



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102695527 B

(45) 授权公告日 2015.03.11

(21) 申请号 201080056397.6

(22) 申请日 2010.12.08

(30) 优先权数据

2009-280396 2009.12.10 JP

61/285,293 2009.12.10 US

2010-125983 2010.06.01 JP

61/350,732 2010.06.02 US

61/388,948 2010.10.01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012.06.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2010/072041 2010.12.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/071083 JA 2011.06.16

(73) 专利权人 国立大学法人京都大学

地址 日本京都府

专利权人 爱科来株式会社

(72) 发明人 佐治英郎 稻垣畅也 丰田健太郎

木村宽之 平尾佳 永川健儿

松田洋和

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理  
有限责任公司 11258

代理人 肖善强

(51) Int. Cl.

A61K 51/00(2006.01)

C07K 1/13(2006.01)

C07K 14/605(2006.01)

G01N 33/60(2006.01)

G01T 1/161(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2006107106 A, 2006.10.12, 第2页第5行  
至第3页第4行 A1.

JP 特开平 9-292466 A, 1997.11.11,

审查员 吴铁生

权利要求书2页 说明书36页

序列表12页 附图10页

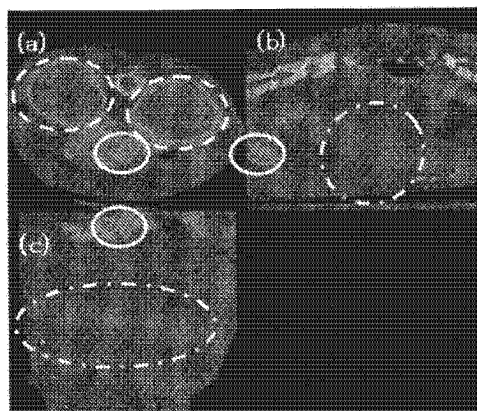
(54) 发明名称

胰岛成像用分子探针及其使用

(57) 摘要

本发明提供一种胰岛成像用分子探针。其是含有下述式(1)、(2)或(3)所表示的多肽或者与上述多肽具有同源性的多肽的分子探针。Z-HGEGTFTSDLSXQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>(1)(序列编号1)Z-HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLXN GG P S S G A P P P S - N H <sub>2</sub>(2)(序列编号2)B-HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>(3)(序列编号3)在所述式(1)和(2)中,“X”表示侧链的氨基用放射性核素标记了的赖氨酸残基,“Z-”表示N末端的α-氨基为未修饰,或,被不带电荷的修饰基修饰,在所述式(3)中,“B-”表示N末端的α-氨基用放射性核素进行标记,所述式(1)、(2)和(3)中,“-NH<sub>2</sub>”表示C末端的羧基被酰胺化。

CN 102695527 B



1. 一种成像用分子探针,其为用于胰岛的成像的分子探针,所述成像用分子探针包含下述多肽,

下述式(1)、(2)或(3)所表示的多肽,

Z-HGEGTFTSDLSXQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (1) (序列编号 1)

Z-HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLXNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (2) (序列编号 2)

B-HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (3) (序列编号 3)

在所述式(1)和(2)中,“X”表示侧链的氨基用放射性核素标记了的赖氨酸残基,“Z-”表示 N 末端的 α-氨基为未修饰或被不带电荷的修饰基修饰,所述不带电荷的修饰基选自乙酰基、苄基、苄氧基甲基、邻溴苄氧基羰基、叔丁基、叔丁基二甲基甲硅烷基、2-氯苄基、2,6-二氯苄基、环己基、环戊基、异丙基、新戊酰基、四氢呋喃-2-基、甲苯磺酰基、三甲基甲硅烷基以及三苯甲基组成的组,

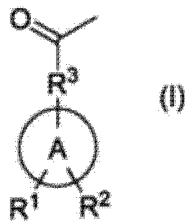
在所述式(3)中,“B-”表示 N 末端的 α-氨基用放射性核素标记,

在所述式(1)、(2)和(3)中,“-NH<sub>2</sub>”表示 C 末端的羧基被酰胺化。

2. 如权利要求 1 所述的成像用分子探针,其中,所述放射性核素为 <sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>18</sup>F、<sup>64</sup>Cu、<sup>67</sup>Ga、<sup>68</sup>Ga、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Br、<sup>99m</sup>Tc、<sup>111</sup>In、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I 或 <sup>186</sup>Re。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的成像用分子探针,其中,

用所述放射性核素标记了的赖氨酸的侧链的氨基与下述式(I)所表示的基团结合,  
[化 1]



在式(I)中,A 表示苯基、三唑基或吡啶基,R<sup>1</sup> 表示含有放射性核素的取代基,R<sup>2</sup> 表示氢原子,R<sup>3</sup> 表示键、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 氧基亚烷基的任一种。

4. 一种成像用分子探针前体,其是用于制造权利要求 1 ~ 3 中的任一项所述的成像用分子探针的成像用分子探针的前体,其包含以下多肽,

下述式(4)、(5)或(6)所表示的多肽,

\*-HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLK\*NGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (4) (序列编号 4)

\*-HGEGTFTSDLSK\*QMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (5) (序列编号 5)

HGEGTFTSDLSK\*QMEEEEAVRLFIEWLK\*NGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (6) (序列编号 6)

在所述式(4)和(5)中,“\*-”表示 N 末端的 α-氨基被保护基所保护或被不带电荷的修饰基修饰,所述不带电荷的修饰基选自乙酰基、苄基、苄氧基甲基、邻溴苄氧基羰基、叔丁基、叔丁基二甲基甲硅烷基、2-氯苄基、2,6-二氯苄基、环己基、环戊基、异丙基、新戊酰基、四氢呋喃-2-基、甲苯磺酰基、三甲基甲硅烷基以及三苯甲基组成的组,

在所述式(4)、(5)和(6)中,“K\*”表示赖氨酸的侧链的氨基被保护基所保护,“-NH<sub>2</sub>”表示 C 末端的羧基被酰胺化。

5. 一种胰岛成像用分子探针的制造方法,其是权利要求 1 ~ 3 中的任一项所述的成像用分子探针的制造方法,包括对权利要求 4 所述的成像用分子探针前体进行标记和脱保

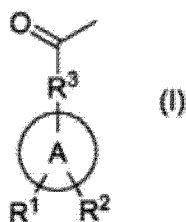
护。

6. 如权利要求 5 所述的成像用分子探针的制造方法,其中,所述成像用分子探针前体的标记包括:

使用含有  $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$  或  $^{186}\text{Re}$  的放射性核素的化合物,对所述成像用分子探针前体进行标记。

7. 如权利要求 5 或 6 所述的成像用分子探针的制造方法,其中,所述成像用分子探针前体的标记包括:

使用具有下述式(I)所表示的基团的化合物,对所述成像用分子探针前体进行标记,  
[化 2]



在式(I)中,A表示苯基、三唑基或吡啶基, $R^1$ 表示含有放射性核素的取代基, $R^2$ 表示氢原子, $R^3$ 表示键、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氧基亚烷基中的任一种。

8. 一种试剂盒,其是用于进行胰岛的成像的试剂盒,其包含权利要求 1~3 中的任一项所述的成像用分子探针和权利要求 4 所述的成像用分子探针前体中的至少一种。

9. 如权利要求 8 所述的试剂盒,其中以注射液的形式含有所述成像用分子探针。

10. 一种胰岛成像用试剂,其是用于进行胰岛的成像的试剂,包含权利要求 1~3 中的任一项所述的成像用分子探针。

## 胰岛成像用分子探针及其使用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及胰岛成像用分子探针及其使用。

### 背景技术

[0002] 现在,日本的 2 型糖尿病人根据平成 19 年度的统计推测超过 880 万人,比平成 14 年度进一步持续增加。作为其对策,进行着以耐糖能力检查为基准的糖尿病发病前的介入,但是没有得到充分的成效。这可能出于以下原因:耐糖能力检查中,在发现明确的功能异常的边界型的阶段,胰岛的障碍就已经高度发展,作为介入开始时期已经迟了。

[0003] 近年来,国内外有报道称,即使在 2 型糖尿病中,发病时胰岛量也已经减少,还认为发病后的胰  $\beta$  细胞的进一步减少是阻碍 2 型糖尿病的治疗的一个原因。因此,如果能够检测得知胰岛量和 / 或胰  $\beta$  细胞量,则有可能解释 2 型糖尿病的病因,进行超早期的诊断和预防发病。因此,需要进行用于检测得知胰岛量和 / 或胰  $\beta$  细胞量的技术开发。

[0004] 作为用于检测得知胰岛量和 / 或胰  $\beta$  细胞量的技术开发,例如,进行着使用图像诊断法来非侵入性地进行定量的方法,即非侵入的胰岛成像技术的开发。因此,需要一种能非侵入地进行胰岛,优选胰  $\beta$  细胞的成像、胰  $\beta$  细胞量的测定的分子探针。

[0005] 在胰岛的成像用分子探针的设计中,以对  $\beta$  细胞特异性的功能性蛋白质为中心,研究着胰岛细胞中的各种目标分子。其中,作为目标分子,正在研究分布在胰  $\beta$  细胞中,且作为 7 次跨膜型的 G- 蛋白质共轭受体的 GLP-1R(胰高血糖素样肽 1 受体)。

[0006] 作为将 GLP-1R 作为目标分子的成像用分子探针,正在研究标记化分子与 C 末端结合的 GLP-1 的肽衍生物、Exendin-3 的肽衍生物和 Exendin-4 的肽衍生物(例如,专利文献 1)。

[0007] 除此之外,正在研究如下分子探针:将 Exendin-4(9-39) 的衍生物用氟 [ $^{18}\text{F}$ ] 标记的分子探针(例如,非专利文献 1);在 Exendin-4 的 C 末端添加赖氨酸,借助结合于该添加的赖氨酸残基的二乙烯三胺五乙酸(DTPA) 而用 [ $^{111}\text{In}$ ] 铟标记的分子探针(Lys $^{40}$ (Ahx-DTPA- $^{111}\text{In}$ )Exendin-4)(例如,非专利文献 2 和 3),在 Exendin-4(9-39) 的 C 末端添加赖氨酸,借助结合于该添加的赖氨酸残基的二乙烯三胺五乙酸而用 [ $^{111}\text{In}$ ] 铟标记的分子探针(Lys $^{40}$ (Ahx-DTPA- $^{111}\text{In}$ )Exendin-4(9-39))(例如,非专利文献 3)。

[0008] 然而,仍然需要能够非侵入性对胰岛进行三维成像的新型胰岛成像用分子探针。

[0009] 现有技术文献

[0010] 专利文献

[0011] 专利文献 1:日本特表 2008-511557 号公报

[0012] 非专利文献

[0013] 非专利文献 1:H. Kimura et al. Development of in vivo imaging agents targeting glucagons-like peptide-1 receptor(GLP-1R) in pancreatic islets. 2009 SNM Annual Meeting, abstract, Oral Presentations No. 326

[0014] 非专利文献 2:M. Gotthardt et al. A new technique for in vivo imaging of

specific GLP-1 binding sites :First results in small rodents,Regulatory Peptides 137(2006)162-267

[0015] 非专利文献3 :M. Beche et al. Are radiolabeled GLP-1 receptor antagonists useful for scintigraphy? 2009 SNM Annual Meeting, abstract, Oral Presentations No. 327

## 发明内容

[0016] 发明要解决的问题

[0017] 本发明提供一种能进行胰岛的三维成像的胰岛成像用分子探针。

[0018] 解决问题的方法

[0019] 本发明涉及一种成像用分子探针,其为用于胰岛的成像的分子探针,所述成像用分子探针包含以下多肽,

[0020] 下述式(1)、(2)或(3)所表示的多肽;

[0021] 相对于下述式(1)、(2)或(3)的多肽缺失、添加或取代了一至数个氨基酸且能够与胰岛结合的多肽;或

[0022] 相对于下述式(1)、(2)或(3)的多肽的氨基酸序列具有80%以上的同源性且能够与胰岛结合的多肽,

[0023] Z-HGEGTFTSDLSXQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (1) (序列编号 1)

[0024] Z-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLXNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (2) (序列编号 2)

[0025] B-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (3) (序列编号 3)

[0026] 在上述式(1)和(2)中,“X”表示侧链的氨基用放射性核素标记了的赖氨酸残基,“Z-”表示N末端的α-氨基为未修饰或被不带电荷的修饰基修饰,上述式(3)中,“B-”表示N末端的α-氨基用放射性核素标记,上述式(1)、(2)和(3)中,“-NH<sub>2</sub>”表示C末端的羧基被酰胺化。

[0027] 另外,作为其他形式,本发明涉及一种成像用分子探针前体,其是用于制造本发明的成像用分子探针的成像用分子探针的前体,其包含下述多肽,

[0028] 下述式(4)、(5)或(6)所表示的多肽;

[0029] 相对于下述式(4)、(5)或(6)的多肽缺失、添加或取代了一至数个氨基酸且在经标记和脱保护后能够与胰岛结合的多肽;或

[0030] 相对于下述式(4)、(5)或(6)的多肽的氨基酸序列具有80%以上的同源性且在经标记和脱保护后能够与胰岛结合的多肽,

[0031] \*-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK\*NGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (4) (序列编号 4)

[0032] \*-HGEGTFTSDLSK\*QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (5) (序列编号 5)

[0033] HGEGTFTSDLSK\*QMEEEAVRLFIEWLK\*NGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (6) (序列编号 6)

[0034] 在上述式(4)和(5)中,“-”表示N末端的α-氨基被保护基所保护或被不带电荷的修饰基修饰,上述式(4)、(5)和(6)中,“K\*”表示赖氨酸的侧链的氨基被保护基所保护,“-NH<sub>2</sub>”表示C末端的羧基被酰胺化。

[0035] 另外,作为另一种方式,本发明涉及一种胰岛的成像方法,包括从施用了本发明的成像用分子探针的被检测体中检测上述成像用分子探针的信号。

[0036] 另外,作为另一种形式,本发明涉及一种胰岛量的测定方法,包括从施用了本发明的成像用分子探针的被检测体中检测上述成像用分子探针的信号,以及由检测出的成像用分子探针的信号计算胰岛量。

[0037] 发明的效果

[0038] 根据本发明,能够进行胰岛的三维成像,更理想的是能进行胰岛的非侵入的三维成像。

#### 附图说明

[0039] 图 1 的 A 和 B 是表示实施例 1 的成像用分子探针的体内分布的经时变化的示例的图。

[0040] 图 2 的 A ~ C 是表示实施例 1 的成像用分子探针的体内分布(胰脏对其他脏器比)的经时变化的示例的图。

[0041] 图 3 的 A 和 B 是表示参考例 1 的分子探针的体内分布的经时变化的结果的示例的图。

[0042] 图 4 的 A 和 B 是表示参考例 2 的分子探针的体内分布的经时变化的结果的示例的图。

[0043] 图 5 是表示使用了实施例 2 的成像用分子探针的三维成像(PET 摄影)的结果的示例的图像。

[0044] 图 6 的 A 和 B 是表示实施例 3 的成像用分子探针的体内分布的经时变化的示例的图。

[0045] 图 7 的 A 和 B 是表示将实施例 3 的成像用分子探针进行阻断实验的结果的示例的图。

[0046] 图 8 是表示使用了实施例 3 的成像用分子探针的胰脏切片的成像解析的结果的示例的图像。

[0047] 图 9 是表示使用了实施例 4 的成像用分子探针的 SPECT 摄影的结果的示例的图像。

[0048] 图 10 是表示实施例 5 的成像用分子探针的体内分布的经时变化的示例的图。

[0049] 图 11 是表示参考例 4 的分子探针的体内分布的经时变化的示例的图。

[0050] 图 12 是表示使用了实施例 5 的成像用分子探针的胰脏切片的成像解析的结果的示例的图像。

#### 具体实施方式

[0051] 胰岛的直径,例如为人时,是 50 ~ 500  $\mu\text{m}$  左右。为了在生物体内对这样的胰岛进行非侵入性图像化或定量化,例如,认为需要能特异性聚集于胰岛,使其产生与周围脏器的对比度的分子探针。因此,正在进行上述的各种分子探针的研究/开发,但是从进行更清晰的成像或更准确的定量的观点出发,需要能被胰脏特异性聚集、得到与周围脏器的所需的对比度(S/N 比)的新型分子探针。

[0052] 本发明基于以下的见解:只要是包含上述式(1)、(2)或(3)所表示的多肽或者与上述多肽具有同源性的多肽的分子探针,就可以提供例如提高了在胰脏中的聚集率和对

胰脏的特异性、适于基于正电子放射断层摄影法 (PET) 或单光子放射线计算机断层摄影法 (SPECT) 的非侵入的胰岛三维成像的分子探针。

[0053] 即,根据本发明,可以起到以下效果,即能提供优选适用于基于 PET、SPECT 的胰岛三维成像的分子探针,更优选提供适于基于 PET 的非侵入的胰岛三维成像的分子探针。另外,根据本发明,还起到以下效果,即,例如,能够检测得知胰岛量和 / 或胰  $\beta$  细胞量,进而能解释 2 型糖尿病的病因,能够进行超早期的诊断,和发病的预防。

[0054] 即,本发明涉及以下内容

[0055] [1] 一种成像用分子探针,其为用于胰岛的成像的分子探针,所述成像用分子探针含有下述多肽,下述式 (1)、(2) 或 (3) 所表示的多肽,相对于下述式 (1)、(2) 或 (3) 的多肽缺失、添加或取代了一至数个氨基酸且能够与胰岛结合的多肽;或与下述式 (1)、(2) 或 (3) 的多肽的氨基酸序列具有 80% 以上的同源性且能够与胰岛结合的多肽,

[0056] Z-HGEGTFTSDLSXQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (1) (序列编号 1)

[0057] Z-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLXNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (2) (序列编号 2)

[0058] B-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (3) (序列编号 3)

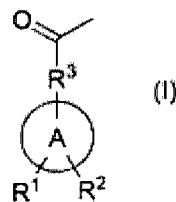
[0059] 在上述式 (1) 和 (2) 中,“X”表示侧链的氨基用放射性核素标记了的赖氨酸残基,“Z-”表示 N 末端的  $\alpha$ -氨基为未修饰或被不带电荷的修饰基修饰,在上述式 (3) 中,“B-”表示 N 末端的  $\alpha$ -氨基用放射性核素标记,在上述式 (1)、(2) 和 (3) 中,“-NH<sub>2</sub>”表示 C 末端的羧基被酰胺化;

[0060] [2] 如 [1] 所述的成像用分子探针,其中,上述放射性核素为 <sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>18</sup>F、<sup>64</sup>Cu、<sup>67</sup>Ga、<sup>68</sup>Ga、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Br、<sup>99m</sup>Tc、<sup>111</sup>In、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I 或 <sup>186</sup>Re;

[0061] [3] 如 [1] 或 [2] 所述的成像用分子探针,其中用上述放射性核素标记了的赖氨酸的侧链的氨基与下述式 (I) 所表示的基团结合,

[0062]

### [化 1]



[0063] 在式 (I) 中, A 表示芳香族烃基或芳香族杂环基, R<sup>1</sup> 表示含有放射性核素的取代基, R<sup>2</sup> 表示氢原子或 R<sup>1</sup> 与不同的 1 个或多个取代基, R<sup>3</sup> 表示键、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 氧基亚烷基中的任一种;

[0064] [4] 一种成像用分子探针的前体,其是用于制造 [1] ~ [3] 中的任一项所述的成像用分子探针的成像用分子探针的前体,其含有下述式 (4)、(5) 或 (6) 所表示的多肽,相对于下述式 (4)、(5) 或 (6) 的多肽缺失、添加或取代了一至数个氨基酸且在经标记和脱保护后能够与胰岛结合的多肽,或与下述式 (4)、(5) 或 (6) 的多肽的氨基酸序列具有 80% 以上的同源性且经标记和脱保护后能够与胰岛结合的多肽,

[0065] \*-HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLK\*NGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (4) (序列编号 4)

[0066] \*-HGEGTFTSDLSK\*QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (5) (序列编号 5)

[0067] HGEFTFTSDLSK\*QMEEEEAVRLFIEWLK\*NGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (6) (序列编号 6)

[0068] 在上述式 (4) 和 (5) 中, “\*-”表示 N 末端的 α-氨基被保护基所保护或被不带电荷的修饰基修饰, 在上述式 (4)、(5) 和 (6) 中, “K\*”表示赖氨酸的侧链的氨基被保护基所保护, “-NH<sub>2</sub>”表示 C 末端的羧基被酰胺化;

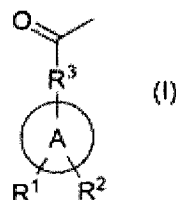
[0069] [5] 一种胰岛成像用分子探针的制造方法, 其是 [1] ~ [3] 中的任一项所述的成像用分子探针的制造方法, 其包含对 [4] 所述的成像用分子探针前体进行标记和脱保护的工序;

[0070] [6] 如 [5] 所述的成像用分子探针的制造方法, 其中, 上述成像用分子探针前体的标记包括: 使用含有 <sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>18</sup>F、<sup>64</sup>Cu、<sup>67</sup>Ga、<sup>68</sup>Ga、<sup>75</sup>Br、<sup>76</sup>Br、<sup>77</sup>Br、<sup>99m</sup>Tc、<sup>111</sup>In、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I 或 <sup>186</sup>Re 的放射性核素的化合物, 对上述成像用分子探针前体进行标记;

[0071] [7] 如 [5] 或 [6] 所述的成像用分子探针的制造方法, 其中, 上述成像用分子探针前体的标记包括: 使用具有下述式 (I) 所表示的基的化合物对上述成像用分子探针前体进行标记,

[0072]

### [化 2]



[0073] 式 (I) 中, A 表示芳香族烃基或芳香族杂环基, R<sup>1</sup> 表示含有放射性核素的取代基, R<sup>2</sup> 表示氢原子或 R<sup>1</sup> 与不同的 1 个或多个取代基, R<sup>3</sup> 表示键、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 氧基亚烷基中的任一种;

[0074] [8] 一种试剂盒, 其是用于进行胰岛的成像的试剂盒, 含有 [1] ~ [3] 中的任一项所述的成像用分子探针和 [4] 所述的成像用分子探针前体中的至少一种;

[0075] [9] 如 [8] 所述的试剂盒, 其中以注射液的形式含有上述成像用分子探针;

[0076] [10] 一种胰岛成像用试剂, 其是用于进行胰岛的成像的试剂, 含有如 [1] ~ [3] 中的任一项所述的成像用分子探针;

[0077] [11] 一种胰岛的成像方法, 包括: 从施用了 [1] ~ [3] 中的任一项所述的成像用分子探针的被检测体中检测上述成像用分子探针的信号;

[0078] [12] 如 [11] 所述的成像方法, 包括: 将上述检测的信号进行重构处理而转换成图像进行显示;

[0079] [13] 如 [11] 或 [12] 所述的成像方法, 还包括基于使用了上述成像用分子探针的胰岛成像的结果来判定胰岛的状态;

[0080] [14] 一种胰岛量的测定方法, 其包括从施用了 [1] ~ [3] 中的任一项所述的成像用分子探针的被检测体中检测上述成像用分子探针的信号, 以及从检测到的成像用分子探针的信号计算胰岛量;

[0081] [15] 如 [14] 所述的胰岛量的测定方法, 还包括呈现计算的胰岛量。

[0082] 在本说明书中, 所谓“胰岛成像”, 是指胰岛的分子成像 (molecular imaging), 包



括对体内的胰岛的空间上和 / 或时间上的分布进行图像化的工序。另外,本发明中,胰岛成像从与糖尿病相关的预防 / 治疗 / 诊断的观点出发,优选将胰  $\beta$  细胞作为目标分子,更优选将胰  $\beta$  细胞的 GLP-1R 作为目标分子。进而,本发明中,胰岛成像从胰岛量的定量性和适用于人的观点出发,优选为非侵入的三维成像。作为成像方法,只要是能非侵入的胰岛成像的方法,就没有特别限制,例如,可举出正电子放射断层摄影法 (PET)、单光子放射线计算机断层摄影法 (SPECT) 等。

[0083] 本说明书中,所谓“能够与胰岛结合的多肽”,是指多肽能与构成胰岛的细胞结合,可以包括优选能与胰  $\beta$  细胞结合,更优选能与胰  $\beta$  细胞特异性结合,进一步优选能与胰  $\beta$  细胞的 GLP-1R 特异性结合。另外,所谓“能特异性结合”,在使用了本发明的成像用分子探针的非侵入的成像中,优选为如下程度的特异性,能够以具有能与其他器官或脏器等的周围脏器充分地区别的对比度而进行信号检测的程度,更优选能够得到与周围脏器区别的所需的对比度 (S/N 比) 的程度。

[0084] [ 本发明的成像用分子探针 ]

[0085] 本发明的成像用分子探针是用于胰岛的成像的分子探针,其是含有如下多肽的胰岛成像用分子探针,所述多肽为上述式 (1)、(2) 或 (3) 所表示的多肽;相对于上述式 (1)、(2) 或 (3) 的多肽缺失、添加或取代了 1 至数个氨基酸且能够与胰岛结合的多肽;或与上述式 (1)、(2) 或 (3) 的多肽的氨基酸序列具有 80% 以上的同源性且能够与胰岛结合的多肽。优选为由如下多肽构成的胰岛成像用分子探针,其中所述多肽为上述式 (1)、(2) 或 (3) 所表示的多肽;相对于上述式 (1)、(2) 或 (3) 的多肽缺失、添加或取代了一至数个氨基酸且能够与胰岛结合的多肽;或,与上述式 (1)、(2) 或 (3) 的多肽的氨基酸序列具有 80% 以上的同源性且能够与胰岛结合的多肽。

[0086] 本发明的成像用分子探针是例如能够用于胰岛的三维成像、优选用于非侵入性的胰岛的三维成像、进一步优选用于胰岛量的定量。

[0087] 上述式 (1) 的多肽的氨基酸序列是序列表的序列编号 1 所述的氨基酸序列,上述式 (1) 的多肽的第 12 位的赖氨酸的侧链的氨基被用放射性核素标记。另外,上述式 (2) 的多肽的氨基酸序列是序列表的序列编号 2 所述的氨基酸序列,上述式 (2) 的多肽的第 27 位的赖氨酸的侧链的氨基被用放射性核素标记。上述式 (1) 和 (2) 的多肽的 N 末端的  $\alpha$ -氨基为未修饰或被不带电荷的修饰基修饰。从提高与胰  $\beta$  细胞的结合性和 / 或在生物体内的稳定性的观点出发,上述式 (1) 和 (2) 的多肽的 C 末端的羧基可以利用氨基进行酰胺化。

[0088] 上述式 (3) 的多肽的氨基酸序列是序列表的序列编号 3 所述的氨基酸序列,上述式 (3) 的多肽的 N 末端的  $\alpha$ -氨基被放射性核素标记。另外,上述式 (3) 的多肽的 C 末端的羧基,从提高与胰  $\beta$  细胞的结合性和 / 或在生物体内的稳定性的观点出发,可以利用氨基进行酰胺化。

[0089] 上述式 (1) (序列表的序列编号 1) 和式 (2) (序列表的序列编号 2) 的氨基酸序列,除了用放射性核素标记了的赖氨酸残基,与 Exendin-4 的氨基酸序列一致。另外,上述式 (3) (序列表的序列编号 3) 中的第 1 位~第 39 位的氨基酸序列,除了 N 末端的  $\alpha$ -氨基被放射性核素标记和 C 末端的羧基被酰胺化之外,与 Exendin-4 的氨基酸序列一致。已知 Exendin-4 是 GLP-1 类似体,与胰  $\beta$  细胞中表达的 GLP-1R 结合,作为激动剂发挥作用。因此,本发明的成像用分子探针也能与胰岛结合,优选能与胰  $\beta$  细胞结合,更优选能与胰  $\beta$

细胞的 GLP-1R 结合。

[0090] 作为其他实施方式,本发明的成像用分子探针可以包括成像中使用的多肽,相对于上述式(1)、(2)或(3)的多肽缺失、添加或取代了一至数个氨基酸的、能够与胰岛结合的多肽。这里,上述“一至数个”,可以包括1~10、1~9、1~8、1~7、1~6、1~5、1~4、1~3、1~2、和1个。该实施方式的本发明的成像用分子探针中,为相对于上述式(1)或(2)的多肽缺失、添加或取代了一至数个氨基酸的多肽时,优选含有1个用放射性核素标记的赖氨酸且包括C末端的羧基的酰胺化,另外,N末端的 $\alpha$ -氨基可以为未修饰,也可以被不带电荷的修饰基修饰。另外,在该实施方式的本发明的成像用分子探针中,在相对于上述式(3)的多肽缺失、添加或取代了一至数个氨基酸的多肽情况下,优选包括N末端的 $\alpha$ -氨基被放射性核素标记、且C末端的羧基的酰胺化。相对于上述式(1)、(2)或(3)的多肽缺失、添加或取代了一至数个氨基酸的多肽优选具有与上述式(1)、(2)或(3)的多肽同样的作用效果,更优选具有与上述式(1)的多肽同样的作用效果。

[0091] 另外,作为其他实施方式,本发明的成像用分子探针是一种用于成像的多肽,可以含有与上述式(1)、(2)或(3)的多肽的氨基酸序列具有80%以上的同源性且能够与胰岛结合的多肽。这里,上述同源性可以是利用本领域技术人员通常使用的算法,例如,BLAST或FASTA等计算的同源性,或者可以基于要比较的2个多肽的相同氨基酸残基的数量除以一个多肽全长而得的数。上述同源性可以包括85%以上、90%以上、95%以上。在该实施方式的本发明的成像用分子探针中,在为与上述式(1)或(2)的多肽具有80%以上的同源性的多肽的情况下,也优选包括一个用放射性核素标记的赖氨酸、且C末端的羧基的酰胺化,另外,N末端的 $\alpha$ -氨基可以是未修饰的,也可以被不带电荷的修饰基修饰。另外,在该实施方式的本发明的成像用分子探针中,在为与上述式(3)的多肽具有80%以上的同源性的多肽的情况下,也优选包括N末端的 $\alpha$ -氨基被放射性核素标记化,且C末端的羧基的酰胺化。与上述式(1)、(2)或(3)的多肽的氨基酸序列具有80%以上的同源性的多肽优选具有与上述式(1)、(2)或(3)的多肽同样的作用效果,更优选具有与上述式(1)的多肽同样的作用效果。

[0092] [用放射性核素标记了的氨基]

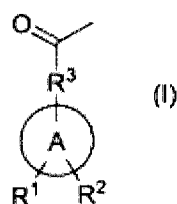
[0093] 在上述式(1)和(2)的多肽的氨基酸序列中,X所表示的赖氨酸残基的侧链的氨基,即上述式(1)的多肽的第12位的赖氨酸的侧链的氨基和上述式(2)的多肽的第27位的赖氨酸的侧链的氨基,被放射性核素标记。另外,上述式(3)的多肽的N末端的 $\alpha$ -氨基被放射性核素标记。

[0094] 作为放射性核素,例如,可举出 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{82}\text{Rb}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 。从进行PET的观点出发,放射性核素优选 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{62}\text{Cu}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{82}\text{Rb}$ 、 $^{124}\text{I}$ 等放出正电子的核素。从进行SPECT的观点出发,放射性核素优选 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 等 $\gamma$ 线放出核素。其中,更优选 $^{18}\text{F}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 等放射性卤素核素、特别优选 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 。

[0095] 用放射性核素标记了的赖氨酸的侧链的氨基和用放射性核素标记了的N末端的 $\alpha$ -氨基,优选与下述式(I)所表示的基团结合。通过使用下述式(I)所表示的基团使放射性核素与赖氨酸结合,可以使本发明的成像用分子探针更加特异性地聚集于胰岛,优选可以使本发明的成像用分子探针更加特异性地聚集于胰 $\beta$ 细胞的GLP-1R。

[0096]

[化 3]



[0097] 上述式 (I) 中, A 表示芳香族烃基或芳香族杂环基。芳香族烃基优选为碳数 6 ~ 18 的芳香族烃基, 例如, 可举出苯基、邻甲苯基、间甲苯基、对甲苯基、2,4-二甲苯基、对枯烯基、异丙叉基、1-萘基、2-萘基、1-蒎基、2-蒎基、9-蒎基、1-菲基、9-菲基、1-茚基、2-萹基、1-茈基、2-苯并菲基、邻联苯基、间联苯基、对联苯基、三联苯基等。芳香族杂环基优选具有 1 或 2 个氮原子、氧原子或硫原子, 且为 5 ~ 10 元的杂环基, 例如, 可举出三唑基、3-噁二唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡嗪基、2-噁唑基、3-异噁唑基、2-噻唑基、3-异噻唑基、2-咪唑基、3-吡唑基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基、1-异喹啉基、2-喹喔啉基、2-苯并呋喃基、2-苯并噻吩基、N-吲哚基、N-咔唑基等。其中, A 优选为苯基、三唑基、吡啶基, 更优选为苯基。

[0098] 上述式 (I) 中,  $R^1$  表示含有放射性核素的取代基。本说明书中“含有放射性核素的取代基”, 例如, 可举出上述的放射性核素、被上述放射性核素取代的  $C_1-C_3$  烷基、被上述放射性核素取代的  $C_1-C_3$  烷氧基等。本说明书中“ $C_1-C_3$  烷基”, 是指具有 1 ~ 3 个碳原子的烷基, 可举出甲基、乙基、丙基等。本说明书中“被上述放射性核素取代的  $C_1-C_3$  烷基”是指, 具有 1 ~ 3 个碳原子且氢原子被上述放射性核素所取代的烷基。本说明书中“ $C_1-C_3$  烷氧基”, 是指具有 1 ~ 3 个碳原子的烷氧基, 可举出甲氧基、乙氧基、丙氧基等。本说明书中“被上述放射性核素取代的  $C_1-C_3$  烷氧基”, 是指具有 1 ~ 3 个碳原子且氢原子被上述放射性核素所取代的烷氧基。其中,  $R^1$  优选含有放射性卤素的取代基, 例如, 优选含有  $^{18}F$ 、 $^{75}Br$ 、 $^{76}Br$ 、 $^{77}Br$ 、 $^{123}I$ 、 $^{124}I$ 、 $^{125}I$  或  $^{131}I$  的取代基。从进行 PET 的观点出发,  $R^1$  是含有放出正电子的放射性核素的取代基, 例如, 优选含有  $^{18}F$ 、 $^{75}Br$ 、 $^{76}Br$  或  $^{124}I$  的取代基。从进行 SPECT 的观点出发, 优选  $R^1$  为含有放出  $\gamma$  线的放射性核素的取代基, 例如, 含有  $^{77}Br$ 、 $^{99m}Tc$ 、 $^{111}In$ 、 $^{123}I$  或  $^{125}I$  的取代基。 $R^1$  从定量性的观点出发, 优选邻位、间位、对位中的任一种, 更优选间位或对位。

[0099] 上述式 (I) 中,  $R^2$  表示氢原子或者与  $R^1$  不同的 1 个或多个取代基。 $R^2$  可以为氢原子, 也可是取代基, 但是优选为氢原子。即上述式 (I) 中, A 优选不被  $R^1$  以外的取代基所取代。 $R^2$  为多个取代基时, 它们可以相同, 也可以不同。作为取代基, 例如, 可举出羟基、吸电子基、供电子基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基等。作为吸电子基, 可举出氰基、硝基、卤原子、羰基、磺酰基、乙酰基、苯基等。作为卤原子, 可举出氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。本说明书中“ $C_1-C_6$  烷基”, 是指具有 1 ~ 6 个碳原子的烷基, 例如, 可举出甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基。本说明书中“ $C_2-C_6$  烯基”, 是指具有 2 ~ 6 个碳原子的烯基, 例如, 可举出乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基。本说明书中“ $C_2-C_6$  炔基”, 是指具有 2 ~ 6 个碳原子的炔基, 例如, 可举出乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基。其中, 取代基优

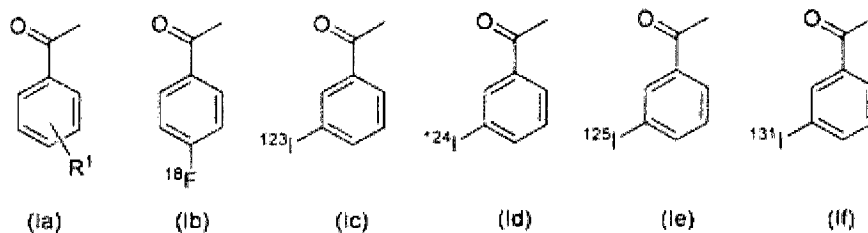
选为羟基和吸电子基。

[0100] 上述式 (I) 中,  $R^3$  优选为键、 $C_1-C_6$  亚烷基或  $C_1-C_6$  氧基亚烷基。本说明书中“ $C_1-C_6$  亚烷基”,是指具有 1~6 个碳原子的亚烷基,例如,可举出亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基等直链状或分支状的亚烷基。本说明书中“ $C_1-C_6$  氧基亚烷基”,是指具有 1~6 个碳原子的氧基亚烷基,例如,可举出氧基亚甲基、氧基亚乙基、氧基亚丙基、氧基亚丁基、氧基亚戊基等。作为  $R^3$ ,从分子探针和胰岛的亲合性,优选分子探针和胰  $\beta$  细胞的亲合性,更优选分子探针和胰  $\beta$  细胞的 GLP-1R 的亲合性的观点出发,优选为键、亚甲基、亚乙基,更优选为键。

[0101] 上述式 (I) 所表示的基团中,从本发明的成像用分子探针和胰岛的亲合性,优选分子探针和胰  $\beta$  细胞的亲合性,更优选分子探针和胰  $\beta$  细胞的 GLP-1R 的亲合性的观点出发,优选 A 为苯基,  $R^2$  为氢原子,  $R^3$  为键,更优选 A 为苯基,  $R^1$  为  $[^{18}F]$  氟原子或  $[^{123/124/125/131}I]$  碘原子,  $R^2$  为氢原子,  $R^3$  为键。即,上述式 (I) 所表示的基团优选为下述式 (Ia) 所表示的基团,更优选为下述式 (Ib) 所表示的基团 ( $[^{18}F]$  氟苯甲酰基)、下述式 (Ic) 所表示的基团 ( $[^{123}I]$  3-碘苯甲酰基)、下述式 (Id) 所表示的基团 ( $[^{124}I]$  3-碘苯甲酰基)、下述式 (Ie) 所表示的基团 ( $[^{125}I]$  3-碘苯甲酰基)、下述式 (If) 所表示的基团 ( $[^{131}I]$  3-碘苯甲酰基)。此外,下述式 (Ia) 中,  $R^1$  与上述同义。

[0102]

#### [化 4]



[0103] 另外,用放射性核素标记了的赖氨酸的侧链的氨基,可以借助能与金属放射性同位元素(金属核素)螯合的螯合位点,用金属核素进行标记。作为金属核素,例如,可举出  $^{64}Cu$ 、 $^{67}Ga$ 、 $^{68}Ga$ 、 $^{82}Rb$ 、 $^{99m}Tc$ 、 $^{111}In$ 、 $^{186}Re$ 。作为能形成螯合位点的化合物,例如,可举出二乙烯三胺五乙酸(DTPA)、6-胍基吡啶-3-羧酸(HYNIC)、四氮杂环十二烷四乙酸(DOTA)、二缩氨基硫脲(dithiosemicarbazone, DTS)、双胺二硫酚(diaminedithiol, DADT)、巯基乙酰三甘氨酸(mercaptoacetylglycylglycylglycine, MAG3)、monoamidemonoaminedithiol(MAMA)、diaminedithiol(DADS)、丙烯二胺二肟(propylene diamine dioxime, PnAO)等。

[0104] [修饰基]

[0105] 本发明的成像用分子探针中,对于上述式(1)或(2)的多肽中的N末端的 $\alpha$ -氨基而言,从消除N末端的 $\alpha$ -氨基的正电荷,抑制本发明的成像用分子探针在肾脏聚集的观点出发,可以用不带电荷的修饰基进行修饰。作为不带电荷的修饰基,例如,可举出9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、叔丁氧基羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc)、烯丙基氧基羰基(Alloc)、4-甲氧基三苯甲基(Mmt)、氨基、3~20个碳的烷基、9-芴乙酰基、1-芴羧基、9-芴羧基、9-芴酮-1-羧基、苄氧基羰基、咕吨基(Xan)、三苯甲基(Trt)、4-甲基三苯甲基(Mtt)、4-甲氧基2,3,6-三甲基-苯磺酰基(Mtr)、三甲苯-2-磺酰

基 (Mts)、4,4-二甲氧基二苯甲基 (Mbh)、甲苯磺酰基 (Tos)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰基 (Pmc)、4-甲基苄基 (MeBzl)、4-甲氧基苄基 (MeOBzl)、苄基氧基 (Bz10)、苄基 (Bzl)、苯甲酰基 (Bz)、3-硝基-2-吡啶硫基 (3-nitro-2-pyridinesulfonyl, Npys)、1-(4,4-二甲基-2,6-二氧杂亚环己基)乙基 (Dde)、2,6-二氯苄基 (2,6-DiCl-Bzl)、2-氯苄氧羰基 (2-Cl-Z)、2-溴苄氧羰基 (2-Br-Z)、苄基氧基甲基 (Bom)、环己基氧基 (cHxO)、叔丁氧基甲基 (Bom)、叔丁氧基 (tBuO)、叔丁基 (tBu)、乙酰基 (Ac)、三氟乙酰基 (TFA) 邻溴苄氧羰基、叔丁基二甲基甲硅烷基、2-氯苄基 (Cl-z) 基、环己基、环戊基、异丙基、新戊酰基、四氢吡喃-2-基、三甲基甲硅烷基等。其中,修饰基优选为乙酰基、苄基、苄基氧基甲基、邻溴苄氧羰基、叔丁基、叔丁基二甲基甲硅烷基、2-氯苄基、2,6-二氯苄基、环己基、环戊基、异丙基、新戊酰基、四氢吡喃-2-基、甲苯磺酰基、三甲基甲硅烷基或三苯甲基,更优选乙酰基。

[0106] 作为本发明的成像用分子探针的其他形式,是含有如下多肽的胰岛成像用分子探针,所述多肽为在上述式(1)所表示的多肽(序列编号1)或上述式(2)所表示的多肽(序列编号2)中从N末端侧缺失了1、2、3、4、5、6或7个氨基酸且能够与胰岛结合的多肽,或者与该多肽具有同源性且能够与胰岛结合的多肽,所述成像用分子探针优选为由上述多肽构成。这种形式的成像用分子探针中,在与上述式(1)的多肽具有同源性的多肽中,相当于上述式(1)的多肽的第12位的赖氨酸的侧链的氨基被放射性核素标记。另外,与上述式(2)的多肽具有同源性的多肽中,相当于上述式(2)的多肽的第27位的赖氨酸的侧链的氨基被放射性核素标记。另外,优选该多肽的N末端的 $\alpha$ -氨基是未修饰的或被不带电荷的修饰基修饰,C末端的羧基被酰胺化。作为与该多肽具有同源性的多肽,包括相对于在上述式(1)所表示的多肽(序列编号1)或上述式(2)所表示的多肽(序列编号2)中从N末端侧缺失了1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的多肽而言,缺失、添加或取代了一至数个氨基酸的多肽,以及与该多肽的氨基酸序列具有80%以上的同源性的多肽。

[0107] 作为另外的其他形式,本发明的成像用分子探针是包含如下多肽的胰岛成像用分子探针,所述多肽为在上述式(3)所表示的多肽(序列编号3)中从N末端侧缺失了1、2、3、4、5、6或7个氨基酸且能够与胰岛结合的多肽,或与该多肽具有同源性且能够与胰岛结合的多肽,所述胰岛成像用分子探针优选由上述多肽构成。在这种形式的成像用分子探针中,多肽的N末端的 $\alpha$ -氨基被放射性核素标记。另外,优选C末端的羧基被酰胺化。在上述式(3)所表示的多肽(序列编号3)中,作为与从N末端侧缺失了1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的多肽具有同源性的多肽,包括相对于在上述式(3)所表示的多肽(序列编号3)从N末端侧缺失了1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的多肽而言,缺失、添加或取代了一至数个氨基酸的多肽,以及与该多肽的氨基酸序列具有80%以上的同源性的多肽。

[0108] 作为另外的其他形式,本发明的成像用分子探针是含有如下多肽的胰岛成像用分子探针,所述多肽为式(1)、(2)或(3)的多肽中从C末端侧缺失了1~9、1~8、1~7、1~6、1~5、1~4、1~3、1~2、或1个氨基酸且能够与胰岛结合的多肽,或与该多肽具有同源性且能够与胰岛结合的多肽,优选胰岛成像用分子探针由上述多肽构成。在本实施方式的成像分子探针中,优选包括C末端的羧基的酰胺化,另外,N末端的 $\alpha$ -氨基可以为未修饰的,也可以被不带电荷的修饰基修饰。

[0109] 本发明的成像用分子探针如上所述,例如,可以在胰岛成像中使用,优选在胰 $\beta$

细胞的成像中使用,更优选在胰  $\beta$  细胞的 GLP-1R 的成像中使用。本发明的成像用分子探针,从人的检查 / 诊断的用途的观点出发,优选用于非侵入性的胰岛成像,从同样的观点出发,优选在用来对胰岛量进行定量的胰岛成像中使用。进而,本发明的成像用分子探针,例如,可以在用于进行糖尿病的预防、治疗或诊断的成像中使用。另外,本发明的成像用分子探针,例如,可以以含有本发明的成像用分子探针作为有效成分的上述各种成像中使用的组合物、成像用试剂、成像剂、图像诊断剂等的形式使用。这些组合物,作为能获得图像诊断剂等的形式,例如,可举出溶液、粉末等,考虑放射性核素的半衰期和放射能衰减等时,优选注射液。

[0110] [ 本发明的成像用分子探针的前体 ]

[0111] 作为其他形式,本发明涉及成像用分子探针前体,其为用于制造本发明的成像用分子探针的成像用分子探针的前体(以下,也称为“分子探针前体”),所述成像用分子探针的前体含有下述式(4)、(5)或(6)所表示的多肽,相对于下述式(4)、(5)或(6)的多肽缺失、添加或取代了一至数个氨基酸且经标记和脱保护后能够与胰岛结合的多肽,或与下述式(4)、(5)或(6)的多肽的氨基酸序列具有80%以上的同源性且经标记和脱保护后能够与胰岛结合的多肽。

[0112] \* $\text{-HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLK*NGGPSSGAPPPS-NH}_2$ (4)(序列编号4)

[0113] \* $\text{-HGEGTFTSDLSK*QMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH}_2$ (5)(序列编号5)

[0114]  $\text{HGEGTFTSDLSK*QMEEEEAVRLFIEWLK*NGGPSSGAPPPS-NH}_2$ (6)(序列编号6)

[0115] 上述式(4)和(5)中,“\* $\text{-}$ ”表示N末端的 $\alpha$ -氨基被保护基所保护,或被不带电荷的修饰基修饰,上述式(4)、(5)和(6)中,“K\*”表示赖氨酸的侧链的氨基被保护基所保护,“ $\text{-NH}_2$ ”表示C末端的羧基被酰胺化。

[0116] 本发明的分子探针前体优选为由上述式(4)、(5)或(6)所表示的多肽,相对于上述式(4)、(5)或(6)的多肽缺失、添加或取代了一至数个氨基酸且经标记和脱保护后能够与胰岛结合的多肽,或与上述式(4)、(5)或(6)的多肽的氨基酸序列具有80%以上的同源性且经标记和脱保护后能够与胰岛结合的多肽构成的成像用分子探针前体。

[0117] 上述式(4)的多肽的氨基酸序列是序列表的序列编号4所述的氨基酸序列,在上述式(4)的多肽的第27位的赖氨酸的侧链的氨基上,结合有用于保护氨基的保护基,在N末端的 $\alpha$ -氨基上,结合有用于保护氨基的保护基或用于修饰氨基的修饰基。上述式(5)的多肽的氨基酸序列是序列表的序列编号5所述的氨基酸序列,在上述式(5)的多肽的第12位的赖氨酸的侧链的氨基上,结合有用于保护氨基的保护基,在N末端的 $\alpha$ -氨基上结合有用于保护氨基的保护基或用于修饰氨基的修饰基。利用后述的标记氨基的标记系统,对含有上述式(4)的多肽或上述式(5)的多肽的本发明的分子探针前体进行标记时,未被保护基所保护的赖氨酸的侧链的氨基可以被标记。即,在上述式(4)的多肽中,第12位的赖氨酸的侧链的氨基能够被标记,在上述式(5)的多肽中,第27位的赖氨酸的侧链的氨基能够被标记。此外,上述式(4)和(5)的多肽的N末端的 $\alpha$ -氨基,为了保护该氨基而结合有保护基,或被不带电荷的修饰基修饰。

[0118] 上述式(6)的多肽的氨基酸序列是序列表的序列编号6所述的氨基酸序列,在上述式(6)的多肽的第12位的赖氨酸的侧链的氨基和第27位的赖氨酸的侧链的氨基上结合有用于保护氨基的保护基。用后述的标记氨基的标记系统、对含有上述式(6)的多肽的本

发明的分子探针前体进行标记时,未被保护基保护的 N 末端的  $\alpha$ -氨基可以被标记。

[0119] 上述式 (4)、(5) 和 (6) 的多肽的 C 末端的羧基,从提高与胰  $\beta$  细胞的结合性和/或在生物体内的稳定性的观点出发,可以利用氨基进行酰胺化。此外,本发明的分子探针前体中,上述式 (4)、(5) 和 (6) 的多肽的 C 末端的被酰胺化了的羧基,也可以结合有保护基或其他的修饰基,也可以不结合,优选不结合这些基团,本发明不排除利用保护基进行保护或添加有其他的修饰基的形式。

[0120] 这里,上述式 (4) (序列表的序列编号 4) 和上述式 (5) (序列表的序列编号 5) 的氨基酸序列,除了与赖氨酸的侧链的氨基结合的保护基之外,与 Exendin-4 的氨基酸序列一致。另外,上述式 (6) (序列表的序列编号 6) 的氨基酸序列,除了与赖氨酸的侧链的氨基结合的保护基之外,与 Exendin-4 的氨基酸序列一致。

[0121] [保护基]

[0122] 保护基是在将所需的赖氨酸的侧链的氨基或 N 末端的  $\alpha$ -氨基进行标记的期间,保护分子探针前体的其他氨基的基团,可以使用能发挥这样的功能的公知的保护基。作为保护基没有特别限制,例如,可举出 9-苄基甲氧基羰基 (Fmoc)、叔丁氧基羰基 (Boc)、苄氧基羰基 (Cbz)、2,2,2-三氯乙氧基羰基 (Troc)、烯丙基氧基羰基 (Alloc)、4-甲氧基三苯甲基 (Mmt)、氨基、3~20 个碳的烷基、9-苄乙酰基、1-苄羧酸基、9-苄羧酸基、9-苄酮-1-羧酸基、苄氧基羰基、咕吨基 (Xan)、三苯甲基 (Trt)、4-甲基三苯甲基 (Mtt)、4-甲氧基 2,3,6-三甲基-苯磺酰基 (Mtr)、三甲苯-2-磺酰基 (Mts)、4,4-二甲氧基二苯甲基 (Mbh)、甲苯磺酰基 (Tos)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰基 (Pmc)、4-甲基苄基 (MeBzl)、4-甲氧基苄基 (MeOBzl)、苄基氧基 (BzlO)、苄基 (Bzl)、苯甲酰基 (Bz)、3-硝基-2-吡啶硫基 (3-nitro-2-pyridinesulfonyl, Npys)、1-(4,4-二甲基-2,6-二氧杂亚环己基)乙基 (Dde)、2,6-二氯苄基 (2,6-DiCl-Bzl)、2-氯苄氧基羰基 (2-Cl-Z)、2-溴苄氧基羰基 (2-Br-Z)、苄基氧基甲基 (Bom)、环己基氧基 (cHxO)、叔丁氧基甲基 (Bum)、叔丁氧基 (tBuO)、叔丁基 (tBu)、乙酰基 (Ac) 和三氟乙酰基 (TFA) 等,从处理方面出发,优选 Fmoc 和 Boc。

[0123] 在本发明的分子探针前体中,从用金属放射性同位元素(金属核素)进行标记的观点出发,上述式 (4) 的多肽或上述式 (5) 的多肽中,可以在没有结合保护基的赖氨酸的侧链的氨基上结合有能与金属放射性同位元素(金属核素)螯合的螯合位点。另外,从同样的观点出发,上述式 (6) 的多肽中,在 N 末端的  $\alpha$ -氨基上,可以结合有能与金属放射性同位元素(金属核素)螯合的螯合位点。能够形成金属核素和螯合位点的化合物如上所述。

[0124] 作为其他形式,本发明的分子探针前体含有在上述式 (4) 所表示的多肽(序列编号 4) 或上述式 (5) 所表示的多肽(序列编号 5) 中从 N 末端侧缺失了 1、2、3、4、5、6 或 7 个氨基酸且经标记和脱保护后能够与胰岛结合的多肽,或者与该多肽具有同源性且经标记和脱保护后能够与胰岛结合的多肽,优选由上述多肽构成。在上述式 (4) 的多肽中从 N 末端侧缺失了 1、2、3、4、5、6 或 7 个氨基酸的多肽中,在与上述式 (4) 的多肽的第 27 位的赖氨酸相当的赖氨酸的侧链的氨基上结合有用于保护氨基的保护基,另外,在 N 末端的  $\alpha$ -氨基上结合有用于保护氨基的保护基或用于修饰氨基的修饰基。在上述式 (5) 的多肽中从 N 末端侧缺失了 1、2、3、4、5、6 或 7 个氨基酸的多肽中,在与上述式 (5) 的多肽的第 12 位的赖氨酸相当的赖氨酸的侧链的氨基上,结合有用于保护氨基的保护基,另外,在 N 末端的  $\alpha$ -氨基

上结合有用于保护氨基的保护基或用于修饰氨基的修饰基。作为与该多肽具有同源性的多肽,包括相对于在上述式(4)所表示的多肽(序列编号4)或上述式(5)所表示的多肽(序列编号5)中从N末端侧缺失了1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的多肽而言,缺失、添加或取代了一至数个氨基酸的多肽,以及与该多肽的氨基酸序列具有80%以上的同源性的多肽。

[0125] 本发明的分子探针前体,作为另外的其他形式,含有上述式(6)所表示的多肽(序列编号6)中从N末端侧缺失了1、2、3、4、5、6或7个氨基酸且经标记和脱保护后能够与胰岛结合的多肽,或与该多肽具有同源性且经标记和脱保护后能够与胰岛结合的多肽,优选由上述多肽构成。在上述式(6)的多肽中从N末端侧缺失了1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的多肽中,在与上述式(6)的多肽的第12位的赖氨酸相当的赖氨酸的侧链的氨基和与第27位的赖氨酸相当的赖氨酸的侧链的氨基上,结合有用于保护氨基的保护基。作为与上述式(6)所表示的多肽(序列编号6)中从N末端侧缺失了1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的多肽具有同源性的多肽,包括相对于在上述式(6)所表示的多肽(序列编号6)中从N末端侧缺失了1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的多肽而言,缺失、添加或取代了一至数个氨基酸的多肽,和与该多肽的氨基酸序列具有80%以上的同源性的多肽。

[0126] [本发明的成像用分子探针的制造方法]

[0127] 作为另外的其他形式,本发明涉及一种包括将本发明的分子探针前体进行标记和脱保护的成像用分子探针的制造方法。根据本发明的制造方法,可以制造本发明的成像用分子探针。

[0128] 本发明的成像用分子探针的制造方法中,优选对本发明的分子探针前体进行标记,随后,进行保护基的脱保护。另外,本发明的分子探针前体例如,可以通过利用Fmoc法等通用方法的肽合成来制造,肽的合成方法没有特别限制。

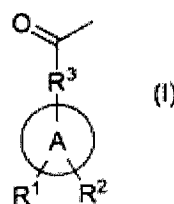
[0129] 可以通过与成像方法和/或放射性核素相对应的公知的方法对本发明的分子探针前体进行标记。标记例如可以通过如下方式进行,使能与赖氨酸的侧链的氨基结合的化合物与放射性核素结合,再使用其来使放射性核素结合于本发明的分子探针前体,也可以仅使放射性核素结合于本发明的分子探针前体。另外,脱保护可以利用与保护基的种类相对应的公知的方法来进行。

[0130] 分子探针前体的标记,优选包括使用含有 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 或 $^{186}\text{Re}$ 的放射性核素的化合物对本发明的成像用分子探针前体进行标记。

[0131] 另外,分子探针前体的标化,优选包括使用具有下述式(I)所表示的基团的化合物对本发明的分子探针前体进行标记。此外,下述式(I)中,A、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 如上所述。

[0132]

[化5]



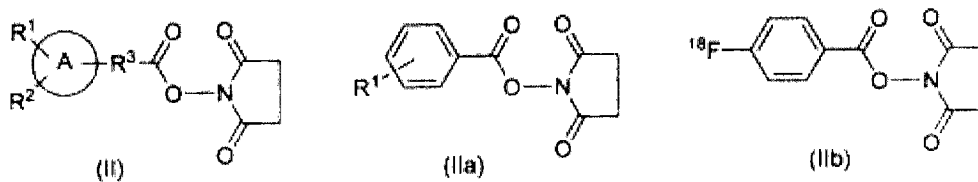
[0133] 作为具有上述式(I)所表示的基团的化合物,从标记效率的观点出发,优选为上



述式 (I) 所表示的基团经由酯键与琥珀酰亚胺结合的琥珀酰亚胺基酯化合物,更优选为下述式 (II) 所表示的琥珀酰亚胺基酯化合物。在下述式 (II) 所表示的琥珀酰亚胺基酯化合物中,从得到提高了与胰岛的亲合性,优选与胰  $\beta$  细胞的亲合性,更优选与胰  $\beta$  细胞的 GLP-1R 的亲合性的本发明的成像用分子探针的观点出发,优选 A 为苯基,  $R^2$  为氢原子,  $R^3$  为键,更优选 A 为苯基,  $R^1$  为 [ $^{18}\text{F}$ ] 氟原子,  $R^2$  为氢原子,  $R^3$  为键。即,具有上述式 (I) 所表示的基团的化合物优选为下述式 (II) 所表示的琥珀酰亚胺基酯化合物,更优选为下述式 (IIa) 所表示的琥珀酰亚胺基酯化合物,进一步优选为下述 (IIb) 所表示的琥珀酰亚胺基酯化合物 ([ $^{18}\text{F}$ ]N-succinimidyl 4-fluorobenzoate)。此外,下述式 (II) 中, A、 $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  与上述式 (I) 同样,下述式 (IIa) 中,  $R^1$  与上述式 (I) 同样。

[0134]

[化 6]



[0135] 在用于标记化中使用的放射性核素为  $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$  或  $^{131}\text{I}$  时,用于标记的标记化合物例如优选为上述式 (IIa) 中  $R^1$  为 [ $^{123/124/125/131}\text{I}$ ] 碘原子的化合物,更优选  $R^1$  为 [ $^{123/124/125/131}\text{I}$ ] 碘原子且结合于 3 位 (间位) 的化合物,具体而言,优选 [ $^{123}\text{I}$ ] N-succinimidyl 3-iodobenzoate ([ $^{123}\text{I}$ ]3-碘苯甲酸 N-琥珀酰亚胺酯)、[ $^{124}\text{I}$ ]N-succinimidyl 3-iodobenzoate ([ $^{124}\text{I}$ ]3-碘苯甲酸 N-琥珀酰亚胺酯)、[ $^{125}\text{I}$ ]N-succinimidyl 3-iodobenzoate ([ $^{125}\text{I}$ ]3-碘苯甲酸 N-琥珀酰亚胺酯)、或 [ $^{131}\text{I}$ ]N-succinimidyl 3-iodobenzoate ([ $^{131}\text{I}$ ]3-碘苯甲酸 N-琥珀酰亚胺酯) 等。

[0136] 本发明的成像用分子探针的制造方法,还可以包括合成具有上述式 (I) 所表示的基团的化合物的工序,优选可以包括合成具有上述式 (II) 所表示的基的化合物的工序。例如,可以使用自动合成装置对用于标记化的上述化合物进行合成。

[0137] 本发明的成像用分子探针的制造方法,还可以含有制造本发明的分子探针前体的工序,另外,可以通过一个自动合成装置进行具有上述式 (I) 所表示的基团的化合物的合成,以及使用该标记化合物对分子探针前体的标记和脱保护。

[0138] 作为其他形式,本发明的成像用分子探针的制造方法涉及一种成像用分子探针的制造方法,其包括:使用 N 末端的  $\alpha$ -氨基和/或侧链的官能团被保护基所保护的氨基酸,来合成具有下述式 (20) 所表示的氨基酸序列的多肽;在合成的多肽中,将不进行放射性标记的赖氨酸的侧链的氨基脱保护 (脱保护 1),利用与脱保护前的保护基不同的保护基再次将脱保护了的氨基进行保护;将进行了脱保护和再次的保护的多肽中要进行放射性标记的赖氨酸的侧链的氨基或 N 末端的  $\alpha$ -氨基脱保护 (脱保护 2);对脱保护了的氨基进行放射性标记;以及将放射性标记了的多肽脱保护。

[0139] HGEFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNNGPS SGAPPPS (20) (序列编号 20)

[0140] 本实施方式的成像用分子探针的制造方法,在脱保护 1 中对不进行放射性标记的赖氨酸进行脱保护,在脱保护 2 中对要放射性标记的赖氨酸或 N 末端的  $\alpha$ -氨基进行脱保护。在脱保护 1 和脱保护 2 中,脱保护的赖氨酸或 N 末端的  $\alpha$ -氨基的组合例如如下所述。

[0141] (1) 脱保护 1 :第 27 位的赖氨酸 (Lys27),脱保护 2 :第 12 位的赖氨酸 (Lys12)

[0142] (2) 脱保护 1 :Lys12,脱保护 2 :Lys27

[0143] (3) 脱保护 1 :Lys12 和 Lys27,脱保护 2 :N 末端的  $\alpha$ -氨基

[0144] 根据本实施方式的成像用分子探针的制造方法,可以仅选择性地对目标氨基(赖氨酸的侧链的氨基或 N 末端的  $\alpha$ -氨基)进行标记。因此,根据本实施方式的成像用分子探针的制造方法,例如,可以提高标记效率,另外,可以提高放射性标记了的期望的肽的收率。

[0145] 首先,合成具有式 (20) 所表示的氨基酸序列的多肽。

[0146] 肽的合成例如,可以使用公知的有机化学的肽合成法进行,例如,可以基于社团法人日本生化学会编集《生化学实验讲座》,第 1 卷,“蛋白质 IV”,第 207 ~ 495 页(1977 年,东京化学同人发行),以及公司团法人日本生化学会编集《新生化学实验讲座》,第 1 卷,“蛋白质 VI”,第 3 ~ 74 页(1992 年,东京化学同人发行)等记载来进行。

[0147] 作为有机化学的肽合成法,例如,可举出肽固相合成法,和肽液相合成法等,优选肽固相合成法。本说明书中“肽固相合成法”,是指借助偶联剂将氨基酸或肽的 C 末端固定在固相载体上,在 N 末端侧依次延伸氨基酸的方法。作为肽固相合成法,例如,可举出 Fmoc 法和 Boc 法等,优选 Fmoc 法。本说明书中“Fmoc 法”,是指使用 N 末端的  $\alpha$ -氨基被 Fmoc(9- 芴基甲氧基羰基)保护的氨基酸,通过使它们缩合来进行肽的合成方法。更具体而言,可以通过使含有与合成的各肽的 C 末端对应的氨基酸或与 C 末端对应的氨基酸的肽结合在树脂等固相载体上,反复进行作为 N 末端的  $\alpha$ -氨基的保护基的 Fmoc 基的脱保护和清洗,以及保护氨基酸的缩合和清洗,由此使肽链延伸,最后进行最终的脱保护反应,来合成目标肽。肽合成例如也可以使用肽自动合成装置进行。作为肽自动合成装置,例如,可举出 A443A 型(AppliedBiosystems 公司制)、PSSM8(岛津制作所制)等。

[0148] 通过 Fmoc 法进行肽合成时,作为肽合成中使用的保护氨基酸,可以使用通常的 Fmoc- 肽合成法中使用的 Fmoc- 氨基酸衍生物。具体而言,对于侧链具有官能团的氨基酸(His、Asp、Ser、Lys、Gln、Glu、Arg、Asn、Trp),可以根据官能团的种类用保护基来保护官能团,且可以使用 N 末端的  $\alpha$ -氨基被 Fmoc 保护的氨基酸,对于其他氨基酸,可以使用 N 末端的  $\alpha$ -氨基被 Fmoc 保护的氨基酸。

[0149] 作为在脱保护 1 中脱保护的赖氨酸(未放射性标记的赖氨酸),从选择性脱保护的观点出发,优选使用以与成为放射性标记位点的赖氨酸的侧链的氨基或 N 末端的  $\alpha$ -氨基的保护基不同的保护基对侧链的氨基进行保护的赖氨酸。作为成为放射性标记位点的赖氨酸,使用通过 Fmoc 以外的氨基甲酸酯系的保护基保护了的赖氨酸时,作为脱保护 1 中脱保护的赖氨酸,可以使用侧链的氨基被三苯甲基型的保护基保护了的赖氨酸。作为 Fmoc 以外的氨基甲酸酯系的保护基,例如,可举出 Boc、Cbz、Alloc、Troc 等,其中,优选 Boc。作为三苯甲基型的保护基,例如,可举出 Mmt、Trt、Mtt、Mtr 等,从更高选择性脱保护的观点出发,优选 Mmt 和 Mtt。

[0150] 接下来,进行脱保护 1 和再次保护。

[0151] 脱保护 1 例如优选以要在脱保护 2 中脱保护的赖氨酸的侧链的氨基不被脱保护的方式来进行。脱保护 1 中脱保护的赖氨酸是 Lys27 时,优选以不使 Lys27 的侧链的氨基以外的官能团脱保护的方式,仅对 Lys27 的赖氨酸的侧链的氨基进行选择脱保护。脱保护的赖氨酸的侧链的氨基的保护基为三苯甲基型的保护基时,例如,可以通过调节为弱酸性

的条件,来选择性地除去三苯甲基型的保护基,并将目标赖氨酸的侧链的氨基脱保护。作为调节为弱酸性的条件的试剂,例如,可举出含三氟乙酸的试剂等。

[0152] 再次的保护例如包括使用与除去了的保护基不同的保护基,来对脱保护的赖氨酸的侧链的氨基进行保护,优选使用肽合成中使用的N末端的 $\alpha$ -氨基的保护基进行保护,更优选通过Fmoc进行保护。例如,在胺存在下,使Fmoc试剂和脱保护了的赖氨酸的侧链的氨基反应,由此来导入Fmoc。作为Fmoc试剂,例如,可举出N-(9-芴基甲氧基羰基氧基)琥珀酸酐亚胺(Fmoc-OSu)、和9-芴甲氧基羰基氯(Fmoc-Cl)等。

[0153] 另外,进行脱保护和再次保护时,根据需要,可以进行上述多肽的N末端的 $\alpha$ -氨基的脱保护和再次保护。

[0154] 接着,进行脱保护2,由此,可以得到进行放射性标记的探针前体。

[0155] 脱保护2,只要至少将作为放射性标记位点的氨基脱保护即可,从简化放射性标记后的脱保护操作观点出发,优选对脱保护1中进行了脱保护的赖氨酸的侧链的氨基和根据需要的N末端的 $\alpha$ -氨基以外的官能团进行脱保护。由此,例如,可以得到式(4)~(6)所表示的多肽(探针前体)。脱保护,可以根据进行脱保护的保护基的种类,基于公知的方法来进行。另外,该脱保护可以在从肽的固相载体切除多肽的同时进行,例如,可以在进行从固相载体上切除多肽的条件下,进行上述保护基的脱保护。

[0156] 然后,对脱保护了的氨基进行放射性标记。放射性标记的多肽(探针前体),由于放射性标记的氨基被脱保护,且其他氨基正处于被保护状态,因此可任意选择性地仅对目标氨基(赖氨酸的侧链的氨基或N末端的 $\alpha$ -氨基)放射性标记。

[0157] 放射性标记,可以根据放射性标记的多肽,基于公知的方法进行。作为放射性标记中使用的标记化合物,没有特别限制,例如可举出,具有上述的式(I)所表示的基团的标记化合物,或者能与金属放射性同位元素(金属核素)螯合的螯合化合物等。作为金属核素,例如,可举出 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{82}\text{Rb}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 。作为螯合化合物,例如,可举出DTPA、HYNIC、DOTA、DTS、DADT、MAG3、MAMA、DADS、PnAO等。从制造本发明的成像用分子探针的观点出发,作为标记化合物,优选具有上述式(I)所表示的基团的标记化合物,更优选上述式(II)所表示的琥珀酰亚胺基酯化合物,进一步优选上述式(IIa)所表示的琥珀酰亚胺基酯化合物。

[0158] 最后,除去放射性标记后的多肽的残余保护基。由此可以制造目标氨基被放射性标记的多肽。脱保护可以根据保护基的种类,基于公知的方法进行。保护基为Fmoc时,例如,可以通过设定为哌啶条件下,进行脱保护。

[0159] 本发明的成像用分子探针的制造方法,从制造纯度高的放射性标记的肽的观点出发,可以还包括精制工序等。精制工序例如可以在脱保护2和放射性标记之间进行,在放射性标记和随后的脱保护(最终的脱保护)之间进行,以及在最终的脱保护后进行。另外,本发明的成像用分子探针的制造方法,例如,可以包括利用不带电荷的修饰基对放射性标记的多肽的N末端的 $\alpha$ -氨基进行修饰的工序、将C末端的羧基酰胺化的工序。

[0160] [成像方法]

[0161] 作为另外其他形式,本发明涉及胰岛的成像方法,其包括使用本发明的成像用分子探针对胰岛进行成像。另外,作为另外其他形式,本发明涉及胰岛的成像方法,其包括从施用了本发明的成像用分子探针的被检测体中检测上述成像用分子探针的信号。根据本发

明的成像方法,由于使用本发明的成像用分子探针,所以可以对胰岛、优选胰 $\beta$ 细胞进行成像。本发明的成像方法,可以在施用本发明的成像用分子探针后经过一定时间之后,通过从施用了本发明的成像用分子探针的被检测体中检测上述成像用分子探针的信号来进行。作为被检测体,例如,可举出人和/或人以外的哺乳类。另外,上述成像用分子探针的信号检测,例如包括检测上述成像用分子探针的标记中使用的放射性核素的信号。

[0162] 本发明的成像方法,可以包括对检测的信号进行重构处理转化为图像,还可以包括显示转换了的图像。

[0163] 本发明的成像方法中,信号的检测,可以根据所使用的分子探针的放射性核素的种类适当决定,例如,可以通过使用PET的测定、使用SPECT的测定等进行。

[0164] 使用了SPECT的测定,例如,包括利用伽马摄像机测定从施用了本发明的成像用分子探针的被检测体放出的 $\gamma$ 线。通过伽马摄像机进行的测定,例如,包括在一定时间单位内测定从在本发明的成像用分子探针的标记中使用的上述放射性核素放出的放射线( $\gamma$ 线),优选包括在一定时间单位内测定放出放射线的方向和放射线数量。本发明的成像方法,还可以包括将通过放射线的测定得到的本发明的成像用分子探针的分布以剖面图像形式进行显示,以及对得到的剖面图像进行重构。

[0165] 使用了PET的测定,例如,可以包括使用PET用检测器对从施用了本发明的成像用分子探针的被检测体发出的因正电子和电子湮灭而生成的伽马射线进行符合计数,还可以包括基于计测的结果,描绘放出正电子的放射性核素的位置的三维分布。

[0166] 本发明的成像方法中,可以与SPECT的测定或PET的测定相对照地,进行基于X线CT、MRI的测定。由此,例如能够得到将由SPECT获得的图像或由PET获得的图像(功能图像)、与由CT获得的图像或由MRI获得的图像(形态图像)融合的融合图像。

[0167] 本发明的成像方法还可以包括根据使用本发明的成像用分子探针成像的结果判定胰岛的状态。通过使用了分子探针的胰岛成像的结果来判定胰岛的状态,例如可以包括通过解析胰岛成像的图像,来判断胰岛的有无,判断胰岛量的增减。

[0168] 本发明的成像方法,可以包括对被检测体施用本发明的成像用分子探针。对被检测体施用本发明的成像用分子探针,优选为了得到所需的对比度以进行图像化而施用足够的量。对被检测体进行的施用,可以是局部性的,也可以是全身性的。施用途径可以根据被检测体的状态等适当决定,例如,可举出对静脉、动脉、皮下、向腹腔内注射或输液等。

[0169] 本发明的成像用分子探针优选与载体等医药品添加物一共进行施用。本说明书中医药品添加物是指日本药典、美国药典、欧洲药典等中作为医药品添加物被允许和认可的化合物。作为载体,例如,可以使用水性溶剂和非水性溶剂。作为水性溶剂,例如,可举出磷酸钾缓冲液、生理盐水、林格氏液、蒸馏水等。作为非水性溶剂,例如,可举出聚乙二醇、植物性油脂、乙醇、甘油、二甲基亚砷、丙二醇等。用于胰岛的成像或胰岛量的测定的本发明的成像用分子探针的用量,例如,可以设置为 $1\mu\text{g}$ 以下。从施用至测定的时间,例如,分子探针向胰岛的结合时间,可以根据分子探针的种类和分子探针的分解时间等来适当决定。

[0170] [胰岛量的测定方法]

[0171] 作为另外的其他形式,本发明涉及如下胰岛量的测定方法,其包括:从施用了本发明的成像用分子探针的被检测体中检测上述成像用分子探针的信号,以及由检测到的成像用分子探针的信号计算胰岛量。另外,作为另外的其他形式,本发明涉及一种胰岛量的测定

方法,其包括使用本发明的成像用分子探针对胰岛成像,以及由成像结果计算胰岛量。

[0172] 胰岛量的计算例如可以通过检测的信号的量、解析对信号进行重构而得的成像图像等来进行。另外,基于成像的结果对成像的对象物的定量,对本领域技术人员而言,可以使用例如标准曲线、适当的程序来容易地进行。作为成像的对象物,例如为胰岛、优选胰 $\beta$ 细胞,更优选胰 $\beta$ 细胞的GLP-1R。本发明的胰岛量的测定方法,从检查/诊断的用途的观点出发,优选为胰 $\beta$ 细胞量的测定方法。

[0173] 本发明的胰岛量的测定方法,也可以包括呈现计算出的胰岛量。呈现计算出的胰岛量,例如包括保存计算出的胰岛量或向外部输出的工序。向外部输出,例如,包括在显示器显示和进行打印等。

[0174] [ 糖尿病的预防、治疗、诊断方法 ]

[0175] 作为另外的其他形式,本发明涉及一种糖尿病的预防或治疗或诊断方法。如上所述,在糖尿病的发病过程中,胰岛量(尤其是胰 $\beta$ 细胞量)先于耐糖能力出现异常而减少,但是发展到能检测/自我感觉功能异常阶段之后,糖尿病就已经发展到难以治疗的阶段。但是,根据使用了本发明的成像用分子探针的成像方法和/或胰岛量的测定方法,可以早期发现胰岛量和/或胰 $\beta$ 细胞量的减少,进而,能够构建一种新型糖尿病的预防、治疗、诊断法。作为糖尿病的预防、治疗、诊断的对象,可举出人和/或人以外的哺乳类。

[0176] 本发明的糖尿病的诊断方法,包括使用本发明的成像用分子探针进行胰岛的成像,以及基于得到的胰岛的图像和/或胰岛量来判定胰岛的状态,还可以包括基于判定结果,来进行糖尿病的诊断。胰岛的状态的判定,例如,可以包括通过将得到的胰岛的图像与作为基准的胰岛的图像进行比较,将得到的胰岛量与作为基准的胰岛量进行比较等,来判定胰岛量的增减或变化。另外,胰岛的状态的判定可以使用信息处理装置进行,优选在判定胰岛量的减少时,呈现其信息,判定为胰岛量增加或维持时,呈现其信息。基于判定结果对糖尿病的诊断,例如包括判定糖尿病发病的风险,判断为糖尿病,判断糖尿病的进行程度等。

[0177] 本发明的糖尿病的治疗方法,包括使用本发明的成像用分子探针进行胰岛的成像,以及基于得到的胰岛的图像和/或胰岛量判定胰岛的状态并进行糖尿病的诊断,基于上述诊断进行糖尿病的治疗。胰岛的状态的判定和糖尿病的诊断,可以以与本发明的糖尿病的诊断方法同样的方式进行。本发明的糖尿病的治疗方法,包括着眼于胰岛量的变化,对包括对于对象进行的用药、食疗法的治疗效果进行评价。

[0178] 本发明的糖尿病的预防方法,包括使用本发明的成像用分子探针进行胰岛的成像,以及基于得到的胰岛的图像和/或胰岛量来判定胰岛的状态并判定糖尿病发病的风险。本发明的糖尿病的预防方法,例如,可以包括定期进行胰岛量的测定,检查胰岛量的减少趋势的有无。

[0179] 作为优选其他形式,本发明涉及糖尿病的超早期诊断方法。本发明的糖尿病的超早期诊断方法可以包括,例如,在人体检、健康诊断中,通过本发明的方法,进行胰岛的成像和/或胰岛量的测定,以及基于得到的胰岛的图像和/或胰岛量来判定胰岛的状态。另外,本发明的糖尿病的治疗方法,可以包括通过本发明的方法进行胰岛的成像和/或胰岛量的测定,以及基于得到的胰岛的图像和/或胰岛量,评价胰岛的功能恢复。

[0180] [ 本发明的试剂盒 ]

[0181] 作为另外的其他形式,本发明涉及包含本发明的成像用分子探针的试剂盒。作为这种形式的试剂盒的实施方式,可举出用于进行本发明的成像方法的试剂盒、用于进行本发明的胰岛素的测定方法的试剂盒、本发明的糖尿病的预防或治疗或诊断的试剂盒等。在这些各实施方式中,优选包含与各自的形式相应的使用说明书。

[0182] 本发明的试剂盒中,优选以注射液的形式含有本发明的成像用分子探针。因此,本发明的试剂盒,优选包括含有本发明的成像用分子探针的注射液。注射液含有作为有效成分的本发明的成像用分子探针,还可以含有例如载体等医药品添加物。医药品添加物和载体如上所述。

[0183] 本发明的试剂盒也可含有用于放入本发明的成像用分子探针的容器,也可以将含有本发明的成像用分子探针和/或本发明的成像用分子探针的注射液填充于容器中。作为容器,例如可举出微量注射器、安瓿瓶等。

[0184] 本发明的试剂盒还可以包括例如,缓冲液、浸透压调整剂等用于制备分子探针的成分,或注射器等在分子探针的施用中使用的器具等。

[0185] [本发明的成像用试剂]

[0186] 作为另外的其他形式,本发明涉及含有本发明的成像用分子探针的成像用试剂。本发明的成像用试剂,含有本发明的成像用分子探针作为有效成分,还可以含有例如载体等医药品添加物。载体如上所述。

[0187] [本发明的试剂盒的其他形式]

[0188] 作为本发明另外的其他形式,涉及含有上述的分子探针前体的试剂盒。作为含有本发明的分子探针前体的试剂盒的实施方式,可举出用于制备本发明的成像用分子探针的试剂盒,用于实施本发明的成像方法的试剂盒,用于实施本发明的胰岛素的测定方法的试剂盒,本发明的糖尿病的预防或治疗或诊断的试剂盒等。含有本发明的分子探针前体的试剂盒,在这些各个实施方式中,优选包括与各自实施方式对应的使用说明书。

[0189] 试剂盒中所含的本发明的分子探针前体的形式没有特别限制,例如,可举出溶液、粉末等,从操作的观点出发,优选粉末,更优选冻干粉末(冷冻干燥制剂)。

[0190] 含有本发明的分子探针前体的试剂盒,例如,可以含有作为在成像用分子探针前体的标记化中使用的化合物的、具有上述式(I)所表示的基团的化合物。具有上述式(I)所表示的基团的化合物,上述式(I)所表示的基团优选借助酯键结合于琥珀酰亚胺的琥珀酰亚胺基酯化合物,更优选上述式(II)所表示的琥珀酰亚胺基酯化合物,进一步优选上述式(IIa)所表示的琥珀酰亚胺基酯化合物。该实施方式的试剂盒,其中,作为标记化合物,更优选包含 $^{18}\text{F}$ -N-succinimidyl 4-fluorobenzoate( $^{18}\text{F}$ -氟苯甲酸 N-琥珀酰亚胺酯)、 $^{18}\text{F}$ -N-succinimidyl 4-fluorobenzoate 的起始原料。作为起始原料,例如,可举出 ethyl 4-(trimethylammonium triflate)benzoate(4-(三氟甲磺酸三甲基铵)苯甲酸乙酯)、ethyl 4-(tosyloxy)benzoate(4-(甲苯磺酰氧)苯甲酸乙酯), ethyl 4-(methylsulfonyloxy)benzoate(4-(甲基磺酰氧)苯甲酸乙酯)等。该实施方式的试剂盒还可以包含例如,记载有使用了上述化合物的本发明的分子探针前体的标记化方法的使用说明书。

[0191] 含有本发明的分子探针前体的试剂盒,优选包含 $^{123}\text{I}$ -N-succinimidyl 3-iodobenzoate( $^{123}\text{I}$ -3-碘苯甲酸 N-琥珀酰亚胺酯), $^{124}\text{I}$ -N-succinimidyl

3-iodobenzoate( $^{124}\text{I}$ 3-碘苯甲酸 N-琥珀酰亚胺酯),  $^{125}\text{I}$ N-succinimidyl 3-iodobenzoate( $^{125}\text{I}$ 3-碘苯甲酸 N-琥珀酰亚胺酯), 和 / 或  $^{131}\text{I}$ N-succinimidyl 3-iodobenzoate( $^{131}\text{I}$ 3-碘苯甲酸 N-琥珀酰亚胺酯) 等标记化合物、该标记化合物的起始原料。作为起始原料, 例如, 可举出 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 3-(tributylstannyl) benzoate(3-(三丁基甲锡烷基)苯甲酸 2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯)、2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 3-bromobenzoate(3-溴苯甲酸 2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯)、2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 3-chlorobenzoate(3-氯苯甲酸 2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯)、和 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 3-iodobenzoate(3-碘苯甲酸 2,5-二氧代吡咯烷-1-基酯) 等。

[0192] 含有本发明的分子探针前体的试剂盒, 还可以含有例如成像用分子探针的脱保护中使用的试剂和 / 或在标记中使用的试剂。

[0193] 含有本发明的分子探针前体的试剂盒, 还可以包括例如标记化合物的自动合成装置, 以及记载了使用了该标记化合物的自动合成装置的、对具有上述式 (I) 所表示的基团的化合物的合成方法的使用说明书。该自动合成装置也可以是除了能够进行标记化合物的合成之外, 例如还能够进行使用了合成的标记化合物对分子探针前体的标记化和脱保护的自动合成装置。该试剂盒还可以包含含有在标记化合物的合成中使用的放射性核素的试剂。作为含有放射性核素的试剂, 例如, 可举出含有  $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$  或  $^{186}\text{Re}$  这些放射性同位元素的试剂。

[0194] 作为另外的其他形式, 本发明涉及包含用于合成本发明的分子探针前体的自动肽合成装置, 以及具有上述式 (I) 所表示的基团的化合物和 / 或标记化合物的自动合成装置的试剂盒。该自动合成装置, 也可以是除了标记化合物的合成之外, 还能够进行例如使用了合成的标记化合物对分子探针前体的标记化和脱保护的自动合成装置。该试剂盒还可以含有记载了本发明的分子探针前体的合成方法的使用说明书。在该使用说明书中还可以记载例如, 具有上述式 (I) 所表示的基团的化合物的合成方法, 使用其的标记方法, 以及脱保护方法等。该试剂盒, 还可以含有在标记化合物的合成中使用的含有放射性核素的试剂。

[0195] 作为另外的其他形式, 本发明涉及包含记载有本发明的分子探针前体的合成, 上述标记化合物的合成, 使用了上述标记化合物的探针前体的标记化和进行脱保护的自动合成装置, 和使用了该自动合成装置的本发明的成像用分子探针的制造方法的使用说明书的试剂盒。在使用说明书中, 例如, 优选记载有分子探针前体的合成方法、上述标记化合物的合成方法、使用了上述标记化合物的分子探针前体的标记化和脱保护方法等。该试剂盒, 还可以包含含有在标记化合物的合成中使用的放射性核素的试剂。

[0196] [其他用途]

[0197] 上述式 (1) (序列表的序列编号 1) 和式 (2) (序列表的序列编号 2) 的氨基酸序列除了用放射性核素标记了的赖氨酸残基之外, 与 Exendin-4 的氨基酸序列一致。另外, 上述式 (3) (序列表的序列编号 3) 的氨基酸序列除了 C 末端的羧基被酰胺化之外, 与 Exendin-4 的氨基酸序列一致。Exendin-4 已知为 GLP-1 类似体, 与胰  $\beta$  细胞上中表达的 GLP-1R 结合。因此, 含有上述式 (1) ~ (3) 所表示的多肽和与该多肽具有同源性的多肽的分子探针能够与 GLP-1R 结合, 优选能与 GLP-1R 特异性结合, 所以可以在例如 GLP-1R 阳性的细胞的成像和定量, 与 GLP-1R 的表达相关的疾病的诊断和治疗等中利用。因此, 本说明书中上述的

“胰岛”，可以理解为 GLP-1R 阳性的细胞，与上述胰岛的成像 / 定量等相同，可以进行 GLP-1R 阳性的细胞的成像和定量、与 GLP-1R 的表达相关的疾病的诊断和治疗等。作为涉及 GLP-1R 的表达的疾病，例如，可举出神经内分泌肿瘤 (NET) 等。作为神经内分泌肿瘤，例如，可举出胰岛素瘤、小细胞支气管癌、胰癌等。

[0198] 以下，使用实施例和参考例对本发明进一步进行说明。但是本发明不解释为限定于以下的实施例。

[0199] 此外，本说明书的记载中，使用以下的省略语。

[0200] OBU : 丁基酯基

[0201] Boc : 丁氧基羰基

[0202] Trt : 三苯甲基

[0203] Pdf : 2,2,4,6,7- 五甲基二氢苯并呋喃 -5- 磺酰基

[0204] Mmt : 4- 甲氧基三苯甲基

[0205] Fmoc : 9- 芴基甲氧羰基

[0206] 实施例

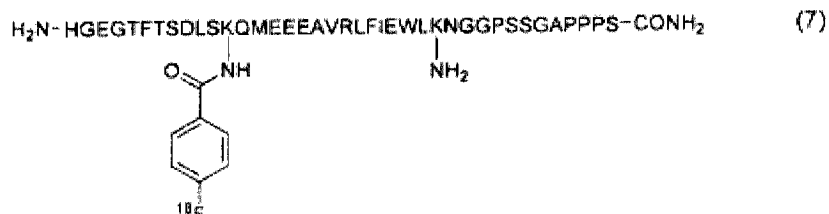
[0207] ( 实施例 1)

[0208] [ 分子探针的制备 ]

[0209] 制备下述式 (7) 的分子探针 ( 序列编号 7)，其中序列编号 1 的第 12 位的赖氨酸残基的侧链的氨基用 [<sup>18</sup>F] 氟苯甲酰基标记，且 C 末端的羧基被酰胺化。

[0210]

### [化 7]



[0211] 多肽的合成使用 Applied Biosystems 公司制肽自动合成机 (433A 型) 按照所附的软件来进行。侧链上具有官能团的氨基酸分别使用了 His(Trt)、Asp(OBU)、Ser(OBU)、Lys(Boc)、Gln(Trt)、Glu(OBU)、Arg(Pbf)、Asn(Trt)、Trp(Boc)。作为第 27 位的赖氨酸，使用了 Lys(Mmt)。将 Rink Amide MBHA(0.125mmol, 0.34mmol/g) 作为起始树脂，根据序列逐次延伸氨基酸，得到具有下述式 (8) 的序列的多肽。此外，下述式 (8) 中，除了 Lys(Mmt) 以外，省略侧链的保护基的标示。

[0212] Fmoc-HGEFTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLK(Mmt)NGGPSSGAPPPS- 树脂 (8) ( 序列编号 8)

[0213] 通过使用了 1.5% TFA-5% TIS-93.55% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 的通用方法处理，从上述式 (8) 的多肽上，首先去除第 27 位的赖氨酸残基的侧链的保护基 (Mmt 基)，再将游离的第 27 位的赖氨酸残基的侧链的氨基 Fmoc 化。接着，通过使用了 92.5% TFA-2.5% TIS-2.5% H<sub>2</sub>O-2.5% 乙二硫醇的通用方法处理，进行除除了第 27 位的赖氨酸残基的 Fmoc 基和 N 末端的 α-氨基的 Fmoc 基以外的所有保护基以及将肽从树脂上切除下来的处理。反应结束后，通过过滤除去载体树脂，加入干燥醚使粗生成物沉淀，过滤。对得到的粗生成物，使用岛津制作所的 LC8A 分馏装置 (ODS 色谱柱 3cmx25cm)，用含有 0.1% TFA 的 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O 的线性梯度系统进



行精制,使用馏分回收器收集目标部分后,以冻干白色粉末形式得到下述式(9)的分子探针前体。

[0214] Fmoc-HGEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLK(Fmoc)NGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub>(9)(序列编号9)

[0215] 将得到的上述式(9)的分子探针前体(560 μg),在硼酸盐缓冲(pH7.8)中溶解,在其中加入 [<sup>18</sup>F]N-succinimidyl 4-fluorobenzoate([<sup>18</sup>F]4-氟苯甲酸 N-琥珀酰亚胺酯, [<sup>18</sup>F]SFB),将反应溶液调整为 pH8.5~9.0,进行标记化。随后,通过加入 DMF、哌啶,进行脱保护反应,得到作为目的物的上述式(7)的分子探针(序列编号1的第12位的赖氨酸残基被标记化的分子探针)。此外,上述式(7)的分子探针中,N末端的 α-氨基未修饰。

[0216] [体内分布]

[0217] 通过静脉注射(尾静脉)对无麻醉的6周龄 ddY 小鼠(雄性,体重30g)施用上述制备的式(7)的分子探针(4.2 μCi)。施用5分后、15分后、30分后、60分后、120分后,摘出各脏器(n=5)。测定各脏器的重量和放射能,由每单位重量的放射能算出计算聚集量(% dose/g)。将该结果的示例示于下述表1、图1的A和B以及图2的A~C。图1的A和B是表示分子探针在各脏器中的聚集的经时变化的坐标图,图1B是将图1A放大的坐标图。图2的A~C是将分子探针的聚集的经时变化,以胰脏对其他脏器比((% dose/g)/(% dose/g))的方式表示的坐标图。

[0218] [表1]

(表1)	给药后的时间				
	5min	15min	30min	60min	120min
胰脏	15.36 (3.00)	16.08 (5.83)	20.20 (1.90)	20.42 (3.59)	16.83 (2.39)
血液	3.82 (0.40)	1.92 (0.25)	1.43 (0.57)	0.71 (0.24)	0.31 (0.06)
心脏	2.14 (0.17)	1.04 (0.11)	0.87 (0.17)	0.50 (0.19)	0.20 (0.05)
肺	23.81 (1.81)	24.30 (7.40)	31.46 (7.72)	29.53 (4.42)	22.57 (4.26)
胃	2.53 (0.44)	2.28 (0.84)	4.39 (1.00)	10.03 (7.15)	8.23 (4.29)
肠	2.01 (0.34)	1.74 (0.30)	2.22 (0.48)	2.80 (1.23)	3.40 (1.82)
肝脏	1.41 (0.09)	1.30 (0.26)	1.13 (0.58)	0.60 (0.19)	0.38 (0.08)
脾脏	1.40 (0.24)	0.72 (0.08)	0.67 (0.28)	0.39 (0.18)	0.11 (0.10)
肾脏	62.04 (9.72)	35.89 (7.91)	22.97 (6.16)	11.38 (3.28)	4.73 (1.20)
骨	1.40 (1.00)	0.36 (0.22)	0.79 (1.01)	0.89 (1.04)	-0.03 (0.27)

[0219]

[0220] 各点是5只小鼠的平均值(SD)。

[0221] 如上述表1和图1所示,上述式(7)的分子探针在胰脏中的聚集,施用后5分钟为15.4% dose/g,施用后15分钟为16.1% dose/g,施用后30分钟为20.2% dose/g,施用后60分钟为20.4% dose/g。上述式(7)的分子探针在施用后15分~30分的时间段中,除了肺和肾脏以外,胰脏中聚集最多,另外,施用后60分以后的时间段中,除了肺以外,胰脏中聚集最多。另外,施用后30分~60分的时间段中,在胰脏中的聚集维持在超过20% dose/g的水平。

[0222] 另外,如图2的A所示,上述式(7)的分子探针在胰脏中的聚集相对于在血液中的

聚集之比（胰脏 / 血液比（(% dose/g) / (% dose/g)））随时间而变高，在施用后 30 分的时刻，聚集比超过 15，在施用后 60 分的时刻，聚集比超过 30。如图 2 的 C 所示，对上述式 (7) 的分子探针而言，在胰脏中的聚集相对于在肾脏中的聚集之比（胰脏 / 肾脏比（(% dose/g) / (% dose/g)））随时间而变高，在施用后 30 分的时刻，聚集比达到 1 附近，在施用后 60 分的时刻，达到 2 附近。

[0223] 由此提示通过上述式 (7) 的分子探针，能够得到例如用于利用 PET 进行图像化所需的对比度。另外，如图 1 所示提示了上述式 (7) 的分子探针，在骨中的放射能聚集低，在生物体内不受到脱氟代谢影响。由此可以认为，上述式 (7) 所表示的本实施例 1 的分子探针适于胰  $\beta$  细胞的成像。

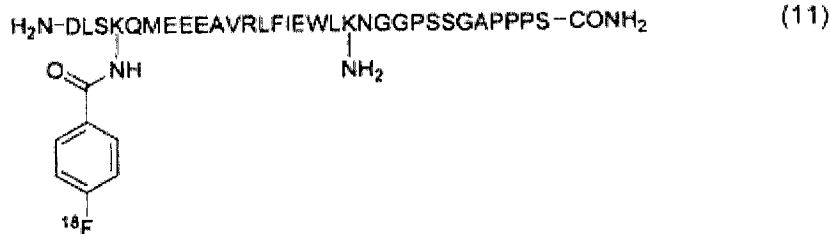
[0224] （参考例 1）

[0225] 作为参考例 1，由下述式 (10) 的分子探针前体（序列编号 10）制备分子探针，使用该分子探针进行小鼠的体内分布的测定，其中，所述式 (10) 的分子探针前体中，保护基（Fmoc）结合于 N 末端的  $\alpha$ -氨基和第 19 位的赖氨酸残基、C 末端的羧基被酰胺化。即，使用下述式 (11) 所表示的分子探针（序列编号 11），进行了小鼠的体内分布的测定，其中，在式 (11) 所表示的分子探针中，序列编号 10 的氨基酸序列中第 4 位的赖氨酸的侧链的氨基结合有 [ $^{18}\text{F}$ ]FB、且 C 末端的羧基被酰胺化。分子探针前体和分子探针的制备以及体内分布的测定，与实施例 1 同样地进行。其结果的示例示于下述表 2 和图 3。

[0226] Fmoc-DLSKQMEEEEAVRLFIEWLK(Fmoc)NGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (10) (序列编号 10)

[0227]

[化 8]



[0228] [表 2]

[0229]

(表2)	给药后的时间				
	5min	15min	30min	60min	120min
胰脏	3.98 (0.27)	4.92 (0.48)	4.65 (1.83)	2.42 (0.57)	1.35 (0.37)
血液	9.95 (0.75)	5.52 (0.26)	4.08 (0.93)	1.64 (0.14)	0.57 (0.16)
心脏	4.05 (0.34)	2.43 (0.22)	1.85 (0.67)	0.79 (0.06)	0.30 (0.08)
肺	8.33 (0.77)	5.87 (0.47)	4.49 (0.57)	2.44 (0.49)	1.24 (0.20)
胃	2.18 (1.28)	2.11 (1.08)	1.09 (0.43)	3.27 (4.79)	9.08 (9.78)
肠	1.99 (0.16)	1.51 (0.10)	1.58 (0.50)	1.92 (1.19)	4.73 (1.17)
肝脏	8.57 (0.80)	5.82 (0.46)	4.15 (0.62)	1.96 (0.32)	0.59 (0.22)
脾脏	3.52 (0.36)	2.48 (0.31)	1.87 (0.47)	0.86 (0.25)	0.33 (0.08)
肾脏	43.16 (5.40)	37.86 (6.69)	24.10 (3.82)	11.25 (2.52)	5.27 (1.88)
骨	2.41 (0.17)	2.01 (0.18)	1.36 (0.33)	1.07 (0.73)	0.32 (0.18)

[0230] 各点是 5 只小鼠的平均值 (SD)。

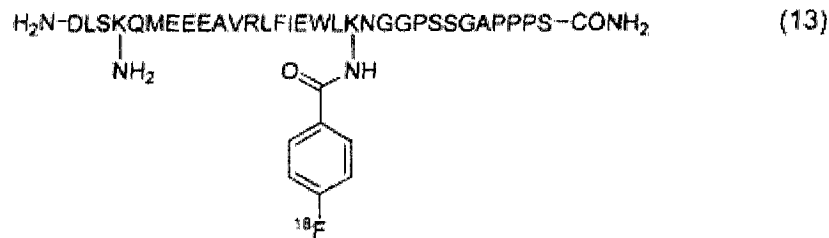
[0231] (参考例 2)

[0232] 作为参考例 2, 由下述式 (12) 的分子探针前体 (序列编号 12) 制备分子探针, 使用该分子探针进行小鼠的体内分布的测定, 其中, 式 (12) 的分子探针前体中, N 末端和第 4 位的赖氨酸残基上结合有保护基 (Fmoc) 且 C 末端的羧基被酰胺化。即, 使用下述式 (13) 所表示的分子探针 (序列编号 13), 进行了小鼠的体内分布的测定, 其中下述式 (13) 所表示的分子探针中, 序列编号 12 的氨基酸序列中的第 19 位的赖氨酸的侧链的氨基上结合有 [<sup>18</sup>F]FB, 且 C 末端的羧基被酰胺化。分子探针前体和分子探针的制备以及体内分布的测定与实施例 1 同样地进行。其结果的示例示于下述表 3 和图 4。

[0233] Fmoc-DLSK(Fmoc)QMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH<sub>2</sub> (12) (序列编号 12)

[0234] [化 9]

[0235]



[0236] [表 3]

[0237]

(表3)	给药后的时间				
	5min	15min	30min	60min	120min
胰脏	3.97 (0.89)	4.13 (0.56)	3.92 (0.51)	3.32 (1.16)	1.64 (0.15)
血液	8.84 (0.49)	6.34 (1.41)	4.40 (0.54)	2.66 (0.74)	1.42 (0.13)
心脏	3.56 (0.38)	2.92 (0.61)	1.82 (0.21)	1.09 (0.28)	0.63 (0.08)
肺	7.56 (1.14)	6.60 (0.47)	5.62 (0.31)	3.46 (0.56)	2.33 (0.28)
胃	0.87 (0.12)	1.09 (0.20)	1.04 (0.21)	1.16 (0.54)	1.00 (0.66)
肠	1.29 (0.19)	1.25 (0.36)	1.04 (0.19)	1.47 (0.25)	2.09 (0.54)
肝脏	25.23 (3.40)	16.81 (1.90)	11.71 (2.74)	7.56 (1.63)	3.72 (0.58)
脾脏	3.06 (0.79)	2.42 (0.23)	1.81 (0.34)	1.22 (0.28)	0.75 (0.23)
肾脏	30.30 (3.53)	38.04 (7.06)	29.70 (5.57)	17.14 (4.74)	11.35 (4.10)
骨	1.87 (0.12)	1.65 (0.21)	1.23 (0.23)	0.89 (0.16)	0.56 (0.15)

[0238] 各点是 5 只小鼠的平均值 (SD)。

[0239] 如上述表 1~3、图 1、图 3 以及图 4 所示,上述式 (7) 所表示的本实施例 1 的分子探针与上述式 (11) 所表示的参考例 1 的分子探针和上述式 (13) 所表示的参考例 2 的分子探针相比,在胰脏中的聚集量多,另外,在作为胰脏的相邻脏器的肝脏中的聚集量少。特别是,施用后 30 分以后的时间段中,上述式 (7) 所表示的本实施例 1 的分子探针在胰脏中的聚集量,与参考例 1 的分子探针和上述参考例 2 的分子探针相比,为 5 倍以上。由此也可以说,即,本实施例 1 中制备的式 (7) 的分子探针,特异性聚集于胰脏。

[0240] 通过将上述式 (11) 所表示的参考例 1 的分子探针施用于小鼠,可以得到小鼠的胰岛的三维成像图像。另外,通过将上述式 (13) 所表示的参考例 2 的分子探针施用于小鼠,可得到小鼠的胰岛的非侵入的三维成像图像。如上所述,标记了 C 末端的赖氨酸的侧链的上述式 (7) 所表示的本实施例 1 的分子探针与参考例 1 的分子探针和参考例 2 的分子探针相比,在胰脏中的聚集量极多,另外,在作为胰脏的相邻脏器的肝脏中的聚集量少,因此提示,根据本实施例 1 的分子探针,能够进行非侵入的胰岛的三维成像。

[0241] 这些结果提示,通过本发明的成像用分子探针,能够对人进行非侵入的胰脏的三维成像,特别是能够进行非侵入的胰  $\beta$  细胞的三维成像。

[0242] 基于实施例 1 的分子探针、参考例 1 和 2 的分子探针的体内分布实验的结果,胰脏/肝脏比(胰脏的聚集量/肝脏的聚集量)、胰脏/肾脏比(胰脏的聚集量/肾脏的聚集量)和胰脏/血液比(胰脏的聚集量/肾脏的聚集量)分别示于下述表 4~6。

[0243] [表 4]

[0244] (表 4) 胰脏/肝脏比

		给药后的时间				
		5min	15min	30min	60min	120min
[0245]	实施例1	10.94 (2.53)	12.58 (4.70)	20.60 (6.61)	35.87 (10.31)	45.64 (11.03)
	参考例1	0.46	0.85	1.12	1.24	2.28
	参考例2	0.16	0.25	0.34	0.44	0.44

[0246] [表 5]

[0247] (表 5) 胰脏 / 肾脏比

		给药后的时间				
		5min	15min	30min	60min	120min
[0248]	实施例1	0.25 (0.07)	0.47 (0.18)	0.92 (0.21)	1.87 (0.45)	3.66 (0.67)
	参考例1	0.09	0.13	0.19	0.22	0.26
	参考例2	0.13	0.11	0.13	0.19	0.14

[0249] [表 6]

[0250] (表 6) 胰脏 / 血液比

		给药后的时间				
		5min	15min	30min	60min	120min
[0251]	实施例1	4.10 (1.14)	8.54 (3.26)	15.50 (4.44)	30.92 (10.43)	56.33 (12.06)
	参考例1	0.40	0.89	1.14	1.47	2.36
	参考例2	0.45	0.65	0.89	1.25	1.16

[0252] 如上述表 4 所示,上述式 (7) 所表示的实施例 1 的分子探针,胰脏 / 肝脏比随时间而变高,在任何时间段中,相对于参考例 1 的分子探针和参考例 2 的分子探针的胰脏 / 肝脏比,都显示超过 10 倍的胰脏 / 肝脏比。如上述表 5 所示,对于胰脏 / 肾脏比,上述式 (7) 的分子探针,与参考例 1 的分子探针和参考例 2 的分子探针相比也较高。另外,如上述表 6 所示,对于胰脏 / 血液比,上述式 (7) 的分子探针,与参考例 1 的分子探针和参考例 2 的分子探针相比,也显著地高,施用后早期为 4 以上,显示了极良好的血液清除率。由此提示,通过在胰脏中的聚集高、而在胰脏的周边脏器中的聚集少、血液清除率优异的上述式 (7) 的分子探针,在成像时,能得到清晰的胰脏的图像。

[0253] (实施例 2)

[0254] 通过使用了实施例 1 中制备的分子探针(上述式 (7) 的分子探针)的 PET 进行三维成像。

[0255] [三维成像]

[0256] 通过静脉注射将制备的上述式 (7) 的分子探针 (80  $\mu$  Ci) 施用于麻醉的 6 周龄 ddY 小鼠(雄性,体重 30g),以下述的 PET 装置和条件,拍摄 PET 图像。

[0257] 摄影装置:eXploreVista(制品名,GE 公司制)

[0258] 摄影方法:StaticScan

[0259] 重构:2DOSEM(DynamicOS-EM)

[0260] 上述式 (7) 的分子探针施用 10 分钟后,通过静脉注射施用实验动物用 CT 成像剂 FenestraLC(商品名,GE 公司制)100  $\mu$  l。除了上述 PET 图像的摄影,还在下述的 CT 装置和条件中,拍摄上述小鼠的 CT 图像。

[0261] 摄影装置:R\_mCT(制品名,Rigaku 公司制)

[0262] 摄影方法:管电压(90kV),管电流(88  $\mu$  A),设定放大率(4.0),摄影时间(2.0 分钟)

[0263] 使用 PMOD(产品名,PMOD Technologies 公司制)融合得到的 PET 图像和 CT 图像。将得到的结果的示例示于图 5。图像是分子探针施用 30 分后的图像(累积时间:15 分)。图 5 中,(a) 是横断像(transverse view),(b) 是冠状断像(coronal view),(c) 是矢状断像(sagittal view)。图 5 中,白圈表示胰脏的位置,(a) 中虚线的白圈表示肾脏的位置,在(b) 和(c) 中,点划线的白圈表示肝脏的位置。此外,(a) ~ (c) 的对比度相同。

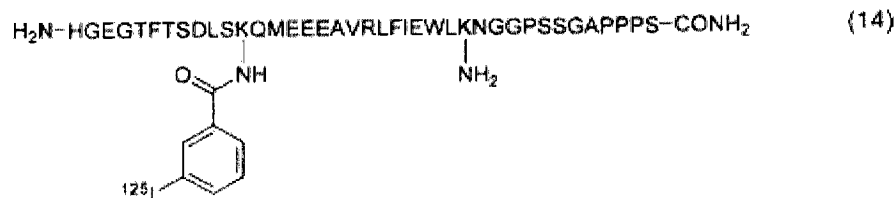
[0264] 如图 5 所示,通过使用上述式 (7) 的分子探针,可以明确地非侵入性判别胰脏的位置。即确认了可以通过本发明的分子探针,能进行非侵入性的胰岛的三维成像。

[0265] (实施例 3)

[0266] 使用下述式 (14) 的分子探针(序列编号 14),进行小鼠的体内分布的测定,进行阻断(blocking) 实验和二维成像解析,其中,式 (14) 的分子探针为序列编号 1 的氨基酸序列中第 12 位的赖氨酸残基的侧链的氨基用 [ $^{125}$ I]3-碘苯甲酰基标记(以下,也称为“[ $^{125}$ I]IB 标记”)、C 末端的羧基被酰胺化、N 末端的  $\alpha$ -氨基未修饰。

[0267]

### [化 10]



[0268] [探针的制备]

[0269] 代替 [ $^{18}$ F]SFB 而使用 [ $^{125}$ I]N-succinimidyl3-iodobenzoate([ $^{125}$ I]3-碘苯甲酸 N-琥珀酰亚胺酯,[ $^{125}$ I]SIB),除此以外,上述式 (14) 的分子探针,以与实施例 1 同样的方法来制备。

[0270] [体内分布]

[0271] 通过静脉注射(尾静脉)将制备的上述式 (14) 的分子探针(0.5  $\mu$  Ci)施用于无麻醉下的 6 周龄 ddY 小鼠(雄性,体重 30g)。施用 5 分后,15 分后,30 分后,60 分后,120 分后,摘出各脏器(n = 5)。测定各脏器的重量和放射能,由每单位重量的放射能计算聚集量(% dose/g)。将其结果的示例示于下述表 7、图 6 的 A 和 B 中。图 6A 示出分子探针在各脏器中的聚集的经时变化的坐标图,图 6B 是放大图 6A 的坐标图。

[0272] [表 7]

[0273]

(表7)	给药后的时间				
	5min	15min	30min	60min	120min
胰脏	25.77 (2.26)	35.35 (2.75)	43.66 (2.28)	34.15 (3.19)	22.91 (3.61)
血液	5.41 (0.57)	3.06 (0.35)	2.20 (0.19)	1.54 (0.15)	0.76 (0.15)
心脏	3.28 (0.37)	2.28 (0.56)	1.88 (0.45)	1.98 (0.42)	0.70 (0.16)
肺	94.71 (21.37)	115.99 (16.69)	143.73 (22.25)	136.51 (14.39)	84.62 (14.52)
胃	4.19 (1.83)	5.88 (3.43)	7.18 (1.43)	5.17 (0.50)	3.71 (2.04)
肠	2.97 (0.47)	3.70 (0.70)	5.67 (1.11)	6.02 (0.37)	6.28 (1.59)
肝脏	2.45 (0.18)	3.15 (0.35)	2.92 (0.48)	2.30 (0.17)	1.36 (0.24)
脾脏	2.11 (0.35)	1.52 (0.21)	1.14 (0.24)	0.86 (0.18)	0.43 (0.09)
肾脏	38.22 (4.84)	33.34 (1.53)	21.31 (2.87)	13.88 (0.90)	8.32 (1.89)
甲状腺	5.33 (0.81)	3.80 (0.98)	4.02 (0.93)	2.58 (0.74)	3.32 (1.94)

[0274] 各点是 5 只小鼠的平均值 (SD)。

[0275] 如上述表 7、图 6A 和 B 所示,本实施例 3 中制备的上述式 (14) 的分子探针在胰脏中的聚集,施用后 5 分钟为 25.8% dose/g,施用后 15 分钟为 35.4% dose/g,施用后 30 分钟为 43.7% dose/g,施用后 60 分钟为 34.2% dose/g。另外,胰脏/胃比在任何时间段都超过 6,胰脏/肠比,在施用后 5 分~30 分的时间段,显示达到 8 附近的高水平。进而,在任何时间段,胰脏/肝脏比都超过 10。通过这些结果提示,根据上述式 (14) 的分子探针,不光适用于小鼠,对于人,也能够进行利用 SPECT 的胰 β 细胞的非侵入的三维成像,更好的是能够进行胰 β 细胞的定量。

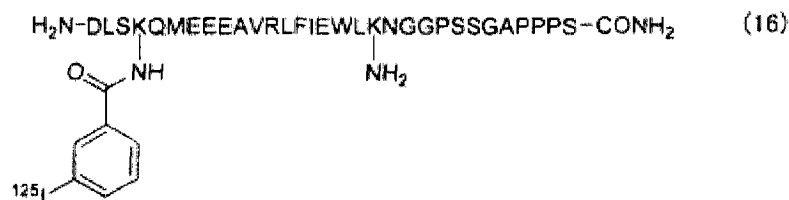
[0276] 另外,如图 6A 和 B 所示,上述式 (14) 的分子探针在甲状腺中的聚集未见大的变化,因此提示在生物体内不受脱碘代谢影响。由此可以认为,上述式 (14) 的分子探针适于胰 β 细胞的成像,尤其适于胰 β 细胞的非侵入的成像。

[0277] (参考例 3)

[0278] 作为参考例 3,使用下述式 (16) 所表示的分子探针 (序列编号 16),与实施例 1 同样地进行小鼠的体内分布的测定。将其结果的示例示于下述表 8。

[0279]

[化 11]



[0280] [表 8]

[0281]

(表8)	给药后的时间				
	5min	15min	30min	60min	120min
胰脏	17.53 (3.43)	25.43 (5.09)	45.37 (5.87)	27.49 (12.49)	23.02 (4.74)
血液	9.62 (0.99)	5.73 (0.43)	4.03 (0.57)	1.84 (0.46)	1.54 (0.42)
心脏	4.55 (0.29)	2.91 (0.42)	2.46 (0.19)	1.03 (0.16)	0.74 (0.08)
肺	39.67 (4.48)	51.64 (12.04)	67.29 (13.73)	44.74 (15.20)	41.21 (9.63)
胃	2.69 (0.77)	4.24 (0.63)	9.61 (10.24)	4.08 (0.95)	11.30 (6.28)
肠	2.24 (0.30)	2.95 (0.47)	4.36 (2.23)	3.08 (0.76)	13.16 (16.82)
肝脏	15.79 (0.93)	8.89 (0.98)	6.66 (0.72)	3.05 (0.69)	2.56 (0.33)
脾脏	3.73 (0.62)	2.86 (0.48)	2.28 (0.54)	1.11 (0.33)	0.71 (0.16)
肾脏	18.24 (1.76)	19.22 (1.73)	18.36 (4.53)	9.72 (1.35)	8.25 (1.41)
甲状腺	4.06 (0.85)	2.91 (0.54)	2.81 (0.52)	1.63 (0.42)	2.32 (0.71)

[0282] 各点是 5 只小鼠的平均值 (SD)。

[0283] 如上述表 7 和 8 所示, 上述式 (14) 所表示的实施例 3 的分子探针, 与上述式 (16) 所表示的参考例 3 的分子探针相比, 在胰脏中的聚集量多。特别是, 施用后 15 分~60 分的时间段中, 上述式 (14) 的分子探针在胰脏中的聚集维持在超过 30% dose/g 的高水平。另外, 上述式 (14) 的分子探针与参考例 3 的分子探针相比, 在作为胰脏的相邻脏器的肝脏中的聚集量显著地少。因此, 可以认为上述式 (14) 的分子探针在胰脏中的脏器特异性优异。

[0284] 基于实施例 3 的分子探针和参考例 3 的分子探针的体内分布实验的结果, 将胰脏 / 肝脏比, 胰脏 / 肾脏比和胰脏 / 血液比分别示于下述表 9 ~ 11。

[0285] [表 9]

[0286] (表 9) 胰脏 / 肝脏比

[0287]

	给药后的时间				
	5min	15min	30min	60min	120min
实施例3	10.53 (0.89)	11.30 (1.18)	15.35 (2.94)	14.97 (2.06)	17.38 (5.06)
参考例3	1.11 (0.21)	2.91 (0.71)	6.84 (0.78)	8.73 (2.21)	9.05 (1.83)

[0288] [表 10]

[0289] (表 10) 胰脏 / 肾脏比

[0290]

	给药后的时间				
	5min	15min	30min	60min	120min
实施例3	0.68 (0.11)	1.06 (0.12)	2.08 (0.28)	2.47 (0.32)	2.84 (0.61)
参考例3	0.97 (0.21)	1.34 (0.29)	2.54 (0.42)	2.75 (0.90)	2.79 (0.30)

[0291] [表 11]



[0292] (表 11) 胰脏 / 血液比

	给药后的时间				
	5min	15min	30min	60min	120min
[0293] 实施例3	4.78 (0.38)	11.63 (1.29)	19.97 (1.84)	22.37 (3.68)	31.22 (8.21)
参考例3	1.84 (0.41)	4.46 (0.94)	11.34 (1.35)	14.46 (3.24)	15.26 (2.43)

[0294] 如上述表 9 所示,上述式 (14) 所表示的实施例 3 的分子探针,胰脏 / 肝脏比随时间而提高,在任一时间段,与参考例 3 的分子探针相比,都显示高的胰脏 / 肝脏比。上述式 (14) 的分子探针,对于胰脏 / 肾脏比,为与参考例 3 的分子探针同程度的水平(参照表 10),但是对于胰脏 / 血液比,与参考例 3 的分子探针相比较高(参照表 11),施用早期为 4 以上,显示了良好的血液清除率。提示了通过如此在胰脏中的聚集高而在胰脏的周边脏器中的聚集少、血液清除率优异的上述式 (14) 的分子探针,在成像时,可以得到清晰的胰脏的图像。

[0295] [阻断实验]

[0296] 使用上述式 (14) 的分子探针,进行了阻断实验。小鼠使用了 6 周龄 ddY 小鼠(雄性,体重 30g)。

[0297] 首先,对无麻醉下的小鼠,通过静脉注射进行未标记化的 Exendin-(9-39)(低温探针,序列编号 15)的前给药(0.1mL 的 0.5mg/mL 溶液)。前给药起 30 分之后,通过静脉注射施用制备的上述式 (14) 的分子探针(0.5  $\mu$  Ci)。从式 (14) 的分子探针的施用起 30 分之后,摘出各脏器(n = 5)。测定各脏器的重量和放射能,由每单位重量的放射能计算聚集量(% dose/g)。其结果的示例示于图 7 的 A 和 B。

[0298]  $H_2N-DLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH_2$  (15)(序列编号 15)

[0299] 作为对照,不进行低温探针的前给药,通过静脉注射将制备的上述式 (14) 的分子探针(0.5  $\mu$  Ci)施用于无麻醉下的小鼠。在施用起 30 分后,摘出各脏器(n = 5)。测定各脏器的重量和放射能,由每单位重量的放射能计算聚集量(% dose/g)。将其结果的示例与前给药的结果对照地示于图的 7A 和 B。

[0300] 图 7 的 A 和 B 是表示有前给药的聚集量(% dose/g)和对照(没有前给药)的聚集量(% dose/g)的示例的坐标图,图 7 的 B 是将图 7 的 A 放大的坐标图。如图 7 的 A 和 B 所示,观察到通过前给药低温探针来阻碍与受体的结合,由此上述式 (14) 的分子探针的摄入有约 95% 被阻碍。

[0301] [2 维成像解析]

[0302] 通过静脉注射将上述式 (14) 的分子探针(4.73  $\mu$  Ci),施用于无麻醉的 MIP-GFP 小鼠(雄性,体重 20g),在施用 30 分后,摘出胰脏(n = 2)。由摘出的胰脏切出切片,将切片置于载玻片上,在其上放置盖玻片。使用图像解析装置(商品名:Typhoon9410,GE 健康管理公司制)测定切片的荧光和放射能(放射自显影)(曝光时间:18 时间)。其结果的示例示于图 8。

[0303] 图 8 是施用上述式 (14) 的分子探针的 MIP-GFP 小鼠的胰脏切片的图像解析的结果的示例,示出表示上述式 (14) 的分子探针施用后 30 分的切片的荧光信号(a)和放射性信号(b)的图像。

[0304] 如图 8(a) 和 (b) 所示,在 MIP-GFP 小鼠的胰脏切片中,通过图像解析装置,分别检

测荧光 GFP 信号、和放射性信号。另外,由上述式 (14) 的分子探针检测的放射性信号的局部性与 GFP 信号一致。因此,可以确认上述式 (14) 的分子探针特异性聚集于胰  $\beta$  细胞。

[0305] 接下来,进行包括阻断处理工序的 2 维成像解析。即,从未标记化的 Exendin-(9-39) (低温探针,序列编号 15) 的施用后 30 分开始,施用上述式 (14) 的分子探针,除此以外,与上述同样地进行荧光和放射能的测定。其结果,可以观察到几乎没有检测到放射性信号,通过施用低温探针来与受体结合,而阻碍了上述式 (14) 的分子探针的摄入 (数据未示出)。

[0306] 由以上可确认,上述式 (14) 的分子探针特异性聚集于胰  $\beta$  细胞。

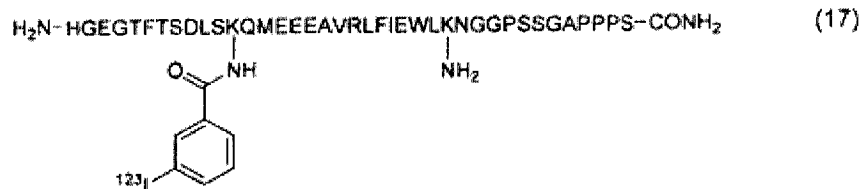
[0307] 另外, $^{125}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$  和  $^{131}\text{I}$  都是放出  $\gamma$  线的核素。进而, $^{125}\text{I}$  和  $^{123}\text{I}$  的核自旋数也相同。由此可推测,即使将在上述式 (14) 的分子探针的标记化中使用的放射性碘原子 ( $^{125}\text{I}$ ) 设定为  $^{123}\text{I}$  或  $^{131}\text{I}$  时,也会显示与上述式 (14) 的分子探针大致同样的性能。另外可以推测,即使设定为  $^{124}\text{I}$  时,也会显示与上述式 (14) 的分子探针大致同样的性能。因此提示了,通过使用将上述式 (14) 的分子探针的  $^{125}\text{I}$  设定为  $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$  或  $^{131}\text{I}$  的分子探针,能够进行例如 SPECT、PET 等的胰  $\beta$  细胞的非侵入的三维成像,优选可进行胰  $\beta$  细胞的定量。

[0308] (实施例 4)

[0309] 进行使用了下述式 (17) 的分子探针 (序列编号 17) 的 SPECT 的三维成像解析,其中式 (17) 的分子探针中,序列编号 1 的氨基酸序列中第 12 位的赖氨酸残基的侧链的氨基用 [ $^{123}\text{I}$ ]3-碘苯甲酰基标记、C 末端的羧基被酰胺化、N 末端的  $\alpha$ -氨基为未修饰。

[0310]

[化 12]



[0311] [分子探针的制备]

[0312] 除了代替 [ $^{18}\text{F}$ ]SFB 而使用 [ $^{123}\text{I}$ ]N-succinimidyl 3-iodobenzoate ([ $^{123}\text{I}$ ]3-碘苯甲酸 N-琥珀酰亚胺酯, [ $^{123}\text{I}$ ]SIB) 以外,上述式 (17) 的分子探针与实施例 1 同样地进行制备。

[0313] [三维成像]

[0314] 使用上述式 (17) 的分子探针,进行的小鼠的 SPECT 摄影。通过静脉注射将上述式 (17) 的分子探针 ( $172 \mu\text{Ci}$  ( $6.36\text{MBq}$ )/ $120 \mu\text{l}$ ) 施用于 6 周龄 ddY 小鼠 (雄性,体重约 30g),从分子探针施用后 20 分开始进行异氟烷吸入麻醉。接着,从分子探针施用后 30 分开始进行 SPECT 摄影。SPECT 摄影使用伽马摄像机 (制品名:SPECT2000H-40,日立 Medicon 制) 在下述的摄影条件下进行。在下述的重构条件对得到的图像进行重构处理。

[0315] 摄影条件

[0316] 准直仪:LEPH pinhole 准直仪

[0317] 收集范围: $360^\circ$

[0318] 步进角度: $11.25^\circ$

[0319] 收集时间:每 1 个方向的收集时间为 40 秒

[0320] 每 60 秒 1 帧 × 32 帧 (计 32 分钟)

[0321] 重构条件

[0322] 前处理滤镜:Butterworth 滤镜 (order :10, cutoff 频率 :0.15)

[0323] 将其结果的示例示于图 9。在图 9 中示出的图像为分子探针施用 30 分后的图像,从左按顺序示出横断像 (transverse view)、冠状断像 (coronal view) 和矢状断像 (sagittal view)。在图 9 的冠状断像中,以白箭头表示胰脏的位置。

[0324] 如图 9 所示,通过使用上述式 (17) 的分子探针,能够在小鼠中可以非侵入性确认胰脏的位置。即可确认通过本发明的分子探针,能够非侵入性地对胰岛进行三维成像。

[0325] 如此提示了,在比人的胰脏的大小要小,且脏器密集的小鼠中,可非侵入性确认胰脏的位置,因此为比小鼠的胰脏的大小要大且脏器不密集的人的情况下,可以更明确地判例例如胰脏的位置、胰脏的大小,进而,能够测定与胰 β 细胞结合的分子探针量。

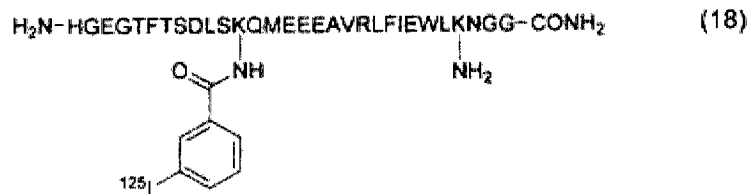
[0326] 由该结果提示了,通过本发明的成像用分子探针,在人中能够进行非侵入的胰岛的三维成像,尤其是能非侵入性地进行胰 β 细胞的三维成像、胰 β 细胞的 GLP-1R 的三维成像。

[0327] (实施例 5)

[0328] 使用下述式 (18) 的分子探针 (序列编号 18),进行小鼠的体内分布的测定和二维成像解析。式 (18) 的分子探针是序列编号 1 的氨基酸序列的第 1 位~第 30 位的氨基酸所表示的多肽,且第 12 位的赖氨酸残基的侧链的氨基用 [<sup>125</sup>I]IB 标记、C 末端的羧基被酰胺化、N 末端的 α-氨基未修饰。

[0329]

### [化 13]



[0330] [探针的制备]

[0331] 除了将合成的多肽设定为序列编号 1 的氨基酸序列的第 1 位~第 30 位的氨基酸所表示的多肽以外,式 (18) 的分子探针采用与实施例 3 同样的方法制备。

[0332] [体内分布]

[0333] 通过静脉注射 (尾静脉) 将式 (18) 的分子探针 (0.69 μCi) 施用于无麻醉的 6 周龄 ddY 小鼠 (雄性,体重 30g)。施用 5 分后,15 分后,30 分后,60 分后,120 分后,摘出各脏器 (n = 5)。测定各脏器的重量和放射能,由每单位重量的放射能计算聚集量 (% dose/g)。将其结果的示例示于下述表 12 和图 10。图 10 是表示在各脏器中的式 (18) 的分子探针的聚集的经时变化的示例的坐标图。

[0334] [表 12]

[0335]

(表12)	给药后的时间				
	5min	15min	30min	60min	120min
胰脏	14.68 (1.34)	18.19 (1.80)	20.25 (1.19)	16.28 (2.31)	8.02 (1.51)
血液	14.31 (0.77)	8.53 (0.68)	4.94 (0.42)	3.11 (0.17)	1.46 (0.38)
心脏	5.00 (0.36)	3.34 (0.28)	2.26 (0.18)	1.34 (0.15)	0.70 (0.20)
肺	42.07 (2.28)	34.80 (5.86)	27.84 (3.65)	17.22 (3.95)	8.19 (2.47)
胃	1.82 (0.36)	2.61 (0.57)	2.39 (0.30)	2.02 (0.35)	1.59 (0.78)
肠	2.99 (0.42)	4.08 (0.28)	4.60 (0.34)	6.63 (1.17)	7.65 (3.49)
肝脏	11.96 (0.52)	8.83 (0.51)	6.22 (0.60)	4.36 (0.31)	2.39 (0.76)
脾脏	4.72 (0.41)	3.77 (0.29)	2.33 (0.21)	1.47 (0.20)	0.74 (0.17)
肾脏	23.78 (2.23)	31.12 (3.03)	22.16 (2.32)	16.55 (3.41)	9.14 (2.99)
甲状腺	6.37 (1.36)	3.87 (0.66)	1.89 (0.40)	1.71 (1.13)	1.20 (0.64)

[0336] 各点是5只小鼠的平均值(SD)。

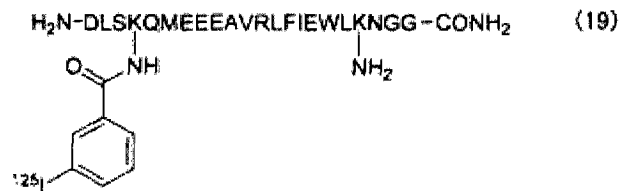
[0337] 如上述表12和图10所示,式(18)的分子探针在胰脏中的聚集,在施用后早期达到15% dose/g左右的水平,在施用后30分最高。另外,由于甲状腺中的聚集随时间而减少,提示了式(18)的分子探针在生物体内不受脱碘代谢影响。

[0338] (参考例4)

[0339] 作为参考例4,使用下述式(19)所表示的分子探针(序列编号19),与实施例5同样地进行小鼠的体内分布的测定。式(19)的分子探针的施用量设为0.57 μCi。将其结果的示例示于下述表13和图11中。图11是表示在各脏器中的式(19)的分子探针的聚集的经时变化的示例的坐标图。此外,式(19)的分子探针是序列编号1的氨基酸序列的第9位~第30位的氨基酸所表示的多肽,且第4位的赖氨酸残基的侧链的氨基用 $[^{125}\text{I}]$ IB标记,C末端的羧基被酰胺化,N末端的α-氨基未修饰。

[0340]

[化14]



[0341] [表13]

[0342]

(表 13)	给药后的时间				
	5min	15min	30min	60min	120min
胰脏	5.83 (1.17)	7.94 (0.97)	6.87 (1.02)	4.03 (0.63)	2.07 (0.84)
血液	11.58 (1.07)	9.92 (0.76)	6.58 (0.76)	4.35 (0.36)	2.28 (0.47)
心脏	3.69 (0.27)	3.44 (0.48)	2.30 (0.28)	1.65 (0.20)	0.90 (0.18)
肺	13.55 (2.92)	12.35 (1.33)	9.12 (0.81)	5.51 (0.44)	3.18 (1.35)
胃	1.20 (0.38)	1.16 (0.36)	1.38 (0.64)	2.05 (0.94)	1.43 (0.50)
肠	1.43 (0.18)	1.76 (0.09)	2.60 (0.63)	4.41 (0.91)	3.86 (1.32)
肝脏	42.30 (3.09)	36.60 (1.97)	26.38 (0.92)	17.59 (1.37)	8.65 (2.15)
脾脏	2.98 (0.22)	3.77 (0.85)	2.74 (0.38)	1.84 (0.29)	0.99 (0.19)
肾脏	8.52 (1.15)	14.20 (2.05)	14.46 (2.51)	11.00 (0.68)	6.86 (2.56)
甲状腺	3.41 (0.73)	3.55 (1.39)	2.54 (0.66)	1.77 (0.45)	1.04 (0.36)

[0343] 各点是 5 只小鼠的平均值 (SD)。

[0344] 另外,基于实施例 5 的式 (18) 所表示的分子探针、参考例 3 和 4 的分子探针的体内分布实验的各脏器中的聚集量,它们的胰脏 / 肝脏比、胰脏 / 肾脏比、胰脏 / 血液比分别示于下述表 14、15 和 16。

[0345] [表 14]

[0346] (表 14) 胰脏 / 肝脏比

[0347]

	给药后的时间				
	5min	15min	30min	60min	120min
实施例5	1.23 (0.12)	2.06 (0.20)	3.29 (0.41)	3.73 (0.50)	3.58 (0.98)
参考例4	0.14 (0.02)	0.22 (0.02)	0.26 (0.04)	0.23 (0.03)	0.23 (0.06)
参考例3	1.11 (0.21)	2.91 (0.71)	6.84 (0.78)	8.73 (2.21)	9.05 (1.83)

[0348] [表 15]

[0349] (表 15) 胰脏 / 肾脏比

[0350]

	给药后的时间				
	5min	15min	30min	60min	120min
实施例5	0.62 (0.05)	0.59 (0.05)	0.92 (0.12)	1.01 (0.25)	0.92 (0.19)
参考例4	0.68 (0.08)	0.57 (0.10)	0.49 (0.10)	0.37 (0.05)	0.30 (0.05)
参考例3	0.97 (0.21)	1.34 (0.29)	2.54 (0.42)	2.75 (0.90)	2.79 (0.30)

[0351] [表 16]

[0352] (表 16) 胰脏 / 血液比

	给药后的时间				
	5min	15min	30min	60min	120min
[0353] 实施例5	1.03 (0.09)	2.14 (0.21)	4.13 (0.50)	5.23 (0.69)	5.63 (0.83)
参考例4	0.50 (0.07)	0.80 (0.12)	1.05 (0.17)	0.92 (0.11)	0.87 (0.23)
参考例3	1.84 (0.41)	4.46 (0.94)	11.34 (1.35)	14.46 (3.24)	15.26 (2.43)

[0354] 如表 14 ~ 16 所示,对于式 (18) 所表示的分子探针而言,胰脏 / 肝脏比、胰脏 / 肾脏比和胰脏 / 血液比随时间而变高,胰脏 / 肝脏比和胰脏 / 血液比在施用后 15 分的时间段中显示超过 2 的值。提示通过如此在胰脏的周边脏器中的聚集少、血液清除率优异的式 (18) 所表示的分子探针来进行胰  $\beta$  细胞的成像时,可以得到清晰的图像。

[0355] [二维成像解析]

[0356] 通过静脉注射将式 (18) 所表示的分子探针 ( $5 \mu\text{Ci}/100 \mu\text{l}$ ) 施用于无麻醉的 MIP-GFP 小鼠 (雄性,体重 20g),施用 30 分后和 60 分后,摘出胰脏 ( $n = 2$ )。由摘出的胰脏切出切片,将切片放置于载玻片上,在其上放置盖玻片。使用图像解析装置 (商品名: Typhoon9410, GE 健康管理公司制) 测定切片的荧光和放射能 (放射自显影) (曝光时间: 19 小时)。其结果的示例示于图 12。

[0357] 另外,通过静脉注射将没有标记的 exendin(9-39) (低温探针,序列编号 15) ( $50 \mu\text{g}/100 \mu\text{l}$ ) 前给药于无麻醉的 MIP-GFP 小鼠 (雄性,体重 20g)。前给药之后 30 分,通过静脉注射施用式 (18) 所表示的分子探针 ( $5 \mu\text{Ci}/100 \mu\text{l}$ ),从式 (18) 所表示的分子探针的施用之后 30 分后和 60 分后,摘出胰脏 ( $n = 2$ )。从摘出的胰脏切出切片,对于得到的切片,与上述同样地进行荧光和放射能的测定。将其结果的示例与没进行阻断的 (未进行前给药) 的结果相对照地示于图 12。

[0358] 图 12 是施用了式 (18) 所表示的分子探针的 MIP-GFP 小鼠的胰脏切片的成像解析的结果的示例,示出表示荧光信号的图像 (上图) 和表示式 (18) 所表示的分子探针的放射性信号的图像 (下图)。图 12 中,低温探针 (Cold) 为“+”时,是在式 (18) 所表示的分子探针的施用前,施用了低温探针的结果,低温探针 (Cold) 为“-”时,是没有施用低温探针,而仅施用了式 (18) 所表示的分子探针的结果。

[0359] 如图 12 所示, MIP-GFP 小鼠的胰脏切片中,通过图像解析装置,分别检测到荧光 GFP 信号和放射性信号。另外,式 (18) 所表示的分子探针的放射性信号的局部性与 GFP 信号大致一致。由此可确认,式 (18) 所表示的分子探针特异性聚集于胰  $\beta$  细胞。另外,通过前给药低温探针来阻断受体,几乎未检测到式 (18) 所表示的分子探针的放射性信号。因此提示了,式 (18) 所表示的分子探针特异性聚集于胰  $\beta$  细胞的 GLP-1R。

[0360] 因此提示了,式 (18) 所表示的分子探针,与式 (14) 所表示的分子探针 (实施例 3 的分子探针) 同样地,通过使用将 [ $^{125}\text{I}$ ] 碘原子设定为 [ $^{123/124/131}\text{I}$ ] 碘原子的分子探针,可进行例如 SPECT、PET 等中的胰  $\beta$  细胞的 GLP-1R 的非侵入的三维成像,更理想的是能进行胰  $\beta$  细胞的 GLP-1R 的定量。

[0361] 产业上利用的可能性

[0362] 如以上说明所述,本发明例如在医疗领域、分子成像的领域、与糖尿病有关的领域等中非常有用。

- [0363] 序列表自由文本内容
- [0364] 序列编号 1 :本发明的成像用分子探针的氨基酸序列
- [0365] 序列编号 2 :本发明的成像用分子探针的氨基酸序列
- [0366] 序列编号 3 :本发明的成像用分子探针的氨基酸序列
- [0367] 序列编号 4 :本发明的成像用分子探针前体的氨基酸序列
- [0368] 序列编号 5 :本发明的成像用分子探针前体的氨基酸序列
- [0369] 序列编号 6 :本发明的成像用分子探针前体的氨基酸序列
- [0370] 序列编号 7 :实施例 1 的成像用分子探针的氨基酸序列
- [0371] 序列编号 8 :实施例 1 的成像用分子探针的制造中使用的多肽的氨基酸序列
- [0372] 序列编号 9 :实施例 1 的成像用分子探针的制造中使用的分子探针前体的氨基酸序列
- [0373] 序列编号 10 :参考例 1 的分子探针前体的氨基酸序列
- [0374] 序列编号 11 :参考例 1 的分子探针的氨基酸序列
- [0375] 序列编号 12 :参考例 2 的分子探针前体的氨基酸序列
- [0376] 序列编号 13 :参考例 2 的分子探针的氨基酸序列
- [0377] 序列编号 14 :实施例 3 的成像用分子探针的氨基酸序列
- [0378] 序列编号 15 :Exendin-(9-39) 的氨基酸序列
- [0379] 序列编号 16 :参考例 3 的分子探针的氨基酸序列
- [0380] 序列编号 17 :实施例 4 的成像用分子探针的氨基酸序列
- [0381] 序列编号 18 :实施例 5 的成像用分子探针的氨基酸序列
- [0382] 序列编号 19 :参考例 4 的分子探针的氨基酸序列
- [0383] 序列编号 20 :本发明的成像用分子探针的制造方法中使用的多肽的氨基酸序列。

[0001]

## 序列表

- <110> 东京大学 (Kyoto University)  
 爱科来株式会社 (ARKRAY, Inc.)
- <120> 胰岛成像用分子探针及其使用
- <130> 11PI6545
- <150> JP2009-280396  
 <151> 2009-12-10
- <150> JP2010-125983  
 <151> 2010-06-01
- <150> US61/285293  
 <151> 2009-12-10
- <150> US61/350732  
 <151> 2010-06-02
- <150> US61/388948  
 <151> 2010-10-01
- <160> 20
- <170> PatentIn version 3.3
- <210> 1  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列
- <220>  
 <223> 胰岛成像用分子探针
- <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> N末端的  $\alpha$ -氨基为未修饰或通过修饰基修饰。
- <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> 侧链的氨基被标记。
- <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (39)..(39)  
 <223> C末端的羧基被酰胺化。
- <400> 1
- His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15
- Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30

[0002]



Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 2  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 胰岛成像用分子探针

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> N末端的 $\alpha$ -氨基为未修饰或通过修饰基修饰。

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (27)..(27)  
<223> 侧链的氨基被标记。

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (39)..(39)  
<223> C末端的羧基被酰胺化。

<400> 2

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 3  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 胰岛成像用分子探针

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> N末端的 $\alpha$ -氨基被标记。

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (39)..(39)  
<223> C末端的羧基被酰胺化。

<400> 3

[0003]

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 4  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 胰岛成像用分子探针的前体

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> N末端的 $\alpha$ -氨基被保护基保护或被修饰基修饰。

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (27)..(27)  
<223> 侧链的氨基被保护基保护。

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (39)..(39)  
<223> C末端的羧基被酰胺化。

<400> 4

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

<210> 5  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 胰岛成像用分子探针的前体

<220>  
<221> MOD\_RES

[0004]

<222> (1)..(1)  
 <223> N末端的氨基被保护基保护或者通过修饰基修饰。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> 侧链的氨基被保护基保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (39)..(39)  
 <223> C末端的羧基被酰胺化。

<400> 5

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

<210> 6  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 胰岛成像用分子探针的前体

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> 侧链的氨基被保护基保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (27)..(27)  
 <223> 侧链的氨基被保护基保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (39)..(39)  
 <223> C末端的羧基被酰胺化。

<400> 6

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

[0005]

35

<210> 7  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 实施例1的胰岛成像用分子探针

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> 侧链的氨基被[18F]氟苯甲酰基标记。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (39)..(39)  
 <223> C末端的羧基被酰胺化。

<400> 7

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

<210> 8  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 用于实施例1的胰岛成像用分子探针的前体的制备的多肽。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> N末端的 $\alpha$ 氨基被Fmoc保护。  
 侧链的官能团被Trt保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (3)..(3)  
 <223> 侧链的官能团被OBu保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> 侧链的官能团被OBu保护。

<220>

[0006]

<221> MOD\_RES  
 <222> (9)..(9)  
 <223> 侧链的官能团被OBu保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)..(11)  
 <223> 侧链的官能团被OBu保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> 侧链的氨基被Mmt保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (13)..(13)  
 <223> 侧链的官能团被Trt保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (15)..(17)  
 <223> 侧链的官能团被OBu保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (20)..(20)  
 <223> 侧链的官能团被Pdf保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (24)..(24)  
 <223> 侧链的官能团被OBu保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (25)..(25)  
 <223> 侧链的官能团被Boc保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (27)..(27)  
 <223> 侧链的氨基被Mmt保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (28)..(28)  
 <223> 侧链的官能团被Trt保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (32)..(33)  
 <223> 侧链的官能团被OBu保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (39)..(39)  
 <223> 侧链的官能团被OBu保护。

<400> 8

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

[0007]



<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (19)..(19)  
 <223> 侧链的氨基被Fmoc保护。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (31)..(31)  
 <223> C末端的羧基被酰胺化。

<400> 10

Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu  
 1 5 10 15

Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 20 25 30

<210> 11  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 参考例1的分子探针

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> 侧链的氨基被[18F]氟苯甲酰基标记。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (31)..(31)  
 <223> C末端的羧基被酰胺化。

<400> 11

Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu  
 1 5 10 15

Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 20 25 30

<210> 12  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 参考例2的分子探针的前体

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)

[0009]

<223> N末端的 $\alpha$ -氨基被Fmoc保护。

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (4)..(4)

<223> 侧链的氨基被Fmoc保护。

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (31)..(31)

<223> C末端的羧基被酰胺化。

<400> 12

Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu  
1 5 10 15

Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
20 25 30

<210> 13

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 参考例2的分子探针

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (19)..(19)

<223> 侧链的氨基被[18F]氟苯甲酰基标记。

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (31)..(31)

<223> C末端的羧基被酰胺化。

<400> 13

Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu  
1 5 10 15

Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
20 25 30

<210> 14

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 实施例3的胰岛成像用分子探针

<220>

<221> MOD\_RES

[0010]



<222> (12).. (12)  
 <223> 侧链的氨基被[125I]3-碘苯甲酰基标记。

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (39).. (39)  
 <223> C末端的羧基被酰胺化。

<400> 14

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

<210> 15  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> Exendin-(9-39)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (31).. (31)  
 <223> C末端的羧基被酰胺化。

<400> 15

Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu  
 1 5 10 15

Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 20 25 30

<210> 16  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 参考例3的分子探针

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4).. (4)  
 <223> 侧链的氨基被[125I]3-碘苯甲酰基标记。

<220>  
 <221> MOD\_RES

[0011]

- <222> (31)..(31)  
 <223> C末端的羧基被酰胺化。  
  
 <400> 16  
  
 Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu  
 1 5 10 15  
  
 Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 20 25 30  
  
 <210> 17  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 实施例4的胰岛成像用分子探针  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> 侧链的氨基被[123I]3-碘苯甲酰基标记。  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (39)..(39)  
 <223> C末端的羧基被酰胺化。  
  
 <400> 17  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15  
  
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30  
  
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35  
  
 <210> 18  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 实施例4的胰岛成像用分子探针  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> 侧链的氨基被[125I]3-碘苯甲酰基标记。  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES

[0012]

- <222> (30)..(30)  
 <223> C末端的羧基被酰胺化。
- <400> 18  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15  
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly  
 20 25 30
- <210> 19  
 <211> 22  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列
- <220>  
 <223> 参考例4的分子探针
- <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (4)..(4)  
 <223> 侧链的氨基被[125I]3-碘苯甲酰基标记。
- <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (22)..(22)  
 <223> C末端的羧基被酰胺化。
- <400> 19  
 Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu  
 1 5 10 15  
 Trp Leu Lys Asn Gly Gly  
 20
- <210> 20  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列
- <220>  
 <223> 用于胰岛的成像探针的制备中使用的多肽
- <400> 20  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15  
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
 20 25 30  
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

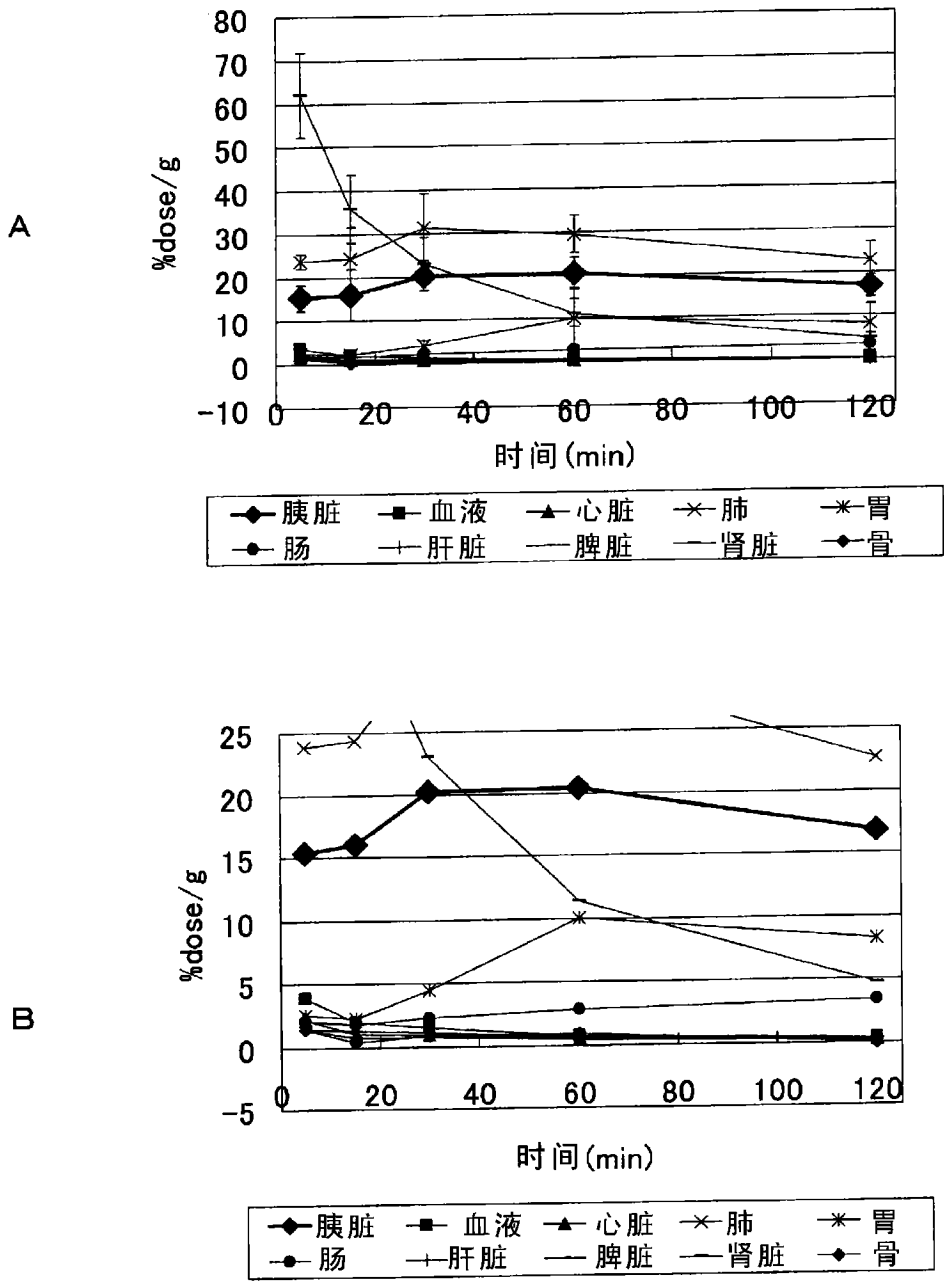


图 1

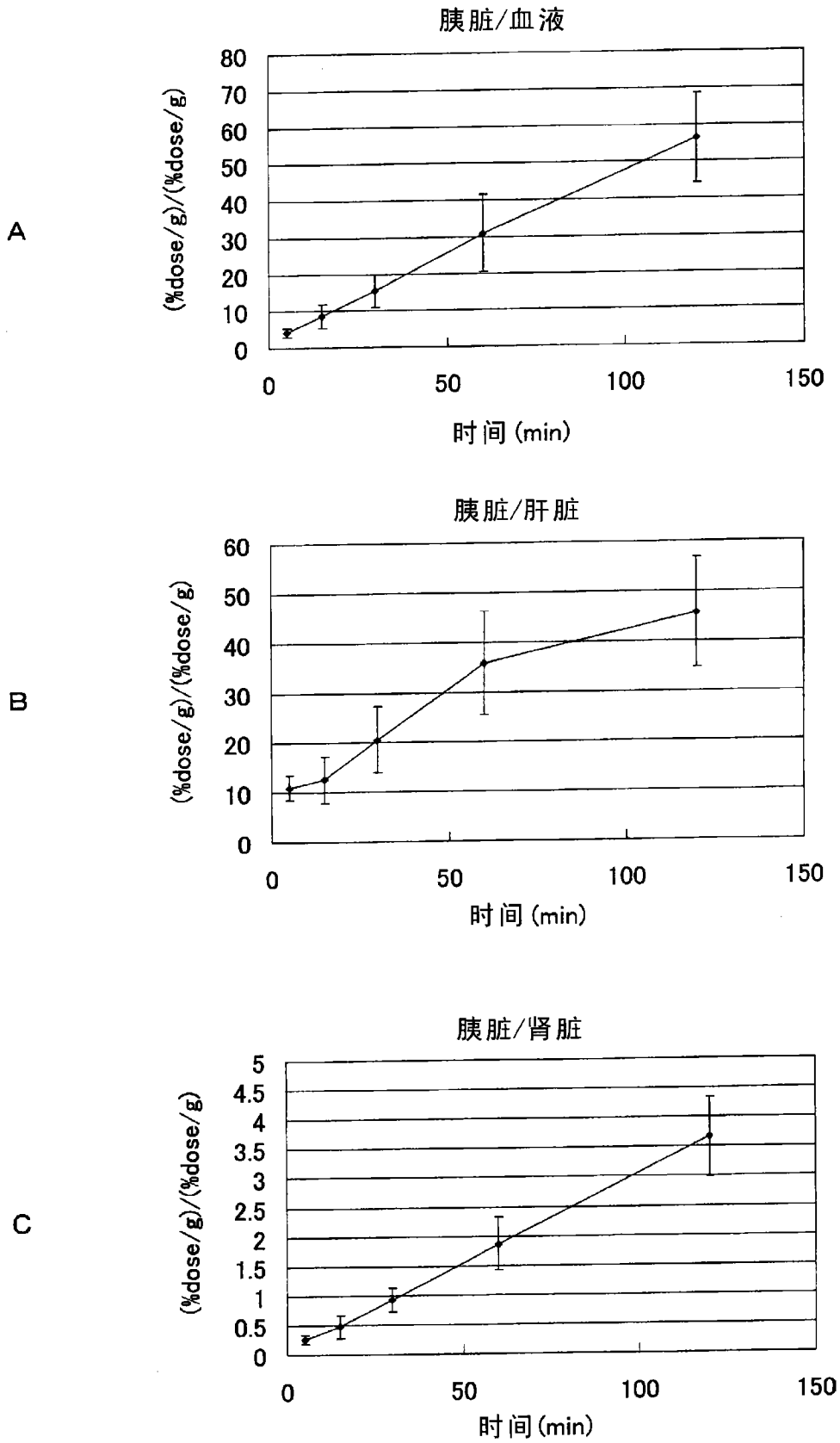


图 2

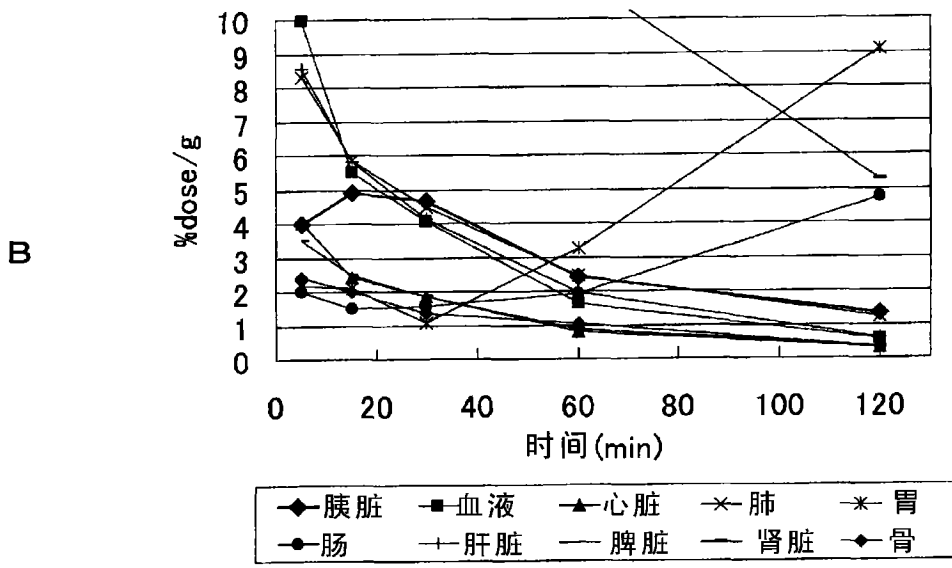
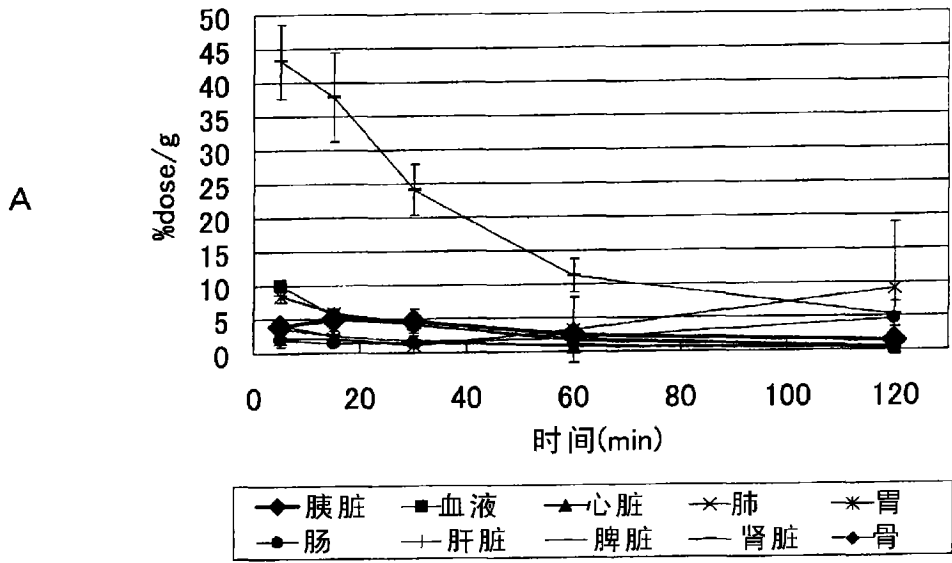


图 3

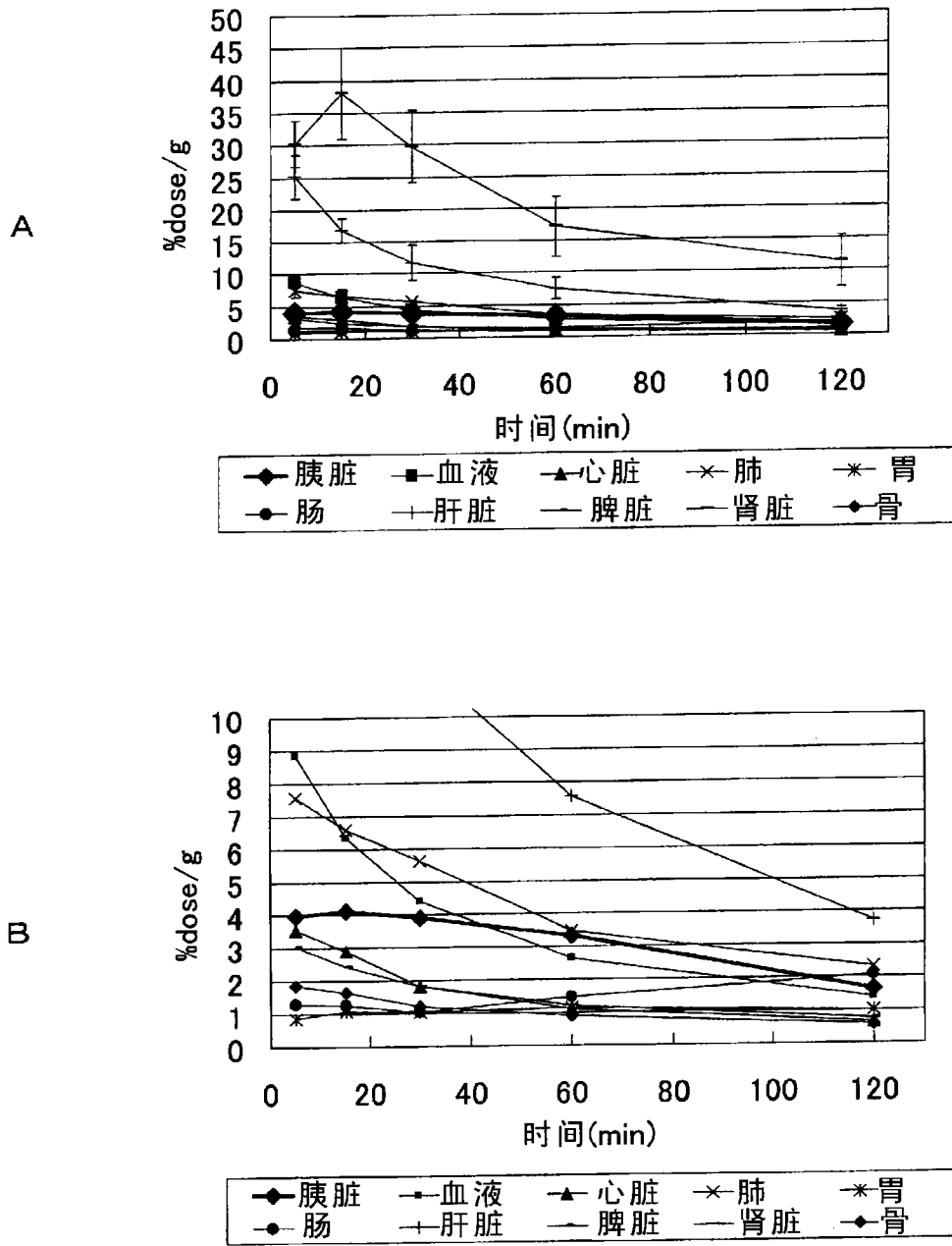


图 4

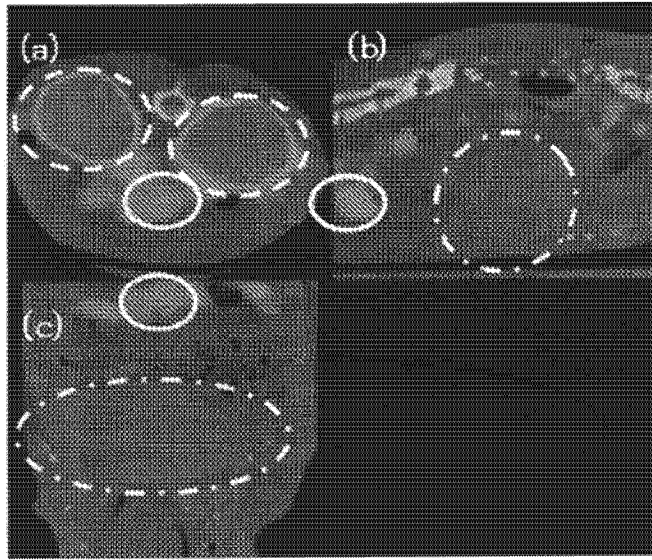


图 5



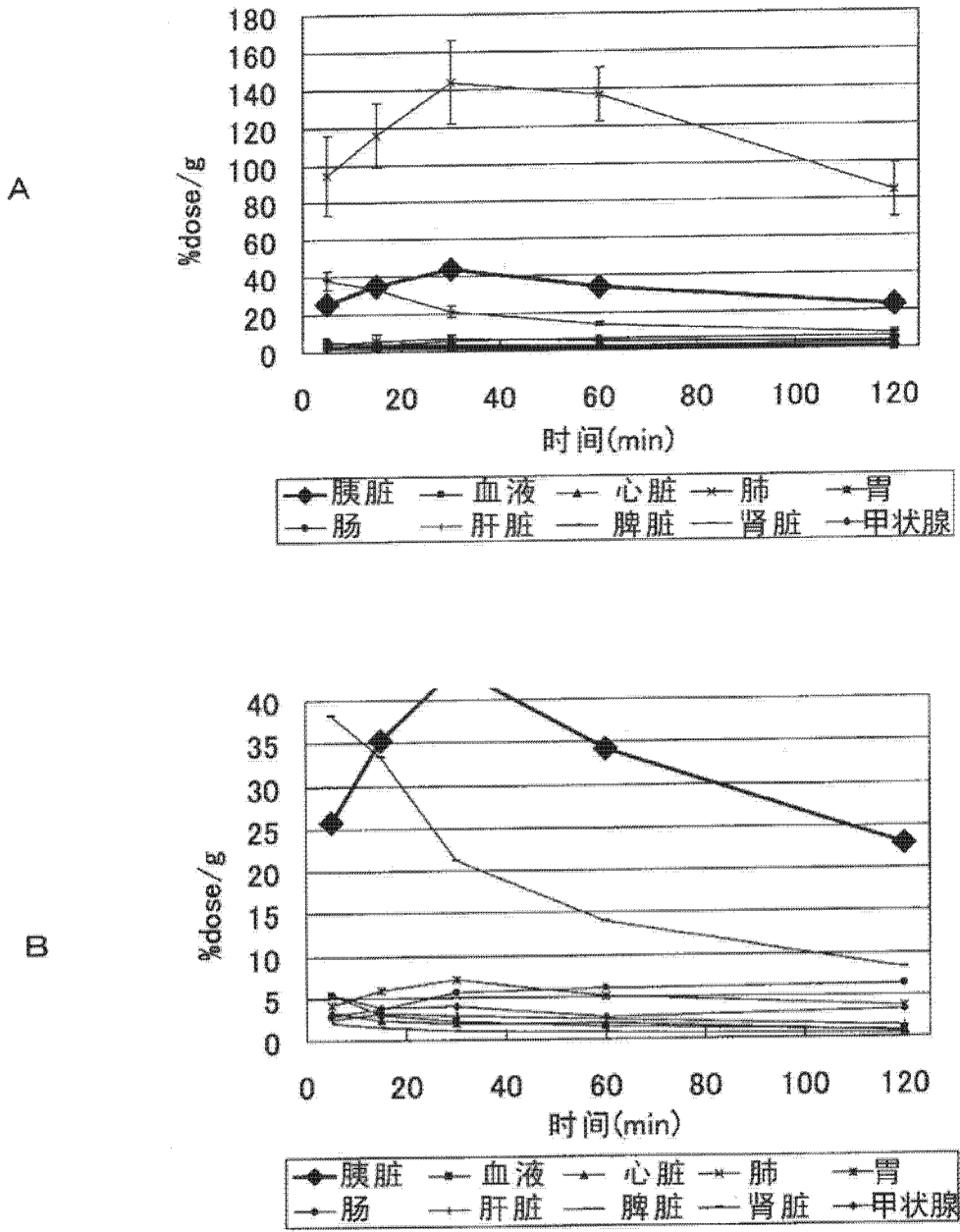


图 6

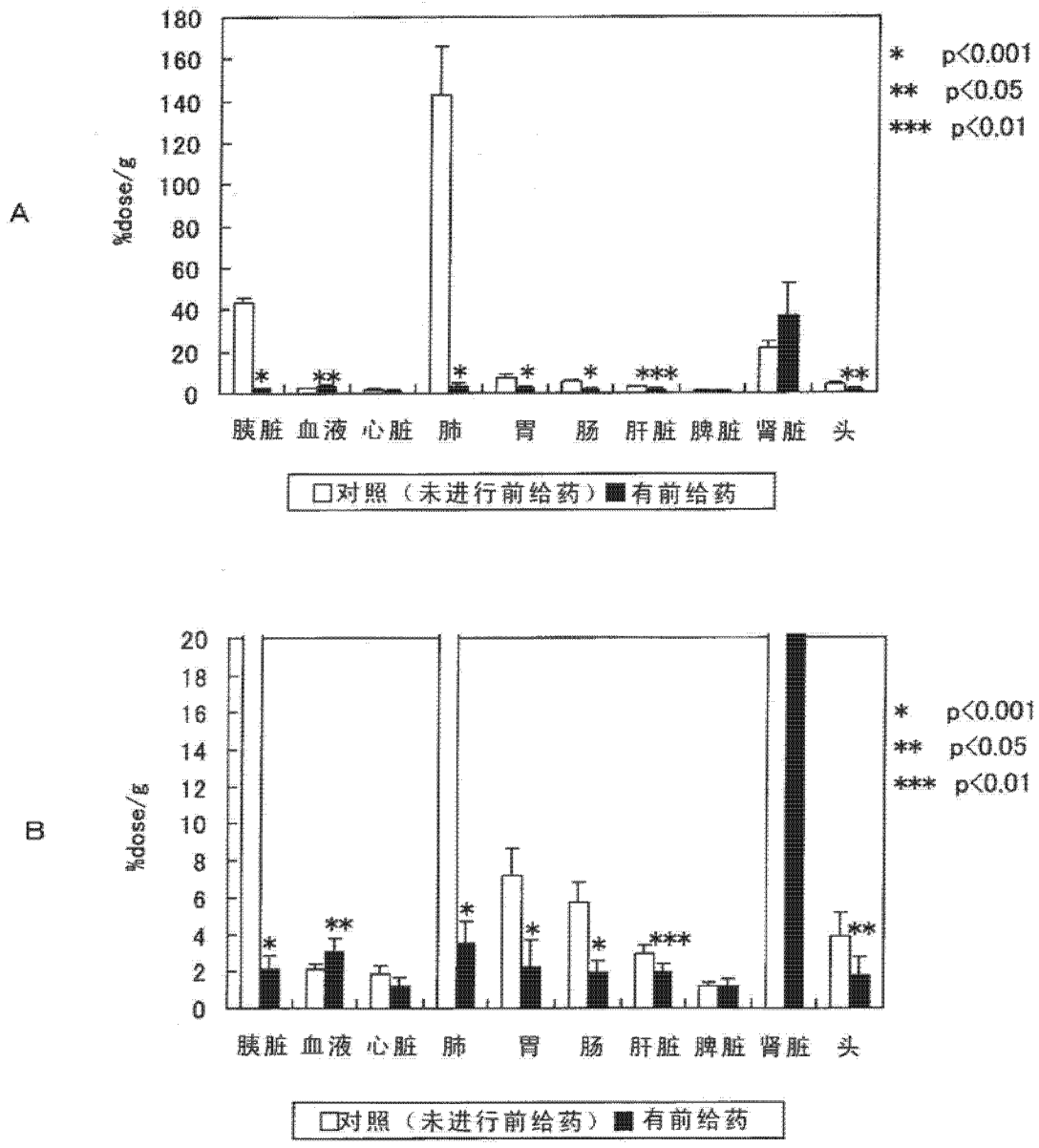


图 7

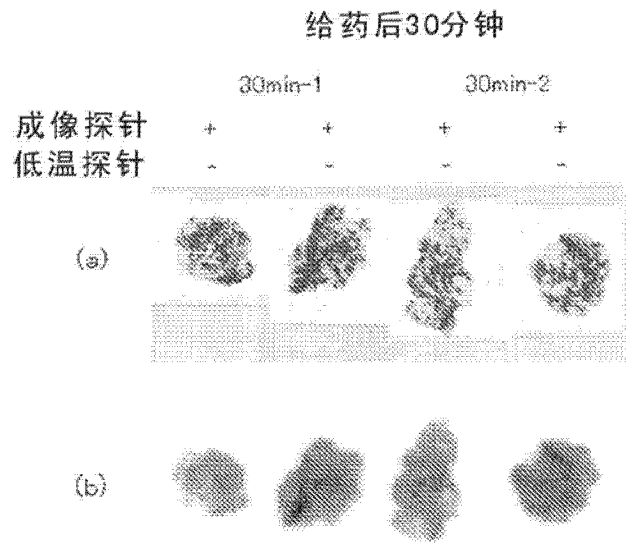


图 8

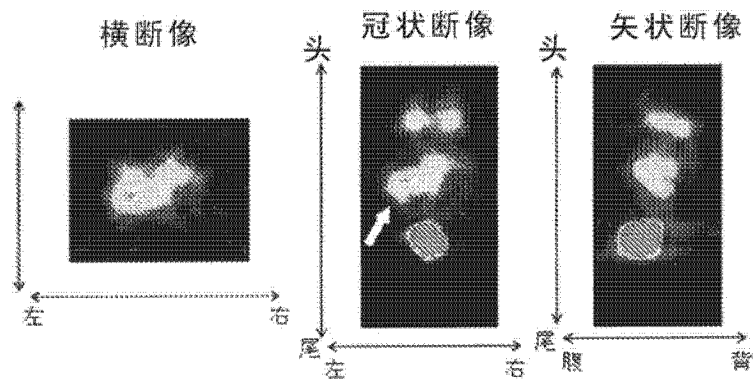


图 9

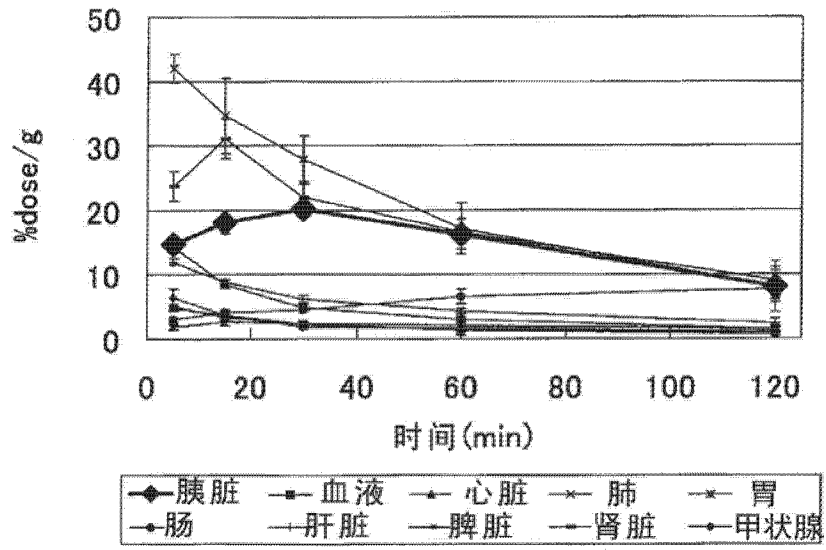


图 10

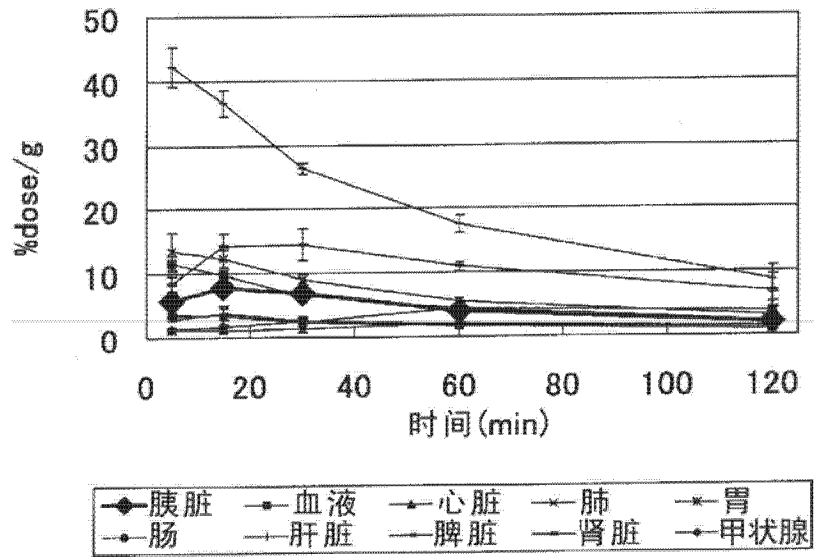


图 11

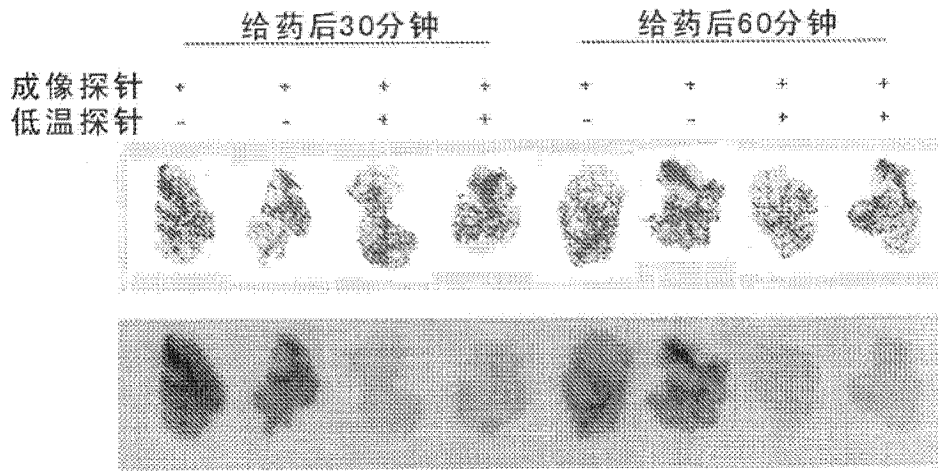


图 12