

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24年 5月 31日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591555

研究課題名（和文） アルツハイマー病の発症前診断を目指した新規イメージング剤の開発

研究課題名（英文） Synthesis of a novel imaging agent aimed for preclinical diagnosis of Alzheimer's disease

研究代表者

松島 芳隆 (MATSUSHIMA YOSHITAKA)

浜松医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20282816

研究成果の概要（和文）：ニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 7$ サブタイプ ($\alpha 7$ nAChR) に選択的で、かつ、高い親和性をもつことを考慮し、新規イメージング剤候補となるリガンドの分子設計を行った。(quinuclidin-3-yl)methanol を調整し、イサトン酸無水物誘導体との反応を経て、非標識化合物候補の合成を達成した。

研究成果の概要（英文）：In the course of pursuing a novel imaging agent especially for central nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subtype, the compound was synthesized as a non-radioactive candidate from via (quinuclidin-3-yl)methanol with the reaction .

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・核医学 (PET を含む)

キーワード：アルツハイマー、有機合成、PET

1. 研究開始当初の背景

脳内には主に $\alpha 4\beta 2$ と $\alpha 7$ の2種類のニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) が存在し、これらは認知機能へ関与することが知られている。統合失調症やアルツハイマー病においてもこれらの分子の寄与が考えられ、最近では、死後脳を用いた研究により、ニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 7$ サブタイプ ($\alpha 7$ nAChR) の初期段階における関与が示唆されている(Snyder et al, Nat. Neurosci. 2005; Yu et al, Exp. Neurol. 2005)。しかし

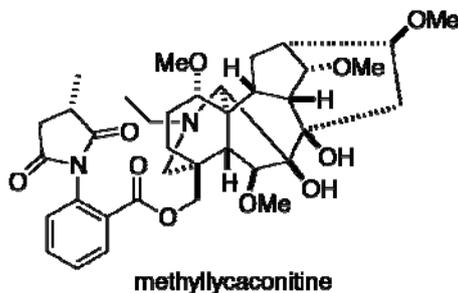
ながら、現在、この受容体を非侵襲的に定量化するための適当なイメージングツールがなく、生体内での変化を直接捉える方法はない。すなわち、 $\alpha 7$ nAChR を画像化するための PET (ポジトロン断層撮像法) 用または SPECT (シングルフォトン断層撮像法) 用のイメージング剤を開発し、これら疾患の病態を定量的に評価することができれば、病態解明のみならず、発症前という超早期診断に向けて極めて有用性が高いと期待される。

2. 研究の目的

本研究は脳内ニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 7$ サブタイプ($\alpha 7$ nAChR)について、その生体内の変化を見るためのイメージング剤の合成化学的研究を行い、究極的にはアルツハイマー病などの発症前診断薬としての臨床応用へと展開するための研究基盤を確立することが目的である。基本的に有機合成化学的手法による低分子化合物の構築が研究の基盤である。

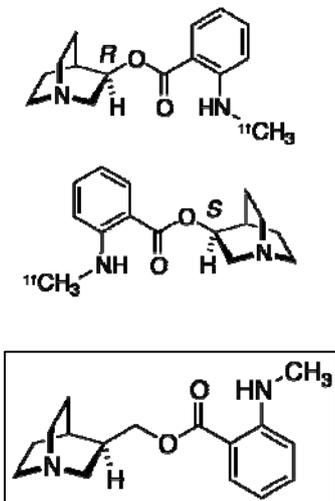
3. 研究の方法

$\alpha 7$ nAChR に選択的で、高い親和性をもつことが知られている methyllycaconitine をモデル化合物として、その合成および放射性標識の容易さ、代謝安定性、脳移行性などを考慮して最も有効であると判断される低分子化合物を分子設計し、その化合物を合成する。

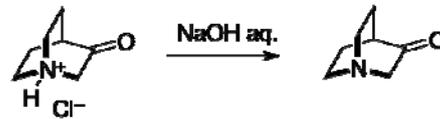


4. 研究成果

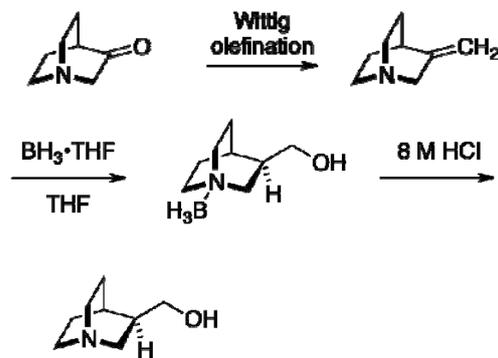
初期に開発したリガンド(下図:論文③参照)は、その両鏡像体で選択性が違うという興味深い知見を得られたので、 $\alpha 7$ nAChR に対する選択的がより高まるを期待して、また、後ほど両鏡像体の入手を念頭に本リガンド化合物のメチレン炭素を1つ増した(増炭した)新規イメージング剤候補となるリガンドの分子設計した。その合成は以下の通りを行った。



本候補化合物の合成を行う場合、原料化合物として(quinuclidin-3-yl)methanol を設定するのが最適と予想されたので、まずその合成を実行した。

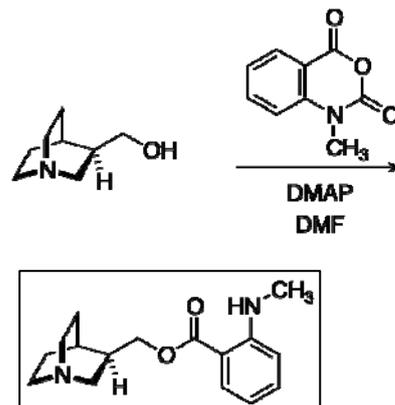


容易に入手可能な quinuclidinone 塩酸塩を出発原料とし、塩基で quinuclidinone とした後、Wittig 反応によってエキソメチレンを導入した。その後、水ホウ素化反応によって水酸基に変換し、(quinuclidin-3-yl)methanol を合成した。

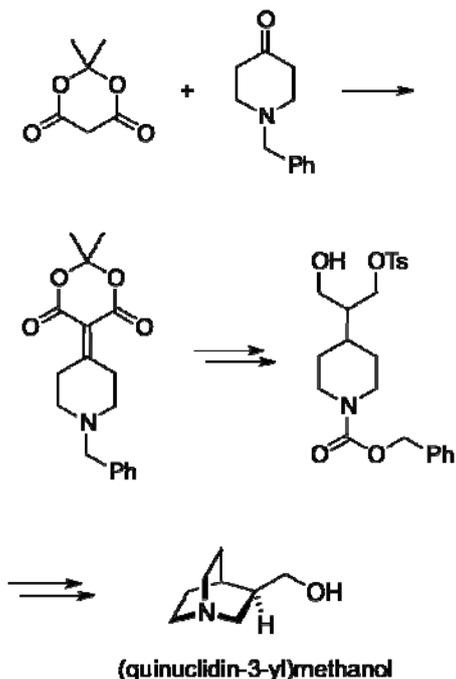


(quinuclidin-3-yl)methanol

その後の変換はイサトン酸無水物誘導体との反応を経て行い、非標識化合物候補のラセミ体合成を完了した。



本化合物については、その光学活性体の合成を行うべく、原料となるラセミ体の (quinuclidin-3-yl)methanol の供給を効率よく行うための新規合成法を探索・実行した。その合成ルートは以下の通りである。



また、リガンド候補化合物として、さらに $\alpha 7$ nAChR に選択的で、高い親和性をもつことが期待される低分子化合物について、その合成および放射性標識の容易さ、代謝安定性、脳移行性などを考慮して化合物の設計を引き続き行っている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① H. Sugimura, H. Tao, M. Suzuki, H. Mori, M. Tsuboi, S. Matsuura, M. Goto, K. Shinmura, T. Ozawa, F. Tanioka, N. Sato, Y. Matsushima, S. Kageyama, K. Funai, P.-H. Chou, T. Matsuda, Genetic susceptibility to lung cancer. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)* S3, 2011, 1463-1477.
- ② Y. Matsushima and J. Kino, Novel Concise Synthesis of (±)-Noviose and L-(+)-Noviose by Palladium-Catalyzed Epoxide Opening Reaction. *SYNTHESIS*, 2011, 1290-1294.
- ③ M. Ogawa, S. Nishiyama, H. Tsukada, K. Hatano, T. Fuchigami, H. Yamaguchi, Y. Matsushima, K. Ito, Y. Magata, Synthesis and evaluation of new imaging agent for

central nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subtype. *Nucl. Med. Biol.* 37, 2010, 347-355.

- ④ Y. Matsushima and J. Kino, Synthesis of *N*-Bz-Protected D-Daunosamine and D-Ristosamine by Silica Gel Promoted Intramolecular Conjugate Addition of Trichloroacetimidates obtained from Osmundalactone and its Epimer. *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 2206-2210.
- ⑤ T. Kikuchi, S. Karki, I. Fujisawa, Y. Matsushima, Y. Nitani, K. Aoki, Crystal Structures of Two Vancomycin Complexes with Phosphate and *N*-Acetyl-D-Ala. Structural Comparison between Low-Affinity and High-Affinity Ligand Complexes of Vancomycin. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 83, 2010, 391-400

[学会発表] (計 3 件)

- ① 松島芳隆、記野順「カーバマートのヨード環化反応を用いたデオキシアミノ糖類の新規合成法の開発」日本農芸化学会大会 2012年3月24日(京都)
- ② 松島芳隆、記野順「アミノクマリン系抗生物質ノボピオシンの構成デオキシ糖ノビオースの効率的合成」日本農芸化学会大会 2011年3月26日(京都)
- ③ 松島芳隆、記野順「トリクロロアセトイミダートの分子内共役付加反応を用いたデオキシアミノ糖の合成」日本農芸化学会大会 2010年3月29日(東京)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松島 芳隆 (MATSUSHIMA YOSHITAKA)
浜松医科大学・医学部・准教授
研究者番号：20282816

(2) 研究分担者

記野 順 (KINO JUN)
浜松医科大学・医学部・教務員
研究者番号：40262810

間賀田 泰寛 (MAGATA YASUHIRO)
浜松医科大学・光量子医学研究センター・教授
研究者番号：20209399

(3) 連携研究者