

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：34413

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10378

研究課題名（和文）ポストFDGを目指した新規放射性薬剤の開発～p38 活性診断薬剤の開発～

研究課題名（英文）Development of post FDG radiopharmaceuticals-development of radiopharmaceuticals as p38 activity imaging probe -

研究代表者

平田 雅彦（MASAHIKO, HIRATA）

大阪薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：00268301

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：構造活性相関を基にピリミジノピリドン構造を母核とする新規放射性ヨウ素標識プローブFICを設計・合成した。FICはp38 イメージングプローブとして十分な阻害活性を有することを確認した。125I-FICは速やかな組織移行性と血中クリアランスを示し、投与30分後で炎症組織に高集積した。また、FICはテレピン油処置2日後の炎症組織に高集積し、処置8日後と比べ約7倍高い値を示した。処置2日後の炎症対血液比は約8と良好な値を示し、FICがp38 への選択的な結合を介して炎症組織への集積を確認した。これらの基礎検討の結果、当初の目標であったポストFDGを目指した新規放射性薬剤の開発を達成したと考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

p38 は、様々な生命現象において重要な役割を果たしており、多くの疾患に関与する。p38 活性診断用放射性薬剤は、多くの疾患の診断に適用可能と期待され、特定の疾患だけでなく、適用範囲の広い診断薬剤として利用可能である。本研究により開発した放射性薬剤を用いた画像診断により、各種疾患の超早期診断、各疾患治療時における早期効果判定、癌の耐性獲得の判定が可能となる。さらには、治療薬の効果判定や予測から、治療における不要な投薬を回避することによる医療経済効果も期待できる。また、早期の治療開始により寛解期間も大幅に短縮され、患者の負担はもとより医療費の削減も寄与するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The p38 induces the production of inflammatory cytokines in response to stimuli, and is known to be activated during the early stages of inflammation. Thus, p38 is a potential target molecule for qualitative diagnosis of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and chronic obstructive pulmonary disease. In this study, we designed and synthesized a radioiodinated pyrimidinopyridone derivative, namely 123/125I-FIC, as a novel p38 imaging probe. We evaluated the effectiveness of the probe by in vitro activity estimation, an in vivo biodistribution study, and in vivo SPECT/CT imaging in a mouse model of inflammation. Results of this study demonstrate the high synthetic efficiency, high inhibitory potency, high stability, excellent biodistribution profile, and in vivo imaging potency of 123/125I-FIC as a novel p38 imaging probe. 123I-FIC is thus a promising probe for qualitative diagnosis of inflammatory diseases.

研究分野：放射性医薬品化学

キーワード：SPECT 炎症性疾患 P38 放射性プローブ リウマチ COPD

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2-デオキシ-2-¹⁸F-フルオロ-D-グルコース (¹⁸F-FDG)による PET 検査は、悪性腫瘍をはじめ、虚血性心疾患やてんかんなどの疾患の診断に有用であり、FDG-PET は PET 診療の代名詞である。また、エネルギー産生の盛んな脳の活動部位を描出する brain mapping にも応用されている。FDG-PET 検査は、癌の位置や大きさの同定、転移巣の検出などの診断のみならず、1. 病期診断、2. 治療効果予測、3. 治療効果判定、4. 予後推定の各段階で有効であり、形態画像診断とは異なる情報を提供することで、治療の個別化に寄与している。しかし、癌診断薬剤としてのいくつかの問題点も指摘されている。¹⁸F-FDG はエネルギー産生の盛んな腫瘍に高集積を示すものの、同様にエネルギー代謝活性の高い脳や心臓などの正常組織にも生理的に集積する。さらに、炎症組織にも集積することから、癌との鑑別は困難である。したがって、核医学検査のさらなる充実には、上記の ¹⁸F-FDG の問題点を補う PET、SPECT 製剤、あるいは ¹⁸F-FDG とは異なった集積機序を持ち、新たな診断情報をもたらす「post-FDG」薬剤の開発が強く望まれている。本研究の革新的な問いは「FDG のように多種多様な疾患の質的画像診断を可能とする汎用型核医学分子イメージングプローブが開発できるか」である。

Stress-Activated Protein Kinases (SAPK)としても知られている p38 MAPK は、MAP キナーゼの JNK/SAP ファミリーのサブファミリーである。p38 MAPK には、 α 、 β 、 γ の4つのアイソフォームの存在が知られている。ERK と JNK のように p38 MAP キナーゼは p38 の Thr180/Tyr182 に対応する TxY モチーフのリン酸化を介して活性化される。p38 は主に炎症性サイトカイン、X 線照射、UV 光、浸透圧衝撃、リポ多糖体、アニソマイシンのような毒素のような細胞のストレスに応答し、p38 α と MKK6 により活性化される。一旦活性化されると、p38 は転写因子の ATF2 や ELK1 や MAPKAPK2 などのキナーゼを含む多くのターゲットをリン酸化する。p38 は IL-6 のようなサイトカインの産生、炎症、癌、神経変性疾患に重要な働きをすることが明らかとなっている。p38 の関与する疾患、病態は多岐にわたっておりリウマチや COPD などの様々な疾患との関与が次々と明らかにされ、各種疾患に対する治療薬の標的として有望視されている。これら様々な疾患における共通の発症メカニズムの一つとしては、p38 が異常に活性化した後、アポトーシスの誘導や各種サイトカインの異常産生などが起き、各種の疾患が誘発されるというものである。従って、これら疾患において p38 の活性化は、病態発生の早期段階に起きていると考えられる。また、これらの疾患はいずれも生命に関わるものであり、早期発見が治療への鍵となる。そこで、p38 の異常な活性変化を体外から捉えることが出来れば、これら疾患の早期発見につながり、診断や治療方針決定に非常に有用であると考えられる。これまでに、多くの p38 阻害薬が開発され、様々な疾患に対する治療薬として Pamapimod や Losmapimod をはじめとする多くの薬が開発され、臨床治験が行われている。このように、p38 は多種多様な疾患の標的として有望であり、p38 イメージングプローブは多疾患の質的診断に有効と期待される。

2. 研究の目的

p38 は炎症性サイトカインや細胞に対するストレスの刺激により活性化したことが知られている。様々な疾患における共通の発症メカニズムの一つとして、p38 が異常に活性化した後、アポトーシスの誘導やサイトカインの異常産生などが生じ、虚血性疾患、癌、自己免疫疾患(リウマチ性関節炎など)アルツハイマー型痴呆症、不安定プラークの形成など、各種疾患の発症に重要な役割をしている。p38 の活性化は、病態発生の早期段階に起こっており、p38 活性上昇の把握は、様々な疾患の早期発見に繋がるものと期待される。従って、p38 活性変化を PET、SPECT で把握したことで、これら疾患を早期に診断可能と期待される。本研究では、pyrimidinopyridone 骨格を有する新規 SPECT 用 p38 活性診断用診断薬剤の合成とその基礎的検討を行う。

3. 研究の方法

P38 阻害剤である、パパミモドをリード化合物として、新たなヨウ素標識プローブをこれまでの知見に基づきドラッグデザイン・合成した。さらに、標識対応部位にトリブチルスズ基を導入した標識前駆体を合成した。

合成した新規化合物の放射性医薬品としての評価を詳細に行った。まず、p38 に対する阻害

活性の測定を行い、IC50 値を算出するとともに他のキナーゼにおいても阻害活性を調べ本化合物の選択性について調べた。続いて、マウスを用いた体内動態を行い、昨年度に行った実験の再現性を確認した。さらに、炎症性疾患モデル動物を作成し、病態時における本標識化合物の炎症部位への移行性、集積性を調べるとともに本標識化合物の病変部位への集積が p38 の選択的な結合を介したものであることを確認した。さらに炎症性疾患の発症時期と p38 発現の時期についてウェスタブロット法ならびに蛍光免疫染色法を用いて詳細に調べ、病態と p38 の関連を考察するとともに p38 イメージングにより得られる情報が治療開始時などの治療方針決定に果たす役割について考察した。さらに、FDG と比較し、本プローブの有用性を確認した。

4 . 研究成果

構造活性相関を基にピリミジノピリドン構造を母核とした新規放射性ヨウ素標識プローブ FIC を設計・合成した。FIC は p38 イメージングプローブとして十分な阻害活性を有したことを確認した。125I-FIC は速やかな組織移行性と血中クリアランスを示し、投与 30 分後で炎症組織に高集積した。また、FIC はテレピン油処置 2 日後の炎症組織への集積は処置 8 日後と比べ約 7 倍高い値を示し、処置 2 日後の炎症対血液比は約 8 と良好な値を示し、FIC が p38 への選択的な結合を介して炎症組織に集積したことを確認した。これらの集積は蛍光免疫法で得られた p38 の分布と一致した。FDG との比較では本プローブは異なる集積パターンを示し、炎症性疾患の早期診断に有用であることが強く示唆された。

これらの基礎検討の結果、当初の目標であったポスト FDG を目指した新規放射性薬剤の開発を達成したと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 橋本知行、平田雅彦、竹口温子、花園楓、柿坂隆志、吉田直史、近藤直哉、大桃喜朗、天満敬
2. 発表標題 放射性ヨウ素標識ピリミジノピリドン誘導体のp38 イメージングプローブとしての有効性評価
3. 学会等名 第58回日本核医学会総会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 竹口温子、橋本知行、平田雅彦、花園楓、柿坂隆志、吉田直史、近藤直哉、大桃喜朗、天満敬
2. 発表標題 テレピン油誘発炎症モデルマウスを用いた新規p38 イメージングプローブの評価
3. 学会等名 日本薬学会139年会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 ○橋本知行、平田雅彦、森口佳奈、綾木宇蘭、天満 敬、大桃善朗
2. 発表標題 炎症性疾患診断用新規 p38 活性イメージング プローブの合成
3. 学会等名 第15回 次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム
4. 発表年 2017年～2018年

1. 発表者名 ○橋本知行、平田雅彦、森口佳奈、綾木宇蘭、天満 敬、大桃善朗
2. 発表標題 炎症性疾患の質的診断のための新規SPECT用p38活性イメージングプローブの合成
3. 学会等名 日本薬学会 第138年会
4. 発表年 2017年～2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----