

助成の種類:国際交流助成 (海外渡航)

研究テーマ:精神神経疾患に対する薬物治療の効果予測を目指した分子イメージング法の確立

氏名:小林 正和

所属先:金沢大学医薬保健研究域保健学系

留学先: National Institutes of Health (NIH) /National Institute of Mental Health (NIMH)

背景:

近年、うつ病をはじめとする精神神経疾患が急増しており、軽度な状態まで考慮すると相当な潜在的予備群の存在が指摘されている。また、精神疾患と診断された患者でも、その症状は多様であり、個々の疾患に対する治療方針の根拠がないまま医師の経験に基づいた薬物治療が行われている。この薬物効果にも個人差が大きく、症例によっては十分な効果がないばかりか期待された効果とは異なる変化が生じることも多く、個人差の大きい精神神経疾患において治療方針の根拠と成り得る診断法の確立や薬物治療の効果予測法が望まれている。

本研究では、米国の National Institutes of Health (NIH)において、精神神経疾患を対象とした分子イメージング手法による研究を行った。この分子イメージング法の中でも、非侵襲的に生体内の機能性分子を観察可能な Positron Emission Tomography (PET) 法において、精神神経疾患の診断等に有用と期待された炭素-11(<sup>11</sup>C)標識 LY3094857 と <sup>11</sup>C 標識 LY3159973 の開発に取り組んだ。両者とも Phosphodiesterase (PDE)と呼ば

れる酵素[1]の subtype 1B の阻害剤として使用されており，抗炎症薬や抗うつ薬等に有用であると報告されている[2]が，PDE1B 阻害剤は脳内からの洗い出しが多いと予想されたため，薬剤の脳内への取り込み量と洗い出しの機序を解明し，その後，精神神経疾患の診断や薬物治療の効果予測法の確立を目指した。

## 方法：

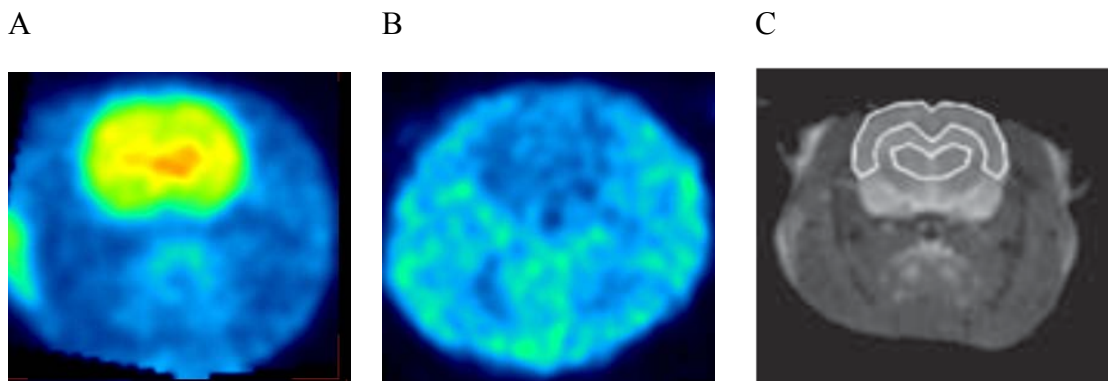
本研究で着目した PET 薬剤の前駆体である LY3094857 と LY3159973 が市販されていないため，ある大手製薬メーカーとの共同研究によりこれらの薬剤を合成した。その際に，両薬剤合成後の構造と純度の確認には，元素分析，核磁気共鳴法および質量分析法を用いて行った。また，これらの薬剤の  $^{11}\text{C}$  標識に関して，様々な手法が考案されているが，従来から PET 薬剤の合成によく用いられている Suzuki 法を選択した[3]。この純度検定には，高速液体クロマトグラフィーを用いて，高純度な  $^{11}\text{C}$  標識 LY3094857 と  $^{11}\text{C}$  標識 LY3159973 の取得を試みた。

両 PET 薬剤の脳内動態を確認するため，約 185 MBq を有する各 PET 薬剤を正常マウスおよび排泄型薬物トランスポータの P-glycoprotein (P-gp)および Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)のトランスポータ欠損マウスに静脈注射をして，Siemens 社製小動物用 PET 装置 Focus220 により各画像を 120 分間取得した。画像解析に関しては，PET 専用画像解析ソフト PMOD を使用して，各画像の大脳皮質，視床，海馬，線条体等の脳内局所領域に関心領域を置き，投与経過時間毎の放射能カウントを取得して，時間放射能曲線を作成した。最終的に，正常マウスと P-gp/BCRP トランスポータ欠損マウスにおける両 PET 薬剤の画像と時間放射能曲線を利用して，両 PET 薬剤の脳内取り込み量と洗い出し量を比較し，脳内動態の違いを確認した。

## 結果および考察：

LY3094857 と LY3159973 の薬剤合成に関して、大手製薬メーカーの化学者とともにこれらの薬剤合成に取り組んだ。その結果、高い収率かつ 98%以上の高純度の各薬剤を取得することができた。次に、これらの薬剤の  $^{11}\text{C}$  標識に関して、Suzuki 法を利用し、純度 95%以上の  $^{11}\text{C}$  標識 LY3094857 と  $^{11}\text{C}$  標識 LY3159973 を取得できた。

両 PET 薬剤を正常マウスおよび P-gp/BCRP トランスポータ欠損マウスに投与し、両 PET 薬剤の脳内動態を評価した結果、 $^{11}\text{C}$  標識 LY3094857 は投与後直後の Standardized Uptake Value (SUV)値は全脳で約 3.0 となり、血流によって脳内に取り込まれるものの、その直後に、脳血管関門に発現する P-gp/BCRP トランスポータの影響で脳内から急速に洗い出された。一方、 $^{11}\text{C}$  標識 LY3159973 は投与直後に SUV 値は全脳で約 4.0 となり、その後の洗い出しも少なかったため、 $^{11}\text{C}$  標識 LY3094857 と比べて脳内に取り込まれる量が多かった。特に、視床において、SUV 値が約 4.5 となり、他の脳局所領域よりも SUV 値が高くなった。PDE1B は視床や線条体等において発現量が多いと既に報告されている[4]ため、これを反映した結果が我々の検討でも得られたと思われた。したがって、 $^{11}\text{C}$  標識 LY3159973 が脳内の PDE1B の状態を適切に把握できる可能性が高いと考えられた。一方、 $^{11}\text{C}$  標識 LY3094857 は、P-gp/BCRP の排泄型薬物トランスポータを反映する薬剤と考えられた。



$^{11}\text{C}$  標識 LY3159973(A)と  $^{11}\text{C}$  標識 LY3094857(B)の投与後 10~60 分までのラットの PET 画像と MRI 画像(C) (Sensorimotor cortex と Thalamus を関心領域で囲んでいる。)

## **結論：**

本研究では PDE1B を標的とした精神神経疾患の早期診断と薬物治療の効果予測を可能とする分子イメージング法を確立した。今後、PDE1B が関与する様々な精神神経疾患の診断には  $^{11}\text{C}$  標識 LY3159973 を使用する一方、薬物治療の効果判定には排泄型薬物トランスポータの発現と関与している  $^{11}\text{C}$  標識 LY3094857 を利用することになった。

## **謝辞：**

本研究を遂行するにあたり、筆者の英語による会話力が乏しい中、懇切丁寧にご指導いただいた NIMH の Innis B. Robert 博士と藤田昌宏博士に心より感謝申し上げます。また、渡航資金等は本留学助成金から捻出させていただきました。重ねて感謝致します。

## **参考文献：**

- [1] Essayan D.M. Cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:671–80.
- [2] Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: a new target for the development of specific therapeutic agents. *Pharmacol Ther.* 2006;109:366-98.
- [3] Suzuki M, Doi H, Björkman M, Andersson Y, Långström B, Watanabe Y, Noyori R. Rapid Coupling of Methyl Iodide with Aryltributylstannanes Mediated by Palladium(0) Complexes: A General Protocol for the Synthesis of  $^{11}\text{CH}_3$ -Labeled PET Tracers. *Chem Eur J*, 1997; 3:2039-42.
- [4] Lakics V, Karran EH, Boess FG. Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues. *Neuropharmacology.* 2010;59:367-74.