

トピックス

PET イメージングに期待するビタミン研究の新展開*

New Developments on Vitamin Research Accelerated by PET Imaging

PET (Positron Emission Tomography) イメージングは、陽電子(ポジトロン)を放出する ^{11}C , ^{18}F などの放射性同位元素を有するトレーサーを用いて行われる、非侵襲的かつ経時的な撮像が可能なコンピューター断層撮影技術である。本トピックスでは、このPET イメージング技術について概説し、この技術によって期待されるビタミン研究の新展開について紹介する。

PET イメージングで最も身近なものはがんにおける画像診断であろう。本邦では、その放射性診断薬として ^{18}F fludeoxyglucose (**1**) が上市されている¹⁾。 ^{18}F Fludeoxyglucose (**1**) が悪性腫瘍の診断に用いられる原理は、**1** に対する腫瘍細胞の取り込み能の高さによって説明される。最近、がん診断に加えて、アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドβプラークを可視化する ^{18}F florbetapir (**2**)²⁾, ^{18}F flutemetamol (**3**)³⁾ など上市された。これらによる脳内アミロイドβプラークの可視化は、いずれもアミロイドβに対する結合能の高さに基づいている(化合物**2**と**3**の解離定数は、それぞれ $K_d=3.7\text{ nM}$ および $K_d=6.7\text{ nM}$)。

PETは、上述のような疾患に対する画像診断に加えて、

着目する物質そのものの体内動態を調べることができるほか、着目する受容体などの標的分子に対し特異的に結合するPETトレーサーを用いることで、当該標的分子の体内分布を調べることができる。さらに、PETトレーサーの標的部位に結合する被験物質を併用することで、PETトレーサーと被験物質の当該標的部位における競合現象から受容体占有率(receptor occupancy)を求めることができる⁴⁾。PETトレーサーを用いた受容体占有率については、抗うつ薬などの向精神薬やオピオイドなどの麻薬において、その用量設定などを目的とする研究が多く報告されている⁵⁾⁻⁷⁾。

In vivo にて、どのように受容体占有率は求められるのであろうか。PETトレーサーを用いた受容体占有率を求めるには、被験物質の投与前および投与後のPET撮像をそれぞれ行う必要がある。まず、被験物質の投与前における受容体特異的なPETトレーサーの集積をベースライン値として測定する。この値は受容体結合能(binding potential; BP)と呼ばれる。つぎに、被験物質の投与後、先と同放射線量のPETトレーサーを投与し、この時のBPを求める(投与後BP)。これらの値をもとに、次の計算式によって受容体占有率(%)が求

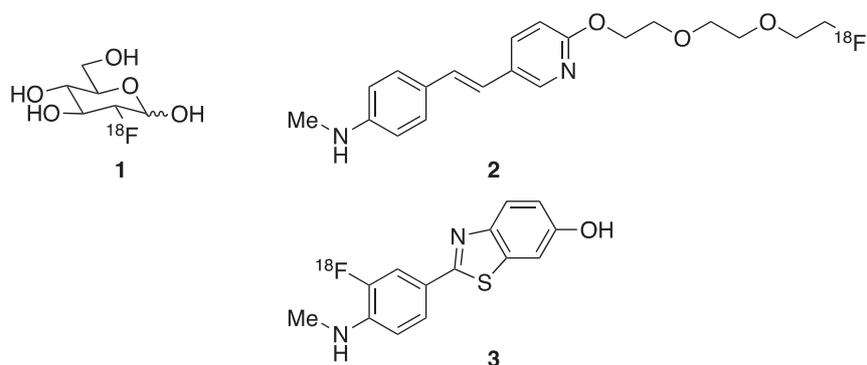


図1 本邦で上市されているPET診断薬の分子構造

*本論文は第70回大会で予定されていた「ホットトピックス」セッションの講演内容をまとめたものである。

められる⁴⁾.

$$\text{受容体占有率 (\%)} = \frac{\text{ベースライン BP} - \text{投薬後 BP}}{\text{ベースライン BP}} \times 100$$

ここで、統合失調症治療に用いられるドパミン D₂ 受容体 (D₂RO) に対する受容体占有率に関する一例として Vanover らの研究⁸⁾を紹介したい。統合失調症治療薬は D₂RO に結合して機能する。しかし、D₂RO への結合能が高すぎると (受容体占有率 > 80%)、それを要因とする“アカシジア (静座不能)”と呼ばれる運動障害などの副作用が問題となる⁹⁾¹⁰⁾。Vanover らは、統合失調症等に対する新薬として後期臨床開発段階にある lumateperone (ITI-007, **4**) について、PET トレーサーを用いた統合失調症患者における D₂RO に対する受容体占有率を求めた。**4** は 60 mg 用量で運動性の副作用また高プロラクチン血症を伴うことなく、急性統合失調症患者において抗精神病薬として有効性を示すことから¹¹⁾、D₂RO に対する受容体占有率が従来の統合失調症薬に比べ低いことが予想された。本実験を行うにあたり、PET トレーサーとしては他の統合失調症治療薬の D₂RO に対する受容体占有率測定にも用いられている [¹¹C] raclopride (**5**)¹²⁾¹³⁾ (ドパミン D₂/D₃ 受容体拮抗薬の D₁, D₂, D₃ および D₄ に対する阻害定数は、それぞれ K_i = 18,000, 1.8, 3.5 および 2400 nM) が使われた。選択基準を満たした被験者に対し、まずベースライン BP を求めるための PET 撮像を施した。その後、**4** (60 mg) を毎朝 1 回、2 週間経口にて投薬し、本薬の血中濃度が定常状態となった段階で、朝の投薬 1, 3, 7.5, ~ 24-27 時間後に (サンプル数は、投薬後 1 時間のみ n = 6, それ以外は n = 4) PET 撮像を行うことで投薬後 BP を求めている。その結果、**4** は投薬 1 時間後でも背側線条体 D₂RO に対する受容体占有率が平均 39% であった。この結果は、本薬が運動性の副作用また高プロラクチン血症を発症しにくいことを支持する。

さて、ビタミンに関する PET イメージングについてはどうであろうか。ビタミン自体を PET トレーサー化する研究は、¹¹C 体として [¹¹C] all-trans retinoic acid

([¹¹C] ATRA, **6**)¹⁴⁾、本会でも発表された [¹¹C] vitamin B₁ ([¹¹C] thiamine, **7**) およびその誘導体である [¹¹C] fursultiamine (**8**)¹⁵⁾、 [¹¹C] ascorbic acid (**9**) およびその酸化体である [¹¹C] dehydroascorbic acid (**10**)¹⁶⁾、 [26,27-¹¹C] dihydroxyvitamin D₃ (**11**)¹⁷⁾、 [¹¹C] N⁵,N¹⁰-methylene tetrahydrofolate (**12**)¹⁸⁾ などが報告されている。中でも、**7** から **10** についてはラットでの PET イメージングが報告されている。**7** もしくは **8** をラットに尾静脈から投与すると、**7** が心臓へほとんど集積することなく全身に速やかに移行し、肝臓や腎臓から排泄されるのに対して、**8** はまず心臓に集積することなど、両化合物の体内動態での差異を見いだすことに成功している¹⁹⁾²⁰⁾。また、**9** に比べ **10** の脳移行性が極めて高いことが確認されている¹⁶⁾。

このように、PET トレーサーであれば非侵襲的にかつ動的にその分布を調べることができることから、薬事ならびに倫理的な課題を解決すれば、ヒトにおけるビタミンの体内挙動に関する新たな知見を得る手段になるかもしれない。また、ビタミンは疾患の有無や他の食品もしくは薬剤との併用によって、体内分布、挙動なども変化することが予想される。したがって、ビタミンの体内分布、挙動などの変化を、このような PET トレーサーを用いて調べることも可能であろう。

ビタミン関連物質についてはレチノイン酸受容体 (RAR) を標的とする [¹¹C] tamibarotene (**13**)²¹⁾、レチノイド X 受容体 (RXR) を標的とする [¹¹C] bexarotene (**14**)²²⁾ なども報告されている。Tamibarotene ならびに bexarotene については、ドラッグリポジショニング研究の観点でアルツハイマー病等に対する研究がされている。それらの中でも、**14** についてはヒトの脳における **14** と **14** の非放射ラベル体との競合が調べられている²³⁾。しかしながら、**14** はその非放射ラベル体による競合が認められず、受容体占有率を得るには至っていない。PET イメージングを用いた受容体占有率実験の報告が向精神薬、オピオイドなどの麻薬を対象にしているものが多いことから、当該実験はこれらの医薬品が膜受容体を標的とすることを調べるためとも思わ

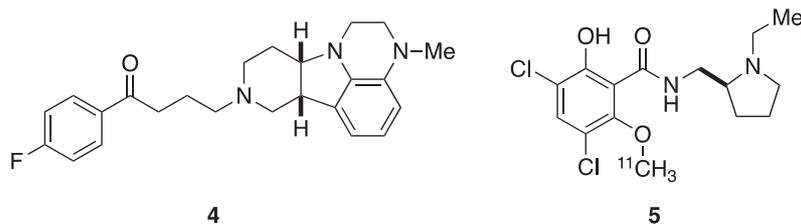


図2 **4**ならびに PET トレーサー **5** の分子構造

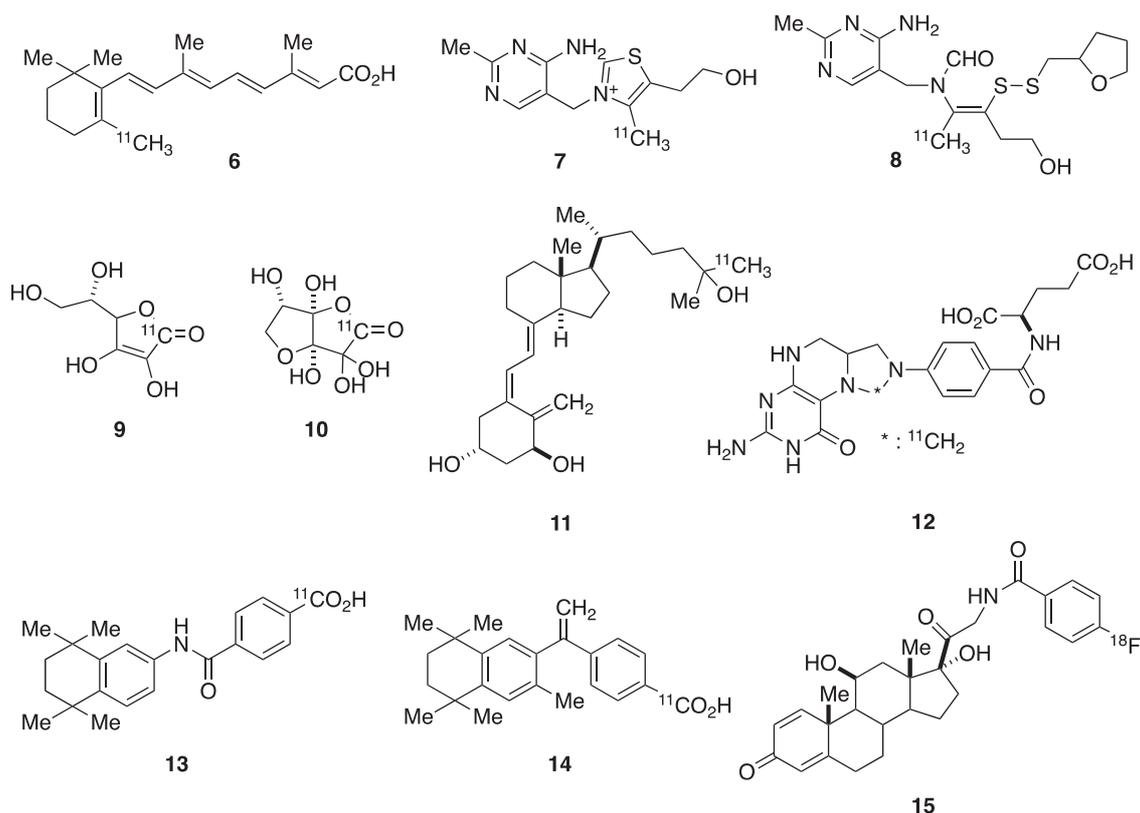


図3 ビタミンならびにビタミン関連物質のPETトレーサーおよび**15**の分子構造

れかねない。しかし、Truilletらは核内受容体のひとつであるグルココルチコイド受容体(GR)を標的としたPETトレーサー[^{18}F]GR02(**15**)を創出し、本化合物が担がんマウスにて腫瘍部位へ蓄積すること、さらに**15**の分布がGR拮抗薬であるmifepristoneによって競合的に阻害されることを確認し、腫瘍中のGR発現レベルを検出する放射性リガンドとして有用であることを示している²⁴⁾。この成功は、非特異的な結合を回避するための脂溶性の軽減化、代謝安定性の獲得など、数々の課題克服の結果と言える。

ところで、このようなPET研究を展開するためには、PETトレーサー合成が要であるのは言うまでもない。PETトレーサーの合成は、PETイメージングに欠かせない ^{11}C また ^{18}F の半減期の長さ(^{11}C は20分、 ^{18}F は110分)に加えて、合成に必須な ^{11}C 源ならびに ^{18}F 源が微量のために希薄溶液での反応が要求されること、さらに被曝を回避しながらの合成を行う必要からホットセルと言われるコンピューター制御下にて実験を行う必要があることなど、通常の有機合成とは異なった状況で実施しなければならない。しかも、そのトレーサー合成は決して安価ではないこともあり、簡便な研

究手段とは言い難い。しかし、この技術を用いた研究によってビタミン研究の新たな扉が開かれることは間違いないだろう。この技術が多くの研究者に開かれるよう、今後に期待したい。

(2019.1.24 受付)

利益相反 開示すべき利益相反はない

Key Words: Positron emission tomography (PET), PET imaging, PET tracers, receptor occupancy, vitamins, vitamin derivatives

Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, 1-1-1 Tsushima-naka, Kita-ku, Okayama, Japan 700-8530

Hiroki Kakuta

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

加来田 博貴

文 献

- 1) http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4300448A1043_1_03/ cited 23 January, 2019
- 2) http://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161220002/400022000_22800AMX00725_B100_1.pdf cited 23 January, 2019.
- 3) http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/43004A4A1028_1_01/ cited 23 January, 2019
- 4) Zhang Y, Fox GB (2012) PET imaging for receptor occupancy: meditations on calculation and simplification. *J Biomed Res* **26**, 69-76
- 5) Kirino S, Suzuki T, Takeuchi H, Mimura M, Uchida H (2017) Representativeness of clinical PET study participants with schizophrenia: A systematic review. *J Psychiatr Res* **88**, 72-79
- 6) Zaveri NT (2016) Nociceptin Opioid Receptor (NOP) as a Therapeutic Target: Progress in Translation from Preclinical Research to Clinical Utility. *J Med Chem* **59**, 7011-7028
- 7) Burvenich IJG, Parakh S, Parslow AC, Lee ST, Gan HK, Scott AM (2018) Receptor occupancy imaging studies in oncology drug development. *AAPS J* **20**, 43
- 8) Kimberly E. Vanover, Robert E. Davis, Yun Zhou, Weiguo Ye, James R. Brašić, Lorena Gapasin, Jelena Saillard, Michal Weingart, Robert E. Litman, Sharon Mates, Dean F. Wong (2019) Dopamine D2 receptor occupancy of lumateperone (ITI-007): a positron emission tomography study in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **44**, 598-605
- 9) Nyberg S, Eriksson B, Oxenstierna G, Halldin C, Farde L (1999) Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* **156**, 869-875
- 10) Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S (2000) Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* **157**, 514-520
- 11) Lieberman JA, Davis RE, Correll CU, Goff DC, Kane JM, Tamminga CA, Mates S, Vanover KE (2016) ITI-007 for the treatment of schizophrenia: a 4-week randomized, double-blind, controlled trial. *Biol Psychiatry* **79**, 952-961
- 12) Ribeiro MJ, Ricard M, Bourgeois S, Lièvre MA, Bottlaender M, Gervais P, Dollé F, Syrota A (2005) Biodistribution and radiation dosimetry of [¹¹C]raclopride in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **32**, 952-958
- 13) Slifstein M, Hwang DR, Martinez D, Ekelund J, Huang Y, Hackett E, Abi-Dargham A, Laruelle M (2006) Biodistribution and radiation dosimetry of the dopamine D2 ligand ¹¹C-raclopride determined from human whole-body PET. *J Nucl Med* **47**, 313-319
- 14) Suzuki M, Takashima-Hirano M, Ishii H, Watanabe C, Sumi K, Koyama H, Doi H (2014) Synthesis of ¹¹C-labeled retinoic acid, [¹¹C]ATRA, via an alkenylboron precursor by Pd(0)-mediated rapid C-[¹¹C]methylation. *Bioorg Med Chem Lett* **24**, 3622-3625
- 15) Doi H, Mawatari A, Kanazawa M, Nozaki S, Nomura Y, Kitayoshi T, Akimoto K, Suzuki M, Ninomiya S, Watanabe Y (2015) Synthesis of ¹¹C-labeled thiamine and fursultiamine for *in vivo* molecular imaging of vitamin B1 and its prodrug using positron emission tomography. *J Org Chem* **80**, 6250-6258
- 16) Carroll VN, Truillet C, Shen B, Flavell RR, Shao X, Evans MJ, VanBrocklin HF, Scott PJ, Chin FT, Wilson DM (2016) [¹¹C]Ascorbic and [¹¹C]dehydroascorbic acid, an endogenous redox pair for sensing reactive oxygen species using positron emission tomography. *Chem Commun (Camb)* **52**, 4888-4890
- 17) Bonasera TA, Grue-Sørensen G, Ortu G, Binderup E, Bergström M, Björkling F, Långström B (2001) The synthesis of [26,27-¹¹C]dihydroxyvitamin D₃, a tracer for positron emission tomography (PET). *Bioorg Med Chem* **9**, 3123-3128
- 18) Saeed M, Tewson TJ, Erdahl CE, Kohen A (2012) A fast chemoenzymatic synthesis of [¹¹C]-N⁵,N¹⁰-methylene tetrahydrofolate as a potential PET tracer for proliferating cells. *Nucl Med Biol* **39**, 697-701
- 19) 馬渡彩, 野崎聡, 二宮伸二, 渡辺恭良, 土居久志 (2017) チアミンおよびフルスルチアミンの ¹¹C-標識 PET プロローブの合成. *Vitamins (Japan)* **91**, 190-192
- 20) Nozaki S, Mawatari A, Nakatani Y, Hayashinaka E, Wada Y, Nomura Y, Kitayoshi T, Akimoto K, Ninomiya S, Doi H, Watanabe Y (2018) PET imaging analysis of vitamin B₁ kinetics with [¹¹C]thiamine and its derivative [¹¹C]thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide in rats. *Mol Imaging Biol* **20**, 1001-1007
- 21) Takashima-Hirano M, Ishii H, Suzuki M (2012) Synthesis of [¹¹C]Am80 via novel Pd(0)-mediated rapid [¹¹C]carbonylation using arylboronate and [¹¹C]carbon monoxide. *ACS Med Chem Lett* **3**, 804-807
- 22) Rotstein BH, Hooker JM, Woo J, Collier TL, Brady TJ, Liang SH, Vasdev N (2014) Synthesis of [¹¹C]bexarotene by Cu-mediated [¹¹C]carbon dioxide fixation and preliminary PET imaging. *ACS Med Chem Lett* **5**, 668-672
- 23) Rotstein BH, Placzek MS, Krishnan HS, Pekošak A, Collier TL, Wang C, Liang SH, Burstein ES, Hooker JM, Vasdev N. (2016) Preclinical PET neuroimaging of [¹¹C]bexarotene. *Mol Imaging* **23**, 15
- 24) Truillet C, Parker MFL, Huynh LT, Wei J, Jami KM, Wang YH, Shen YS, Sriram R, Wilson DM, Kurhanewicz J, Evans MJ (2018) Measuring glucocorticoid receptor expression *in vivo* with PET. *Oncotarget* **9**, 20399-20408