3th International Symposium on Molecular Imaging, La Habana, Cuba, 2018年。

古本祥三(招待講演) New 18F-Labeled PET Tracers for Myocardial Perfusion Imaging, National Cyclotron and PET Centre Academic Conference 2018, Chulabhorn Graduate Institute, Bangkok, 2018年。

富永隆裕、秋田諒、石川洋一、岩田錬、石渡喜一、古本祥三、心筋血流イメージング剤 ¹⁸F-TAP-31 の開発と ¹⁸F-Flurpiridaz との比較評価、第13回日本分子イメージング学会総会・学術集会、2018年。

古本祥三(招待講演) F-18 標識 PET トレーサー開発の最前線、In vivo イメージングフォーラム 2018、2018年。

伊東由夏、富永隆裕、石川洋一、岩田錬、石渡喜一、古本祥三、¹⁸F-ホスホニウム型 MPI トレーサーの開発と ¹⁸F-Flurpiridaz との動態比較、第58回日本核医学会学術総会、2018年。

富永隆裕、秋田諒、石川洋一、岩田錬、石渡喜一、古本祥三、¹⁸F 標識ホスホニウム型プローブの構造最適化と集積メカニズムの検証、第57回日本核医学会学術総会、2017年

T Tominaga, R Akita, Y Ishikawa, R Iwata, K Ishiwata, S Furumoto, Development of novel ¹⁸F-labeled phosphonium derivatives for mitochondria imaging by positron emission tomography, 22st International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, 2017年。

S. Furumoto, T. Tominaga, R. Akita, A. Kazama, Y. Ishikawa, R. Iwata, K. Ishiwata, Novel ¹⁸F-labeled triarylphosphonium derivatives for mitochondria imaging, 30th Annual EANM Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2017年。

古本祥三(招待講演) 基礎研究における PET 薬剤の生物学的評価手法、第57回日本核医学会学術総会、2017年

古本祥三、フッ素 18 標識心筋イメージング剤の開発、第56回日本核医学会学術総会、2016年11月。

富永隆裕、風間あずさ、石川洋一、岩田錬、石渡喜一、古本祥三、ミトコンドリアを標的とした新規 ¹⁸F 標識ホスホニウム型プローブの開発、第56回日本核医学会学術総会、2016年11月。

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: PHOSPHONIUM COMPOUND AND PRODUCTION METHOD THEREFOR

発明者: Shozo FURUMOTO

権利者: TOHOKU UNIVERSITY

種類: 特許

番号: 15/523,988

出願年: 2017年

国内外の別: 国外

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：富永 隆裕
ローマ字氏名：TOMINIGA TAKAHIRO
研究協力者氏名：原田 龍一
ローマ字氏名：HARADA RYUICHI

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。