

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26293283

研究課題名(和文) 肥満症の診断及び治療薬開発に繋がる摂食機能イメージング用プローブの開発

研究課題名(英文) Development of imaging agents for feeding function as a diagnostic tool and evaluation of drug therapy for obesity

研究代表者

河村 和紀 (KAWAMURA, KAZUNORI)

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(定常)

研究者番号：50401766

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,900,000円

研究成果の概要(和文)：肥満症の新たな治療戦略として数種の摂食中枢を標的とした肥満症治療薬の開発が進められている。本研究では、肥満治療薬の評価及肥満症の診断ツールの開発を目指して、ポジトロン断層撮影法(PET)用プローブとしてイミダゾリン12受容体に高親和性で高い選択性を示す超高比放射能化[11C]BU99008を開発し、[11C]BU99008を用いた肥満ラット脳PET測定により肥満症による微量な変化を定量化し、肥満治療薬の評価に有用であることを実証した。さらに、肥満症診断のツールとして[11C]BU99008を用いたPET測定が臨床研究を行えるまで着手した。

研究成果の概要(英文)：To treat obesity by drug therapy targeted a feeding center, several drugs have been developed. In this study, we developed the positron emission tomography (PET) probe for high affinity and selectivity imidazoline-12 receptor (I2R), which is named ultrahigh specific activity [11C]BU99008. Also, we demonstrated to image and quantify a small change in a feeding center by obesity, and the relationship between I2R and obesity using [11C]BU99008-PET study in rats. Thus, we concluded that [11C]BU99008-PET study is helpful for the diagnostic tool or evaluation of drug therapy for obesity. Furthermore, we achieved to apply for clinical application using [11C]BU99008-PET study.

研究分野：放射性薬品科学

キーワード：核医学 PET 分子イメージング 摂食 肥満 イミダゾリン受容体 グレリン受容体

1. 研究開始当初の背景

肥満は現在の主要な健康の関心事の一つであり、肥満症は生活習慣病の一つとして位置づけられている。肥満は脂肪が過剰に蓄積した状態であり、医学的に減量を必要とする肥満を肥満症として診断及び治療が行われている。肥満症治療においては、食事療法と運動療法が必須の治療手段であるが、その治療の遂行は容易ではなく、それらを補強する新たな治療戦略が必要とされてきている。そのため、近年、肥満症を治療するための様々な薬が開発され臨床研究や治験が行われてきており、脂肪吸収抑制のためのリパーゼ阻害薬（オルリスタット、セチリスタット等）が治療薬として利用されつつある。一方、肥満症の原因の一つである摂食異常としての過食も肥満症治療薬としての標的であり、中枢神経系のセロトニン受容体等を阻害することで摂食を抑制する治療薬等の開発が進められてきている。

中枢神経系での摂食機能は、基本的に視床下部の食行動調節神経ネットワークによって制御されており、同部へ入力する代謝産物やホルモンなどの液性情報、肝臓や消化管からもたらされる求心性神経情報が、その神経ネットワークを駆動すると考えられている。従い、この視床下部の機能にアプローチすることが治療に繋がると期待されている。視床下部に存在する肥満に関わる受容体としては、摂食亢進作用を持つグレリン受容体、ニューロペプチド Y 受容体、メラニン凝集ホルモン受容体等が挙げられるが、イミダズリン I₂ 受容体や代謝型グルタミン酸 (mGlu) 受容体等も摂食機能に関連することが報告されており、それらのリガンドは摂食異常の診断や治療薬として期待されている。

近年、肥満に伴う食物依存に対し、Positron Emission Tomography (PET) を用い、中枢神経系の機能もしくは代謝を画像化する診断研究が進められてきている。代表の例として、^[18F]FDG を用いた糖代謝イメージング及び^[11C]Raclopride によるドーパミン D₂ 受容体イメージングを用い肥満による摂食及び食物依存についての研究が挙げられる (Wang GJ, et al. Lancet. 2001; Volkow ND, et al. Neuroimage. 2008)。食物依存は生きるための摂食と関連するため、薬物や嗜好品やゲームなどの依存症とは機能や生理が異なり、直接に摂食中枢をイメージングすることが肥満による食物依存の解明に繋がると考えられる。そのため、摂食中枢におけるグレリン受容体やイミダズリン I₂ 受容体等をイメージングすることによって、食物依存の機能を解明することが期待でき、肥満症の診断や肥満症治療薬の開発の促進に大きく貢献できると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、摂食中枢における摂食機能を調べるための有用なグレリン受容体やイミダズリン I₂ 受容体等の選択的な PET 用プローブを探索もしくは開発し、数種の受容体単体だけでなく、複合的に摂食機能との関連を PET イメージングにより評価を行う。さらに、肥満症治療薬を用い、単一もしくは複合的な神経受容体に対する PET イメージングによる摂食機能への評価法の創出を目指す。

3. 研究の方法

1). グレリン受容体選択的 PET 用プローブの開発

特異性及び脳移行性が高い PET 用プローブの探索を探索し、前駆体化合物の合成法を確立し、合成及び分析を行う。さらに、自動標識合成装置を用いて、PET 用プローブ標識合成を検討し、分析、品質検査を行う。

げっ歯類によりインビボでの PET 用プローブの有用性を評価する。標的の化合物が PET 用プローブとして有用ではない場合は、リード化合物として文献やデータベースもしくは予測ソフトウェア等から新たに化合物を検索及び設計する。

2). PET 用プローブによる摂食機能の評価

小動物脳 PET 定量測定法により、肥満モデル動物によるプローブ動態を評価する。

3). 肥満治療薬評価が可能な有用な PET 用プローブの選出

小動物 PET 測定の結果から摂食機能を評価するためのそれぞれの PET 用プローブの特徴を評価し、摂食機能を評価及び診断できる有用な PET 用プローブ候補を選び出す。

4). 摂食機能の解明に向けた PET 用プローブの評価

小動物脳 PET 定量測定法により、肥満症治療薬もしくは食物依存に関する神経受容体（ドーパミン、セロトニン等）の選択的リガンドを用いて肥満モデル動物によりプローブ動態を評価し、摂食機能と受容体機能との関連を研究する。

5). PET 用プローブの臨床利用への準備

選び出した有用な PET 用プローブに対し、非臨床試験を実施する。拡張型単回投与試験や被ばく線量推定試験や変異原性試験などの前臨床評価を行い、臨床応用を目指す。

4. 研究成果

1). グレリン受容体選択的 PET 用プローブの開発

インビトロでの特徴から特異性及び脳移行性が高いと考えられたグレリン受容体選択的リガンドについて前駆体合成法、PET 用プローブとしての標識合成法及び分析法を確立し、新しいグレリン受容体選択的PET 用プローブを開発した(図1)。

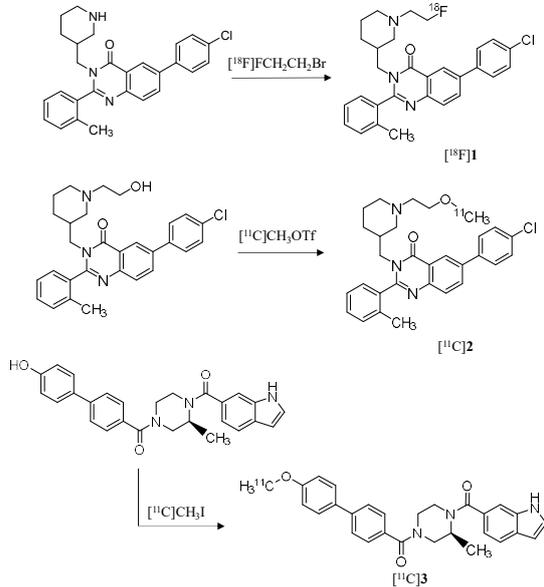


図1. 新規グレリン受容体選択的 PET 用プローブの標識合成

3つのPET 用プローブ([¹⁸F]1、[¹¹C]2、[¹¹C]3)ともインビボ実験に適した収量、比放射能、放射化学的純度で合成することに成功した。

プローブ投与60分後では、全てのプローブにおいて脳の放射能集積は低かったが、[¹¹C]3においてはグレリン受容体が多く存在する膵臓及び肝臓の放射能集積が高いことを示した。[¹¹C]3を用いたマウス全身PET測定では、膵臓及び肝臓に高い放射能集積を示し、高親和性グレリン受容体リガンドYIL781の前処理により著しく放射能集積が阻害され、グレリン受容体特異的結合を画像化することに成功した。(図2)

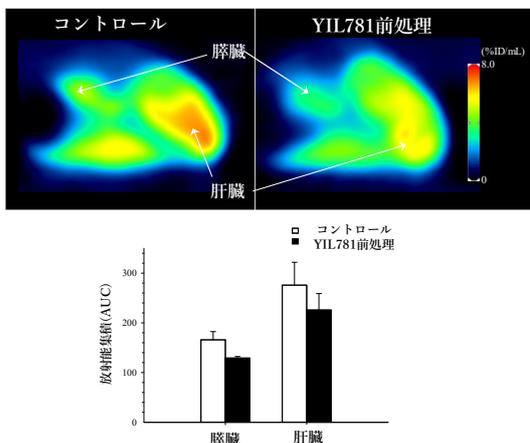


図2. [¹¹C]3を用いたラット全身PET測定

[¹¹C]3は、膵臓でのグレリン受容体の機能を評価できる有用なPET 用プローブであると考えられた。

2). PET 用プローブによる摂食機能の評価

セロトニンは摂食と体重に関連し、セロトントランスポーター(SERT)の阻害により摂食を抑制できることが示され、肥満の評価研究が行われている。そのため、SERT 選択的PET 用プローブである[¹¹C]DASBによるやせ型及び肥満型ラット用いた脳PET 定量測定を行った。SERTが多く存在する中脳、視床において、高い集積が確認され、SERT に対する[¹¹C]DASBの結合定数(BP_{ND})はやせ型に比べて肥満型が1.6倍程度増加した(図3)。この増加は肥満によるセロトニンの変動であると考えられ、[¹¹C]DASB 用いたPET測定により肥満を評価できると考えられた。

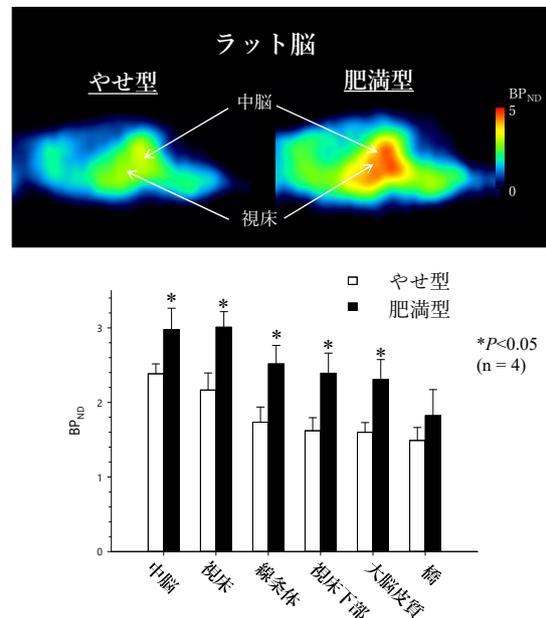


図3. [¹¹C]DASBラット脳PET画像及び定量解析

3). 肥満治療薬評価が可能な有用なPET 用プローブの選出

イミダゾリン I₂ 受容体(I₂R)は摂食中枢である視床下部に多く存在し、摂食機能との関連が示されているが、その役割は十分に解明されていない。我々は、I₂R イメージングを摂食機能の診断と治療薬の評価に繋げるために、I₂R 選択的PET 用プローブ [¹¹C]BU99008 を超高比放射能化することにより、微小な脳部位である視床下部や微細な変化についてイメージングできる可能性をPET測定により評価した。超高比放射能[¹¹C]BU99008はSingle-pass法により製造された[¹¹C]ヨウ化メチルから合成し、[¹¹C]BU99008は実験に適した収量と

放射化学的純度で得られ、比放射能は 5400~16600 GBq/ μ mol (合成終了時) で得られた (図 4)。

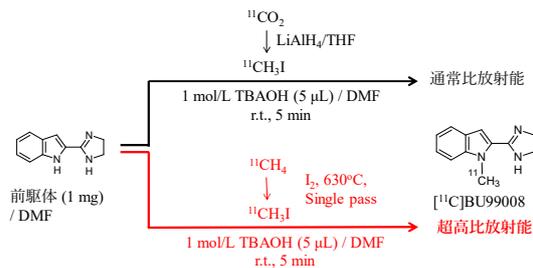


図 4. 超高比放射能 ^{11}C BU99008 合成

PET 測定では、視床下部への高集積が見られ、高親和性 I_2R リガンド BU224 前処理により投与後 30~60 分間の放射能集積が 86%も阻害され、高い特異的結合が示された (図 5)。超高比放射能 ^{11}C BU99008 を用いた PET 測定は、微小な視床下部をイメージできる肥満治療薬評価が可能な有用な PET 用プローブであると考えられた。

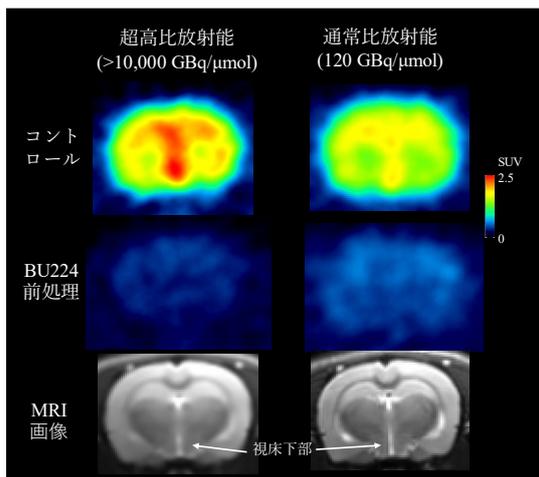


図 5. ^{11}C BU99008 ラット脳 PET 画像

4). 摂食機能の解明に向けた PET 用プローブの評価

I_2R 選択的 PET 用プローブ ^{11}C BU99008 を用いた PET 測定が肥満症の診断ツールとして有用であることについてさらに詳細に検討した。やせ型ラット (Zucker-Lean) 及び肥満型ラット (Zucker-Fatty) 用いた脳 PET 定量測定を行い、ラット脳視床下部において、 I_2R に対する ^{11}C BU99008 の結合が 1.9 倍程度上昇することを示した。このことは、 I_2R の内在性リガンドであるアグマチンの量を反映していることが考えられ、肥満によりアグマチン濃度が変化することが報告されていることから、PET 測定を用いて肥満による微量なアグマチン量の変化を捉えることが出来ると考えられる。また、 I_2R がモノアミン酸化酵素の結合サイトとの相関が確認されており、 ^{11}C BU99008 を用いた PET 測定に

より肥満によるモノアミン酸化酵素の変化を捉えていることも考えられた。よって、 ^{11}C BU99008 を用いた PET 測定は、アグマチン量及びモノアミン酸化酵素の変化の両方を反映した肥満による変化を定量化できると考えられた。

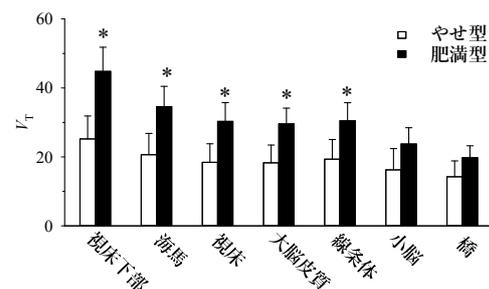
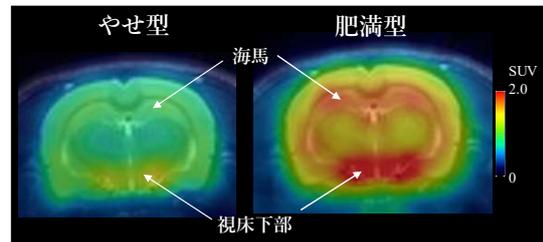


図 6. ^{11}C BU99008 を用いた ZUC やせ型及び肥満型ラット脳 PET 画像及び定量測定結果

5). PET 用プローブの臨床利用への準備

本研究における以上に述べた成果から、 ^{11}C BU99008 を用いた PET 測定が肥満症の診断ツールとしてより有用であることが実証された。 ^{11}C BU99008 による PET 測定については、最近イギリスの研究チームが臨床応用を開始したことを報告され、我々も肥満症診断のツールとして ^{11}C BU99008 を用いた PET 測定において臨床研究を進めていく準備を開始した。

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 4 件)

- ① Kawamura K, Shimoda Y, Kumata K, Fujinaga M, Yui J, Yamasaki T, Xie L, Hatori A, Wakizaka H, Kurihara Y, Ogawa M, Nengaki N, Zhang MR. In vivo evaluation of a new ^{18}F -labeled PET ligand, [^{18}F]FEBU, for the imaging of I_2 -imidazoline receptors. Nucl Med Biol. 2015;42(4):406-12. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2014.12.014. (査読有)
- ② Kawamura K, Shimoda Y, Yui J, Zhang Y, Yamasaki T, Wakizaka H, Hatori A, Xie L, Kumata K, Fujinaga M, Ogawa M, Kurihara Y, Nengaki N, Zhang MR. A useful PET probe [^{11}C]BU99008 with

ultra-high specific radioactivity for small animal PET imaging of I₂-imidazoline receptors in the hypothalamus. Nucl Med Biol. 2017;45:1-7. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2016.10.005. (査読有)

- ③ Kawamura K, Fujinaga M, Shimoda Y, Yamasaki T, Zhang Y, Hatori A, Xie L, Wakizaka H, Kumata K, Ohkubo T, Kurihara Y, Ogawa M, Nengaki N, Zhang MR. Developing new PET tracers to image the growth hormone secretagogue receptor 1a (GHS-R1a). Nucl Med Biol. 2017;52:49-56. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2017.06.002. (査読有)
- ④ Kawamura K, Yamasaki T, Zhang Y, Wakizaka H, Hatori A, Xie L, Fujinaga M, Zhang MR. Change in the Binding of [¹¹C]BU99008 to Imidazoline I₂ Receptor Using Brain PET in Zucker Rats. Mol Imaging Biol. 2018. doi: 10.1007/s11307-018-1206-y. (査読有)

[学会発表] (計10件)

- ① 河村和紀、山崎友照、藤永雅之、謝琳、張明榮、他8名. Synthesis and evaluation of ¹⁸F-labeled imidazoline I₂ receptor ligand as a PET probe. 27th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. 2014.
- ② 河村和紀、山崎友照、藤永雅之、謝琳、張明榮、他6名. イミダゾリン I₂受容体イメージング用¹⁸F標識PET用プローブの開発. 第54回日本核医学会学術総会. 2014.
- ③ 河村和紀、山崎友照、藤永雅之、謝琳、張明榮、他9名. Radiosynthesis and evaluation of [¹¹C]BU99008 with ultra-high specific activity as a PET ligand for imaging I₂-imidazoline receptors. 21st International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences. 2015.
- ④ 河村和紀、山崎友照、藤永雅之、謝琳、張明榮、他9名. PET imaging of a feeding center using [¹¹C]BU99008 with ultra-high specific activity. 28th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. 2015.
- ⑤ 河村和紀、山崎友照、藤永雅之、謝琳、張明榮、他6名. イミダゾリン I₂受容体選択的PET用リガンド[¹¹C]BU99008の超高比放射能化による有用性検討. 第55回日本核医学会学術総会. 2015.
- ⑥ 河村和紀、山崎友照、謝琳、張明榮、他6名. 肥満ラットでの脳PET測定によるイミダゾリン I₂受容体及びセロトニントランスポーター結合の増加. 第56回日

本核医学会学術総会. 2016.

- ⑦ 河村和紀、山崎友照、藤永雅之、謝琳、張明榮、他8名. Synthesis and evaluation of a new ¹¹C-labeled growth hormone secretagogue receptor 1a probe. 22nd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences. 2017.
- ⑧ 河村和紀、山崎友照、藤永雅之、謝琳、張明榮、他3名. Brain PET study using [¹¹C]BU99008 in Zucker fatty versus lean rats. 2017 World Molecular Imaging Congress. 2017.
- ⑨ 河村和紀、山崎友照、藤永雅之、謝琳、張明榮、他8名. 新規GHS-R1a選択的PET用プローブの開発と評価. 第57回日本核医学会学術総会. 2017.
- ⑩ 河村和紀、山崎友照、藤永雅之、謝琳、張明榮、他8名. In vivo characterizations of [¹¹C]BMS193885 and [¹¹C]Desmethyl-BMS193885 as a PET tracer for neuropeptide Y Y1 receptors. 12th World Congress of the World Federation of Nuclear medicine and Biology. 2018.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河村 和紀 (KAWAMURA, Kazunori)
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

(2) 研究分担者

謝 琳 (XIE, Lin)
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

藤永 雅之 (FUJINAGA, Masayuki)
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

張 明榮 (ZHANG, Ming-Rong)
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

山崎 友照 (YAMASAKI, Tomoteru)
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