

機関番号：82502

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791231

研究課題名 (和文) イミダズリン受容体サブタイプの網羅的分子プローブ開発

研究課題名 (英文) Development of molecular probes for imidazoline receptor subtypes exhaustively

研究代表者

河村 和紀 (KAWAMURA KAZUNORI)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・主任研究員

研究者番号：50401766

研究成果の概要 (和文)：今まで分子プローブとして評価されていないイミダズリン受容体分子プローブ開発として、ポジトロン放出断層撮影法 (PET) を用いたイミダズリン受容体の画像化のために、PET 用イミダズリン I₂受容体選択的リガンド [¹¹C]FTIMD を開発した。 [¹¹C]FTIMD を用いた PET 測定により前臨床的にイミダズリン I₂受容体を画像化することができ、I₂受容体濃度の変化する精神疾患等の診断薬として期待される。

研究成果の概要 (英文)：We developed a selective I₂-imidazoline receptor (I₂R) ligand [¹¹C]FTIMD as a positron emission tomography (PET) probe for imaging I₂Rs, because molecular probe for imaging I₂Rs had never developed and evaluated *in vivo*. We performed preclinical imaging of I₂R by PET study using [¹¹C]FTIMD. PET study using [¹¹C]FTIMD is a promising diagnostic tool for psychiatric diseases that change densities of I₂Rs.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2009年度 | 2,300,000 | 690,000 | 2,990,000 |
| 2010年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,200,000 | 960,000 | 4,160,000 |

研究分野：医歯薬学分野

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：核医学、PET、分子イメージング、放射性薬剤、イミダズリン受容体、分子プローブ

1. 研究開始当初の背景

イミダズリン受容体は 1984 年に Bousquet らによって結合サイトして発見され、2 つのサブタイプ (I₁ と I₂) が提唱されている。I₁ 受容体は主に脳幹部に存在しており、血圧の制御を伴うことが報告され、血圧の制御異常に関連する疾患のイメージングの可能性が期待できる。次に I₂ 受容体は、主に脳、血小板、肝臓、脂肪細胞に存在しており、モノアミン酸化酵素の制御に関連することが多く報告されている。また、I₂ 受容体は大う

つ病、神経変性疾患に関連あることが報告され、このような疾患の新しいイメージング剤としての可能性が期待できる。

選択的イミダズリン受容体リガンドはいくつか開発されているが、標識合成法の煩雑さ等からインビボでのイメージングは報告されていなかった。

2. 研究の目的

今まで分子プローブとして評価されていないイミダズリン受容体サブタイプの分子

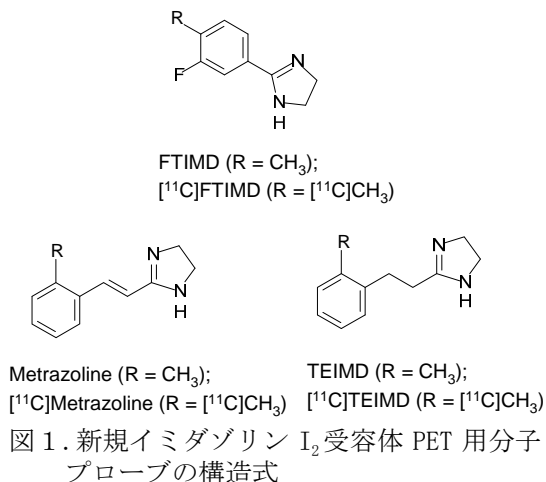
プローブ開発であり、特にポジトロン断層撮影法 (PET) 用イミダズリン受容体選択的リガンドの開発と評価を行う。イミダズリン I₁ 受容体は血圧の制御との関連があり、PET 用分子プローブにより血圧の制御異常に関連する疾患の診断が期待できる。また、イミダズリン I₂ 受容体は精神疾患や神経変性疾患に関連があり、これらの疾患を診断する新しい分子プローブとしての可能性が期待できる。さらに、イミダズリン受容体サブタイプ選択的な分子プローブによるインビボ評価により、機能がほとんど分かっていないイミダズリン受容体の機能解明の促進となることを期待できる。このように多くの可能性を持っているイミダズリン受容体サブタイプ選択的な新しい分子プローブを開発することを目的とする。

3. 研究の方法

- (1). PET 用核種で標識可能なイミダズリン受容体リガンドの合成及びPET 用分子プローブとしての開発
- (2). PET 用新規イミダズリン受容体リガンドの PET 用分子プローブとしての評価
- (3). 小動物 PET 測定による新規イミダズリン受容体 PET 用分子プローブ動態解析の定量化
- (4). 前臨床研究としての新規イミダズリン受容体 PET 用分子プローブを用いたインビトロサル脳オートラジオグラフィ及び脳 PET 測定による評価

4. 研究成果

- (1). PET 用核種の標識が可能なイミダズリン I₂ 受容体選択的リガンドとして FTIMD、TEIMD、Metrazoline を探索し、PET 用分子プローブとして [¹¹C]FTIMD、[¹¹C]TEIMD、[¹¹C]Metrazoline の 3 つを開発した (図 1)。全ての PET 用分子プローブとも、注射剤として適した放射線量、高い比放射能、高い純度で合成することができた。



- (2). マウスによるインビボ実験では、[¹¹C]FTIMD は脳への移行性が高かったが、[¹¹C]Metrazoline はやや低く、[¹¹C]TEIMD は低かった (図 2)。よって、脳 PET 測定用分子プローブとして [¹¹C]FTIMD を評価した。ラットによるインビボ実験でも、[¹¹C]FTIMD は脳への移行性が高く、イミダズリン I₂ 受容体高親和性リガンド BU224 負荷により脳での [¹¹C]FTIMD 集積が阻害され、イミダズリン I₂ 受容体の特異的結合を示した。また、脳では放射性代謝物が確認されず、放射能集積が PET 用分子プローブ自体を反映していることが分かった。

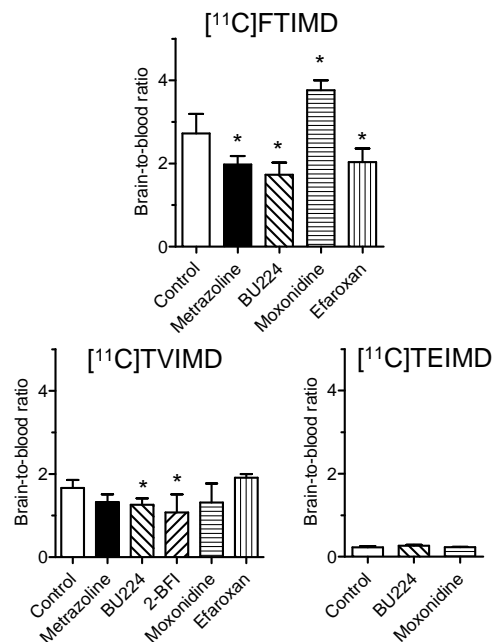


図 2. [¹¹C]FTIMD、[¹¹C]Metrazoline、[¹¹C]TEIMD のマウス脳移行性

次に末梢臓器では、[¹¹C]Metrazoline はマウス肝臓や脾臓の集積が高く、BU224 負荷により放射能集積が減少し、イミダズリン I₂ 受容体への特異的結合を示し、マウス肝臓や脾臓でも放射性代謝物の影響受けにくいことが分かった。

[¹¹C]Metrazoline は末梢臓器でのイミダズリン I₂ 受容体濃度の変化する疾患の診断薬としての応用が期待される。

- (3). [¹¹C]FTIMD を用いたラット脳 PET 測定では、脳内放射能分布はイミダズリン I₂ 受容体濃度の高い部位に集積が見られ (図 3)、定量的動態解析により BU224 負荷実験と比較すると特異的結合がイミダズリン I₂ 受容体濃度を反映した結果を示した (図 4)。

よって、[¹¹C]FTIMD はイミダズリン I₂ 受容体濃度を反映した優れた PET 用プローブであることが分かった。

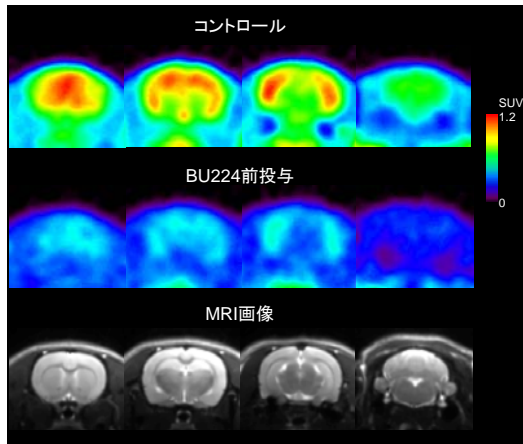


図3. ^{11}C FTIMD ラット脳 PET 及び MRI 画像

方法

- 入力: 代謝物補正した血漿の時間放射能曲線
- 解析法: Multilinear解析 (MA1), $t^* = 15 \text{ min}$
- 推定値: distribution volume (V_T)

| | V_T (mL·cm $^{-3}$) | | コントロール に対する 減少 (%) |
|-------|------------------------|---------------|--------------------------|
| | コントロール | BU224前投与 | |
| 弓状核 | 13.54 ± 1.38 | 8.97 ± 0.67* | 34 |
| 脚間核 | 12.87 ± 1.12 | 9.56 ± 0.71* | 26 |
| 上衣細胞層 | 15.09 ± 1.03 | 11.82 ± 0.83* | 22 |
| 最後野 | 11.91 ± 1.16 | 9.31 ± 0.60* | 22 |
| 小脳 | 10.90 ± 1.05 | 8.86 ± 0.75* | 19 |
| 海馬 | 14.25 ± 1.37 | 11.67 ± 0.43* | 18 |
| 大脳皮質 | 13.85 ± 1.45 | 11.46 ± 0.70* | 17 |

$n = 4$, * $P < 0.05$

図4. ^{11}C FTIMD ラット脳 PET 定量解析

(4). ^{11}C FTIMD の前臨床研究としてサル脳によるインビトロオートラジオグラフィ及び PET 測定を行った。インビトロオートラジオグラフィでは、 ^{11}C FTIMD 集積はイミダズリン I_2 受容体分布を示し、コールド体及び BU224 処理により集積が消失し、イミダズリン I_2 受容体への特異的結合を示した (図5)。また、 ^{11}C FTIMD を用いたサル脳 PET 測定では、放射能集積がイミダズリン I_2 受容体分布を示し、BU224 負荷により集積が減少し、インビボでもイミダズリン I_2 受容体への特異的結合を示した (図6)。

よって、 ^{11}C FTIMD を用いた PET 測定は、 I_2 受容体濃度の変化する中枢神経系疾患の診断薬として期待される。

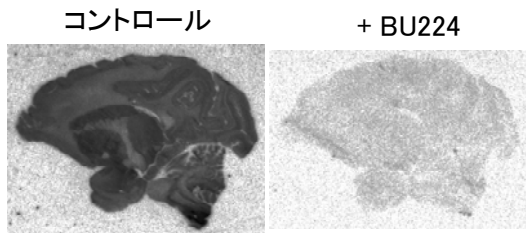


図5. ^{11}C FTIMD インビトロサル脳オートラジオグラフィ

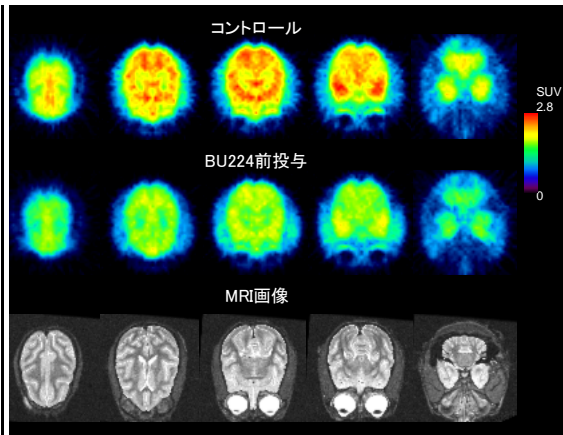


図6. ^{11}C FTIMD サル脳 PET 及び MRI 画像

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3件)

- ① Kawamura K, Yui J, Konno F, Yamasaki T, Hatori A, Wakizaka H, Fujinaga M, Kumata K, Yoshida Y, Ogawa M, Nengaki N, Yanamoto K, Fukumura T, Zhang MR. I₂ Synthesis and evaluation of PET probes for the imaging of I₂ imidazoline receptors in peripheral tissues. Nucl Med Biol. 出版中, 2011, (査読有)
- ② Kawamura K, Maeda J, Hatori A, Okauchi T, Nagai Y, Higuchi M, Suhara T, Fukumura T, Zhang MR. In vivo and in vitro imaging of I₂ imidazoline receptors in the monkey brain. Synapse. 65 巻, pp452-5, 2011, (査読有)
- ③ Kawamura K, Naganawa M, Konno F, Yui J, Wakizaka H, Yamasaki T, Yanamoto K, Hatori A, Takei M, Yoshida Y, Sakaguchi K, Fukumura T, Kimura Y, Zhang MR. Imaging of I₂-imidazoline receptors by small-animal PET using 2-(3-fluoro-[4- ^{11}C]tolyl)-4,5-dihydro-1H-imidazole (^{11}C FTIMD). Nucl Med Biol. 37 巻, pp625-35, 2010, (査読有)

[学会発表] (計5件)

- ① 河村和紀、由井讓二、昆野富士子、山崎友照、脇坂秀克、羽鳥晶子、藤永雅之、熊田勝志、脇坂秀克、吉田勇一郎、小川政直、念垣信樹、柳本和彦、福村利光、張明榮. 末梢での I₂ イミダズリン受容体を評価する PET 用プローブの開発. 日本薬学会第 131 年会, 2011 年 3 月 30 日, 静岡
- ② 河村和紀、由井讓二、山崎友照、脇坂秀

- 克、羽鳥晶子、小川政直、吉田勇一郎、念垣信樹、福村利光、木村裕一、張明榮。超高比放射能^[14C]FTIMDを用いたラット脳PET測定によるイミダゾリンI₂受容体イメージング。第50回日本核医学会学術総会，2010年11月11日，さいたま
- ③ 河村和紀、長縄美香、由井讓二、脇坂秀克、山崎友照、羽鳥晶子、坂口和也、木村裕一、張明榮。イミダゾリンI₂受容体リガンド^[14C]FTIMDを用いたラット脳PET定量測定。第4回小動物インビボイメージング研究会，2010年7月2日，大府
- ④ 河村和紀、昆野富士子、長縄美香、由井讓二、山崎友照、羽鳥晶子、柳本和彦、武井誠、吉田勇一郎、脇坂秀克、坂口和也、木村裕一、福村利光、張明榮。イミダゾリンI₂受容体リガンドのPET用プローブとしての評価。日本薬学会第130年会，2010年3月30日，岡山
- ⑤ Kawamura K, Konno F, Takei M, Nakamura I, Yui J, Yamazaki T, Hatori A, Yanamoto K, Irie T, Fukumura T, Suzuki K, Kanno I, Zhang MR. SYNTHESIS AND EVALUATION OF A NOVEL C-11 LABELED I2 IMIDAZOLINE BINDING SITE LIGAND AS A PET PROBE. 18th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, 2009年7月14日，エドモントン（カナダ）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河村 和紀 (KAWAMURA KAZUNORI)

独立行政法人 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・主任研究員
研究者番号：50401766

(2) 研究協力者

張 明榮 (ZHANG MING-RONG)

独立行政法人 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・チームリーダー

木村 裕一 (KIMURA YUICHI)

独立行政法人 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・チームリーダー

長縄 美香 (NAGANAWA MIKA)

独立行政法人 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員

由井 讓二 (YUI JOJI)

独立行政法人 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・技術員

山崎 友照 (YAMASAKI TOMOTERU)

独立行政法人 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員

羽鳥 晶子 (HATORI AKIKO)

独立行政法人 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・主任研究員

熊田 勝志 (KUMATA KATSUSHI)

独立行政法人 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・技術員

脇坂 秀克 (WAKIZAKA HIDEKATSU)

独立行政法人 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・技術員

柳本 和彦 (YANAMOTO KAZUHIKO)

独立行政法人 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員（平成21年度のみ）

坂口 和也 (SAKAGUCHI KAZUYA)

独立行政法人 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・博士研究員（平成21年度のみ）