

|               |  |             |         |
|---------------|--|-------------|---------|
| 氏名 (本 (国) 籍)  | 陳 忠 正 (中華民国)   |             |         |
| 主 指 導 教 員 名   | 帯広畜産大学 教授 山 田 一 孝  |             |         |
| 学 位 の 種 類     | 博士 (獣医学)   |             |         |
| 学 位 記 番 号     | 獣医博甲第 4 4 2 号  |             |         |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 2 7 年 3 月 1 3 日   |             |         |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 3 条第 1 項該当   |             |         |
| 研 究 科 及 び 専 攻 | 連合獣医学研究科<br>獣医学専攻  |             |         |
| 研究指導を受けた大学    | 帯広畜産大学   |             |         |
| 学 位 論 文 題 目   | アルツハイマー病診断薬 Single Photon Emission<br>Computed Tomography (SPECT) 用 amyloid- $\beta$ リガンドに<br>関する実験的研究 |             |         |
| 審 査 委 員       | 主査   | 帯広畜産大学 准教授  | 佐々木 直 樹 |
|               | 副査   | 帯広畜産大学 教 授  | 山 田 一 孝 |
|               | 副査   | 岩 手 大 学 教 授 | 古 濱 和 久 |
|               | 副査   | 東京農工大学 教 授  | 下 田 実   |
|               | 副査   | 岐 阜 大 学 教 授 | 海 野 年 弘 |

### 学位論文の内容の要旨

認知症とは、高次脳機能が後天的な器質的損傷によって低下し、日常生活に支障をきたす疾患で、日本では高齢化に伴い増加している。現在、65歳以上の日本人の15%、462万人が認知症に罹患しており、その70%がアルツハイマー病(AD)によると考えられている。ADの早期診断は、病態の進行を遅らせる医療処置が行えることや患者自身と家族が適切な社会的対応をとることが可能になることから、喫緊の課題になっている。ADは、神経細胞への amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) の蓄積が神経病理学的変化の特徴の一つであるが、脳組織を試料とするため生前の確定診断は不可能である。そのため、蓄積した  $A\beta$  を非侵襲的に把握することができれば、ADを早期に診断することができると考えられる。ADの核医学診断には $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh compound Bを用いた positron emission tomography (PET) が先行している。しかし、多くの PET 用トレーサーは物理学的半減期が短く、装置も高価であるため充分普及しているとはいえない。一方で、single photon emission computed tomography (SPECT) で使用されるヨウ素トレーサー ( $^{123}\text{I}$ ) は、物理学的半減期が比較的長く(13時間)、装置も普及していることから、SPECTで  $A\beta$  を特異的に描出するリガンドが開発できれば臨床診

断における有用性は高いと考えられる。

そこで本研究では、脳内 A $\beta$  凝集体に親和性を持つ imidazopyridine 誘導体を基本構造とした化合物に着目し、A $\beta$  凝集体の脳内分布を検出するための SPECT 用リガンドの開発を目的として、以下 4 章に亘り検討を加えた。

第 1 章では、SPECT 用リガンドを選抜する目的で、開発候補品 DRK092, DRM101, DRM102, DRM105 および DRM106 に対して、A $\beta$  への親和性および脂溶性 ( $\log D_{7.4}$ ) を *in vitro* 系で検討した。その結果、A $\beta$  凝集体親和性および脂溶性から、DRM106 は 5 つの開発候補品の中で最も候補品としての特性を有すると考えられた。

第 2 章では、第 1 章で選抜された DRM106 の体内動態と脳移行性を調べるために、正常な Sprague-Dawley ラットを用いて  $^{125}\text{I}$  で標識した DRM106 (0.37 MBq/rat) の体内組織分布および脳組織の代謝活性を検討した。すなわち、静脈内投与 2, 5, 15, 30 分, 1, 2, 5, 8, 24 および 48 時間後に各組織の放射能濃度 (%ID/g), 組織内放射能分布率 (%ID) および脳内代謝物の thin layer chromatography パターンを調べた。その結果、DRM106 の良好な脳移行性と速やかなクリアランスが示された。また、脳内代謝解析では、DRM106 の脳内代謝物は認めなかった。

第 3 章では、DRM106 の A $\beta$  凝集体描出能を評価するため、AD モデルの雌性 Tg (+) マウスと陰性対照として同腹の雄性 Tg (-) マウスを用いて、 $^{125}\text{I}$  で標識した DRM106 (1.3 MBq/mouse) 静脈内投与後の A $\beta$  凝集体への集積性について autoradiogram で解析した。その結果、Tg (+) マウスの autoradiogram は Congo-red 染色とよく一致した。このことから、DRM106 は脳の A $\beta$  凝集体に特異的に集積することが示された。

第 4 章では、 $^{123}\text{I}$ -DRM106 を用いた SPECT 像と  $^{11}\text{C}$ -PiB を用いた PET 像を比較する目的で、同一のモデル動物を用いて A $\beta$  凝集体の描出性を評価した。SPECT 像は、 $^{123}\text{I}$  で標識した DRM106 (345 MBq/mouse) をトレーサーとして実験動物用 SPECT 装置で撮影した。また、PET 画像は  $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh compound B (30 MBq/mouse) をトレーサーとして、実験動物用 PET 装置で撮影した。その結果、Tg (+) マウスではいずれの画像も大脳皮質に分布する A $\beta$  凝集体が描出されたが、Tg (-) マウスでは描出されなかった。また、SPECT 像と PET 像における大脳皮質と小脳の放射能比は、高い相関 ( $r = 0.95$ ,  $P < 0.01$ ) が認められ、SPECT と PET のいずれの画像も、Tg (+) と Tg (-) マウスの A $\beta$  凝集体の集積の違いを反映した。このことから、 $^{123}\text{I}$ -DRM106 (SPECT) と  $^{11}\text{C}$ -PIB (PET) は、同程度に A $\beta$  凝集体を検出できることが示唆された。

以上の研究から、imidazopyridine 誘導体を基本構造とした DRM106 は、A $\beta$  凝集体に特異的に集積する新たな SPECT 用リガンドとして有望な開発候補品であると結論する。

## 審 査 結 果 の 要 旨

学位申請者である陳忠正氏は、アルツハイマー病の早期診断を目的とした amyloid- $\beta$  凝集体を描出する single photon emission computed tomography (SPECT) 用リガンドの開

発を行った。その結果、以下の成績を得たことを踏まえ、審査した。

I. imidazopyridine 誘導体を基本構造とした開発候補品 DRK092, DRM101, DRM102, DRM105, DRM106 の中から、A $\beta$  凝集体親和性および脂溶性を考慮して、DRM106 を選抜した。

II. DRM106 の生体内分布を正常な Sprague-Dawley ラットを用いて調べたところ、良好な脳移行性と速やかなクリアランスが示された。また、脳内代謝解析では、DRM106 の脳内代謝物は認めなかった。

III. アルツハイマー病モデル transgenic (Tg) マウスを用いて、A $\beta$  凝集体の描出能を autoradiogram で解析した。その結果、Tg (+) マウスの autoradiogram は Congo-red 染色とよく一致し、DRM106 は脳の A $\beta$  凝集体に特異的に集積することが示された。

IV. DRM106 を用いた SPECT 像と <sup>11</sup>C-PiB を用いた PET 像を比較する目的で、同一の Tg マウスを用いて SPECT 像および PET 像の A $\beta$  凝集体の描出性を評価した。その結果、Tg (+) マウスではいずれの画像も大脳皮質に分布する A $\beta$  凝集体が描出されたが、Tg (-) マウスでは描出されなかった。また、SPECT 像と PET 像における大脳皮質と小脳の放射能比は、高い相関 ( $r = 0.95$ ,  $P < 0.01$ ) が認められ、SPECT と PET のいずれの画像も、Tg (+) と Tg (-) マウスの A $\beta$  凝集体の集積の違いを反映した。

以上の研究から、imidazopyridine 誘導体を基本構造とした DRM106 は、A $\beta$  凝集体に特異的に集積する新たな SPECT 用リガンドとして有望な開発候補品であることを導いた。

本研究では、汎用性の高い SPECT 装置でアルツハイマー病の早期診断が実現する道筋を見いだしたことの学術的意義は高い。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として充分価値があると認めた。

## 基礎となる学術論文

1) 題 目 : Synthesis and biological evaluation of novel radioiodinated imidazopyridine derivatives for amyloid- $\beta$  imaging in Alzheimer's disease

著 者 名 : Chen, C. J., Bando, K., Ashino, H., Taguchi, K., Shiraishi, H., Fujimoto, O., Kitamura, C., Matsushima, S., Fujinaga, M., Zhang, M. R., Kasahara, H., Minamizawa, T., Jiang, C., Ono, M., Higuchi, M., Suhara, T., Yamada, K. and Ji, B.

学術雑誌名 : Bioorganic & Medicinal Chemistry

巻・号・頁・発行年 : 22 (15) : 4189-4197, 2014

2) 題 目 : Biological evaluation of the radioiodinated imidazo[1,2-*a*]pyridine derivative DRK092 for amyloid- $\beta$  imaging in mouse model of Alzheimer's disease

著 者 名 : Chen, C. J., Bando, K., Ashino, H., Taguchi, K., Shiraishi, H., Shima, K., Fujimoto, O., Kitamura, C., Morimoto, Y., Kasahara, H., Minamizawa, T., Jiang, C., Zhang, M. R., Suhara, T., Higuchi, M., Yamada, K. and Ji, B.

学術雑誌名 : Neuroscience Letters

卷・号・頁・発行年 : 581 : 103-108, 2014

3) 題 目 : In vivo SPECT imaging of amyloid- $\beta$  deposition with radioiodinated Imidazo[1,2-*a*]pyridine derivative DRM106 in a mouse model of Alzheimer's disease

著 者 名 : Chen, C. J., Bando, K., Ashino, H., Taguchi, K., Shiraishi, H., Shima, K., Fujimoto, O., Kitamura, C., Matsushima, S., Uchida, K., Nakahara, Y., Kasahara, H., Minamizawa, T., Jiang, C., Zhang, M. R., Ono, M., Tokunaga, M., Suhara, T., Higuchi, M., Yamada, K. and Ji, B.

学術雑誌名 : The Journal of Nuclear Medicine

卷・号・頁・発行年 : 56 (1) : 120-126, 2015

#### 既発表学術論文

1) 題 目 : 安定同位体セシウムを用いた子牛のセシウム体内移行抑制効果に関する予備的検討

著 者 名 : 山田一孝, 山口敏朗, 陳忠正, 稲沢直生美, 石井三都夫, 佐々木基樹, 木田克弥, 岸本海織, 古濱和久

学術雑誌名 : 動物臨床医学

卷・号・頁・発行年 : 22 (1) : 31-34, 2013