

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目： 基盤研究（C）
 研究期間： 2007-2008
 課題番号：19591404
 研究課題名（和文） シグマレセプター標的包括的癌治療法の確立を目指した新規放射性薬剤の開発と評価
 研究課題名（英文） Development and evaluation of novel radiopharmaceuticals which are targeted to sigma receptors for comprehensive cancer therapy
 研究代表者
 森 厚文 (MORI HIROFUMI)
 金沢大学・学際科学実験センター・教授
 研究者番号：90019604

研究成果の概要：

癌の診断、治療を目的とした放射性薬剤の開発を目的として、シグマレセプターをターゲットとした新規薬剤の開発を試みた。放射性ヨウ素標識ベサミコール誘導体(^{125}I pIV)を作製し、担癌マウスを用いて ^{125}I pIVの体内放射能分布を評価した結果、腫瘍へ高い放射能集積を示した。次に、治療用核種である ^{131}I を用い ^{131}I pIVを作製し、治療実験を行った結果、 ^{131}I pIV投与群は、非投与群に比べ、腫瘍の増殖を抑制する傾向が観察され、本薬剤が有効である可能性が示された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 19 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
平成 20 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：核医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：シグマレセプター、癌、イメージング、ベサミコール、治療

1. 研究開始当初の背景

近年、癌の発生から浸潤・転移に関する分子機構や薬剤耐性の機構が明らかにされるに伴い、これらの癌細胞特異的な分子の機能を直接制御することによって治療に結びつけようとする分子標的治療の研究が盛んに行われている。その結果、従来の化学療法のような画一化された治

療プロトコールとは異なり、個々の患者において治療法の最適化を行った上で実際の治療に移行する、いわゆるテーラーメイド治療の時代が到来することが期待されている。そのためには癌の存在の有無を診断するだけでなく、癌に対する薬剤の感受性の予測（標的分子の発現の

有無)や治療効果早期判定が可能であることが、治療指針を決定する上で重要である。PETやSPECTを用いた分子イメージング法は、CTやMRIなどの形態診断法とは異なり、分子イメージング剤(放射性薬剤)を用いて遺伝子やタンパク質の発現又はその働きを画像化する非侵襲的かつ全身検索可能な診断法であり、このような機能診断には最適である。

本研究のターゲットであるシグマレセプターの分子機能は、未だ完全には明らかになっていないが、種々の癌において高密度に発現しており、重要な役割を果たしているだろうことが報告されている。また、近年、シグマレセプターをターゲットとするような分子標的薬剤の開発も進められていること、シグマレセプターの発現が、癌の悪性度に関与しているとの報告もあることから、シグマレセプターを体外から非侵襲的に画像化(in vivo イメージング)する薬剤の開発が切望されおり、国内外の研究者により研究が進められているが決定的な薬剤の創薬は未だなされていない。

2. 研究の目的

我々はこれまでにアセチルコリントランスポーターマッピング剤の開発の過程で、アセチルコリントランスポーターに対して高い親和性を持つベサミコール誘導体がシグマ受容体にも高い親和性を持つことを見いだした。そこで、ベサミコール誘導体の構造活性相関を調べることにより、シグマ受容体リガンドであるペンタゾシンやハロペリドールより、シグマレセプターへの親和性が高いベサミコール誘導体を見出すことに成功している。本研究では、これらの知見を基に、優れた radioisotope (RI)標識シグマリガンドを開発し、有用性を評価することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 我々はこれまでにベサミコールのベンゼン環のパラ位にヨウ素を導入した(+)-*p*-iodovesamicol (*p*IV)がシグマレセプターに対して非常に高い親和性を持つことを見いだした。そこで、比放射能が高い放射性ヨウ素標識 *p*IV を作製するために、前駆体として導入するヨウ素の位置にトリブチルスズ基を導入した化合物を合成し、その後、容易な操作で短時間に高い放射化学的収率で放射性ヨウ素標識が可能である有機スズ-放射性ヨウ素交換反応により標識を行った。

(2) シグマレセプターが過剰発現していることが知られている前立腺癌DU-145細胞をヌードマウスに皮下注射することにより担癌マウスを作製し、(1)で作製した $[^{125}\text{I}]\text{-}p\text{IV}$ の体内分布実験を行った。また、シグマリガンドであるハロペリドール、SA4503を同時に過剰量投与することによるブロッキングスタディにより、シグマレセプター特異的な集積を評価した。

(3) 治療用核種である ^{131}I を用い、 $[^{131}\text{I}]\text{-}p\text{IV}$ を作成し、担癌マウスに対して治療実験を行った。

4. 研究成果

(1)放射性ヨウ素スズ交換反応により、放射化学的収率 87%、放射化学的純度 99% 以上で $[^{125}\text{I}]\text{pIV}$ を得た。

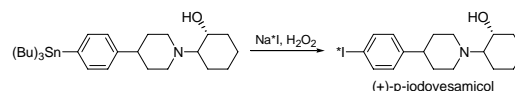


図 1. $[^{125}\text{I}]\text{pIV}$ の標識反応スキーム

(2) 体内放射能分布実験の結果、 $[^{125}\text{I}]\text{pIV}$ は、腫瘍へ高い放射能集積を示し、血液、筋肉への放射能集積は低値を示したため、非常に優れた腫瘍/血液、腫瘍/筋肉の放射能集積比を達成した。しかしながら、肝臓や腎臓などの腹部の非標的組織への放

射能集積も高く、問題となった。一方、ブロッキングスタディの結果、 $[^{125}\text{I}]p\text{IV}$ の腫瘍への集積はシグマリガンドの過剰量同時投与により有意に低下し(図 2)、 $[^{125}\text{I}]p\text{IV}$ の腫瘍への集積はシグマレセプターが関与していることが示唆された。

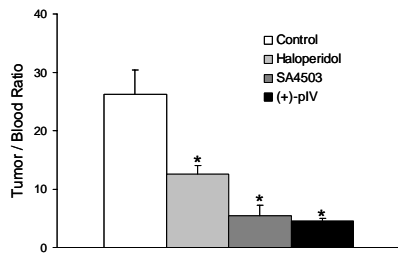


図 2. シグマリガンド過剰量投与時の腫瘍/血液放射能集積比

(3) $[^{131}\text{I}]p\text{IV}$ による治療実験の結果、 $[^{131}\text{I}]p\text{IV}$ 投与群は、コントロール群に比べ、腫瘍の増殖を抑制する傾向が観察され(図 3)、 $[^{131}\text{I}]p\text{IV}$ が、シグマレセプターが過剰発現している腫瘍の治療に対して有効である可能性が示された。

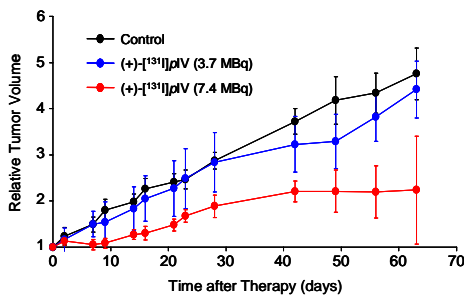


図 3. $[^{131}\text{I}]p\text{IV}$ 投与による治療実験

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2件)

1. N. Akhter, K. Shibab, K. Ogawa, S. Tsuji, S. Kinuya, K. Nakajima, and H. Mori: A change of *In vivo* characteristics depending on specific activity of radioiodinated

(+)-2-[4-(4-iodophenyl)piperidino]cyclohexanol [(+)-pIV]. *Nuclear Medicine & Biology*, **35**(1), 29-34 (2008) 査読有

2. N. Akhter, K. Shiba, K. Ogawa, S. Kinuya, K. Nakajima, and H. Mori: In vivo characterization of radioiodinated (+)-2-[4-(4-iodophenyl)piperidino]cyclohexanol as a potential sigma-1 receptor imaging agent. *Nuclear Medicine & Biology*, **34**(6), 697-702 (2007) 査読有

[学会発表](計 4件)

1. N. Akhter, K. Shiba, K. Ogawa, S. Tsuji, K. Nakajima, S. Kinuya, H. Mori. Influence of different metabolic function by the species specificity in the biodistribution of radiolabeled sigma ligand as the tumor seeking agent. *Society of Nuclear Medicine 55th Annual Meeting*. New Orleans (2008.6.16)
2. 小川数馬, 柴和弘, 吉本光喜, 鷲山幸信, 絹谷清剛, 川井恵一, 森厚文: 放射性ヨウ素標識ベサミコール誘導体の腫瘍イメージング剤としての評価 第47回日本核医学会総会, 仙台 (2007.11.5)
3. 小川数馬, 柴和弘, 吉本光喜, 鷲山幸信, 絹谷清剛, 川井恵一, 森厚文: RI内用療法を目的としたI-131 標識シグマリガンドの評価, 第44回アイソトープ・放射線研究発表会, 東京 (2007.7.4-6)
4. K. Ogawa, K. Shiba, M. Yoshimoto, K. Washiyama, N. Akhter, S. Kinuya, K. Kawai, and H. Mori: Evaluation of a radiolabeled sigma ligand for receptor radionuclide therapy. *The Society of Nuclear Medicine 54th Annual Meeting*. Washington D.C. (2007)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

森 厚文 (MORI HIROFUMI)
金沢大学・学際科学実験センター・教授
研究者番号：90019604

(2)研究分担者

絹谷清剛 (KINUYA SEIGO)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号：20281024

柴 和弘 (SHIBA KAZUHIRO)
金沢大学・学際科学実験センター・准教授
研究者番号：40143929

吉本光喜 (YOSHIMOTO MITSUYOSHI)
金沢大学・保健学系・助教
研究者番号：00345638

(3)連携研究者

なし