

学術交流・研究推進プロジェクト 成果報告書

研究代表者 所属 生体分析学研究室
職・氏名 教授・天満 敬

研究テーマ：

ポスト FDG とラジオセラノスティクスの実現を目指した放射性ハロゲン標識プローブライブラリの構築

研究期間：

2022 年 4 月 1 日 ～ 2024 年 3 月 31 日

研究担当者：

<本学>

研究代表者 天満 敬（大阪医科薬科大学・薬学部・教授）
研究分担者 近藤 直哉（大阪医科薬科大学・薬学部・助教）
研究分担者 金井 泰和（大阪医科薬科大学・BNCT 共同臨床研究所・特別職務担当教員（助教））

<共同研究機関>

研究分担者 上田 真史（岡山大学学術研究院・医歯薬学域（薬学系）・教授）
研究分担者 牧野 颯（福井大学・高エネルギー医学研究センター・准教授）

研究目的：

2-[^{18}F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose ([^{18}F]FDG) はがんや炎症等多くの病態の質的画像診断に頻用されるが、生理的に糖代謝活性の高い組織（脳、心臓）や排泄経路（腎臓、膀胱）にも高い放射能集積を認めることから、これを改善したポスト FDG の開発が切望されている。

我々はこれまでに p38 α を標的とした選択的阻害剤 R1487 をリード化合物として、広範な病態で疾患の悪性化を引き起こす活性型 p38 α を標的としたプローブ [^{125}I]4-IR (Fig 1a) を設計・合成し、基礎的な有効性を示してきた (*Ann Nucl Med* 2021)。本研究の目的は、核医学診断 (γ/β^+ 線)・内用放射線治療 (α/β^- 線/オージェ電子) に適用し得る放射性ハロゲンの多様性に着目して、p38 α を標的とした [^{125}I]4-IR 改良型ポスト FDG の開発を目指すとともに、ラジオセラノスティクスを指向した放射性ハロゲンプローブライブラリを構築することにある。同時に、p38 α シグナル伝達上流に位置する終末糖化産物受容体 (RAGE) を標的とした放射性ハロゲンプローブを開発し、新たな診断・治療法の構築に繋げることを目指す。

研究内容および研究成果：

我々はこれまで、半減期が長く取扱いの容易な ^{125}I を用いて [^{125}I]4-IR を合成し、活性型 p38 α プローブとしての有効性を示して

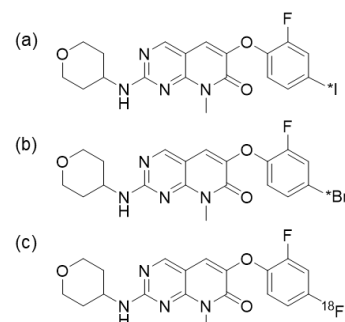


Figure 1. Chemical structures of $^{123/125}\text{I}$ -4IR (a), $^{76/77}\text{Br}$ -4BR (b), and ^{18}F -R1487 (c).

きた。放射性ハロゲンには ^{125}I の他に、核医学診断用 (^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I , ^{124}I) と内用放射線治療用 (^{77}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{211}At) がある。本研究では、本邦で利用可能施設が限られ本学に使用許可がない ^{211}At を除き、診断用・治療用核種の代表としてポジトロン放出核種 ^{18}F とオージェ電子放出核種 ^{77}Br を選択し、 ^{77}Br 4-BR (Fig 1b) および ^{18}F R1487 (Fig 1c) の合成と評価を行うことを計画した。標的タンパクとのドッキングシミュレーションの報告結果より、I の Br あるいは F への置換は親和性向上が強く期待される。RAGE プローブでは、低分子 RAGE 阻害薬として知られる FPS-ZM1 を母体骨格とした新規 $^{123/125}\text{I}$ 標識プローブの合成と評価を行うこととした。オージェ電子は飛程が極めて短い ($\sim 10\text{ nm}$) ことから、従来、細胞核を標的としたプローブしか対象になり得ないとされてきたが、最近、細胞膜標的のプローブにおいても高い有効性が報告された (*Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021)。細胞核移行性が期待される p38 α に加え、細胞膜に発現する RAGE を標的としたオージェ電子プローブ開発を視野に入れた本研究計画は学術的に意義深いと考えられる。

- ① ^{77}Br 4-BR の開発に関する研究では、トリブチルスズ標識前駆体 (4-SnR) を合成し、有機スズ-放射性臭素交換反応で ^{77}Br 4-BR を得た。 ^{77}Br 4-BR を ddY マウスに尾静脈内投与し、各組織への放射能集積を臓器摘出法で調べた。4-SnR を総収率 17.3% で得、 ^{77}Br 4-BR を逆相 HPLC による精製を経て放射化学的収率 89.9%、放射化学的純度 95.9% で得た。 ^{77}Br 4-BR は速やかな組織移行性と血中クリアランスを示し、生理的に高い p38 α 活性を示す褐色脂肪組織に高い放射能集積を認めた。投与 30 分後の褐色脂肪組織対血液放射能比は 11.7 と高い値を示した。以上より、p38 α 標的のプローブとしての ^{77}Br 4-BR の有効性が示唆された。
- ② ^{18}F R1487 の開発に関する研究でも標識合成のために上記と同じ 4-SnR を用いた。4-SnR に $[\text{Cu}(\text{OTf})_2(\text{py})_4]$ と ^{18}F KF を反応させた。TLC 法及び逆相 HPLC 法を用いて反応溶液を精製・分析し、非標識体との Rf 値及び保持時間の一致を調べた。 ^{18}F 標識反応後の TLC 分析において非標識体の UV 吸収と一致する Rf 画分に放射能を認め、放射化学的変換率は 26.9% であった。逆相 HPLC 分析においても非標識体の UV 吸収ピークと一致する保持時間に放射能ピークを認め、 ^{18}F R1487 を放射化学的収率 4.6%、放射化学的純度 97.5% で得ることに成功した。
- ③ $^{123/125}\text{I}$ 標識 RAGE プローブ開発に関する研究では、低分子 RAGE 阻害薬 FPS-ZM1 をリード化合物として 6 種類のプローブを設計し、それぞれ対応するトリブチルスズ標識前駆体を合成した。 ^{125}I 標識は酸化剤存在下、有機スズ-放射性ヨウ素交換反応により実施した。RAGE を発現する SH-SY5Y 細胞に各プローブと種々の濃度の RAGE 阻害薬を添加した。4℃ で 1 時間インキュベート後、細胞溶解液を調製し、細胞に結合した放射能を測定した。ddY マウスに各プローブを尾静脈内投与し、各組織への放射能集積を臓器摘出法で調べた。動脈硬化モデルマウス大動脈切片を用いたインビトロ ARG によりプローブの RAGE 結合性を評価した。その結果、5 種類の ^{125}I 標識プローブの標識合成に成功し、インビトロ結合阻害実験により 2 種類について RAGE 親和性が示唆された。中でも ^{125}I 3c は RAGE 高発現臓器である肺に非常に高い放射能集積を示し、生体内脱ヨウ素化反応への抵抗性と速やかな血中クリアランスを示した。 ^{125}I 3c は動脈硬化病変に発現する RAGE へも結合性を示唆したことから、 ^{123}I 3c の RAGE イメージングプローブとしての可能性が示された。

成果発表：

<原著論文>

- ・ Radiobrominated probe targeting activated p38 α in inflammatory diseases. Hashimoto T, Kondo N, Makino A, Kiyono Y, Temma T. *Ann Nucl Med* 2022;36(10):845-52.

<学会発表>

- ・最終糖化産物受容体を標的とする放射性ヨウ素標識 **FPS-ZM1** 誘導体核医学分子プローブの開発、山口澄礼、岡本亜里紗、稲垣純子、松浦栄次、上田真史、第 62 回日本核医学会学術総会、2022 年 9 月 9-11 日（京都）
- ・**FPS-ZM1** 骨格を母体とする終末糖化産物受容体標的核医学分子プローブの開発、山口澄礼、岡本亜里紗、稲垣純子、松浦栄次、上田真史、日本分析化学会第 71 年会、2022 年 9 月 14-16 日（岡山）
- ・ポジトロン断層撮像法による活性化 p38α イメージングのための放射性フッ素標識 **R1487** の合成に関する検討、二木未来哉、近藤直哉、金井泰和、天満 敬、第 72 回日本薬学会関西支部総会・大会、2022 年 10 月 8 日（大阪）
- ・ポジトロン断層撮像法による活性化 p38α イメージングのための放射性フッ素標識 **R1487** の合成、二木未来哉、金井泰和、若森恵太、近藤直哉、天満 敬、第 73 回日本薬学会関西支部総会・大会、2023 年 10 月 14 日（神戸）

<その他>

- ・特になし