

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293261

研究課題名(和文) 治療抵抗性うつ病の病態解明・治療法開発に資する分子イメージングプローブの開発

研究課題名(英文) Development of norepinephrine transporter and oxytocin receptor imaging probe

研究代表者

清野 泰 (KIYONO, Yasushi)

福井大学・高エネルギー医学研究センター・教授

研究者番号：50305603

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：薬物治療が奏功しない治療抵抗性うつ病が大きな問題となりつつある。このような要因を解明していくためには、核医学的分子イメージング法が重要であると考え、NETとOXTRのイメージングプローブを開発することとした。NETイメージングプローブでは、新規のF-18標識プローブの合成に成功し、このプローブがNETに対する親和性および血液-脳関門を透過するのに適した脂溶性を持つことを明らかとした。また気分障害モデルラットにおいては、青斑核および視床前核群のNETの発現が有意に低下していることを確認した。OXTRイメージングプローブに関しては、4種類の新規イメージングプローブの候補化合物の合成を行った。

研究成果の概要(英文)：Abnormality of the brain norepinephrine transporters (NET) has been reported in several psychiatric and neuronal disorders. NET is one of important targets for the diagnosis of these disorders. Therefore, we designed a new NET imaging probe for NET. A synthesized F-18 derivative had an affinity for NET and good Log P value for blood brain barrier permeability. This probe has a potential for NET imaging in the brain. Using mood disorder model rats, changes in NET probe accumulation were observed. Consequently, the accumulation of NET probe was significantly decreased in the locus coeruleus and the anteroventricular thalamic nucleus. About OXTR imaging probe, 4 novel F-18 derivatives were designed and synthesized.

研究分野：分子イメージング

キーワード：放射性薬剤 うつ病 PET ノルエピネフリン・トランスポータ オキシトシン受容体

様式 C-19、F-19、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 精神疾患により医療機関を受診する患者数は、年を追うごとに増加しており、平成20年には323万人にのぼっている。その中でうつ病を主とする気分障害の患者数は104万人であり、精神疾患患者の中で最も大きな割合を占めている [1]。さらに、最近では、薬物治療が奏功しない治療抵抗うつ病患者群の存在が大きな問題になりつつある [2, 3]

(2) うつ病の薬物治療抵抗性を引き起こす要因として、抗うつ薬が治療部位に十分に到達していない可能性とうつ病の背後に異なる疾患が隠れているために症状が改善しない可能性が考えられる。

(3) 1つ目の可能性は、PET を用いて治療標的に対する治療薬の占有率を解析することで検証可能であるが、治療の主な標的であるセロトニン神経とノルアドレナリン (NA) 神経に対する分子イメージングプローブの中で、NA 神経に対する最適なプローブが存在せず、その開発が重要な課題となっている [4, 5]。

(4) 2つ目の可能性として様々な疾患が考えられるが、その中の1つに軽症の自閉症患者が医療機関を受診せずそのまま成長し、環境要因により2次的にうつ病を発症しているという報告があり、うつ病患者から軽度自閉症群を選別することは非常に重要な課題とされている [6]。

2. 研究の目的

(1) 1つ目の課題を解決するために、報告者はこれまでに、NA 神経に存在するノルエピネフリン・トランスポーター (NET) のイメージングプローブ開発を本邦でただ一人行ってきた。一方、海外においては、2種類のプローブが開発され臨床研究に用いられているが、半減期の短さや生体内での不安定性などの問題点が報告されており、更なる改良型プローブの開発が望まれている。そこで申請者は、これまでの問題点を克服する NET イメージングプローブを開発することを計画した。

(2) 2つ目の課題を解決するために、報告者は、自閉症との関連が報告されているオキシトシンに着目した。自閉症においては、オキシトシン受容体 (OXTR) の異常が報告されており、治療抵抗群から自閉症群を選別するためには OXTR イメージングが有効ではないかと考え、その新規イメージングプローブの開発を計画した。

3. 研究の方法

(1) Nisoxetine 骨格に生体内脱フッ素抵抗性を有する官能基を導入した化合物を設計、

合成し、標識反応、物理化学的な性質及び NET に対する親和性を検討した。

(2) 気分障害モデルラットにおける NET イメージングプローブの集積量の変化をオートラジオグラフィ法により確認した。

(3) OXTR イメージングプローブに関しては、最適な母体化合物が存在せず、導入する最適な放射性核種も決定していないのが現状である。そこで、母体化合物の選定及びフッ素導入化合物の薬剤設計および合成を行った。

4. 研究成果

(1) NET イメージングプローブの開発
F-18を導入したNETイメージングプローブとして図1のプローブを薬剤設計した。

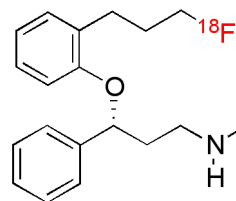


図1. 新規 NET イメージングプローブ

このプローブの非放射性フッ素体を合成し、NET に対する親和性を検討したところ、 K_i 値 171 ± 5.9 nM と母体化合物の nisoxetine に比べ約 15 倍親和性が低下していた。しかし、まだ高い親和性を有していたので、イメージングプローブとして機能すると考え、標識前駆体を合成し、F-18 標識を図2の方法により行った。

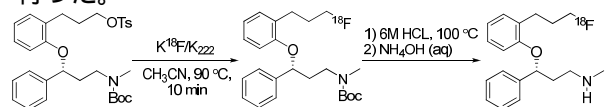


図2. F-18 標識体の合成経路

反応溶液を分取 HPLC により精製した(図3)。

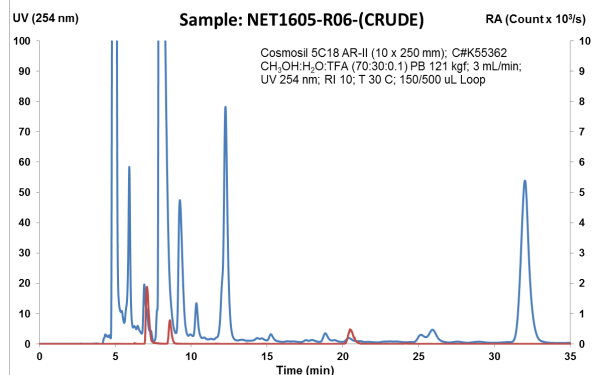


図3. 分取 HPLC のクロマトグラム (青: UV、赤: RI)

図3中の保持時間7分のピークを分取し、その画分の分析をしたところ非常に高純度のF-18 標識体を得られることが確認できた(図

4)。

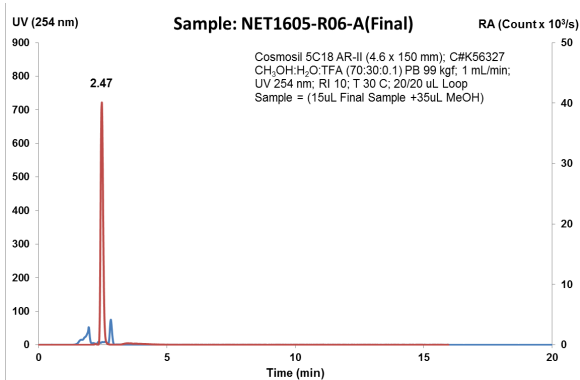


図4 .分析 HPLC のクロマトグラム (青 : UV、赤 RI)

次いで血液-脳関門 (BBB) の透過性の指標である Log P 値の測定を行ったところ、 1.44 ± 0.04 と BBB を透過するのに適した脂溶性を有していることが確認できた。以上の検討により、合成した F-18 標識体は NET イメージングプローブとしての可能性を有していることが確認できた。

(2) 気分障害モデルラットにおける NET イメージングプローブの集積変化に関する検討

気分障害モデルラットとしては、亜鉛欠乏モデルラット (ZD)、社会的孤立モデルラット (SI)、両モデルを掛け合わせた (SI+ZD) 3 種類のモデルラットを用いた。イメージングプローブとしては、以前に開発した [⁷⁷Br]BPM を用いた。その結果、亜鉛欠乏モデルラットでは、正常ラットと比べ青斑核 (LC)、視床前核群 (AVTN) において集積量が有意に低下していた。社会的孤立モデルラットでは、薬剤の集積に正常ラットとの変化は認められなかった。そして両方の負荷をかけたモデルラットでは、亜鉛欠乏モデルラットと同様の傾向が認められた (図5)。以上の検討により、亜鉛欠乏によるうつ様症状に NET 発現の低下が関与している可能性が示唆された。

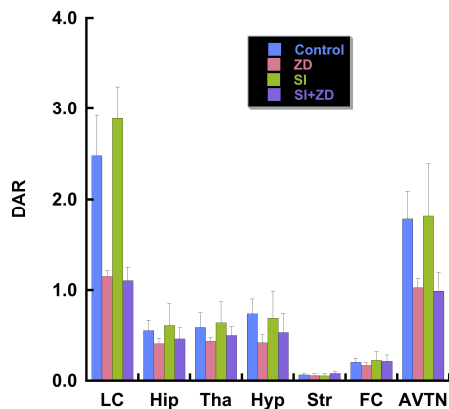


図5 .NET プローブの集積変化
(3)OXTR イメージングプローブの開発

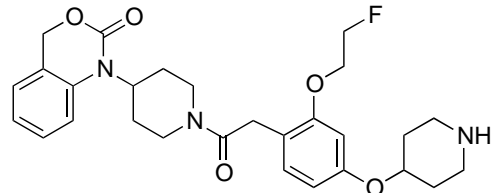


図6 .OXTR イメージングプローブの母体化合物

母体化合物として図6を選択し、新たな4種類のフッ素誘導体を薬剤設計し、合成した (図7)。

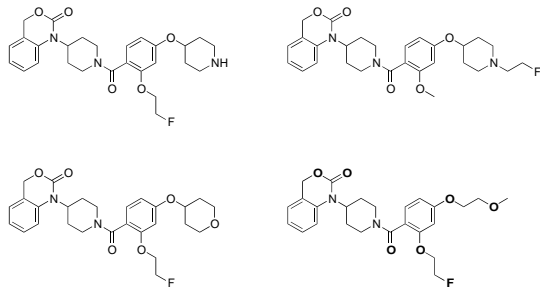


図7 .新規 OXTR イメージングプローブの候補化合物

<引用文献>

厚生労働省ホームページ：精神疾患のデータ
<http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/data.html>
 Rush et al. Am J Psychiatry. 163 1905-1917 (2006)
 Hirschfeld et al. J Clin Psychiatry. 63 826-837 (2002)
 Logan et al. Nucl Med Biol. 34 667-79 (2007).
 Takano et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 36 1885-91 (2009)
 日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大うつ病性傷害 2012 Ver. 1

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

Mitsuya H, Omata N, Kiyono Y, Mizuno T, Murata T, Mita K, Okazawa H, Wada Y. The co-occurrence of zinc deficiency and social isolation has the opposite effects on mood compared with either condition alone due to changes in the central norepinephrine system. Behav Brain Res. 2015 May 1;284:125-30.
 doi: 10.1016/j.bbr.2015.02.005. 査読有

Omata N, Mizuno T, Mitsuya H, Mita K, Higashi Y, Kamichika T, Kiyono Y, Okazawa H, Wada Y. Neuronal plasticity in

depressive or manic states—new assessment of our hypothesis: mania is an extension of depression from the perspective of neuronal plasticity. Med Hypotheses. 2014 Dec;83(6):845-6. doi: 10.1016/j.mehy.2014.10.004. 査読有

Mizuno T, Omata N, Murata T, Mitsuya H, Maruoka N, Mita K, Kiyono Y, Okazawa H, Ikeda H, Wada Y. Mania: not the opposite of depression, but an extension? Neuronal plasticity and polarity. Med Hypotheses. 2013 Aug;81(2):175-9. doi: 10.1016/j.mehy.2013.05.012. 査読有

〔学会発表〕(計3件)

清野 泰、小俣直人、三屋博宣、水野智之、岡沢秀彦：気分障害モデルラットにおけるノルエピネフリン・トランポータータイメーシングプローブの集積変化 第55回日本核医学会総会学術総会 2015.11.05-07 東京都新宿区

Omata N, Mizuno T, Mitsuya H, Mita K, Okazawa H, Wada Y, Kiyono Y. Disappearance of depression-related behaviors by extension of duration of social isolation; is mania beyond depression? International Workshop on Molecular Functional Imaging for Brain and Gynecologic Oncology. 2014.03.03-04 Fukui. Fukui

Kiyono Y, Kashiwahara M, Omata N, Mizuno T, Mori T, Asai T, Okazawa H. Imaging of changes in norepinephrine transporter in depression model rats with a radiobrominated (2S,αS)-2-(α-(2-bromophenoxy)benzyl)morpholine. The 60th Annual Meeting of The Society of Nuclear Medicine 2013.06.08-12 Vancouver (CANADA)

〔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

清野 泰 (KIYONO Yasushi)
福井大学・高エネルギー医学研究センター・教授
研究者番号：50305603

(2) 研究分担者

森 哲也 (MORI, Tetsuya)
福井大学・高エネルギー医学研究センター・助教
研究者番号：40397287

徳永 雄次 (TOKUNAGA Yuji)
福井大学・工学研究科・教授
研究者番号：80250801

小俣 直人 (OMATA Naoto)
福井大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：30334832

(3) 連携研究者

なし