

氏名	松矢 高広
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博甲第917号
学位授与の日付	平成19年3月22日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	新規PETリガンドを用いたアデノシン受容体に関する薬学的研究
論文審査委員(主査)	山田 清文(自然科学研究科・教授)
論文審査委員(副主査)	米田 幸雄(自然科学研究科・教授), 東 達也(自然科学研究科・助教授), 谷浦 秀夫(医学系研究科・助教授), 田熊 一敏(自然科学研究科・助教授)

Adenosine, an important neuromodulator, is involved in several physiological functions. Recent studies have revealed that adenosine receptors negatively couple dopaminergic systems, and the adenosine receptor antagonists may be useful for Parkinson's disease (PD) therapy. In this study, to clarify the roles of adenosine receptor subtypes in PD, we synthesized a novel adenosine A₁ receptor positron emission tomography (PET) tracer [¹¹C]FR194921 and an adenosine A_{2A} receptor PET tracer [¹¹C]SCH442416, and then carried out PET analysis in several PD animal models using the tracers. The PET studies demonstrated that 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine treatment increased the striatum adenosine A_{2A} receptor levels in the rhesus monkeys and rats, but not adenosine A₁ receptor levels in any brain regions. Further, we examined the combination effects of L-DOPA, a dopamine precursor, and adenosine receptor antagonists on rotational behaviors in unilaterally 6-hydroxydopamine-lesioned hemi-Parkinsonian mice model. An adenosine A_{2A} antagonist SCH-58261, but not A₁ receptor antagonist 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine and A_{2B} receptor antagonist alloxazine, synergistically and dose-dependently potentiated the L-DOPA-induced rotational behaviors. These findings suggest that the adenosine A_{2A} receptor is as an attractive non-dopaminergic target for pharmacotherapy in PD patients and the adenosine A_{2A} antagonist is a potential drug therapy for the treatment of the neurodegenerative disease.

アデノシンはヌクレオシドの一つであり、生化学過程でATPやADPの一部としてエネルギー輸送に関わる他、内因性神経伝達物質の一つとして種々の生理機能、特に運動機能に関与していると考えられている。アデノシン受容体は、A₁、A_{2A}、A_{2B}およびA₃の4つのサブタイプに分類され、末梢だけでなく中枢にも分布している。主なサブタイプはアデノシンA₁とA_{2A}受容体であり、アデノシンA₁受容体はアデノシンA_{2A}受容体よりもアデノシンに高い親和性を示す。近年、アデノシン受容体とパーキンソン病との関連が示され、アデノシンA_{2A}受容体拮抗薬が新規パーキンソン治療薬として期待されている。

一方、医学の分野において遺伝子診断、遺伝子治療の応用が進むなかで、生体内での遺伝子発現やシグナル伝達、細胞応答を非侵襲的に画像表示する技術に関心が寄せられている。X線診断学として始まった画像医学は1970年代以降の画期的技術革新を経て、目覚ましい発展を遂げて

きた。特に、生体局所機能を放射性薬剤と放射能測定装置を用いて画像化する陽電子断層撮像法 (PET)を含む核医学画像は、生体内特定分子の局在と動態を画像化することを可能にした。PETを用いた分子イメージングは、ヒトを直接的な研究対象とすることが可能であるため、様々な疾患の診断法や治療法の開発への応用が期待されている。中枢領域において、複数の新規 PET トレーサーが臨床研究に利用されており、進行性の疾患を経時的にモニタリング可能な PET 技術は、パーキンソン病など様々な神経変性疾患の病態解明等に威力を発揮すると思われる。

パーキンソン病は、1817年、James Parkinson 医師により初めて報告された神経変性疾患で、アルツハイマー病に次いで二番目に多く、65歳以上の約1%に発症する。その発症は50歳を超える場合がほとんどであることから、社会の高齢化に伴い患者数は今後増加するものと考えられている。パーキンソン病の発病の原因は遺伝的素因、環境有害物質などが考えられているが、未だ十分に解明されたとは言えない。しかしながら、遺伝性および孤発性パーキンソン病のいずれにおいても、これらに加えて老化が関与した多因子性の疾患であると考えられている。

このような背景からパーキンソン病の病態を解明するため、多くの PET 研究が行われてきた。これらの研究の結果、パーキンソン病患者群でその脱落の程度とパーキンソン症状との相関性が高いことが報告されている。ドーパミン系 PET トレーサーを用いた研究は多く報告されているものの、アデノシン受容体に関する報告例はほとんどない。今後、人口増加と高齢化により増加すると考えられるパーキンソン病等の神経変性疾患の原因究明は、治療法・治療薬の開発につながることから、新規プローブの開発および画像診断技術を用いた病態解明は必要不可欠であると考えられる。

本研究では、アデノシン受容体に着目し、パーキンソン病の病態解明を目的として新規アデノシン受容体用 PET トレーサーの開発を行った。さらに、パーキンソン病モデルの作成について検討を行い、これらのモデルを用いてアデノシン受容体に関する薬理学的研究を行った。

まず、アデノシン A₁受容体用 PET トレーサーの開発を行った。PET トレーサーは、薬剤の安定的供給と放射能被曝軽減の観点から合成装置を用いた全自動合成が必要不可欠である。本研究では候補化合物として FR194921 を選択し、¹¹C]CH₃I とデスメチル FR194921 からの N-メチル化により、高純度、高品質の¹¹C]FR194921 を自動合成装置を用いて得ること成功した。¹¹C]FR194921 をラットと覚醒アカゲサル用いた評価を行った結果、脳内移行性が高く、受容体選択性が優れており、中枢神経系アデノシン A₁受容体用 PET トレーサーとして利用可能であることが示唆された。また、アデノシン A_{2A}受容体用 PET トレーサーの評価を行った。アデノシン A_{2A}受容体用 PET トレーサーとしては、これまでにいくつか報告されているが、脳内移行性、特異的結合性および受容体選択性等の問題点が報告されている。受容体の変化を測定するための適した PET トレーサーを選択することは重要である。覚醒アカゲサルを用いた評価の結果、¹¹C]SCH442416 が非特異的結合が少なく、適当なトレーサーであると判断した。

次に、パーキンソン病の病態解明のための動物モデルとして MPTP 誘発パーキンソン病サルモデルの検討を行い、ドーパミントランスポーター活性を指標としたパーキンソン病サルモデルを作成した。続いて、MPTP 誘発パーキンソン病サルモデルと PET トレーサーを用いてアデノシン受容体の評価を行った。その結果、アデノシン A₁受容体は変化がない一方、アデノシン A_{2A}受容体活性の増加が認められ、アデノシン A_{2A}受容体がパーキンソン病において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

最後に、パーキンソン病モデルである 6-OHDA 注入による片側ドーパミン神経系破壊マウスに

において、アデノシン受容体拮抗薬を用いた行動薬理的解析と PET トレーサーを用いた A_{2A} 受容体量変化の解析を行った。アデノシン A_{2A} 受容体阻害薬は、本モデルマウスにおいて L-DOPA 誘発回転行動を相乗的に増強した。一方、アデノシン A₁ および A_{2B} 受容体拮抗薬は L-DOPA 誘発回転行動に影響を示さなかった。また、受容体量解析の結果、本モデルマウスにおける [¹¹C]SCH442416 の集積は非破壊側と同程度であり、アデノシン A_{2A} 受容体量に変化は見られなかった。

パーキンソン病サルおよびマウスモデルを用いた実験の結果から、アデノシン A_{2A} 受容体とドーパミン系薬剤がパーキンソン病の運動系症状の治療薬としての可能性が示された。また、行動薬理実験の結果を考慮すると、アデノシン A_{2A} 受容体はパーキンソン病治療の間接的なターゲットでありドーパミン D1/D2 受容体の機能調整として作用していると考えられた。

今回の研究により、[¹¹C]FR194921 が中枢神経系アデノシン A₁ 受容体用 PET トレーサーとして利用可能であること、また、アデノシン受容体用 PET トレーサーを用いた研究によりアデノシン A_{2A} 受容体の変化がパーキンソン病の症状に関わっている可能性が示唆された。今後、このようなアデノシン受容体をターゲットとした神経変性疾患の病態解明や新規治療法の開発が期待される。

学位論文審査結果の要旨

アデノシンは ATP や ADP の一部としてエネルギー輸送に関わる他、神経伝達物質の一つとして種々の生理機能、特に運動機能の制御に関与していると考えられている。さらに、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬の抗パーキンソン病薬としての可能性が示されるなど、神経変性疾患への関与も注目されている。しかし、パーキンソン病におけるアデノシン受容体の変化を *in vivo* の状態で評価した例はほとんどない。本研究では、新規アデノシン受容体用 PET トレーサー [¹¹C]FR194921 および [¹¹C]SCH442416 を開発し、パーキンソン病モデル動物における脳内アデノシン受容体の変化について解析した。MPTP 誘発パーキンソン病モデルサルにおいては、線条体のアデノシン A₁ 受容体活性には変化は認められなかったが、アデノシン A_{2A} 受容体活性は著明に増加してした。一方、6-OHDA 誘発ヘミパーキンソンモデルマウスではアデノシン A_{2A} 受容体活性の変化は認められなかったが、行動薬理学的実験によりアデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬が L-DOPA の作用を増強することを明らかにした。以上の研究成果は、PET 解析によりアデノシン A_{2A} 受容体がパーキンソン病の病態生理に関与していることを明らかにするとともに、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬が抗パーキンソン病薬として有効である可能性を示した点で高く評価されるので、論文審査委員会は本論文が博士（薬学）に値すると判断する。