

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293269

研究課題名(和文)代謝型グルタミン酸受容体1型をターゲットとする腫瘍放射性プローブの開発

研究課題名(英文)Development of radioprobes by targeted metabotropic glutamate receptor 1 in tumor

研究代表者

張 明栄 (Ming Rong, Zhang)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・標識薬剤開発部・部長

研究者番号：80443076

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,500,000円

研究成果の概要(和文)：代謝型グルタミン酸受容体1型(mGluR1)が脳だけでなく、メラノーマや乳がんなどの多くの腫瘍に高く発現することが知られている。現在まで申請者らは脳内mGluR1の新規PETプローブを開発し、世界で初めて臨床研究を開始した。今回、申請者らは腫瘍におけるmGluR1に選択的な新規放射性プローブである[18F]FITMと[131I]IITMを創出した。また、これらのプローブを応用し、mGluR1が腫瘍への関与を解明したうえ、mGluR1をターゲットとするPET腫瘍イメージングだけでなく、腫瘍に対する内照射治療効果を世界で初めて確認することができた

研究成果の概要(英文)：Metabotropic glutamate receptor 1(mGluR1) is widely expressed in brain, melanoma and breast cancer. We have developed novel PET probes useful for visualization of mGluR1 in human brain. In the present study, we designed a dozen of novel radioprobes specific for mGluR1 in tumor. Using [18F]FITM, we performed PET imaging of mGluR1 in melanoma and elucidated the relationship between mGluR1 and tumor progress for the first time. Moreover, we conducted therapy study for tumor using [131I]IITM and succeeded in observing the therapeutic effects on tumor.

研究分野：放射線科学

キーワード：mGluR1 腫瘍 放射性プローブ

1. 研究開始当初の背景

現在まで ^{18}F FDGは腫瘍診断に有効であることが多くの臨床データによって明らかにされている。しかし、 ^{18}F FDGはグルコースの代謝を反映するプローブであり、腫瘍に特異性を示さない。また、 ^{18}F FDGで診断できない腫瘍も多い。そのため、 ^{18}F FDGより高い腫瘍特異性を有するPETプローブとして、DNA、蛋白質合成の亢進を反映できるアミノ酸誘導体、核酸誘導体、腫瘍特有な組織環境(低酸素等)に対するイメージング剤は開発されている。しかしながら、より本質にせまる腫瘍イメージング研究に使えるプローブはまだ不足している。

グルタミン酸はほ乳類動物の中樞神経において主要な神経伝達物質として働いており、その受容体はイオンチャンネル型受容体と代謝型受容体に分類される。代謝型受容体(metabotropic glutamate receptor, mGluR)は少なくともmGluR1-mGluR8の8種類のサブタイプが存在することが報告され、各サブタイプはそれぞれ異なる分布と生理機能を有する。これらのサブタイプの中、mGluR1は脳内に広く発現し、種々の脳疾患との関与が示唆されている。申請者らは、新規PETプローブ ^{18}F FITMと ^{11}C ITMMを開発し、脳内mGluR1のイメージングに成功し、これらが世界初の臨床試験に適するPETプローブであることを見いだした。現在、 ^{11}C ITMMを用い、臨床実験を行っている。

一方、mGluR1がメラノーマ、乳がんなどの多くの腫瘍に高く発現し、また、mGluR1の異常発現の誘導によりメラノーマが高い確率で発症することが報告されている。従い、各種の悪性腫瘍におけるmGluR1の存在意義を解明し、mGluR1をターゲットとする診断薬や治療薬が開発できれば、がんの診断や治療に新たな知見やツールをもたらすことができる。

2. 研究の目的

今回の研究では、申請者らは多くの腫瘍に存在するmGluR1をターゲットとし、腫瘍の診断と治療ができる有用な放射性プローブを世界で初めて創出することを研究の目的とする。また、これらのプローブを使用し、mGluR1が腫瘍における発病機序を解明しながら、腫瘍画像診断及び治療研究を目指す。

3. 研究の方法

- (1) 低分子量の放射性薬剤の化合物候補を設計し、探索する。
- (2) これらの化合物の化学合成を行う。
- (3) これらがmGluR1に対する結合特性と選択性を調べる。
- (4) mGluR1との結合特性が強い数種の化合物を選び、 ^{18}F あるいは ^{11}C にて標識合成を行う。その際に、標識に必要な標識前駆体を合成する。また、合成の自動化と合成装置の自動化を検討する。
- (5) 正常及び担がんマウスモデルに対し、*in vitro* および*in vivo*の手法を用い、PET薬剤としての特性評価を実施し、PETイメージングを行う。
- (6) 有望な放射性薬剤候補に対し、 ^{131}I で標識を行い、腫瘍への治療効果を確認する。

4. 研究成果

- (1) 数種の新規化合物を設計し、合成することができた。その中から、mGluR1に対し、高い親和性を持ち、かつ他のmGluR1受容体に高い選択性を有する数種の化合物を見いだした。
- (2) これらの化合物に対し、標識技術を駆使し、種々の標識合成試薬を利用し、 ^{11}C あるいは ^{18}F で標識した放射性化合物を自動合成装置で合成することができた。
- (3) これらの放射性化合物に対し、正常及び担がんマウス分布試験、オートラジオグラフィ、PET及び代謝物分析試験を行った。その結果、メラノーマの診断及び治療薬による効果の判定に有用なmGluR1のPETプローブ

[¹⁸F]FITM を創出することができた。

(4) [¹⁸F]FITM が脳内への移行性を抑えながら、高い腫瘍特異性を持つ PET プローブの開発を目的として、FITM のフッ素原子を塩素、臭素及びヨウ素原子に変えた誘導体を設計し、放射性核種による治療効果が期待できるヨウ素化合物である [¹¹C]IITM の開発にも成功した。

(5) 上記ヨウ素化合物 IITM に対し、¹³¹I で標識を行い、高い放射化学純度を有する [¹³¹I]IITM を合成することができた。

[¹³¹I]IITM を使用し、細胞、担がんマウスによる評価実験を行った結果、本プローブは、腫瘍における mGluR1 に対し高い特異性と選択性を保持しながら、腫瘍に対する明らかな抑制効果が確認された。すなわち、今回の研究を通じ、mGluR1 をターゲットとするがん治療用放射性プローブである [¹³¹I]IITM を創出することができた。

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 11 件) 全て査読付き

- Sakata M, Toyohara J, Ishibashi K, Wagatsuma K, Ishii K, Zhang MR, Ishiwata K. Age and gender effects of ¹¹C-ITMM binding to metabotropic glutamate receptor type 1 in healthy human participants. *Neurobiol Aging*. 2017;55:72-77. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.022.
- Ishibashi K, Miura Y, Ishikawa K, Zhang MR, Toyohara J, Ishiwata K, Ishii K. Relationship between type 1 metabotropic glutamate receptors and cerebellar ataxia. *J Neurol*. 2016;263(11):2179-2187. DOI: 10.1007/s00415-016-8248-3.
- Yamasaki T, Fujinaga M, Kawamura K, Furutsuka K, Nengaki N, Shimoda Y, Shiomi S, Takei M, Hashimoto H, Yui J, Wakizaka H, Hatori A, Xie L, Kumata K, Zhang MR. Dynamic Changes in Striatal mGluR1 But Not mGluR5 during Pathological Progression of Parkinson's Disease in Human Alpha-Synuclein A53T Transgenic Rats:

A Multi-PET Imaging Study. *J Neurosci*. 2016;36(2):375-84. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2289-15.2016.

- Yamasaki T, Fujinaga M, Yui J, Wakizaka H, Ohya T, Nengaki N, Ogawa M, Ikoma Y, Hatori A, Xie L, Kawamura K, Zhang MR. PLoS One. 2015;10(6):e0130006. DOI: 10.1371/journal.pone.0130006

- Fujinaga M, Xie L, Yamasaki T, Yui J, Shimoda Y, Hatori A, Kumata K, Zhang Y, Nengaki N, Kawamura K, Zhang MR. Synthesis and evaluation of 4-halogeno-N-[4-[6-(isopropylamino)pyrimidin-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl]-N-[¹¹C]methylbenzamide for imaging of metabotropic glutamate 1 receptor in melanoma. *J Med Chem*. 2015;58(3):1513-23. DOI: 10.1021/jm501845n

- Yamasaki T, Maeda J, Fujinaga M, Nagai Y, Hatori A, Yui J, Xie L, Nengaki N, Zhang MR. PET brain kinetics studies of ¹¹C-ITMM and ¹¹C-ITDM, radioprobes for metabotropic glutamate receptor type 1, in a nonhuman primate. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;4(3):260-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795840>

- Xie L, Yui J, Fujinaga M, Hatori A, Yamasaki T, Kumata K, Wakizaka H, Furutsuka K, Takei M, Jin ZH, Furukawa T, Kawamura K, Zhang MR. Molecular imaging of ectopic metabotropic glutamate 1 receptor in melanoma with a positron emission tomography radiotracer ¹⁸F-FITM. *Int J Cancer*. 2014;135(8):1852-9. DOI: 10.1002/ijc.28842

- Yamasaki T, Fujinaga M, Yui J, Ikoma Y, Hatori A, Xie L, Wakizaka H, Kumata K, Nengaki N, Kawamura K, Zhang MR. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(4):606-12. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.243

- Yui J, Xie L, Fujinaga M, Yamasaki T, Hatori A, Kumata K, Nengaki N, Zhang MR. Monitoring neuroprotective effects using positron emission tomography with [¹¹C]ITMM, a radiotracer for metabotropic glutamate 1 receptor. *Stroke*. 2013;44(9):2567-72. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001178

. Toyohara J, Sakata M, Oda K, Ishii K, Ito K, Hiura M, Fujinaga M, Yamasaki T, Zhang MR, Ishiwata K. Initial human PET studies of metabotropic glutamate receptor type 1 ligand ^{11}C -ITMM. J Nucl Med. 2013;54(8):1302-7. DOI: 10.2967/jnumed.113.119891

. Toyohara J, Sakata M, Fujinaga M, Yamasaki T, Oda K, Ishii K, Zhang MR, Moriguchi Jeckel CM, Ishiwata K. Preclinical and the first clinical studies on [^{11}C]ITMM for mapping metabotropic glutamate receptor subtype 1 by positron emission tomography. Nucl Med Biol. 2013;40(2):214-20. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2012.11.008

[学会発表](計 15 件)

. Masayuki Hanyu, Masayuki Fujinaga, Lin Xie, Yiding Zhang, Akiko Hatori, Katsuyuki Minegishi, Kotaro Nagatsu, Ming-Rong Zhang. Synthesis and radiotherapeutic effect of two I-131 or At-211 labelled radioprobes for melanoma with overexpressed metabotropic glutamate receptor 1. 10th International Symposium on Targeted Alpha Therapy. Ishikawa Ongakudo. Kanazawa, Japan, May 30 - June 1, 2017.

Masayuki Fujinaga, Lin Xie, Yiding Zhang, Masayuki Hanyu, Tomoteru Yamasaki, Akiko Hatori, Katsushi Kumata, Ming-Rong Zhang. Synthesis and evaluation of radionuclide therapy probe for metabotropic glutamate receptor 1 in melanoma. 22th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences. International Congress Center Dresden, Dresden, Germany, May 14-19, 2017.

藤永雅之, 謝琳, 張一鼎, 山崎友照, 羽鳥晶子, 熊田勝志, 張明榮. 腫瘍に発現する代謝型グルタミン酸受容体1型を標的とする内用療法放射性プローブの開発. 第56回日本核医学会学術総会, 名古屋国際会議場, 名古屋市, 日本, 2016年11月3日 - 5日.

Lin Xie, Masayuki Fujinaga, Tomoteru Yamasaki, Joji Yui, Yoko Shimoda, Akiko Hatori, Katsushi Kumata, Yiding

Zhang, Nobuki Nengaki, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang. Developing 4-iodo-N-[4-[6-(isopropylamino)pyrimidin-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl]-N- ^{11}C -methylbenzamide for imaging of metabotropic glutamate 1 receptor in melanoma. The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2015 Annual Meeting, Baltimore Convention Center, Baltimore, Maryland USA. June 6-10, 2015.

. Lin Xie, Joji Yui, Masayuki Fujinaga, Tomoteru Yamasaki, Akiko Hatori, Katsushi Kumata, Nobuki Nengaki, Ming-Rong Zhang. Identifying neuronal damage and neuroprotective effects in vivo by ^{11}C -ITMM-PET imaging. Japan-China Nuclear Medicine joint symposium in Okinawa. Okazaki Conference Center, Okinawa, Naha, Japan. March 14 -15, 2015.

. Ming-Rong Zhang. Development of radioprobes for imaging of metabotropic glutamate I receptor and radionuclide therapy in tumor. 2015 Asia-Pacific Conference of Tumor Biology and Medicine/The 10th China, Nanjing Conference of Molecular Biomarkers and Nuclear Medicine Targeted Theranostics. Nanjing Convention Center, Nanjing, CHINA. March 18-25, 2015.

. Tomoteru Yamasaki, Masayuki Fujinaga, Kazunori Kawamura, Yoko Shimoda, Kenji Furutsuka, Nobuki Nengaki, Joji Yui, Hidekatsu Wakizaka, Akiko Hatori, Lin Xie, Katsushi Kumata, Ming-Rong

- Zhang. PET studies: in vivo monitoring of group I metabotropic glutamate receptors in Parkinson's disease rat. 27th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. Gothenburg, Sweden. October 18 - 22, 2014.
- . Lin Xie, Joji Yui, Masayuki Fujinaga, Akiko Hatori, Tomoteru Yamasaki, Katsushi Kumata, Hidekatsu Wakizaka, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang. Oncoimaging of melanoma by targeted ectopic metabotropic glutamate 1 receptor with a positron emission tomography radioprobe ^{18}F -FITM. Japan-China Nuclear Medicine Exchange Seminar. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan. November 6-8, 2014.
- . Joji Yui, Masayuki Fujinaga, Tomoteru Yamasaki, Lin Xie, Nobuki Nengaki, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang. PET imaging of metabotropic glutamate receptor subtype 1 in the ischemic rat brain using ^{11}C -ITMM. The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2013 Annual Meeting, Vancouver Convention Center, Vancouver, Canada. June 8-12, 2013.
- . Lin Xie, Joji Yui, Masayuki Fujinaga, Akiko Hatori, Tomoteru Yamasaki, Hidekatsu Wakizaka, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang. First imaging of metabotropic glutamate 1 receptor in melanoma with a positron emission tomography probe ^{18}F -FITM. The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2013 Annual Meeting, Vancouver Convention Center, Vancouver, Canada. June 8-12, 2013.
- . Masayuki Fujinaga, Tomoteru Yamasaki, Joji Yui, Lin Xie, Nobuki Nengaki, Katsushi Kumata, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang. Radiosynthesis and evaluation of novel PET ligands deriving from FITM for imaging of the metabotropic glutamate 1 receptor. The 20th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Jeju International Convention Center, Jeju, Korea. May 12-17, 2013.
- . Masayuki Fujinaga, Tomoteru Yamasaki, Joji Yui, Lin Xie, Nobuki Nengaki, Akiko Hatori, Katsushi Kumata, Kazunori Kawamura, Ming-Rong Zhang. [^{11}C]ITDM is a useful PET ligand for quantification of metabotropic glutamate 1 receptor in rat and monkey brains. The 20th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Jeju International Convention Center, Jeju, Korea. May 12-17, 2013.
- . 謝琳, 由井 讓二, 藤永 雅之, 羽鳥 晶子, 山崎 友照, 張 明榮.メラノーマに過剰発現する代謝型グルタミン酸1型受容体を標的とする ^{18}F FITM-PETイメージング. 第13回放射性医薬品・画像診断薬研究会. 京都ガーデンパレス, 京都, 日本. 2013年12月14日.
- . 謝琳, 由井 讓二, 藤永 雅之, 羽鳥 晶子, 山崎 友照, 熊田 勝志, 脇坂 秀克, 念垣 信樹, 河村 和紀,

張 明栄. メラノーマに過剰発現する mGlu1 を標的とする [¹⁸F]FITM-PET イメージング. 第 53 回日本核医学会学術総会. 福岡国際会議場, 福岡, 日本. 2013 年 11 月 8 - 10 日.

藤永 雅之, 山崎 友照, 由井 譲二, 羽鳥 晶子, 熊田 勝志, 謝 琳, 小川 政直, 河村 和紀, 張 明栄. FITM 構造を持つ新規 ¹⁸F 標識 mGlu1 受容体用 PET プローブの合成と評価. 第 53 回日本核医学会学術総会. 福岡国際会議場, 福岡, 日本. 2013 年 11 月 8 - 10 日.

〔その他〕
ホームページ等

謝 琳 研究員が第 1 回日中核医学交流セミナーで Presentation Award に選ばれました。

<http://www.nirs.go.jp/research/division/mic/newsrelease/141106/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

張 明栄 (Ming-Rong Zhang)
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・標識薬剤開発部・部長
研究者番号：80443076

(2) 研究分担者

謝 琳 (Lin Xie)
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・標識薬剤開発部・研究員
研究者番号：30623558

河村 和紀 (Kazunori Kawamura)
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・標識薬剤開発部・チームリーダー
研究者番号：50401766

藤永 雅之 (Masayuki Fujinaga)
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・標識薬剤開発部・主任研究員
研究者番号：70623726

山崎 友照 (Tomoteru Yamasaki)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・標識薬剤開発部・研究員
研究者番号：80627563