

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 14 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860963

研究課題名(和文)分子イメージング手法を用いた2型糖尿病の病態機序の解明

研究課題名(英文)Clarification of pathological mechanism of type 2 diabetes using molecular imaging technique

研究代表者

真鍋 治 (Osamu, Manabe)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40443957

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：セロトントランスポータは神経伝達物質であるセロトニンの再取り込みを行うため、セロトニンの機能と関連している。セロトニンは脳内モノアミン神経系では生理機能に深く関係している。C-11 DASB PETを用いることで、脳内セロトントランスポータ機能を定量評価することが可能である。精神疾患がないことを確認し、頭部MRIにて器質的異常がないことを確かめた後、脳内セロトントランスポータ機能、交感神経機能の評価を行うため、C-11 DASB PET及び心拍変動モニターでの解析を始めた。現在までに9人が検査を完遂、今後、病態と交感神経機能障害、脳内セロトントランスポータ分布の関係を検討する。

研究成果の概要(英文)：The serotonin transporter is associated with the function of serotonin, terminates serotonergic signalling through the reuptake of neurotransmitter into presynaptic neurons. Serotonin is associated to the physiological functions in the brain monoamine nervous system. It is possible to quantitatively evaluate the brain serotonin transporter function using C-11 DASB PET. In order to carry out the evaluation of the brain serotonin transporter function and the sympathetic nerve function, C-11 DASB PET and heart rate variability monitor were done after checking without mechanical problem using the brain MRI. Nine participants have completed the series of inspection. We will evaluate the relationship between the disease condition, the sympathetic nerve dysfunction and brain serotonin transporter distribution.

研究分野：核医学

キーワード：セロトントランスポータ DASB

## 1. 研究開始当初の背景

申請者はポジトロン断層撮像(PET)を用いた臓器機能の定量化についての研究に取り組んできた。臨床応用されているブドウ糖類似体である 18F-FDG のみではなく、11C-methionine を用いたアミノ酸代謝機能検査、82Rb、15O-water 等を用いた血流評価等、多くの核種を用いて、研究を行っている。非侵襲的に臓器の機能を定量的に評価できるのは PET の大きな利点の一つである。

### (1) 2型糖尿病と膵細胞について

近年日本人で肥満に伴う生活習慣病の急増が大きな医学的・社会的問題となっている。糖尿病・脂質異常症・高血圧などの生活習慣病は、お互いに合併しやすく、肥満、とくに内臓肥満が密接に関わっており、これらの疾患は単独でも動脈硬化を促進し、脳卒中や心筋梗塞などの心血管系疾患の発症を、健常者に比べて2～3倍増加させる。そしてこれらの疾患の合併は、その危険性をさらに数倍増加させるため、肥満あるいはインスリン抵抗性をベースにしたこれら生活習慣病の合併は、メタボリックシンドロームとして定義され、その発症メカニズムの解明や他疾患との関連が注目されている。血糖値の調節は、膵細胞からのインスリン分泌動態と、肝、筋、脂肪細胞などの糖の取り込みや代謝に関わる器官におけるインスリン感受性との精妙なバランスの上に成り立っている。インスリン感受性が低下し、血中インスリンレベルに見合ったインスリン作用が得られない病態をインスリン抵抗性と呼び、特に海外ではそのインスリン抵抗性が2型糖尿病の病態の中心であると理解されてきた。近年になって1型糖尿病のみならず、2型糖尿病においても、常に膵細胞の障害が認められることが明らかになってきた。肥満などによって生じるインスリン抵抗性に対する正常な膵細胞は、血糖値を維持するため代償性にインスリンをより多く分泌するが、膵細胞の代償反

応が破綻すると2型糖尿病を発症してしまう。膵細胞の障害は膵細胞の機能障害に加え、膵細胞量の低下とも関係しているということが明らかになっている。近年、この膵細胞量調節機構においても、いわゆる中枢を介した臓器連関が関与することが報告されている(Science. 2008;322:1250-4)。

(2) 糖尿病と心臓交感神経分布について  
糖尿病患者では冠動脈病変を元としない心筋障害(糖尿病性心筋症)が存在すると言われている。その特徴の一つとして、左室拡張能障害が挙げられ、早期から出現すると言われている。左室拡張能障害の原因としては微小血管障害、代謝異常、心臓自律神経障害との関連が示唆されている。申請者らの研究グループは糖尿病性自律神経症の患者では心臓における交感神経機能の低下が起こることを心臓交感神経分布イメージングである123I-MIBGを用いて報告してきた(J Nucl Med. 1996;37:1985-90)。これら心臓における交感神経機能障害は心筋血流の調整機構に関与し心血管病変のリスクとなる可能性があると考えられている(EJNMMI. 2002;29:891-8, J Nucl Med. 2007;48:1733-40)。北海道大学では心臓交感神経分布を定量評価できる PET 用製剤の11C-hydroxyephedrine (11C-HED)を合成し、研究利用し始めている。SPECT 製剤である123I-MIBGと比較すると時間・空間分解能に優れており、局所の解析も可能であるというメリットがある。これにより糖尿病性自律神経症で見られる心臓交感神経機能の低下を、詳細に定量評価できると考えられる。また、心拍変動モニターから得られる心拍変動指標を用いることで、自律神経活動指標を簡便に、非侵襲的測定することができると考えられる。

(3) セロトニン及びセロトニントランスポーターについて  
セロトニントランスポーターは神経伝達物

質であるセロトニンの再取り込みを行うため、セロトニンの機能と関連している。セロトニンは必須アミノ酸のトリプトファンから産生され、脳内モノアミン神経系では生理機能などに深く関係している。覚醒時のセロトニン神経系の活動が抑制されることにより、うつ病や慢性疲労症候群などの症状が惹起されると言われている。セロトニントランスポーター遺伝子はSS型、SL型、LL型に分けられ、遺伝子型を有する割合は、国や民族によって異なる。セロトニントランスポーターの発現が少ないSS型の割合は欧米人に比し日本人で著しく高く、不安傾向との相関関係が認められ、さらにSS型と2型糖尿病発症リスクに有意な相関関係が認められると報告されている (Clin Chim Acta. 2010;411:167-71)。

C-11-3-amino-4-(2-dimethylaminomethyl-phenylsulfanyl)benzonitrile (DASB)はセロトニントランスポーターに対して高い親和性と選択性を有する化合物であり、短寿命放射性核種 11C で標識された 11C-DASB は投与後、セロトニントランスポーターに特異的に結合する。したがって、投与後の脳内の放射能分布 (動態) をポジトロン CT 装置で測定することによりセロトニントランスポーターの結合能を測定することができる。

## 2 . 研究の目的

分子イメージング手法を用いて2型糖尿病の病態機序の解明を目的とする。

脳機能と臓器機能との関連を、分子イメージング手法を用いて模索し、2型糖尿病の病態機序を解明することで、新たな発症リスク評価、予防法を探究する。

PET 検査を用いて、正常対象者(肥満・脂質異常症・高血圧・2型糖尿病のいずれも認めない健康な成人であり、過去5年以上喫煙歴の無い成人)との比較において、2型糖尿病における脳内セロトニントランスポーターの局所的な機能異常と糖尿病性自律神経症で

低下する心臓の交感神経機能分布との関連について評価し、2型糖尿病の発症リスク評価へ応用する。

## 3 . 研究の方法

(1) 11C-DASB を用いた PET/CT 検査を施行し、脳内セロトニントランスポーター機能の評価を行う。

(2) 正常対象者との比較において、2型糖尿病における心臓の交感神経機能及び脳内セロトニントランスポーターの局所的な機能異常を評価する。

(3) 脳内セロトニントランスポーター機能と心臓の交感神経機能との関連性について評価する。

(4) 臨床情報(年齢、罹患年数、採血データ等)と心臓交感神経機能障害、脳内セロトニントランスポーター分布の関係を検討する。

## 4 . 研究成果

我々は、脳内セロトニントランスポーター機能、交感神経機能の評価を行うため、C-11 DASB PET/CT 及び心拍変動モニターでの解析を始めた。まず対象となる健常者を募り、SDS や精神状態短縮検査などを行い、精神疾患がないことを確認し、頭部 MRI にて器質的異常がないことを同時に確かめた。11C-DASB PET/CT 画像に関してはダイナミックデータを List mode で取得し、視覚的評価だけではなく、ダイナミック画像データを数学的に解析しセロトニントランスポーターの脳内の主要箇所(脳幹部)における Binding Potential を算出。現在までに9人が検査を完遂している。今後、更に症例を増やし、糖尿病患者の結果と比較することでセロトニントランスポーターの機能低下によりセロトニン濃度が低下し、直接インスリン分泌が低下することで糖尿病が発症するという仮説や、セロトニン濃度が低下することで、

ノルアドレナリン分泌などの交感神経を抑制できずに、インスリン分泌が低下するため糖尿病が発症するといった交感神経を介する仮説を立証すべく、病態と交感神経機能障害、脳内セロトニントランスポーター分布の関係を検討する予定である。

#### 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 0件)

[学会発表](計 0件)

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

真鍋 治 (Manabe Osamu)

北海道大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 40443957

##### (2)研究分担者

( )

研究者番号:

##### (3)連携研究者

( )

研究者番号: