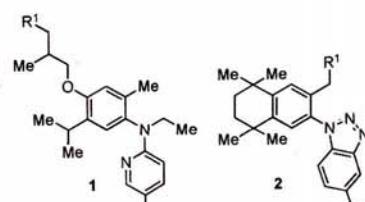


平成27年度 特別経費(プロジェクト分) 概算要求事業 学内公募報告書

「分子イメージング・マイクロドーズ(第0相)臨床試験体制を擁する分子標的治療研究・教育拠点の構築」事業

	研究者名簿(大学院生をなるべく含むこと)	役職	役割	PET・RIの利用	本報告書のホームページでの開示の可否
研究組織	加来田 博貴 松浦 栄次 佐々木 崇了 明日 卓 赤星 彰也 花田 貴寿 平野 裕之 山田 翔也 芝原 理 渡邊 将貴 中谷 駿介	准教授 教授 特任助教 同上 同上 同上 住重 非常勤研究員 学部生 同上 同上	研究総括 PET・CT解析 PET・CT撮像、解析 PETトレーサー合成 PET・CT撮像 同上 PETトレーサー合成 前駆体ならびに PETトレーサー合成 同上 同上 同上	R I 有・無 P E T 有・無	可・否
区分	1. 機器開発, 2. がん, 3. 炎症・再生, 4. 脳機能, 5. その他	登録(該当区分に○)	1. 分子イメージングコース 2. それ以外の分野	主任教授氏名・印	竹内 靖雄 
区分 (該当区分に○)	Phase 0 : 実現可能かどうかの提案, イメージング実験が可能かの研究相談, 基礎的アプローチ. Phase I : Phaseゼロの具体性が出たイメージング準備研究. 研究期間: 1年~2年. PET使用含まず. Phase II : Phase Iを終え、成果の出始めた実現性の高いもの. PETなどの専門家の共同研究体制が確立している. 研究期間: 1年~2年. PET/SPECTの使用1~2回程度. Phase III : Phase IIレベルを終え、具体的な合成行程を含めて完成度が高く、本格的研究に入っているもの. 研究期間: 1年~3年 PET/SPECT使用3回以上.				
プロジェクト名	レチノイドX受容体パーシャルアゴニストのマイクロドーズ臨床試験指向したPETトレーサー化と撮像				
利用予定の核種と動物 (該当区分に○)	動物	1. マウス 2. ラット 3. ラビット	核種	¹⁸ F-FDG, ¹⁸ F合成有, ¹¹ C合成有, ⁶⁴ Cu合成有, ⁶⁸ Ga合成有, ⁸⁹ Zr合成有, SPECT核種既製品, SPECT核種合成有	
研究計画	本研究は、申請者らが本学で創出したレチノイドX受容体(RXR)パーシャルアゴニストについて、マイクロドーズ臨床試験指向したPETトレーサー化法の確立ならびに当該薬物の体内挙動(薬物動態)を詳細に検討することを目的に実施する。 これまでに、申請者らの創出したRXRパーシャルアゴニストNEt-4IB(1a)については ¹¹ Cならびに ¹⁸ Fを有するPETトレーザー化を施し(1bおよび1c), マウスにおける体内動態について詳細に調べ論文発表している(文献1)。一方、CBt-PMN(2a)については ¹¹ C体合成ならびにマウスを用いたPET撮像には至っているものの(承認番号: OM27-14), 再現性確認が必要な状態である。また、マイクロドーズ臨床試験を指向すると、非放射性不純物を含まない合成法の確立が必要である。申請当初、晝長類での実験計画も提案したが、予算規模から以下の実験を計画した。		 <p>a: R¹ = H, R² = CO₂H b: R¹ = H, R² = ¹¹CO₂H c: R¹ = ¹⁸F, R² = CO₂H</p>	Figure 1. Chemical structures of NEt-4IB (1) and CBt-PMN (2).	
	1. [¹¹ C]CBt-PMN の ¹¹ Cラベル化法の検討				
	RXRパーシャルアゴニストCBt-PMN(2a)のカルボキシ基を ¹¹ Cラベル化する方法として、Rotsteinらの方法(文献1)を参考に、ボロン酸エステル体を前駆体とする合成を実施、マウスでの撮像に成功している。このトレーザー合成法では、[¹¹ C]CBt-PMN(2b)は99.5%以上の放射化学的純度を与える一方で、合成ルートにおいて重金属であるCuを用いること、また精製操作を施しても前駆体が含まれ				

	<p>てしまうなどの課題が残る。これらの問題を解決した合成法を検討する。</p> <p>2. $[^{18}\text{F}]CBt\text{-PMN}$ の合成ならびに PET 撮像</p> <p>RXRフルアゴニストbexaroteneによるアルツハイマー病やパーキンソン病などの脳神経疾患に対する治療効果が報告されており、CBt-PMN (2a)の脳移行性に興味がもたれた。当該薬物の脳移行を調べる上でPET撮像を1時間以上行うと、半減期が約20分の^{11}Cであれば当該トレーサーである2bの合成を複数回行う必要が見込まれる。そこで、その代替トレーサーとして半減期が約110分の^{18}Fを有する2cを合成し、マウスを用いたPET撮像ならびに体内動態、脳移行性を詳細に調べる。</p> <p>3. $[^{11}\text{C}]CBt\text{-PMN}$ の PET 撮像ならびに $[^{18}\text{F}]CBt\text{-PMN}$ との比較</p> <p>$[^{11}\text{C}]CBt\text{-PMN}$ (2b)を合成し、マウスを用いたPET撮像を行い、^{18}F体である2cの体内分布、挙動と比較する。</p> <p>(文献) 1. ACS Med. Chem. Lett. 2014, 6, 668–672.</p>
得られた成果	<p>1. $[^{11}\text{C}]CBt\text{-PMN}$ の ^{11}Cラベル化法の検討</p> <p>まず、2bの合成に用いたプロモ体3をブチルリチウム処理した後、$^{11}\text{CO}_2$を反応させることにした(Figure 2, route c)。しかし、PETプローブ合成装置の最低温度である-20°Cでは、2bの合成には至らなかった。そこで、各種官能基の存在下でもカルボアニオンを生じさせられることが知られるターボグリニヤール試薬(<i>i</i>-PrMgCl·LiCl)の利用を考えた(Figure 2, route d)。この方法により目的化合物の合成には至ったものの、目的化合物との分離が困難な副生成物の存在を認めた。これを解決するべく、別法としてLiCl存在下系中にて金属Mgを微量のDIBAL-Hで活性化させる方法を検討したが(Figure 2, route e)、目的物を得ることが出来なかつた。以上から、2bの合成は、Cuを用いる方法が有効であることが分かつた。そこで銅イオンの混入を避ける方法を検討し、イオン吸着フィルター(カートリッジキレート)の利用が有効であることを見出した。</p> <p>2. $[^{18}\text{F}]CBt\text{-PMN}$ の合成ならびに PET 撮像</p> <p>Kersemansらによって、ベンジルプロミド誘導体のBrを^{18}Fへ変換する方法が報告されている(文献2)。CBt-PMN (2a)はトリル(PhMe)構造を有しており、そのベンジル位に相当する水素はラジカル反応によって容易にBrへと置換出来ると考えられた。そこで2aの前駆体であるエステル体を原料に、そのプロモ化、そしてプロモ前駆体を原料とした^{18}F化を行ったところ、$[^{18}\text{F}]CBt\text{-PMN}$ (2c)を放射化学的純度98.7%、放射化学的収率36.8% (12.18 GBq)で得た。得られたトレーサーは、エタノール、メイロン(7%炭酸水素ナトリウム水溶液)、生理食塩水を体積比で1/3/6の混合液に溶解し、マウス1匹あたり10 MBqになるように生理食塩水にて適宜調整したものをイソフルラン麻酔下にて静脈投与した。PET撮像データの解析の結果、胆汁排泄ならびにその後の腸管循環、筋肉および腎臓に比べ脳への移行性が高いことが判明した。</p> <p>3. $[^{11}\text{C}]CBt\text{-PMN}$ の PET 撮像ならびに $[^{18}\text{F}]CBt\text{-PMN}$ との比較</p> <p>$[^{11}\text{C}]CBt\text{-PMN}$ (2b)について、2c同様マウスへの投薬を行いPET撮像データの解析した。その結果、脳への移行性が筋肉および腎臓よりわずかに上回り、2cと同様であった。これにより、2cが2bの代替として機能すること、またCBt-PMN (2a)の脳神経疾患に対する効果が期待されることが示された。</p> <p>以上、本事業にてRXRパーシャルアゴニスト2のPETトレーサー化と体内挙動解析に成功した。当該薬物の前臨床試験をクリア出来れば、マイクロドーズ臨床試験への展開が期待される。</p> <p>(文献) 2. L.Label. Compd. Radiopharm., 2010, 53, 58–62.</p>
本プロジェクトに関連した研究業績、知財、受賞等	<p>論文・研究発表</p> <ol style="list-style-type: none"> 日本薬学会医薬化学部会主催第33回メディシナルケミストリーシンポジウム「RXRパーシャルアゴニストCBt-PMNのPETトレーサー化とPETイメージングを用いた体内動態解析」<u>芝原理</u>、<u>山田翔也</u>、<u>明日卓</u>、<u>佐々木崇了</u>、<u>花田貴寿</u>、<u>赤星彰也</u>、<u>西井緑</u>、<u>加来田博貴</u>(2015年11月千葉) ACS National Meeting 2016 Fall “Evaluation of Brain Migration and Therapeutic Effects of Novel RXR Partial Agonist CBt-PMN on Cognitive Impairment in Mice” Toshiki Kobayashi, <u>Osamu Shibahara</u>, <u>Masaki Watanabe</u>, <u>Shoya Yamada</u>, <u>Masaru Akehi</u>, <u>Takanori Sasaki</u>, <u>Takahisa Hanada</u>, <u>Akiya Akahoshi</u>, <u>Hiroaki Hirano</u>, and <u>Hiroki Kakuta</u> (2016年8月フィラデルフィア 予定)
PET研究費の使途	<p>消耗品(12万円) 1.8万円(試薬および溶媒代)、1.1万円(マウス購入)、9.1万円(microscale glassware kit) その他(88万円) 88万円(OMIC施設使用料)</p>