

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K05859

研究課題名(和文)生命機能の観測に有望な化合物のPETプローブ開発

研究課題名(英文)Development of PET probes for observation of biological functions

研究代表者

喜田 達也(Kida, Tatsuya)

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員

研究者番号：70641968

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、Positron emission tomography (PET)イメージング技術を用いて、生命現象を観測するためのPETプローブを開発することを目的として研究を開始した。本研究において、Sterol Regulatory Element-Binding Protein (SREBP)を阻害することが報告されているfatostatinや老化抑制効果を有することが報告されている4,4'-ジメトキシカルコンのPETプローブ化を実現することができた。今後、これらのPETプローブを活用したPETイメージング研究への展開が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PETイメージング技術は生命現象を観測するための先進的な技術であり、PETイメージング研究を推進していくには有用なPETプローブの開発が基盤となる。そのため、生命機能に特徴的な作用する化合物をリード化合物とした新規PETプローブを開発していくことは本分野において非常に重要である。このため、PETイメージング研究に展開できる新規PETプローブの開発を手掛けた本研究は学術的にも社会的にも意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：This study was initiated to develop a PET probe to observe biological phenomena using Positron emission tomography (PET) imaging technology. In this study, we were able to develop PET probes of fatostatin, which has been reported to inhibit Sterol Regulatory Element-Binding Protein (SREBP), and 4,4'-dimethoxycalcone, which has been reported to have anti-aging effects. These PET probes are expected to be used in PET imaging studies.

研究分野：生物有機化学

キーワード：生物有機化学 高速反応 PETプローブ開発

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Positron emission tomography(PET)イメージングとは放射能を含む薬剤 (PET プローブ) を体内に取り込ませ、放出される RI を特殊なカメラでとらえて画像化することで生体内の分子の挙動をイメージングする核医学の検査法である(図 1)。

PETカメラで短寿命放射性核種の導入された薬剤の動態を可視化

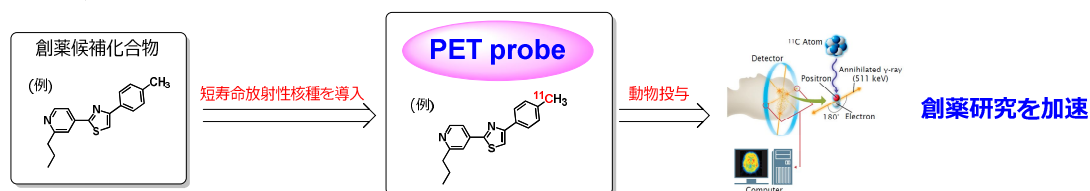


図 1. PET イメージング研究の概略

一般的に知られている PET を用いた検診は、FDG を用いたがん検診であり、設備の整った病院において、診断が受けられる。現在では、創薬候補化合物に放射性核種を導入した PET プローブを合成し、体内動態を調査する事で創薬研究を加速する事にも活用されている。このように、PET イメージング技術は、生命現象を明らかにする先進的なイメージング技術として脚光を浴び始めており、国内外で PET 関連施設が数多く存在する。PET を活用した薬物動態および創薬研究を推進していくために基盤となるのが、PET プローブの創製である。PET で用いる陽電子放出核種として、 ^{11}C や ^{18}F (半減期は、それぞれ約 20 分, 110 分) があり、これらの核種を薬剤や生物活性物質に標識することができれば PET イメージングを用いて生体の薬物動態を観測することが可能となってくる。このような研究背景の下、本研究では生体機能の観測に有用な PET プローブの開発を行うことを企画した。

2. 研究の目的

本研究においては、PET イメージング研究を推進していくうえで基盤技術となる新規 PET プローブの開発を目的とした。具体的には Sterol Regulatory Element-Binding Protein (SREBP) を阻害することが報告されている fatostatin や老化抑制効果を有することが報告されている 4,4'-ジメトキシカルコン、さらにはヒトすい臓がん細胞の細胞増殖を抑制する化合物等の PET プローブ化を目的とした(図 2)。本研究で得られた知見を基に、さらなる創薬化学的な研究へ展開させることや、PET イメージングによる生命機能の観測への展開が期待できる。

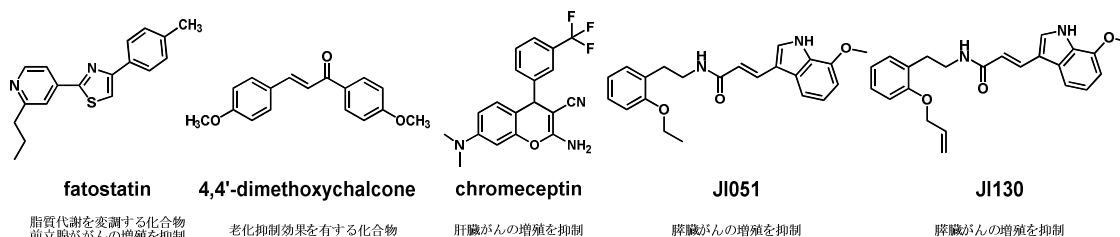


図 2. 本研究で PET プローブ化を検討する化合物

3. 研究の方法

研究代表者は生命現象を観測するための有用な PET プローブを開発することを目的として、まずリード化合物の選定を行った。合成される PET プローブは非常に微量であることから、PET プローブ化を試みる化合物は、創薬の観点(経口吸収、溶解性、安定性等)に必ずしもこだわらない立場から開発された化合物も含めた。合成方法としては、研究代表者が所属する研究機関において一般的に行われている高速 ^{11}C -メチル化法やフェノール構造の ^{11}C -メチル化法を活用した PET プローブ合成を計画した。特に fatostatin に関しては、高速 ^{11}C -メチル化法を用いた標識に加えて、 $\text{sp}^3\text{-sp}^3$ カップリングを用いて ^{11}C fatostatin を合成する方法を検討する計画も立案した(図 3)。

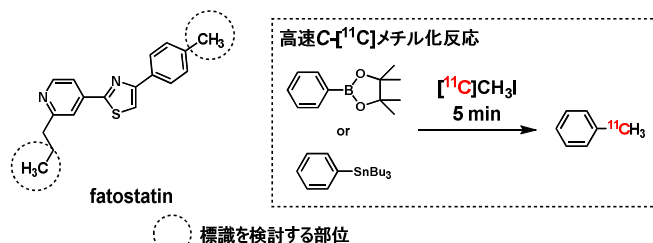


図 3. Fatostatin の PET プローブ化計画

4. 研究成果

(1) fatostatin の PET プローブ化

Fatostatin はステロール調節配列結合タンパク質の阻害剤であり、代謝疾患の研究や創薬研究に役立つと期待されている。本研究では fatostatin の薬物動態を観測するために、陽電子放射断層画像撮像法 (positron emission tomography: PET) への応用展開を目指して、fatostatin の ^{11}C -標識化に取り組んだ。研究の初期段階ではあるが、 ^{11}C ヨウ化メチルと有機スズ前駆体を使用した独自の Pd 触媒による高速 ^{11}C -メチル化法を行った結果、目的とする ^{11}C fatostatin の合成に成功した。現時点では、 ^{11}C -標識化の時間は合成と分離精製を含めて 40 分以内で完結し、88 MBq の放射能で、化学純度は 80%、放射化学純度は 99% であることができた (図 4)。現在、反応条件を検討しており、1.0 GBq 程度の放射能を有する ^{11}C fatostatin の合成も可能となってきた。また、化学純度も精製条件を精査することで改善が見られてきている。本プローブについては、生体投与に向けて、反応条件、精製条件を引き続き検討していく予定である。

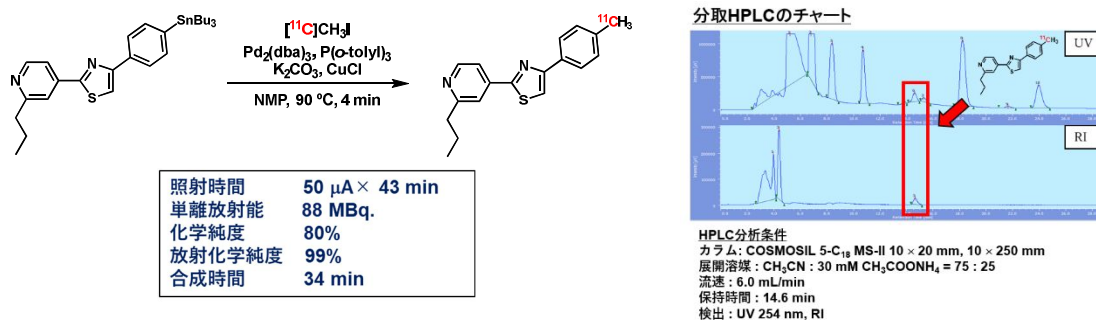


図 4. ^{11}C Fatostatin の合成

(2) 4,4'-ジメトキシカルコンの PET プローブ化

PET 放射性条件下での PET プローブ合成として、4,4'-ジメトキシカルコンの PET プローブ化を検討した。本合成で得た知見を基盤にすい臓がん細胞増殖抑制効果を有する化合物の PET プローブ等を種々合成していくことを計画した。4,4'-ジメトキシカルコンはアシタバの葉から抽出された化合物であり、生物の寿命を延ばす抗老化作用があることがオーストリアの研究者らにより報告され反響を呼んでいる (Didac Carmona-Gutierrez et al., *Nature Communications*, 2019, 10, 651.)。研究代表者は、このようなカルコン、フラボノイドの持つ生物活性の潜在性に着目し、老化研究を深化させるために抗老化活性を向上させたカルコンやフラボノイドの誘導体を新たに開発していくことに加えて、PET イメージング研究を駆使した老化研究にも応用するため PET プローブの開発も検討し、PET イメージング研究を駆使した老化研究への先駆けとなることを想定し、4,4'-ジメトキシカルコンの ^{11}C -標識化に取り組んだ。 ^{11}C 4,4'-ジメトキシカルコンの合成方法としては、フェノール構造の ^{11}C -メチル化反応によって達成された。本合成は精製を含めて 30 分以内で 3.25 GBq の放射能を有する ^{11}C 4,4'-ジメトキシカルコンを合成することができた。本 PET プローブは化学純度 99%、放射化学純度 99%、比放射能 63GBq/ μmol であった (図 5)。本プローブについては学会において発表したところ医学・生物学の研究者からも関心が寄せられた (学会発表: RIKEN BDR Symposium 2022)。そのため、本プローブの動物投与も視野に入れて推進させていく計画である。

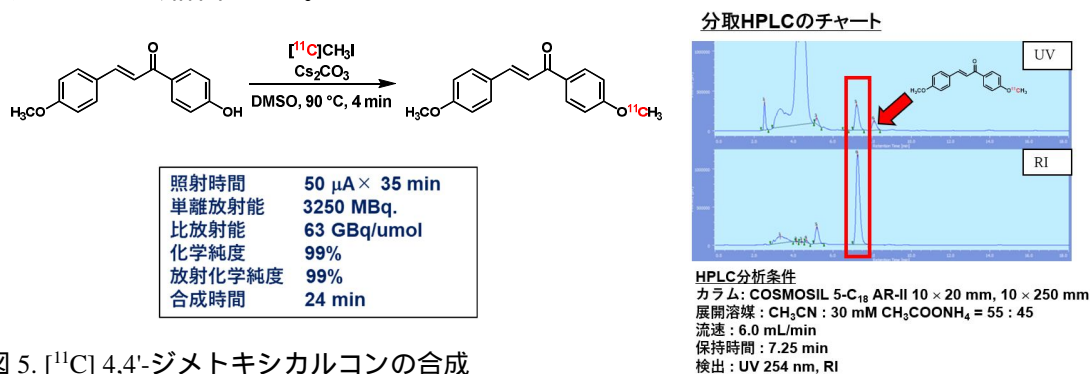


図 5. ^{11}C 4,4'-ジメトキシカルコンの合成

(3) JI051, JI130 および chromeceptin の PET プローブ化

上記の ^{11}C 4,4'-ジメトキシカルコンの合成で得られた知見を基に JI051, JI130 および chromeceptin の PET プローブ化を検討した。しかしながら、これらの化合物については、必要となる標識前駆体の調製が計画通りに進まなかった。今後、合成経路を再考し、鋭意検討を行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tatsuya Kida, Nobuaki Takahashi, Masayuki X Mori, Jiacheng H Sun, Hideto Oota, Kosuke Nishino, Takashi Okauchi, Yuta Ochi, Daisuke Kano, Ukihide Tateishi, Yasuyoshi Watanabe, Yilong Cui, Yasuo Mori, Hisashi Doi	4. 巻 13
2. 論文標題 N-Methylamide-structured SB366791 derivatives with high TRPV1 antagonistic activity: toward PET radiotracers to visualize TRPV1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 RSC Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 1197-1204
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d2md00158f	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Tatsuya Kida, Hisashi Doi
2. 発表標題 11C-Radiolabeling of 4,4' -dimethoxychalcone with anti-aging properties
3. 学会等名 RIKEN BDR Symposium 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tatsuya Kida, Yuzuru Sato, Wakiko Arakaki, Shoko Nomura, Hidefumi Mukai, Takashi Inui, Hisashi Doi
2. 発表標題 Low-Molecular Compound-Based Theranostics Using 18F-Radiolabeled 10-O-Fluoropropyl SN-38: PET Imaging and Treatment for Cancer
3. 学会等名 BDR Retreat 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsuya Kida, Nobuaki Takahashi, Masayuki X. Mori, Jiacheng H. Sun, Hideto Oota, Kosuke Nishino, Takashi Okauchi, Yuta Ochi, Daisuke Kano, Ukihide Tateishi, Yasuyoshi Watanabe, Yilong Cui, Yasuo Mori and Hisashi Doi
2. 発表標題 N-Methylamide-Structured SB366791 Derivatives with High TRPV1 Antagonistic Activity: Toward PET Radiotracers to Visualize TRPV1
3. 学会等名 BDR Retreat 2022
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------