

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：82502  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22591379  
 研究課題名（和文） 新規なグルタミン酸代謝調節型受容体サブタイプ1（mGluR1）のPET薬剤の開発  
 研究課題名（英文） Development of Novel PET Probes for Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 1 (mGluR1)  
 研究代表者 張 明栄（MING-RONG ZHANG）  
 独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・プログラムリーダー  
 研究者番号：80443076

## 研究成果の概要（和文）：

グルタミン酸代謝調節型受容体サブタイプ1（mGluR1）が脳虚血、疼痛、てんかん等の種々の疾患への関与の可能性が示唆されている。本研究は脳内 mGluR1 を画像化できる有用な PET 薬剤を開発し、臨床初の応用研究を目指した。その結果、mGluR1 に対し高い結合特性と選択性を有する数種な新規な PET リガンド候補を見いだした。その中から、新規 PET 薬剤<sup>[14C]</sup>ITMM を開発し、mGluR1 がヒト脳内における分布と密度を世界で初めて測定することができた。

## 研究成果の概要（英文）：

Metabotropic glutamate receptor subtype (mGluR1) has many important roles on ischemic, pain and epilepsy, etc. In this study, we have developed novel PET probes for imaging of mGlu1 in brain, with potential for imaging the mGlu1 receptor in rodent and primate brains. Of these new candidates, [<sup>14</sup>C]ITMM is being used clinically for the study of human brain to elucidate the distribution and density of mGlu1 receptor.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

## 研究分野：医歯薬学

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：放射性医薬品・造影剤 PET イメージング剤

## 1. 研究開始当初の背景

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内蔵型受容体

と代謝調節型受容体の大きく二つのカテゴリーに分類される。代謝調節型受容体(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ており、各

サブタイプはそれぞれ異なる分布と生理機能を有していると考えられている。mGluR1 は小脳、視床、線条体などの脳組織に広く、かつ高頻度に発現しており、既存のリガンドやノックアウトマウスを用いた研究により、脳虚血、疼痛、てんかん等の種々の疾患への関与の可能性が示唆されている。しかしながら、その生理機能や疾患との関連などは必ずしも明確でなく、ヒト脳における分布や密度などは測定されていない。また、mGluR1 をイメージングできる有用なPET 薬剤も開発されていない。

## 2. 研究の目的

本研究はmGluR1研究に有用なPET 薬剤を開発し、臨床への初めての応用研究を目指す。また、これらのPET薬剤を使用し、生きた脳におけるmGlu1の分布と密度を明らかにし、さらに、mGlu1が様々な疾患との関係の解明を試みる。

## 3. 研究の方法

(1) 低分子量のPET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) 脳ホモジネートを用い、これらがmGlu1に対する結合特性と選択性を調べる。

(4) mGlu1との結合特性が強い数種の化合物を選び、<sup>18</sup>Fあるいは<sup>11</sup>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) マウス、ラットとサルなどを用い、*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する。

(6) 有望なPET薬剤候補に対し、安全性試験、毒性試験、被曝線量評価などの試験を経て、

臨床試験の評価を行い、ヒトでの有用性を確認する。

## 4. 研究成果

(1) 10種以上の化合物を設計し、合成することができた。その中から、mGlu1 に対し、高い親和性 ( $IC_{50} < 20$  nM) を持ち、かつ他のmGlu 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、種々の標識技術を駆使し、 $[^{11}C]CH_3I$ 、 $[^{18}F]F^-$ 、 $[^{18}F]FCH_2CH_2Br$  などの標識合成試薬を利用し、<sup>11</sup>Cあるいは<sup>18</sup>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、マウス分布試験、ラットオートラジオグラフィとPET、サルオートラジオグラフィとPET、代謝物分析試験を行った。その結果、これらの化合物が高い脳移行性を示した。また、脳内分布においては、mGlu1 が高い密度とされる小脳、視床などの領域において、高い放射能シグナルが見られた。また、他の脳領域においても、中、低程度のmGlu1 との特異結合が認められた一方、他の受容体との特異結合は見られなかった。

(4) これらの放射性化合物に対し、代謝物分析実験を行った結果、これらが血液中において、分解されるものの、標識性代謝物が脳内に入らなかった。すなわち、脳内における放射性成分がほぼ未変化体のみであり、脳での特異結合が未変化体由来であり、代謝物の影響を受けなかった。

(5) 基礎評価を終えた放射性化合物の中から、もっとも有望な $[^{11}C]ITMM$  を選択し、臨床への展開を進めた。まず、高い品質(収率、得量、比放射能、放射化学純度、安定性等)を担保した $[^{11}C]ITMM$  を安定的に製造することができた。次に、 $[^{11}C]ITMM$  は他のPET

施設に導出し、正常ヒトに対する臨床試験を行った。その結果、 $^{11}\text{C}$ ITMM を応用し、mGluR1 がヒト脳内における分布と密度を世界で初めて測定することができた。

#### 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 8 件) 全て査読付き

- ①. Toyohara J., 5 名, Zhang M.-R., 2 名. Preclinical and the first clinical studies on  $^{11}\text{C}$ ITMM for mapping metabotropic glutamate receptor type 1 by positron emission tomography. *Nuclear Medicine and Biology*. 2013, 40:214-220. Doi: 10.1016/j.nucmedbio.2012.11.008.
- ②. Fujinaga M., 9 名, Zhang M.-R. Development of N-[4-[6-(isopropylamino)pyrimidin-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl]-N-methyl-4- $^{11}\text{C}$  methylbenzamide for Positron Emission Tomography Imaging of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 1 in Monkey Brain. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012, 55:11042-11051. Doi: 10.1021/jm301597s.
- ③. Yamasaki T, 9 名, Zhang M.-R. In vivo measurement of the affinity and density of metabotropic glutamate receptor subtype 1 (mGluR1) in rat brain using  $^{18}\text{F}$ FITM in small-animal PET. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012, 53: 1601-1607. Doi: 10.2967/jnumed.112.105908.
- ④. Fujinaga M, 9 名, Zhang M.-R. Characterization of 1-(2- $^{18}\text{F}$  fluoro-3-pyridyl)-4-(2-isopropyl-1-oxoisoindoline-5-yl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazole, a PET ligand for imaging the

metabotropic glutamate receptor type 1 in rat and monkey brains. *Journal of Neurochemistry*. 2012, 121: 115-124. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07348.x.

- ⑤. Fujinaga M, 11 名, Zhang M.-R. Synthesis and evaluation of novel radioligands for positron emission tomography imaging metabotropic glutamate receptor subtype 1 (mGluR1) in rodent brain. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012, 55: 2342-2352. Doi: 10.1021/jm201590g.
- ⑥. Yamasaki T, 11 名, Zhang M.-R. Imaging for metabotropic glutamate receptor subtype 1 in rat and monkey brains using PET with  $^{18}\text{F}$ FITM. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012, 39: 632-641. Doi: 10.1007/s00259-011-1995-6.
- ⑦. Yamasaki T, 7 名, Zhang M.-R. Radiosynthesis and preliminary evaluation of 4- $^{18}\text{F}$  fluoro-N-[4-[6-(isopropylamino)pyrimidin-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl]-N-methylbenzamide as a new positron emission tomography ligand for metabotropic glutamate receptor subtype 1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2011, 21: 2998-3001. Doi: 10.1016/j.bmcl.2011.03.046.
- ⑧. Fujinaga M, 11 名, Zhang MR. Synthesis and evaluation of 6-[1-(2- $^{18}\text{F}$  fluoro-3-pyridyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]quinoline for positron emission tomography imaging of the metabotropic glutamate receptor type 1 in brain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011, 19: 102-110. Doi: 10.1016/j.bmc.2010.11.048.

〔学会発表〕(計 6 件)

- ① 張 明栄、代謝調節型グルタメート受容体サブタイプ 1 型の PET イメージング剤の開発と応用、IBIC セミナー、2012 年 11 月 21 日、国立精神医療センター
- ② 張 明栄、Development of Radiolabeling Technique for PET Probe、ワークショップ&放医研-北大教育プログラムに本ワークショップ 2011 年 7 月 28 日、北海道大学
- ③ 張 明栄、短寿命放射性合成中間体の製造と PET プローブ開発への応用、第 4 回岡山大&理研ジョイントシンポジウム -先端計測技術と分析化学イノベーション、2011 年 7 月 2 日、岡山大学
- ④ 張 明栄、Development of Two PET probes [ $^{18}\text{F}$ ]FPTQ and [ $^{18}\text{F}$ ]FPIT for imaging of metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) in brain、中国腫瘍及び核医学分子標的診断シンポジウム、2011 年 5 月 9 日、南京医科大学、中国
- ⑤ 張 明栄、Development and production of radiopharmaceuticals in National Institute of Radiological Sciences (NIRS)、Eighth China-Japan Joint Seminar on Radiopharmaceutical Chemistry、2010 年 10 月 22 日、北京師範大学、中国
- ⑥ 張 明栄、New  $^{18}\text{F}$ -Radiochemistry and Application for Development of PET Imaging Agents、2nd Research Coordination Meeting on Development of  $^{18}\text{F}$ -labelled Radiopharmaceuticals (beyond [ $^{18}\text{F}$ ]FDG) for Use in Oncology and Neurosciences、2010 年 10 月 4 日、国際原子力機構、ウィーン、オーストリア

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

張 明栄 (MING-RONG ZHANG)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・プログラムリーダー

研究者番号：80443076