

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791466

研究課題名(和文) 摂食障害の早期診断及び治療評価を目指したPET用プローブの開発研究

研究課題名(英文) Development of PET probes to aim early diagnosis and evaluation of treatment for eating disorders

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・チームリーダー

研究者番号：50401766

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、摂食中枢に存在するイミダゾリン₂受容体に高選択的、特異的に結合する新規PET用プローブを開発し、ラットのPETイメージングにより摂食障害を画像化できる可能性を示した。また、摂食に関連するグレリン受容体や代謝型グルタミン酸受容体5型に選択的に結合するPET用プローブも開発した。今後更なる研究により、摂食障害を早期診断及び治療薬評価を詳細にできる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：In this research, we developed PET probes that have a high selectivity and affinity for imaging imidazoline I₂ receptors (I₂Rs). I₂Rs have a high density in the hypothalamic feeding center. Then we suggest that the PET probe ([¹⁸F]FEBU) has a potent PET probes for imaging I₂Rs and hypothalamic feeding center. Furthermore, we also developed a high selectivity and affinity PET probes for imaging ghrelin receptors and metabotropic glutamate receptor subtype 5, that relate to eating functions. Therefore, PET study using these PET probes is a promising early diagnosis and evaluation of treatment for eating disorders.

研究分野：医歯薬学

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：PET 放射性薬剤 分子イメージング イミダゾリン受容体 グレリン受容体 摂食

1. 研究開始当初の背景

(1) 摂食障害と Positron emission tomography (PET)

摂食障害は、ストレスを適切に処理する能力が未熟なために発症する心身症である。しかし、未だ摂食障害の発症機序は不明であり、治療法は確立されていない。近年の脳神経科学の急速な進展により摂食行動に關与する多くの神経伝達物質(セロトニン、ドーパミン等)やホルモン(ニューロペプチド、レプチン、グレリン、メラニン凝集ホルモン等)が同定され、それらの役割の解明が進められており、これらを総合的に解釈していくことが、摂食障害の生物学的基盤の解明に重要であると考えられる。近年、摂食障害を診断するため、特にセロトニン受容体選択的 PET 用リガンドを用いた PET による画像診断が評価されてきており、摂食障害からの回復を診断する指標として期待されている。しかし、これらは視床下部にある摂食中枢の機能を直接評価しておらず、摂食中枢の機能を評価することが摂食に關わる異常を早期に診断できると考えられる。そのため、摂食中枢に多く存在する受容体を PET で評価することにより、摂食障害の早期診断だけでなく、摂食障害の有効性の高い予防法及び治療法の確立に結びつくことが期待される。

(2) グレリン受容体と摂食障害

グレリンは摂食行動の生理的信号物質である強力な摂食促進作用を持つペプチドであり、成長ホルモンの分泌と摂食を増進して成長を制御する機能を持つことが分かってきている。グレリン受容体(GHS-R)は中枢神経系では視床下部と下垂体に存在し、グレリン及びGHS-Rの機能をさらに調べることで、摂食の生理的機構の解明や摂食障害の治療へと結びつくと考えられる。よって、PETによりGHS-Rを評価することで、摂食障害の早期診断及び治療薬開発への応用が期待され、病態解明の一助となることが期待される。

(3) イミダゾリン₁₂受容体と摂食障害

イミダゾリン₁₂受容体(I₂R)は大うつ病やパーキンソン病やアルツハイマー病に關連していることが報告されている。我々は、これらの疾患を診断するための新しいPET診断薬としてI₂R選択的PET用プローブを開発しており、I₂Rは摂食に重要な役割を果たしている弓状核に多く存在し、高親和性I₂Rリガンドは摂食を促進することが報告されている。このことからPET測定によりI₂Rを評価することで、GHS-Rと同様に摂食障害の早期診断及び治療薬開発への応用が期待され、病態解明の一助となることが期待される。

2. 研究の目的

神経性食欲不振症及び過食症等の摂食障

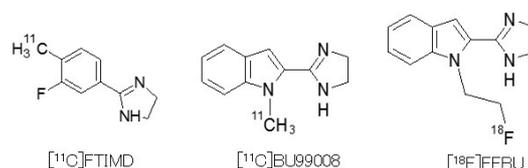
害は、若い女性を中心に増加の一途をたどっているが、未だ摂食障害の発症機序は不明であり、治療法も確立されていない。近年、摂食行動に關する神経伝達物質やホルモン等が同定されてきており、その中でもグレリンは摂食行動に重要な役割を果たしており、その受容体は摂食中枢(視床下部)に存在する。また、摂食中枢に存在している受容体であるイミダゾリン₁₂受容体も、摂食との関連が示されている。よって、摂食中枢における病態を評価するために新しいPET用グレリン受容体及びイミダゾリン₁₂受容体プローブ等を開発し、摂食障害の早期診断及び治療法の評価、さらに、摂食障害の病態解明へと繋げる。

3. 研究の方法

- (1) 新規GHS-R選択的PET用プローブもしくは新規I₂R選択的PET用プローブの開発を行った。文献などから報告されている化合物をリード化合物として、目的化合物及び前駆体化合物の合成検討を行った。また、既存の自動合成装置及び標識合成法を利用して、標識合成が安定的に行われ、適切な品質が保てるか検討した。
- (2) GHS-R選択的PET用プローブもしくは新規I₂R選択的PET用プローブを、げっ歯類を用いてインビボ実験を行い、体内分布や薬物動態や代謝などから有用性を評価した。
- (3) 痩せ型ラット及び肥満型ラットによる新規GHS-R選択的PET用プローブ及び新規I₂R選択的PET用プローブを用いた小動物PET測定により評価を行った。
- (4) 摂食に關連する他の受容体について新規PET用プローブを開発した。

4. 研究成果

- (1) 前課題で開発した1つのI₂R選択的PET用プローブを高比放射能化したPET用プローブ([¹¹C]FTIMD、図1)と1種類のI₂R選択的PET用プローブ([¹¹C]BU99008、図1)を合成した。さらに、1種類の新規I₂R選択的PET用プローブ([¹⁸F]FEBU、図1)と2種類の新規GHS-R選択的PET用プローブを開発した([¹⁸F]FEGRL1、[¹¹C]GRL2、図1)。



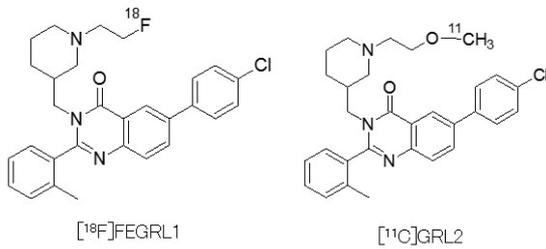


図 1. 開発もしくは合成した PET 用プローブ

- (2) 5 つの PET 用プローブをげっ歯類で動態を評価し、2 つの I_2R 選択的 PET 用プローブ ($[^{11}\text{C}]$ BU99008、 $[^{18}\text{F}]$ FEBU) について摂食中枢での高い集積と特異的結合が見られ (図 2)、摂食障害を評価できる可能性を示した。

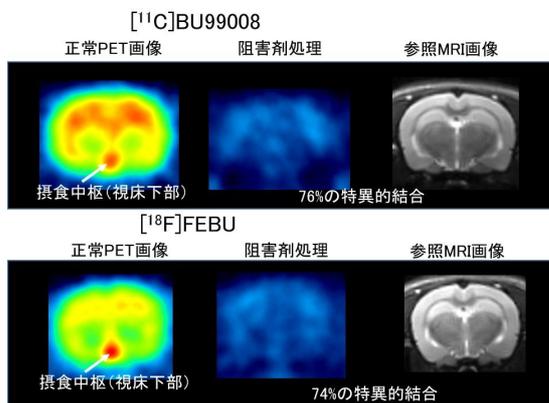


図 2. $[^{11}\text{C}]$ BU99008 及び $[^{18}\text{F}]$ FEBU 投与後のラット脳 PET 画像

- (3) 前述の I_2R 選択的 PET 用プローブについて肥満ラットを用いた摂食機能との関係を PET により評価したが、視床下部への高い集積が見られたものやせ形ラットとの違いは見られなかった。 I_2R は糖尿病との関連も示されており、肥満ラットは糖尿病を発症するため末梢臓器での内在性リガンドの影響で違いが見られなかったのではないかと考えられた。今後の更なる研究が必要であると考えられた。
- (4) 近年、摂食に関連すると報告された代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 5 (mGluR5) の高親和性・高選択性 PET 用プローブ ($[^{11}\text{C}]$ ABP688) が開発され、そのプローブの構造異性体の純度を高めることで mGluR5 に特異性の高い PET 用プローブ ((E) - $[^{11}\text{C}]$ ABP688) を開発した。げっ歯類による動態評価により脳イメージング PET 用プローブとして有用であることを示した (図 3)。今後の摂食障害との関連について詳細に研究する必要があると考えられる。

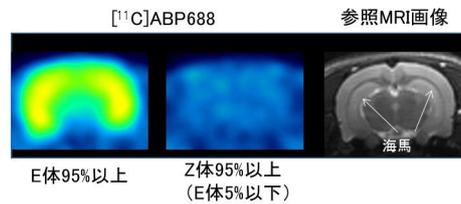


図 3. $[^{11}\text{C}]$ ABP688 によるラット脳 mGluR5-PET イメージング

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 2 件)

Kawamura K, Yamasaki T, Kumata K, Furutsuka K, Takei M, Wakizaka H, Fujinaga M, Kariya K, Yui J, Hatori A, Xie L, Shimoda Y, Hashimoto H, Hayashi K, Zhang MR, Binding potential of (E)- $[^{11}\text{C}]$ ABP688 to metabotropic glutamate receptor subtype 5 is decreased by the inclusion of its ^{11}C -labelled Z-isomer, Nucl Med Biol, 査読有, 41 巻, 2014, pp. 17-23, DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2013.09.008.

Kawamura K, Kimura Y, Yui J, Wakizaka H, Yamasaki T, Hatori A, Kumata K, Fujinaga M, Yoshida Y, Ogawa M, Nengaki N, Fukumura T, Zhang MR, PET study using $[^{11}\text{C}]$ FTMD with ultra-high specific activity to evaluate I_2 -imidazoline receptors binding in rat brains, Nucl Med Biol, 査読有, 39 巻, 2012, pp. 199-206, DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2011.07.008.

[学会発表] (計 4 件)

河村和紀、山崎友照、熊田勝志、古塚賢士、武井誠、由井讓二、羽鳥晶子、謝琳、藤永雅之、橋本裕輝、張明榮、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 5 選択的 PET 用リガンド $[^{11}\text{C}]$ ABP688 の Z 異性体混入による脳 PET 測定の影響、第 53 回日本核医学会学術総会、2013 年 11 月 8~10 日、福岡。

Kazunori Kawamura, Kenji Furutsuka, Tomoteru Yamasaki, Katushi Kumata, Makoto Takei, Joji Yui, Akiko Hatori, Lin Xie, Hiroki Hashimoto, Ming-Rong Zhang, Efficient production of (E)- ^{11}C -ABP688 by the HPLC separation, as a useful PET probe for the imaging of the metabotropic glutamate receptor subtype 5, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2013 Annual Meeting, 2013 年 6 月 8~12 日、バンクーバー (カナダ)。

Kawamura Kazunori, Fujinaga Masayuki,

Yui Joji, Yamasaki Tomoteru, Hatori Akiko, Xie Lin, Wakizaka Hidekatsu, Kumata Katsushi, Yoshida Yuichiro, Ogawa Masanao, Nengaki Nobuki, Zhang Ming-Rong, Synthesis and evaluation of ¹⁸F- and ¹¹C-labeled ghrelin receptor ligand as a PET probe, The 20th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, 2013年5月12~17日、濟州島(韓国).

Kazunori Kawamura, Jun Maeda, Joji Yui, Akiko Hatori, Tomoteru Yamasaki, Hidekatsu Wakisaka, Takashi Okauchi, Yuichi Kimura, Toshimitsu Fukumura, Ming-Rong Zhang. Imaging of [¹¹C]FTMD binding to I₂-imidazoline receptors in the rat and monkey brain. Society of Nuclear Medicine 2011 Annual Meeting. 2011年6月4~8日、サンアントニオ(アメリカ).

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・チームリーダー

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・プログラムリーダー

藤永 雅之 (FUJINAGA MASAYUKI)

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 譲二 (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

謝 琳 (XIE LIN)

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

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・准技術員

橋本 裕輝 (HASHIMOTO HIROKI)

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・薬剤師