

# 古山 浩子

Hiroko KOYAMA

## 所属 Affiliation

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・准教授  
(創薬科学専攻・生命分子科学研究領域)

岐阜大学工学部・准教授 (化学・生命工学科)

United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information Sciences, Gifu University; Associate Professor (Field of Biological Molecular Sciences, Medicinal Sciences Division)

Faculty of Engineering, Gifu University; Associate Professor (Department of Chemistry and Biomolecular Sciences)

専門 Research Area	有機化学、創薬化学、放射性元素標識化学 Organic Chemistry, Medicinal Chemistry, Radionuclear Labeling Chemistry
研究課題 代表的な研究	<p>① <b><sup>11</sup>C 標識化学プローブの合成のための高速 C-[<sup>11</sup>C]メチル化反応の一般化</b> 長年の共同研究者である鈴木により開発された有機スズ化合物や有機ホウ素化合物を基質とした [<sup>11</sup>C]ヨウ化メチルとの高速クロスカップリング反応である「高速 C-[<sup>11</sup>C]メチル化反応」の基質構造の一般化に向け、達成が困難であったヘテロ芳香環に拡張し、さらには最も困難であったアルキル炭素どうしの高速クロスカップリング反応にも成功し、あらゆる炭素骨格への <sup>11</sup>C 標識化を可能にした。一連の研究において、岸らが見いだした Suzuki-Miyaura クロスカップリング反応を大きく加速させるタリウム塩を使用する反応条件は本高速クロスカップリング反応に対しては加速効果がないこと、また、クロスカップリング反応機構のキーステップである還元的脱離反応過程の円滑な進行を目的としたバイトアングルに立脚した二座配位子の使用も本高速反応には効果がないことを明らかにし、開発した高速クロスカップリング反応はこれまでにない新しい条件で温和でかつ高収率で進行する手法であることを示した。この独自に開発した新たな高速 C-メチル化反応を基軸に、生物学および医学的に重要な機能を有する化合物の <sup>11</sup>C 含有 PET プローブ合成へと応用展開している (下記②に関連)。</p> <p>② <b>中枢神経疾患の診断と治療薬開発のための脳内移行性を有する PET プローブの創製</b> アルツハイマー病などの中枢神経疾患の診断と治療薬の開発を目的として、独自の高速標識法により創薬候補化合物を短寿命放射性核種 (<sup>11</sup>Cあるいは<sup>18</sup>F) で標識し、PET イメージングに基づく血液脳関門透過性と脳内動態の評価を行なっている。これまでにアルツハイマー病に対する効果が期待されている、核内受容体に強力に作用する全-<i>trans</i>-レチノイン酸の <sup>11</sup>C 標識化、銀杏葉エキス成分であるギンゴライド B の脂溶性ベンジル化誘導体の <sup>11</sup>C 標識化、さらに、脳腫瘍に対するアルキル化抗がん剤治療の感受性をリアルタイムで評価するためのバイオマーカーとして <i>O</i><sup>6</sup>-メチルベンジルグアニンの <sup>11</sup>C 標識化に成功した。最近、アルツハイマー病の進行に直結するタウ蛋白質凝集を抑制する(<i>R,S</i>)-イソプロテレノールの <sup>11</sup>C 標識化にも成功した。現在、新規 PET プローブの実験用小・中動物における脳 PET 画像評価および代謝物解析を進めている。また、高い脳内移行性を有する薬物構造の開拓に向けて、化合物の脂溶性を調整したプロドラッグ、あるいは血液脳関門に発現するグルコース輸送体を活用したグルコース連結体の PET プローブの合成研究を行っており、さらに実用性の観点から、<sup>18</sup>F 放射性核種の導入へと展開している。</p>
Main Research Projects	<p>① <b>Generalization of the rapid C-[<sup>11</sup>C] methylation reaction for synthesis of <sup>11</sup>C-labeled chemical probes</b> The aim of this research was to generalize the substrate structure of the rapid C-[<sup>11</sup>C]methylation reaction developed by Suzuki, a long-time research collaborator, in which a rapid cross-coupling reaction occurs between [<sup>11</sup>C]methyl iodide and an organotin or organoboron compound as the substrate. Toward this end, the reaction was extended to heteroaromatic rings, which had previously been challenging. Rapid cross-coupling reactions were also achieved with alkyl carbons, which had previously proven difficult. In other words, <sup>11</sup>C labeling of the carbon skeleton was made possible. In a series of studies, it was clearly demonstrated that reaction conditions using thallium salt to dramatically accelerate the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction discovered by Kishi et al. showed no acceleration effects in this rapid cross-coupling reaction. Also, the use of a bidentate ligand based on the bite angle to ensure smooth progress of the reductive elimination step, which is the key step in the developed cross-coupling reaction mechanism, similarly showed no effect in this rapid reaction. The rapid cross-coupling reaction was shown to proceed smoothly and produce higher yields under the novel conditions used in this study. Technology based on this novel and rapid C-</p>

methylation reaction is being applied to the synthesis of PET probes containing  $^{11}\text{C}$  for compounds that have biologically and clinically significant functions (related to ② below).

② **Creation of PET probes with brain transferability for the diagnosis of central nervous system diseases and development of therapeutics**

A unique rapid labeling method has been used for radiolabeling of drug development candidate compounds with short-lived radionuclides ( $^{11}\text{C}$  or  $^{18}\text{F}$ ), and the blood-brain barrier permeability and kinetics of the compounds within the brain are being evaluated based on PET imaging to diagnosis central nervous system diseases such as Alzheimer's disease as well as to develop therapeutic drugs for these diseases. To date,  $^{11}\text{C}$  has been used to successfully label both all-trans-retinoic acid, which has potent activity on nuclear receptors and is expected to show efficacy against Alzheimer's disease, and hydrophobic benzyl derivatives of ginkgolide B, which is a component in ginkgo biloba leaf extract. Success has also been achieved in the  $^{11}\text{C}$  labeling of  $O^6$ -methylbenzylguanine as a biomarker for the real-time evaluation of brain tumor susceptibility to alkylating anticancer drug. Recently,  $^{11}\text{C}$  was also used to label (*R*, *S*)-isoproterenol, which inhibits tau protein aggregation, which has been directly linked to the progression of Alzheimer's disease. Currently, work is progressing on the evaluation of brain PET imaging and analysis of metabolites in small and medium-sized experimental animals, using the novel PET probe. Furthermore, pioneering research into drug structures that enhance brain transferability is underway with the aim to synthesize prodrugs with adjusted lipid solubility or glucose-linked PET probes that utilize the glucose transporters expressed in the blood-brain barrier. Because of its practicality, the technology is currently being applied to the introduction of  $^{18}\text{F}$  radionuclides.

研究業績

(過去 5 年)

1. Ogata, A., Ji, B., Yamada, T., Hattori, S., Abe, J., Ikenuma, H., Ichise, M., Koyama, H., Suzuki, M., Kato, T., Ito, K., Kimura, Y. [ $^{11}\text{C}$ ]NCGG401, a novel PET ligand for imaging of colony-stimulating factor 1 receptors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 65, 128704 (2022). (IF:2.823, CS:5.0) 査読あり
2. Isogawa, K., Asano, M., Hyazaki, M., Koga, K., Watanabe, M., Suzuki, K., Kobayashi, T., Kawaguchi, K., Ishizuka, A., Kato, S., Ito, H., Hamamoto, A., Koyama, H., Furuta, K., Takemori, H. Thioxothiazolidin derivative, 4-OST, inhibits melanogenesis by enhancing the specific recruitment of tyrosinase-containing vesicles to lysosome. *J. Cell. Biochem.* 1-12, (2021). (IF:4.237, CS:3.90) 査読あり
3. Ogata, A., Kinuma, Y., Ikenuma, H., Yamada, T., Abe, J., Koyama, H., Suzuki, M., Ichise, M., Kato, T., Ito, K. Brain pharmacokinetics and biodistribution of  $^{11}\text{C}$ -labeled isoproterenol in rodents. *Nucl. Med. Biol.* 86-87, 52-58, (2020). (IF:2.492, CS:2.23) 査読あり
4. Ikenuma, H., Koyama, H., Kajino, N., Kimura, Y., Ogata, A., Abe, J., Kawasumi, Y., Kato, T., Takashima, A., Ito, K., Suzuki, M. Synthesis of (*R,S*)-isoproterenol, an inhibitor of tau aggregation, as an  $^{11}\text{C}$ -labeled PET tracer via reductive alkylation of (*R,S*)-norepinephrine with [ $2\text{-}^{11}\text{C}$ ]acetone. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 29, 2107-2111, (2019). (IF:2.448, CS:2.5) 査読あり
5. Koyama, H., Izumiseki, A., Suzuki, M. Organozinc-aided, HMPA-free, stoichiometric three-component coupling for the general synthesis of prostaglandins and stable prostacyclin analogs with biological significance. *Tetrahedron Lett.* 60, 1467-1470, (2019). (IF:2.259, CS:2.15) 査読あり
6. Furuta, K., Mizuno, Y., Maeda, M., Koyama, H., Hirata, Y. Synthesis of 3-arylmethyl-2-oxindole derivatives and their effects on neuronal cell death. *Chem. Pharm. Bull.* 65, 1093-1097, (2017). (IF:1.405) 査読あり
7. Furuta, K., Kawai, Y., Mizuno, Y., Hattori, Y., Koyama, H., Hirata, Y. Synthesis of 3-[4-(dimethylamino)phenyl]alkyl-2-oxindole derivatives and their effects on neuronal cell death. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 27, 4457-4461, (2017). (IF:2.448, CS:2.5) 査読あり
8. Motomura, A., Shimizu, M., Motomura, K., Koyama, H., Ohka, F., Nishimura, Y., Hara, M., Fukuda, T., Mikami, S., Bando, Y., Nishimura, T., Wakabayashi, T., Natsume, A. Remote ischemic preconditioning protects human neural stem cells from oxidative stress. *Apoptosis* 22, 1353-1361, (2017). (IF:4.021, CS:4.08) 査読あり
9. Koyama, H., Ikenuma, H., Toda, H., Kondo, G., Hirano, M., Kato, M., Abe,

	<p>J., Yamada, T., Wakabayashi, T., Ito, K., Natsume, A., Suzuki, M. Synthesis of PET probe <math>O^6</math>-[(3-<math>^{11}C</math>)methyl]benzyl]guanine by Pd<math>^0</math>-mediated rapid C-<math>^{11}C</math> methylation toward imaging DNA repair protein <math>O^6</math>-methylguanine-DNA methyltransferase in glioblastoma. <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 27, 1892-1896, (2017). (IF:2.448, CS:2.5) 査読あり</p> <p><b>著書</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 古山 浩子, 石井 英樹, 加藤 孝一, 加藤 隆司, 鈴木 正昭 : 分担執筆 : 「先端の分析法 第 2 版」, 第 9 章, 2. 生体トモグラフィ, 3. PET, (株) エヌ・ティー・エス, 2022; pp 896-919. ISBN978-4-86043-737-4</li> <li>2. Suzuki, M., Koyama, H., Ishii, H., Kato, K., Ögren, M., Doi, H. Green three-component prostaglandin synthesis and rapid <math>^{11}C</math> labelings for short-lived PET tracers: Highly polished C-couplings revolutionizing advances bio- and medical sciences. In <i>Green Process of Three-Component Prostaglandin Synthesis and Rapid <math>^{11}C</math> Labelings for Short-Lived PET Tracers</i>; Masaaki Suzuki, Ed.; InTech; open access publisher; 2018; pp 1-70.</li> </ol>
<b>外部資金</b> (過去 5 年)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 2022 年度共同研究費 一丸ファルコス株式会社「ゴツコラ抽出物に含有されるアラリアジールの動態解析による作用機序の解明」</li> <li>2. 2021 (～2024) 年度 内藤記念女性研究者研究助成金 (内藤記念科学振興財団) 「PET イメージングによる非環式レチノイドの高脳移行性の発見と新移行分子機構」</li> <li>3. 一般財団法人 越山科学技術振興財団 (令和 3 年 8 月 31 日) 「グリオーマの新たな診断・治療戦略を推進する脳移行性 PET 分子プローブの創製」</li> <li>4. 令和 3 (～令和 5) 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (B)) 課題番号 21H02876 「神経変性疾患の創薬バイオマーカーたる脳内免疫系 PET イメージングの開発」分担</li> <li>5. 令和 2 (～令和 4) 年度挑戦的研究 (萌芽) 課題番号 20K21260 「特異的発現酵素を標的とした脳腫瘍イメージング PET プローブの斬新化」分担</li> <li>6. 平成 30 (～令和 2) 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C)) 課題番号 18K06575 「高い脳内移行性を有する非環式レチノイド類の <math>^{11}C</math> 標識 PET プローブの創製」代表</li> <li>7. 平成 30 (～令和 2) 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (B)) 課題番号 18H02776 「神経変性疾患の創薬標的たるマイクログリア特異的発現分子の PET イメージングの開発」分担</li> <li>8. 平成 30 年度豊田理研スカラー「脳移行性を有する機能性 PET プローブの開発研究」代表</li> <li>9. 平成 29 (～令和元) 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (B)) 課題番号 17H04269 「PET マイクロドーズ試験による認知症治療薬としてのイソプロテレノールの用量設定」分担</li> </ol>
<b>受賞</b>	2004 年 2 月 15 日, 日本化学会欧文誌 77 巻 2 号 BCSJ 賞受賞 (The BCSJ Award)
<b>特許</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特願 2020-193167, 出願日: 2020 年 11 月 20 日, 「<math>^{11}C</math> 標識非環式レチノイド、中枢神経系活性化剤及びそれらの製造方法」鈴木 正昭, 伊藤 健吾, 木村 泰之, 小懸 綾, 池沼 宏, 木村 哲也, 木村 展之, 古山 浩子, 石井 英樹, 張 明栄, 河村 和紀, 南本 敬史, 永井 裕司, 香月 博志</li> <li>2. 特願 2017-150745, 出願日 2017 年 8 月 3 日, 「エノン構造を基盤とするグリーン 3 成分連結プロセスによるプロスタグランジン類および有用有機化合物の実用的製造法」鈴木正昭, 古山浩子</li> <li>3. 特願 2016-134184, 出願日: 2016 年 7 月 6 日, PCT/JP2017/024166, 「<math>^{11}C</math> 標識カテコール誘導体、それを用いたリン酸化タウ凝集阻害剤の PET プローブ、及びそれらの製造方法」鈴木正昭, 伊藤健吾, 加藤隆司, 池沼 宏, 古山浩子</li> <li>4. 特願 2016-134187, 出願日: 2016 年 7 月 6 日, PCT/JP2017020728, 「<math>^{11}C</math> 標識 <math>O^6</math>-ベンジルグアニン、<math>O^6</math>-Methyl Guanine Methyl-Transferase 活性を可視化可能な PET プローブ、及びそれらの製造方法」鈴木正昭, 伊藤健吾, 池沼 宏, 夏目敦至, 古山浩子</li> <li>5. 特願 2012-159725, 出願日: 2012 年 7 月 18 日, PCT/JP2013/69548, 「sp<sup>3</sup> 炭素のメチル化方法」鈴木正昭, 伊集院良祐, 土居久志, 古山浩子</li> <li>6. 特願 2009-218247, 出願日: 2009 年 9 月 21 日, 「アイソトープ標識化合物及びアイソトープ標識化合物前駆体」桑田一夫, 木村 力, 武藤淳二, 古山浩子, 鈴木正昭, 渡辺恭良, 土居久志, 佐古健生</li> <li>7. 特願 2008-078728, WO 2009-JP52253, 「抗 RNA ウィルス作用を有するアニリン誘導体」萩原正敏, 小野木博, 鈴木正昭, 古山浩子, 細谷孝充, 平松俊行</li> <li>8. 特願 2008-335250, 「ヘテロ芳香環型アールの高速メチル化法及び PET トレーサー調整用キット」鈴木正昭, 土居久志, 古山浩子</li> </ol>

略歴

平成 9 年 3 月 名古屋大学理学部化学科卒業  
平成 11 年 3 月 名古屋大学大学院理学研究科博士課程（前期課程）修了  
平成 14 年 3 月 名古屋大学大学院薬学理学研究科博士課程（後期課程）単位取得満了  
（平成 16 年博士（理学）取得）  
平成 14 年 4 月 岐阜大学大学院医学系研究科特定研究補佐員  
平成 16 年 4 月 日本学術振興会特別研究員  
平成 17 年 4 月 岐阜大学大学院医学系研究科助手  
平成 19 年 4 月 岐阜大学大学院医学系研究科助教  
平成 29 年 4 月 岐阜大学工学部助教  
平成 30 年 4 月 岐阜大学工学部准教授  
令和元年 8 月 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科准教授（兼任）