

令和元年6月20日現在

機関番号：82611
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2016～2018
課題番号：16K10304
研究課題名(和文) 標識アミノ酸の設計・合成-新規アミノ酸PETトレーサーの開発

研究課題名(英文) Design and synthesis of novel amino acid PET tracer

研究代表者

加藤 孝一 (KATO, KOICHI)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・脳病態統合イメージングセンター・室長

研究者番号：50382198

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では¹¹C標識S-メチル- -メチルシステイン(LMMCYS)とS-メチルシステイン(LMCYS)を合成し、小細胞がんマウスを用いてトレーサーの評価を行ったところ、いずれも腫瘍に集積する一方、肝臓と膵臓の取込み比が大きく異なることが明らかになったが、取込み過程の違いについては解明されていない。

また、¹¹C-AIBとその類縁体の¹¹C-MeAIBの取込みを8種類の肺がん細胞に対して直接比較した結果、いずれも主にシステムAを介して腫瘍に取り込まれ、¹¹C-AIBの取込みにはシステムLの関与もあることから、すべての細胞を通してより高い取込みを示す傾向があることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アミノ酸はペプチドやタンパク質の構成要素であり、代謝を介してクエン酸回路の中間体、あるいは神経伝達物質を供給する。疾患によってペプチドやタンパク質の合成、ATP産出やシナプス化学伝達が亢進・抑制することから、アミノ酸の代謝や細胞への取り込みの変化をPETで捉えた画像は様々な疾患診断の指標になると考えられる。

本研究で検討を行った¹¹C標識メチル- -メチルシステインは既存のメチルシステインと比較して小細胞がん細胞により高く集積し、膵臓/肝臓の取込み比が大きいことが明らかになった。取込み過程の違いが明らかになれば、それぞれの臓器を対象とした診断、治療への道が開けるのではないかと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, ¹¹C-labeled S-methyl- -methylcysteine (LMMCYS) and S-methyl-cysteine (LMCYS) were synthesized and their PET studies were carried out using small lung cell SY-tumor bearing mice. Both tracers were accumulated highly in the tumor and the uptake ratios into pancreas and liver were significantly different. The uptake of LMMCYS was high in the pancreas and that of LMCYS was high both in the pancreas and liver. The mechanism of different uptake of these tracers remains to be studied.

The comparison study of uptake of ¹¹C-AIB and its analog ¹¹C-MeAIB into tumor was performed using eight lung cancer cells. Both tracers were transported into all cells mainly through system A. In addition ¹¹C-AIB was transported partially via system L and ASC. Therefore higher uptake of ¹¹C-AIB was observed in all cells than ¹¹C-MeAIB and in three cells statistically significant difference.

研究分野：放射性医薬品

キーワード：アミノ酸 PET トランスポーター モノカルボン酸

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アミノ酸はペプチドやタンパク質の構成要素であり、代謝を介してクエン酸回路の中間体、あるいは神経伝達物質を供給する。疾患によってペプチドやタンパク質の合成、ATP 産出やシナプス化学伝達は亢進・抑制することから、アミノ酸の代謝や細胞への取り込みの変化が様々な疾患診断の指標になると考えられる。したがって、 ^{11}C 標識アミノ酸は PET 画像診断に利用される有力なトレーサーとなる。トレーサーの開発に当たっては、合成法まで考慮した分子デザインが必要である。

代表者らはこれまでにアミノ酸のメチル化による、アミノイソ酪酸(^{11}C -AIB)、イソバリン(^{11}C -IVA)、メチルアミノレブリン酸(^{11}C -MALA)の標識合成法の開発およびトレーサー評価を行ってきた。本研究においてさらなる ^{11}C 標識アミノ酸および関連トレーサーの開発をするに至った。

2. 研究の目的

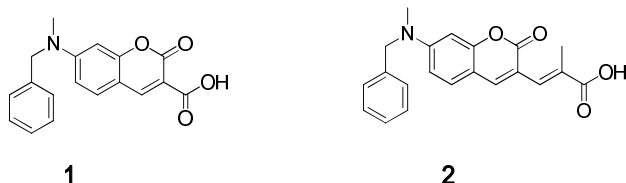
がんや脳神経疾患等の診断に利用するアミノ酸 PET トレーサーの開発を目的とする。アミノ酸は位へのメチル基の導入、あるいは側鎖の構造変換により代謝および取込みの変化を画像化することが可能になると考えられる。位がジアルキル構造になると、脱アミノ化が生じなくなり、側鎖の代謝を画像する分子設計が可能になる。また側鎖のアルキル基の影響については、がん細胞への取込みトランスポーターが、 ^{11}C -AIB から ^{11}C -IVA へわずかに炭素増炭するだけでシステム A からシステム L に明らかにしている。そこで、引き続き側鎖にヘテロ元素を含むアミノ酸に対してその影響を調べることにした。

また乳酸に代表されるモノカルボン酸はエネルギー代謝に関わることから、トレーサー化によりアミノ酸の代謝が関わる疾患の画像化に利用できる可能性がある。そこで、モノカルボン酸トランスポーターを画像化する PET トレーサーの開発を行うことにした。

3. 研究の方法

本研究では特に側鎖に硫黄原子を含むアミノ酸に注目し、システインおよびメチルシステインを ^{11}C -メチル化したメチルシステイン(LMCY)およびメチル-メチルシステイン(LMMCYS)システインの標識については、キラルな原料が入手可能であることから、位のメチル化ではなく、硫黄上へのメチル化で標識合成することにした。

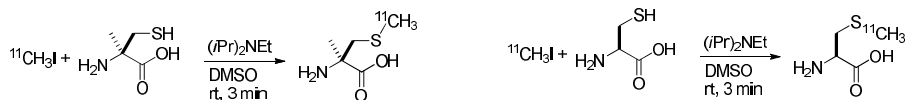
クマリン誘導体 1 がモノカルボン酸トランスポーターの阻害剤として報告されている。そこでモノカルボン酸トランスポーターを PET による画像化の標的とし、1 の類縁体である 2 を設計し、合成および ^{11}C 標識合成、*vitro* での取込みを評価することにした。また、がんマウスに対する PET を撮像し、*vivo* での評価を行う。



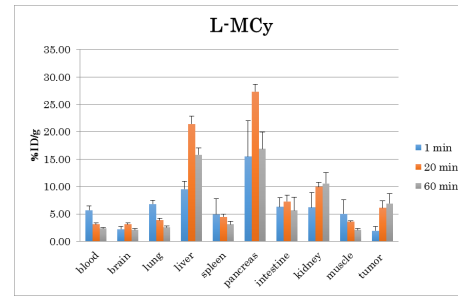
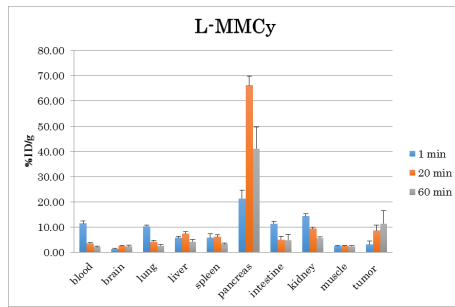
これらのほかに ^{11}C -AIB とその類縁体である N-メチル AIB (^{11}C -MeAIB) のがん細胞への取込み様式を直接比較する。

4. 研究成果

LMMCYS および LMCY の合成は市販のメチルシステインおよびシステインを原料とし、延期として Hunig's base 存在下で $[^{11}\text{C}]\text{H}_3\text{I}$ を作用させることで得られた。

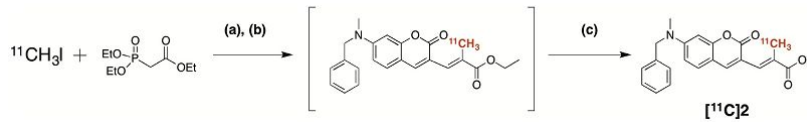


LMMCYS と LMCY の小細胞がんマウスに対する PET の撮像、及び全身の臓器分布を比較評価した。その結果がんへの集積に関して、LMMCYS は LMCY よりも高いことが明らかとなった。さらに、LMMCYS と LMCY の臓器への取込みは肝臓、膵臓等の臓器で大きく異なり、LMMCYS の SUV 値での膵臓/肝臓比が非常に高いことが明らかとなった。この膵臓への取込み機構の解明に向けての検討が継続中である。

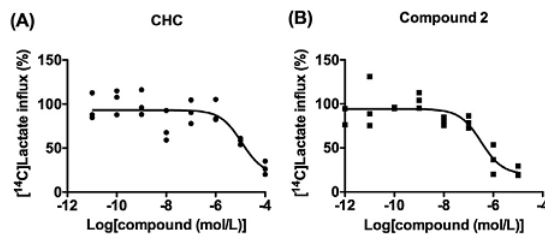


LMMCy と LMCy の臓器分布

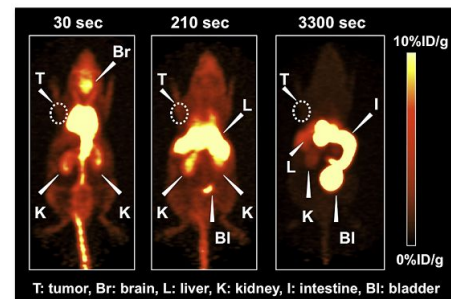
モノカルボン酸トランスポーター(MCTs)を標的としたクマリン誘導体 2 を設計、標識合成、評価した。2 の標識体はメチル化と Horner-Emmons 反応を組み合わせた連続反応により合成した。本プローブは MCT1 への特異性を示し、乳酸の取込み阻害活性を調べたところ、モノカルボン酸阻害剤である CHC と比較して 10 倍程度高い親和性 (1 μ M) を有していた。しかしながら、1 と比較すると活性は低く、また腫瘍モデルを用いて PET を撮像したところ、腫瘍に高い集積を示さず、in vivo で MCT1 を画像化するにはさらなる親和性の改善を必要とすることが判明した。



クマリン誘導体の標識合成



乳酸の取込み阻害



2 の PET 画像

代表者らが標識合成法を開発した ^{11}C -AIB と、その類縁体である ^{11}C -MeAIB は、それぞれシステム A の基質であり、かつ前者は一部システム L から細胞に取り込まれるとして知られているが、実際に PET を用いて比較された報告はない。今回、それぞれを標識合成し、八種類の肺がん細胞に対する取り込みを PET で調べたところ、すべてのがん細胞において ^{11}C -AIB は ^{11}C -MeAIB よりも高い集積を示し、かつ三種類については統計的にも有意に高いことが判明した。この差は各トランスポーターの発現からも ^{11}C -AIB が一部システム L を介して細胞に取り込まれることによるものと思われる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

Sudo H, Tsuji AB*, Sugyo A, Okada M, Kato K, Zhang MR, Saga T, Higashi T: Direct comparison of 2-amino[3- ^{11}C]isobutyric acid and 2-amino[^{11}C]methyl-isobutyric acid uptake in eight lung cancer xenograft models. *Int. J. Oncol.* 53: 2737-2744, 2018.

Tateishi H, Tsuji AB*, Kato K*, Sudo H, Sugyo A, Hanakawa T, Zhang MR, Saga T, Arano Y, Higashi T: Synthesis and evaluation of ^{11}C -labeled coumarin analog as an imaging probe for detecting monocarboxylate transporters expression. *Bioorg Med. Chem. Lett.* 27: 4893-97, 2017.

[学会発表](計 2 件)

Kato K, Tateishi H, Sudo H, Sugyo A, Tsuji AB, Higashi T: 12th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology: 2018

Tateishi H, Tsuji AB, Zhang MR, Arano Y, Kato K: Development of ¹¹C-labeled coumarin analog for the imaging of monocarboxylate transporter: 22^{ed} International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences: 2017

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

6. 研究組織

研究協力者

研究協力者氏名: 辻 厚至

ローマ字氏名: TSUJI, Atsushi

研究協力者

研究協力者氏名: 熊本 琢哉

ローマ字氏名: KUMAMOTO, Takuya