

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10376

研究課題名（和文）肝細胞造影機能を持つDual Excretion型ヨード性X線造影剤の新規開発

研究課題名（英文）Development of a New Dual Excretion Iodine-Based X-ray Contrast Agent with Hepatocyte Contrast Function

研究代表者

松本 伸行（Matsumoto, Nobuyuki）

聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60300951

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：造影剤腎症は従来のヨード性造影剤の重大な副作用である。本研究では、ヨード造影剤に肝細胞造影機能を付与することにより、肝腎2臓器から排泄され、腎障害を低減した、新規ヨード性X線造影剤を開発することを目的とした。肝細胞特異的受容体に結合する化学構造を持つ候補造影剤を3種合成した。いずれも、in vitroでの取り込み阻害実験では受容体特異的な細胞への取り込みが証明された。また、このうちの2つの造影剤候補物質をマウスの尾静脈より投与し、腸管内、膀胱内への排泄することが確認された。以上から、新規造影剤候補物質が肝細胞造影能を獲得したこと、腎臓のみからではなく、肝臓からも排泄されることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来のヨード性造影剤は腎臓のみから排泄されるため、造影剤により腎機能が障害される造影剤腎症をきたすことがあり、重大な副作用とされている。そこで我々は、造影剤の排泄が二臓器から可能となれば、一臓器あたりの負荷を軽減できる可能性があると考えた。既に述べたように、我が国では高齢化社会を迎え、造影剤腎症の予防と対策は喫緊の課題である。Dual Excretion型X線造影剤の開発により、高齢者や腎機能低下症例を含む多くの患者で、造影剤を使用した様々な画像検査、治療を安全確実に行える可能性がある。同時に肝細胞を直接造影することが可能となるため、これまでにない新たな画像診断の可能性も開けることとなる。

研究成果の概要（英文）：Contrast agent nephropathy is a serious side effect of conventional iodine-based contrast agents. In this study, we aimed to develop novel iodinated X-ray contrast agents that are excreted from two organs (liver and kidney) and reduce renal damage by adding hepatocyte contrast function to iodinated contrast agents. Three candidate contrast agents with chemical structures that bind to hepatocyte-specific receptors were synthesized. All of them proved receptor-specific cellular uptake in in vitro uptake inhibition experiments. Two of the candidate contrast agents were administered through the tail vein of mice and were found to be excreted into the intestinal tract and bladder. These results indicate that the new contrast agent candidates have acquired hepatocellular contrast ability and are excreted not only from the kidney but also from the liver.

研究分野：消化器内科

キーワード：造影剤

1. 研究開始当初の背景

現代医学では、正確な診断に基づいた的確な治療により初めて治療予後の改善が得られる。ヨード性 X 線造影剤を用いた画像検査は診断の正確性を大きく高め、多くの診療科にとって最も重要な検査の一つとなっている。しかし、ヨード性造影剤の重大な副作用に造影剤腎症があり、近年大きな問題となっている。2012 年には腎障害患者におけるヨード性造影剤使用に関するガイドラインが日本腎臓学会、日本医学放射線学会、日本循環器学会から共同で発行された。我が国の人口高齢化を考えると、腎障害を軽減した新規 X 線造影剤の開発は喫緊の課題と言える。

また一方で、ヨード性造影剤が肝細胞に取り込まれるということは、肝細胞を直接造影することを意味する。これにより慢性肝疾患の重症度判定、予後予測、術後肝予備能の推定、重症急性肝炎における劇症化予知、予後の推定等、新たな画像診断の可能性が開ける。

2. 研究の目的

本研究では、ヨード造影剤に肝細胞造影機能を付与することにより、肝腎二臓器から排泄され、腎障害を低減した、新規ヨード性 X 線造影剤を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

肝細胞特異的受容体に結合する化学構造を持つ候補造影剤を合成する。

培養細胞を用いて細胞毒性を評価する。また、取り込み阻害実験により、肝細胞特異的な取り込みを評価する。

候補物質をマウスの尾静脈より投与し、CT を撮像して、膀胱内と腸管内への排泄を確認する。

4. 研究成果

肝細胞特異的受容体に結合する化学構造を持つ候補造影剤を 3 種合成した。

初めにデザインした物質は、リガンドの化学構造を模した側鎖を持つものであったが、化学構造が複雑であった。このため、受容体の分子構造を参考に側鎖の化学構造を単純化したもの 2 つ新たにデザインして合成した。合成化合物の構造は、¹H-NMR, ¹³C-NMR および質量分析により確認した。

この 3 種の候補物質を培養液に添加し、細胞培養を行ったが、いずれも明らかな細胞毒性は認めなかった。

また、*in vitro* の取り込み阻害実験では、全てにおいて受容体を介した特異的な細胞への取り込みが証明された。受容体を持たない細胞株では取り込みは認められず、これは受容体特異的な反応と思われた。

さらに、このうちの 2 つの造影剤候補物質をマウスの尾静脈より投与し、膀胱内、腸管内への排泄することが確認された。投与直後の血液検査、組織学的検討では明らかな副作用は認められなかった。

以上から、新規造影剤候補物質が肝細胞造影能を獲得したこと、腎臓のみからではなく、肝臓からも排泄されることが示された。

本造影剤候補物質は特許出願中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鈴木 由美子 (Suzuki Yumiko) (20295546)	上智大学・理工学部・准教授 (32621)	
研究分担者	安西 尚彦 (Anzai Naohiko) (70276054)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関