

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：多疾患の質的画像診断を可能とする汎用型核医学分子イメージングプローブの開発

研究期間：

2018 年 4 月 1 日 ～ 2020 年 3 月 31 日

研究担当者：

<本学>

研究代表者 天満 敬 (大阪薬科大学・薬学部・教授)

研究分担者 平田 雅彦 (大阪薬科大学・薬学部・講師)

研究分担者 近藤 直哉 (大阪薬科大学・薬学部・助教)

<共同研究機関>

研究代表者 小野 正博 (京都大学・薬学部・教授)

研究分担者 渡邊 裕之 (京都大学・薬学部・講師)

研究目的：

2-[¹⁸F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG) は糖代謝の活発な細胞に高集積することから、¹⁸F-FDG を用いた PET 検査はがんや炎症等広範な病態の質的診断に極めて有効である。しかしながら ¹⁸F-FDG は常時糖代謝活性の高い脳や心臓あるいは排泄経路としての腎臓や膀胱にも高集積することから、これらの臓器近傍の疾患への利用は不適であり、¹⁸F-FDG を代替あるいは補完するポスト FDG の開発が切望されてきた。そこで我々はポスト FDG となり得る新たな放射性医薬品の開発を目指し、広範な病態で活性化し疾患の悪性を引き起こす p38α を標的分子として選択し、p38α 選択的阻害剤として知られる pamapimod (図 1(a)) およびその誘導体 FFC (図 1(b)) をリード化合物として放射性ヨウ素標識 p38α 標的イメージングプローブ ^{123/125}I-FIC (図 1(c)) を設計し、標識前駆体と標品化合物の合成および ¹²⁵I-FIC の標識合成を進めてきた。本研究の目的は ¹²³I-FIC をモデル動物に投与して小動物用 SPECT を用いたインビボイメージング実験を行い、¹²³I-FIC の p38α イメージングプローブとしての有効性を検証することにある。

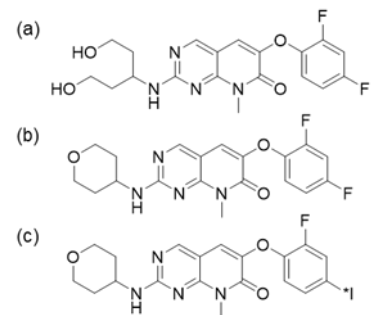


図 1 . Pamapimod (a)、FFC (b)、^{123/125}I-FIC (c)の構造

研究内容および研究成果：

FIC の p38α 阻害活性とマウス血漿中安定性を常法に従い調べた。テレピン油の筋肉内投与により炎症モデルマウスを作製し、摘出炎症組織から作製した凍結薄切片を用いて、p38α、p-p38α を対

象とした免疫組織化学染色と HE 染色を行った。炎症モデルマウスを用いて、 $[^{125}\text{I}]\text{FIC}$ 尾静脈内投与後の炎症組織への放射能集積を、p38 α 阻害剤 (R1487, Ralimetinib) 前処置の有無で比較した。テレピン油処置からの経過日数の異なる炎症モデルマウスを用い、 $[^{125}\text{I}]\text{FIC}$ と $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ の炎症組織への放射能集積を比較した。 $[^{123}\text{I}]\text{FIC}$ を用いて炎症モデルマウスの SPECT/CT 撮像を行った。

FIC は代表的な p38 α 阻害剤である SB203580 と同等の阻害活性を示し、血漿中で 24 時間後も安定であった。テレピン油を投与した筋肉局所部位には好中球の浸潤等の炎症像を認め、さらに、炎症領域においては周囲の正常筋肉領域と比べて高い p38 α 、p-p38 α の発現を認めた。 $[^{125}\text{I}]\text{FIC}$ 投与後、炎症組織に高い放射能集積を認めた一方で非標的組織からの放射能消失は速やかであり、インビボイメージング実現の指標となる炎症対血液放射能集積比、炎症対筋肉放射能集積比はいずれも高値を示した。 $[^{125}\text{I}]\text{FIC}$ 投与後の炎症組織への放射能集積は R1487、Ralimetinib の前処置により有意に低下したことから、 $[^{125}\text{I}]\text{FIC}$ の p38 α を介した炎症集積性が示唆された。 $[^{125}\text{I}]\text{FIC}$ はテレピン油処置 2 日後の炎症組織に高い放射能集積を示し、処置 8 日後では 3 分の 1 に集積が低下した一方で、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ は処置 8 日後までほぼ一定の炎症集積性を示したことから、 $[^{125}\text{I}]\text{FIC}$ は早期炎症を検出できる可能性を示した。 $[^{123}\text{I}]\text{FIC}$ を用いた炎症モデルマウスの SPECT/CT 撮像により、炎症部位の明瞭な描出に成功した。以上より、 $[^{123}\text{I}]\text{FIC}$ は p38 α 標的イメージングプローブとして基本的な性質を有することが示され、炎症性疾患の質的診断に有効な手法を提供する可能性が示された。

成果発表：

<原著論文>

1. Hirata M, Yao T, Fujimura S, Kanai Y, Yoshimoto M, Sato T, Ohmomo Y, Temma T. Development of a p38alpha-selective radioactive probe for qualitative diagnosis of cancer using SPECT. *Ann Nucl Med.* 2019;33(5):333-43.

<学会発表>

1. 放射性ヨウ素標識ピリミジノピリドン誘導体の p38 α イメージングプローブとしての有効性評価、橋本知行、平田雅彦、竹口温子、花園 楓、柿坂隆志、吉田直史、近藤直哉、大桃善朗、天満 敬、第 58 回日本核医学会学術総会、2018 年 11 月 (那覇)
2. テレピン油誘発炎症モデルマウスを用いた新規 p38 α イメージングプローブの評価、橋本知行、平田 雅彦、竹口温子、花蘭 楓、柿坂隆志、吉田直史、近藤直哉、大桃善朗、天満 敬、日本薬学会第 139 年会、2019 年 3 月 (千葉)
3. 新規 p38 α 標的炎症イメージングプローブ $^{123}\text{I}\text{-FIC}$ の *in vivo* 有効性評価、竹口温子、橋本知行、平田雅彦、花蘭 楓、柿坂隆志、吉田直史、近藤直哉、大桃善朗、天満 敬、第 14 回日本分子イメージング学会総会・学術集会、2019 年 5 月 (札幌)
4. p38 α イメージングプローブ $[^{123/125}\text{I}]\text{FIC}$ のテレピン油誘発炎症モデルマウスを用いた有効性評価、橋本知行、平田雅彦、竹口温子、花蘭 楓、柿坂隆志、吉田直史、渡邊裕之、飯國慎平、小野正博、大桃善朗、近藤直哉、天満 敬、日本薬学会第 140 年会、2020 年 3 月 (京都)
5. Development a p38 α imaging probe for qualitative diagnosis of inflammation diseases, Hashimoto T, Hirata M, Takeguchi A, Hanazono K, Kakisaka R, Yoshida N, Watanabe H, Iikuni S, Ono M, Ohmomo Y, Kondo N, Temma T, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 66th Annual Meeting, June 2019 (Anaheim)

<その他>

1. Hashimoto T, Hirata M, Takeguchi A, Hanazono K, Kakisaka R, Yoshida N, Watanabe H, Iikuni S, Ono M, Ohmomo Y, Kondo N, Temma T. Development a p38 α imaging probe for qualitative diagnosis of inflammation diseases. J Nucl Med. 2019;60(supplement 1):1087.