

氏名 (本籍)	高 島 好 聖 (静岡県)		
学位の種類	博 士 (薬科学)		
学位授与番号	乙第 1 号		
学位授与日付	平成 23 年 12 月 31 日		
専攻	創薬科学専攻		
学位論文題目	短寿命放射性核種 $^{11}\text{C}$ 含有シクロオキシゲナーゼ阻害薬の効果的合成法 (Efficient synthesis of short-lived radionuclide $^{11}\text{C}$ -labeled cyclooxygenase inhibitors)		
学位論文審査委員	(主査) 教授 北 出 幸 夫		
	(副査) 教授 赤 尾 幸 博		
	(副査) 准教授 古 田 享 史	(副査) 教授 鈴 木 正 昭	

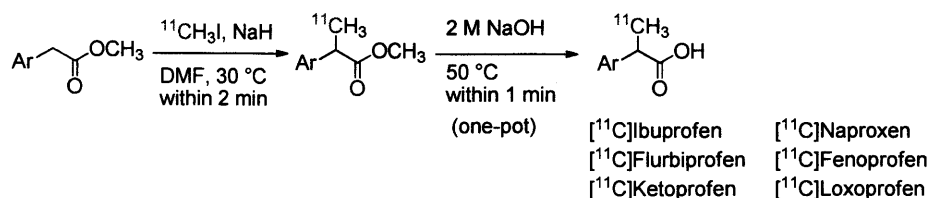
#### 論文内容の要旨

分子イメージングとは、生体機能や病態での生理機能の変化を分子レベルで生きたまま画像として把握する技術である。その手法の一つに、放射性同位元素  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ (半減期は、それぞれ約 2, 10, 20, 110 分) などにより標識された分子プローブを体内に投与し、そこから放出される放射線を検出する陽電子断層画像撮影法(PET)がある。この短半減期放射性核種を用いる非侵襲的な画像化技術である PET は、臨床診断のみならず、最近では、創薬支援に対する有用性が注目されている。

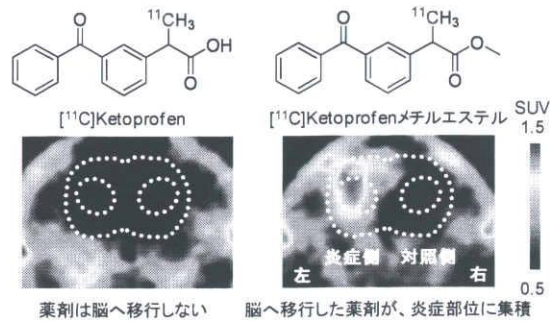
生体内分子イメージング研究の発展を支える重要な基盤研究の一つが、分子プローブの創製・開発である。放射性核種の短半減期による合成時間の制約や放射線を扱う分野であるために、有効な PET プローブ合成は極めて限られており、有機合成化学の分子イメージング分野への貢献が大いに期待されている。

シクロオキシゲナーゼ(COX)は、アラキドン酸カスケードの上流において、プロスタグランジン類の合成に関与する酵素であり、COX-1 および COX-2 二つのアイソザイムが存在する。これらは、痛み・発熱・炎症・関節炎・大腸癌・血管新生・動脈硬化・アルツハイマー病・パーキンソン病など非常に多くの病態と関与している。COX の発現を経時的に画像化することができれば、関与する病態の解明や診断・治療に大いに役立つと考えられる。

本研究では、共通の化学構造式を有し、COX-1/COX-2 に対し様々な阻害活性や選択性を示す 2-アリアルプロピオン酸構造を有する非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)のを  $^{11}\text{C}$  標識するための手法を確立した【図 1】。また、中枢移行性向上のためメチルエステルを用いたプロドラッグ化にも成功し、 $^{11}\text{C}$ Ketoprofen メチルエステルがラットの脳内炎症部位に特異的に結合することを見出した【図 2】。



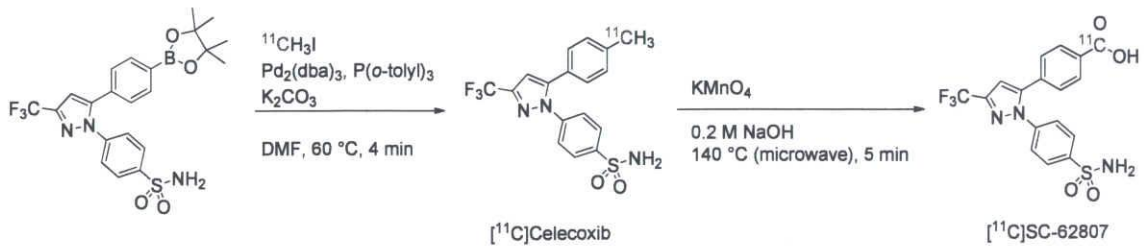
【図 1】 エノラート中間体を利用する高速  $^{11}\text{C}$ メチル化法



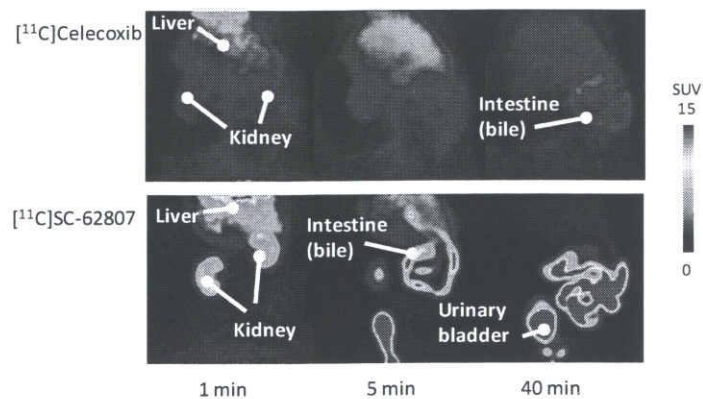
【図 2】 脳内炎症モデルラットを用いた PET イメージング

続いて、COX-2 選択的阻害剤 Celecoxib の主代謝物 SC-62807 の PET プローブ化を行った。代謝物はしばしば生体内の分子（タンパク質や核酸など）と不可逆的に共有結合し、肝毒性、組織壊死、変異原性やがん原性の原因となると考えられており、その排出過程を知ることは重要である。SC-62807 は、薬物排出トランスポーターBCRP の基質となることが知られており、薬物トランスポーターを介した薬物間相互作用、フェノタイピング研究、更には BCRP で輸送される薬物の動態予測研究へと応用でき、PET 評価ができれば創薬研究における有効な手段になりうると考えられる。

$[^{11}\text{C}]$ SC-62807 は、 $\text{Pd}^0$  を利用する高速  $C$ - $[^{11}\text{C}]$ メチル化と続く高速酸化反応から成る新規多段階法により合成した【図 3】。また、 $[^{11}\text{C}]$ SC-62807 の正常 rat における体内動態の性質を PET 画像解析し、その性質が、*in vivo* における胆汁排泄や、尿排泄の過程に関わる薬物トランスポーターの機能解析に適していることを明らかとした【図 4】。



【図 3】  $\text{Pd}^0$  を利用する高速  $C$ - $[^{11}\text{C}]$ メチル化と続く高速酸化反応



【図 4】  $[^{11}\text{C}]$ celecoxib および  $[^{11}\text{C}]$ SC-62807 のラット腹部 PET 画像

以上、本研究では、二つの新しい  $^{11}\text{C}$  標識合成法を確立し、2-アリーールプロピオン酸構造を有する NSAIDs および、Celecoxib の主代謝物である SC-62807 の  $^{11}\text{C}$  標識体を合成した。2-アリーール $[^{11}\text{C}]$ プロ

ピオン酸の PET イメージング研究からは、世界で初めて生体内で炎症部位に特異的な結合を示す PET プローブ・ $^{11}\text{C}$ Ketoprofen メチルエステルを同定できた。一方、排出トランスポーターの基質となる SC-62807 の  $^{11}\text{C}$  標識体は、親化合物である  $^{11}\text{C}$ Celecoxib の酸化反応により合成した。半減期 20 分の  $^{11}\text{C}$  を利用したこのような多段階反応は例がなく、 $^{11}\text{C}$  標識合成法における新たな可能性を示すことができた。

本研究で実施した新たな標識法の開発、それに基づく有用なプローブ開発は、生体内分子イメージング研究を進展させる重要な基盤の一つであり、今後創薬研究や新たな診断法開発、また、生命科学の発展に大きく貢献できるものと考えられる。

#### 論文審査結果の要旨

分子イメージングは、生体機能や病態での生理機能の変化を分子レベルで生きたまま画像として把握する技術である。その手法の一つに、放射性同位元素  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ (半減期は、それぞれ約 2, 10, 20, 110 分)などにより標識された分子プローブを体内に投与し、そこから放出される放射線を検出する陽電子断層画像撮影法(PET)がある。この短半減期放射性核種を用いる非侵襲的な画像化技術である PET は、臨床診断のみならず、最近では、創薬支援に対する有用性が注目されている。

生体内分子イメージング研究の発展を支える基盤研究の一つが、分子プローブの創製・開発である。放射性核種の短半減期による合成時間の制約や放射線を扱う分野であるために、有効な PET プローブ合成は極めて限られており、有機合成化学の分子イメージング分野への貢献が大いに期待されている。

シクロオキシゲナーゼ(COX)は、アラキドン酸カスケードの上流において、プロスタグランジン類の生合成に関与する酵素であり、COX-1 および COX-2 二つのアイソザイムが存在する。これらは、痛み・発熱・炎症・関節炎・血栓・塞栓症・大腸癌・血管新生・動脈硬化・アルツハイマー病・パーキンソン病など非常に多くの病態に関連している。COX の発現を経時的に画像化することができれば、関与する病態の解明や診断・治療に大いに役立つものと考えられる。

本研究では、COX-1/COX-2 に対し様々な阻害活性や選択性を示す 2-アリールプロピオン酸構造を有する非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)を  $^{11}\text{C}$  標識するための手法として、エノラートの高速  $\text{C}$ - $^{11}\text{C}$ メチル化法を確立している。また、中枢移行性向上のためメチルエステルを用いたプロドラッグ化にも成功し、 $^{11}\text{C}$ Ketoprofen メチルエステルがラットの脳内に効率よく移行したのち炎症部位に特異的に結合することを見出している。さらに、本合成手法の応用研究を実施し、メラトニン受容体アゴニスト  $^{11}\text{C}$ Ramelteon の合成にも成功している。

続いて、COX-2 選択的阻害剤 Celecoxib の主代謝物 SC-62807 の PET プローブ化を行っている。代謝物はしばしば生体内の分子(タンパク質や核酸など)と不可逆的に共有結合し、肝毒性、組織壊死、変異原性やがん原性の原因となると考えられており、その排出過程を知ることは重要である。SC-62807 は、薬物排出トランスポーターBCRPの基質となることが知られており、薬物トランスポーターを介した薬物間相互作用、フェノタイピング研究、更にはBCRPで輸送される薬物の動態予測へと応用できるため、PETによる評価法が確立できれば創薬研究における有効な手段になりうると考えられている。

$^{11}\text{C}$ SC-62807 は、 $\text{Pd}^0$  を利用する高速  $\text{C}$ - $^{11}\text{C}$ メチル化と、続く高速酸化反応から成る新規多段階法により合成されている。また、 $^{11}\text{C}$ SC-62807 の正常 rat における体内動態を PET 画像解析し、その性質が、in vivo における胆汁排泄や、尿排泄の過程に関わる薬物トランスポーターの機能解析に適している。

ることも明らかとしている。

以上、本研究では、二つの新しい  $^{11}\text{C}$  標識合成法を確立し、エノラートの高速  $^{\text{C}}[^{11}\text{C}]$ メチル化法を用いて合成した 2-アリアルプロピオン酸構造を有する NSAIDs および、Celecoxib の主代謝物 (SC-62807) の  $^{11}\text{C}$  標識体の合成に成功している。エノラートの高速  $^{\text{C}}[^{11}\text{C}]$ メチル化法を用いて合成した 2-アリアル  $[^{11}\text{C}]$ プロピオン酸の PET イメージング研究からは、世界で初めて生体内で炎症部位に特異的な結合を示す PET プローブ・ $[^{11}\text{C}]$ Ketoprofen メチルエステルを創出している。また、本合成手法の応用研究として  $[^{11}\text{C}]$ Ramelteon の合成にも成功している。さらに、本合成手法の応用研究として  $[^{11}\text{C}]$ Ramelteon の合成にも成功している。一方、排出トランスポーターの基質となる Celecoxib の主代謝物の  $^{11}\text{C}$  標識体は、親化合物である  $[^{11}\text{C}]$ Celecoxib の酸化反応により合成している。半減期 20 分の  $^{11}\text{C}$  を利用した多段階反応は、先例がなく、 $^{11}\text{C}$  標識合成法における新たな可能性を示すものと考えられる。

本研究で実施した新たな標識法の開発、それに基づく有用なプローブ開発は、生体内分子イメージング研究を進展させる重要な基盤の一つであり、今後創薬研究や新たな診断法開発、更には生命科学の発展にも大きく貢献できるものと期待される。

以上に詳しく述べたように、本論文では二つの新しい  $^{11}\text{C}$  標識合成法を開発し、2-アリアルプロピオン酸構造を有する NSAIDs および、Celecoxib の主代謝物の  $^{11}\text{C}$  標識体の合成法を確立している。2-アリアル  $[^{11}\text{C}]$ プロピオン酸の PET イメージング研究からは、世界で初めて生体内で炎症部位に特異的な結合を示す PET プローブ・ $[^{11}\text{C}]$ Ketoprofen メチルエステルを同定している。一方、排出トランスポーターの基質となる Celecoxib の主代謝物 (SC-62807) の  $^{11}\text{C}$  標識体は、新規化合物である  $[^{11}\text{C}]$ Celecoxib の酸化反応により合成している。半減期 20 分の  $^{11}\text{C}$  を利用したこのような多段階反応は例がなく、 $^{11}\text{C}$  標識合成法における新たな可能性を示している。

本知見は、生体内分子イメージング研究を進展させる重要な基盤の一つであり、今後創薬研究や新たな診断法開発に寄与すると期待されることから、この論文の有用性は極めて高いものと判断される。従って、審査の結果、この論文を学位論文に値するものと判定した。

#### 最終試験結果の要旨

高島好聖氏の学位論文の主要部分は、審査付き学術雑誌に公表済みの 3 編の論文に基づくものであり、本論文が学位論文として完成された内容を有することを確認した。

公聴会において、学位論文の内容を中心として、またこれに関する事項、即ちシクロオキシゲナーゼ (COX) の発現部位探索のための分子プローブの創製とその生物学的意義と現状、プローブに応用する 2-アリアルプロピオン酸構造を有する非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) などの分子設計と合成法、生物活性の確認法、短寿命放射核種を持つ PET プローブの合成法や PET イメージング解析法、さらに今後の展開や本研究の将来性などに関して諮問を行った。学位論文申請者から、十分な内容を持った回答が得られたので、最終試験にも合格したものと判定した。

#### 論文リスト

1. **Misato Takashima-Hirano, Miho Shukuri, Tadayuki Takashima, Miki Goto, Yasuhiro Wada, Yasuyoshi Watanabe, Hiroataka Onoe, Hisashi Doi, Masaaki Suzuki.** General Method for the

- $^{11}\text{C}$ -labeling of 2-arylpropionic acids and their esters: construction of a PET tracer library for a study of biological events involved in COXs expression. *Chem. Eur. J.* 2010, *12*, 4250-4258. (IF 5.476)
2. Misato Takahima-Hirano, Tadayuki Takashima, Yumiko Katayama, Yasuhiro Wada, Yuichi Sugiyama, Yasuyoshi Watanabe, Hisashi Doi, Masaaki Suzuki. Efficient sequential synthesis of PET probes of the COX-2 inhibitor [ $^{11}\text{C}$ ]celecoxib and its major metabolite [ $^{11}\text{C}$ ]SC-62807 and in vivo evaluation. *Bioorg. Med. Chem.* 2011, *11*, 2997-3004. (IF 2.978)
  3. Misato Takashima-Hirano, Shunsaku Tazawa, Kazuhiro Takahashi, Hisashi Doi, Masaaki Suzuki. Efficient Radiosynthesis of [ $^{11}\text{C}$ ]Ramelteon as a Potential PET Probe for Imaging Melatonin Receptors. *Chem. Pharm. Bull.* 2011, *59*, 1062-1064. (IF 1.507)