

自己評価報告書

平成23年 5月 20日現在

機関番号：84203

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008年度～2010年度

課題番号：20390335

研究課題名（和文） ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害に基づく癌分子標的PET診断法の開発

研究課題名（英文） Molecular-targeted PET Imaging Base on Activity of Histone Deacetylase (HDAC) in Carcinomas

研究代表者

西井 龍一（NISHII RYUICHI）

滋賀県立成人病センター・研究所・専門研究員

研究者番号：60463212

研究分野：医歯薬学 放射線診断学 核医学

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：放射線医薬品・造影剤・ヒストン脱アセチル化酵素・PET画像診断・癌・分子標的

1. 研究計画の概要

遺伝子発現過程で重要なヒストン蛋白の脱アセチル化反応に着眼し、その酵素：HDACの基質となるPET診断薬： ^{18}F -FAHAを新規合成し、癌組織内HDAC活性のBiomarkerとなるPET診断法を開発する。SAHAなどのHDAC酵素阻害剤は分子標的抗癌剤として注目され、 ^{18}F -FAHA-PETは、癌の早期診断や、HDAC酵素阻害剤による治療効果予測や治療後効果判定などを可能にし、HDAC酵素阻害剤による癌分子標的治療に大いに寄与すると期待される。

2. 研究の進捗状況

(1) HDAC酵素の基質となる候補化合物から分子の立体構造に基づく分子設計法にてHDAC阻害薬の一つであるSAHAの類似体である放射性フッ素標識体 ^{18}F -FAHA-PETがHDACの基質となることを見出し、そして ^{18}F -FAHAの臨床検査にも十分応用可能な安定した合成法確立に成功した。

(2) 実験小動物を用いた ^{18}F -FAHAの画像化検討を行った。担癌ラットを用いたPETでは腫瘍の良好な描出に成功し、さらにHDAC阻害薬（SAHA）前処置では集積阻害を認めたことから、 ^{18}F -FAHAの有望性が確認された。また正常マウスの脳切片を用いて ^{18}F -FAHAの集積とHDAC阻害薬との競合阻害検討から、生体内において ^{18}F -FAHAは投与後速やかに体内HDACとの反応により ^{18}F -フルオロ酢酸に代謝されることがTLCやHPLCを用いた代謝物解析検討で確認された。

(3) サルを用いた画像化検討にも着手した。その結果、薬剤の肝、腎への集積排泄が認められた他、脳などの集積も認められた。

^{18}F -FAHA投与時及びHDAC阻害薬同時投与の血中や画像から得られた薬剤の動態解析では、小動物実験結果同様に、 ^{18}F -FAHAは投与後速やかに体内HDACとの反応により ^{18}F -フルオロ酢酸に代謝されることが予想された。さらに薬剤動態検討や臨床使用時の放射線被曝予想シミュレーションでは、ヒトに ^{18}F -FAHA 3.7MBq/kgを投与しても、現在臨床応用されている ^{18}F -FDG PETと同程度の被ばく線量であることが算出され、 ^{18}F -FAHA PETの臨床応用への期待が確認された。また ^{18}F -FAHAの中樞神経系における検討から、実験動物の加齢や脳代謝の変化と ^{18}F -FAHA脳神経集積変化の関連が脳内HDACの局在や活性と密接に関連していることを示唆するデータも得られた。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

理由：

(1) 所期の研究計画通り、HDAC活性の基質となり得る薬剤設計と放射性標識合成に成功した。

(2) 小動物実験や前臨床試験としてのサルを用いた検討に予定通り着手できた。

(3) 癌イメージングのみならず脳神経イメージングの可能性も新たに見いだされた。

(4) これらの成果により2010年米国核医学会年会最優秀発表賞（脳神経部門2位）を受賞した。

4. 今後の研究の推進方策

平成23年度から新たな基盤研究（B）（23300361）に移行し研究継続することになった。

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 1 件)

Nishii R, Tong W, Wendt R 3rd, Soghomonyan S, Mukhopadhyay U, Balatoni J, Mawlawi O, Bidaut L, Tinkey P, Borne A, Alauddin M, Gonzalez-Lepera C, Yang B, Gelovani JG. Pharmacokinetics, Metabolism, Biodistribution, Radiation Dosimetry, and Toxicology of (18)F-Fluoroacetate ((18)F-FACE) in Non-human Primates. Mol Imaging Biol. 査読あり 2011 Mar 25. [Epub ahead of print] in press.

[学会発表] (計 4 件)

① 西井龍一他 Activity-related Changes in Brain HDAC using [18F]FAHA PET in Rats and Monkeys World Molecular Imaging Conference 2010 2010年9月9-13日 京都

② 西井龍一他 Preclinical assessment of [18F]-FAHA PET imaging as a novel biomarker for HDAC activity The 57th SNM Annual Meeting 2010年6月4-8日 Salt Lake City, USA

③ 水間広、西井龍一他 Developmental changes in brain HDAC activity in rodents and non-human primates measured by [18F]FAHA-PET The 57th SNM Annual Meeting 2010年6月4-8日 Salt Lake City, USA

④ 西井龍一他 Preclinical Assessment of F-18 FEAU PET Imaging in Monkey. The 56th SNM Annual Meeting 2009年6月13-17日 Toronto, 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]

2010年 The 57th SNM Annual Meeting (米国核医学会年会) 最優秀発表賞 (脳神経部門 2位) を受賞

タイトル: Developmental changes in brain HDAC activity in rodents and non-human primates measured by [18F]FAHA-PET