

平成 22年 4月 14日現在

研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2007～2010
課題番号：19390316
研究課題名（和文）アルツハイマー病の早期診断用シナプス前コリン作動性神経分子イメージング剤の開発
研究課題名（英文）Development of pre-synaptic cholinergic nervous system imaging agent for Alzheimer's disease early diagnosis
研究代表者
柴 和弘（SHIBA KAZUHIRO）
金沢大学・学際科学実験センター・教授
研究者番号：40143929

研究代表者の専門分野：放射性医薬品化学

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：アセチルコリントランスポーター，分子イメージング，SPECT，PET

1. 研究計画の概要

アルツハイマー病の神経化学的变化を鋭敏に捉え可視化することにより、早期画像診断を行う方法を確立することを目的とする。これにより、主症状が現れる前の治療ができアルツハイマー病患者のQOLの改善が可能となる。さらに、根本治療法が開発された場合の治療効果判定も可能となる。上記目的を達成するために、アルツハイマー病の早期に変化があるとされるコリン作動性神経系に着目し、アセチルコリントランスポーター(VAChT)や合成酵素を可視化するためのSPECT用及びPET用の分子イメージング剤の開発を行い、アルツハイマー病モデル動物を用い、アルツハイマー病の早期診断の可能性を検討する。

2. 研究の進捗状況

記憶・学習に深く関わっているコリン作動性神経系のうち、最初VAChTに着目し、ベサミコールを基本化合物としたSPECT用の放射性ヨウ素標識オルトヨウ素ベサミコールをすでに開発してきたが、本研究では、画像解像度に優れたポジトロン核種(C-11)で標識したオルトメチルベサミコールの開発及びベサミコールよりVAChTに対する親和性が高く、さらに欠点であるシグマ受容体に対する親和性が低い新たなベサミコール類似体による放射性ヨウ素標識化及びC-11標識化の検討を進めてきた。これまでに、PET用のC-11標識オルトメチルベサミコールを合成し、VAChTへの高い親和性及びインビボ動物実験での血液脳関門の高い透過性それに脳内での選択的VAChT結合性を明らかにした。また、モデル動物を使っ

た実験により、コリン作動性神経疾患の診断に有効であることがわかった。さらに、新しいベサミコール類似体である(-)-trans-decalin-o-iodovesamicol((-)-DELOIV)を合成し、VAChTに対する親和性を検討した。その結果、VAChTに対して極めて高い親和性を示した。また、放射性ヨウ素標識化及びポジトロン核種(C-11)標識化を行うための前駆体であるトリメチルスズ化にも成功し、高収率(65%)及び高比放射能で放射性ヨウ素標識化に成功した。現在、インビボでの動物実験による、血液脳関門透過性及びインビボ脳内動態、さらに、アルツハイマー病モデル動物を用いたアルツハイマー病の早期診断の可能性について検討を行っているところである。

3. 現在までの達成度 やや遅れている。

(理由)

当初、参加していた研究分担者の転任などがあったため、合成及び標識化が計画より少し遅れた。また、新しいベサミコール類似体である(-)-trans-decalin-o-iodo-vesamicol((-)-DELOIV)の合成が当初ルートでうまく反応しなかったため、合成が遅れた。そのため、インビボ動物実験やモデル動物を用いた実験が当初より少し遅れた。そのことにより、VAChT以外のコリン作動性神経系をターゲットにした放射性分子イメージング剤の検討が十分に行えない可能性がでてきた。しかし、SPECT用及びPET用の新しい放射性VAChTイメージング剤の開発に成功することができると思われる。

4. 今後の研究の推進方策

これまでに、C - 11 標識オルトメチルベサミコールの有用性について、モデルサルを使って確認できた。また、さらに選択的 VAcHT 親和性に優れた(-)-DELOIV の合成及び放射性ヨウ素標識化をすでに完了した。

今後は、インビボでの動物を用いた生体内動態を調べるとともに、アルツハイマー病モデル動物を用いて、放射性標識(-)-DELOIV のアルツハイマー病の早期診断薬としての可能性を検討していく予定である。

5. 代表的な研究成果

(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. Shiba, K., Nishiyama, S., Tsukada, H., Ishiwata, K., Kawamura, K., Ogawa, K., Mori, H.: The potential of ()-o-[11C] methyl vesamicol for diagnosing cholinergic deficit dementia. Synapse Vol.63 (2009), 167-171, 査読有

2. Akhter, N., Shiba, K., Ogawa, K., Tsuji, S., Kinuya, S., Nakajima, K and Mori, H.: A Change of in Vivo Characteristics Depending on Specific Activity of Radioiodinated (+)-2-[4-(4-iodophenyl) piperidino] cyclohexanol [(+)-pIV] as a Ligand for Sigma Receptor Imaging. Nucl. Med. Biol. Vol.35 (2008), 29-34, 査読有

3. Waarde, AV., Shiba, K., de Jong, JR., Ishiwata, K., Dierckx, RA and Elsinga, PH.: Rapid Reduction of 1-Receptor Binding and 18F-FDG Uptake in Rat Gliomas After In vivo Treatment with Doxorubicine. J Nucl. Med. Vol.48 (2007), 1320-1326, 査読有

4. Kawamura, K., Tsukada, H., Shiba, K., Tsuji, C., Harada, N., Kimura, Y and Ishiwata, K.: Synthesis and evaluation of fluorine -18-labeled SA4503 as a selective sigma1 receptor ligand for positron emission tomography. Nucl. Med. Biol. Vol. 34 (2007), 571-577, 査読有

[学会発表](計10件)

1. Shiba, K. : Ligand for vesicular acetylcholine transporter. 2009 BIO INTERNATIONAL CONVENTION" (BIO2009) . 2009.5.18-21, Atlanta (USA)

2. 柴 和弘, トランスポーター分子イメージングを利用した脳神経変性疾患の早期診

断法に関する研究. トランスポーター研究会北陸地方部, 2007年9月29日 射水市 (富山県)

3. Akhter, N., Shiba, K., Ogawa, K., Kinuya, S., Nakajima, K and Mori, H : In-vivo characteristics of high and low specific activity radioiodinated (+)-2-[4-(4-iodophenyl) piperidino] cyclohexanol [(+)-pIV] for imaging sigma-1 receptor in brain. INTERNATIONAL CONFERENCE ON RADIOPHARMACEUTICAL THERAPY (ICRT-2007) 2007.9.3-7, Ulaanbaatar (Mongolia)

4. Shiba, K., Ogawa, K., Torashima, T, Hirai, H, Akhter, N, Kinuya, S, Mori, H : Potential usefulness of the D2R reorther gene imaging by IBF as a gene therapy monitoring for cerebellar disorder. 54th SNM annual meeting of the Society of Nuclear Medicine. 2007.6.2-6, Washington DC (USA)

5. Kawamura, K, Tsukada, H, Shiba, K., Tsuji, C, Harada, N, Kimura, Y, Ishiwata, K : ¹⁸F-labeled SA4503 as a selective sigma1 receptor ligand for PET. A preconference Summer School to BRAIN07 and BRAINPET07, under the auspices of the International Society for Cerebral Blood Flow and Metabolism. 2007.5.17-19, Kobe (Japan)