

## PET 分子イメージングの創薬、前臨床、臨床応用

宮崎大学医学部放射線科	○西井龍一、長町茂樹
理化学研究所	水間広、高橋和弘、尾上浩隆
滋賀県立成人病センター研究所	加川信也、東達也、山内浩
京都大学大学院薬学研究科	木村寛明、小野正博、佐治英郎
放射線総合医学研究所	吉井幸恵、佐賀恒夫、藤林靖久

### ヒストン脱アセチル酵素活性に関する創薬 PET イメージング

遺伝子発現過程で重要なヒストン蛋白の脱アセチル化反応に着眼し、その酵素：HDAC の基質となる PET 診断薬： $^{18}\text{F}$ -FAHA を新規合成し、癌組織内 HDAC 活性の Biomarker となる PET 診断法を開発する。SAHA などの HDAC 酵素阻害剤は分子標的抗癌剤として注目され、 $^{18}\text{F}$ -FAHA-PET は、癌の早期診断や、HDAC 酵素阻害剤による治療効果予測や治療後効果判定などを可能にし、HDAC 酵素阻害剤による癌分子標的治療に大いに寄与すると期待される。

①前年度研究に続き、小動物実験では、 $^{18}\text{F}$ -FAHA は投与後速やかに体内 HDAC との反応により  $^{18}\text{F}$ -フルオロ酢酸 ( $^{18}\text{F}$ -FACE) に代謝されることが TLC や HPLC を用いた代謝物解析検討で確認された。

②Wayne 大学との共同研究成果により、FAHA のさらなる誘導体である trifluoro FAHA の脳内集積は FAHA に比し良好であることがわかった。Trifluoro FAHA の合成も今後検討する。

③実験動物の加齢や脳代謝の変化、また脳血管障害モデル動物の脳代謝変化と  $^{18}\text{F}$ -FAHA 脳神経集積変化の関連が脳内 HDAC の局在と活性と密接に関連していることを示唆するデータが得られた。さらに検討をすすめた結果、脳血管障害モデルでの超急性期での脳集積は FAHA の代謝体である FACE の脳神経細胞内集積の寄与が大きいことが示唆された。(第 8 回日本分子イメージング学会総会・学術集会最優秀発表賞・受賞) おそらく急性障害からの脳神経保護作用に関わる FACE 集積亢進であることを示唆する実験結果が得られている。(脳血管障害モデルにモノフルオ酢酸を投与すると脳神経麻痺の軽減、回復現象を確認している。) これまで報告のないデータであり現在検証作業や更なる集積機序解明研究を継続中である。

④FAHA の体内動態を知る上で、その代謝物である FACE の動態を追究する必要がある。そのため、基礎研究成果をもとに  $^{18}\text{F}$ -FACE-PET を臨床応用しはじめた。