

平成21年 5月 1日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591416
 研究課題名（和文） 対向型ポジトロンイメージングシステムによるマイクロドーズ薬物動態に関する基礎研究
 研究課題名（英文） Evaluation of brain and whole-body micro-dosing pharmacokinetics of ^{11}C -labeled donepezil in rats by means of planar positron imaging system.
 研究代表者
 下瀬川 恵久（SHIMOSEGAWA EKU）
 大阪大学・医学系研究科・准教授
 研究者番号：30370258

研究成果の概要：

対向型ポジトロンイメージング装置と陽電子放出核種標識放射性トレーサを用いて、医薬品の体内動態を解析する手法を確立することを目的として、認知症治療薬である医薬品（ ^{11}C -donepezil）の標識合成技術の開発およびマイクロドージング（100 μg 以下）における静脈投与時の動態解析を行う。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線医学

キーワード：薬物動態、ポジトロン、マイクロドージング、脳

1. 研究開始当初の背景

医薬品の経時的な体内分布の変化は異なる個体で異なる時間に *in vitro* で臓器別の分布を解析する方法が一般的であるが、1個体で生体状態下の動態を可視的に観察し、解析する方法は確立されていない。従来の解析法では、標的臓器と標的臓器以外への医薬品分布の経時変化について観察することができないため、標的臓器への至適投与量の設定や分布持続時間、他臓器代謝の影響などについて生体条件下で解析できない。本研究では、臨床使用されている医薬品を電子放出核種標識放射性トレーサで直接標識し、投与直後からの体内動態を可視的に評価することにより医薬品の標的臓器以外の領域も含めた全身の体内動態分布の解析を目標とする。

2. 研究の目的

対向型ポジトロンイメージング装置と陽電子放出核種標識放射性トレーサを用いて、医薬品の体内動態を解析する手法を確立することを目的に、1) アルツハイマー病やレビー小体病などの認知症治療薬である塩酸ドネペジルの放射性製剤化（ ^{11}C -donepezil）に関する標識合成技術の開発、2) マイクロドージング（100 μg 以下）における ^{11}C -donepezil の静脈投与時の全身の動態解析を行う。

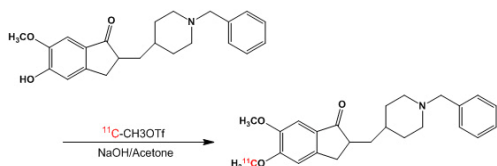
3. 研究の方法

^{11}C -donepezil の標識合成については、これまでループ法やバブリング法での合成が報告されている。今回、我々はより汎用性の高いバブリング法による詳細な合成条件を検

討することにより、バブリング法での合成条件の最適化を試みた。

合成条件については前駆体量、アルカリの種類およびその濃度について検討した。

その結果、前駆体の使用量は 0.1 mg を用いた場合でも十分な放射化学的収率(約 30%)で合成することが出来た。また、アルカリについては水酸化ナトリウムを原料に対して 10 倍量程度を使用した場合に良好な収率(約 30%)が得られた。この最適条件で合成した時に十分な放射エネルギー(合成終了時に 500 MBq 以上、10 分間照射)の ^{11}C -ドネペジルを得ることができ、その比放射能は、370 GBq/ μmol 以上であり、また臨床使用に耐えうる品質で合成することが出来た。



バブリング法による ^{11}C -donepezil の合成

上記の方法で標識合成した ^{11}C -donepezil (7MBq) のラット体内動態を、医学部 RI 実験施設に設置されている対向型ポジトロンイメージングシステムを用いて測定した。本装置は検出器部のシンチレータが BGO 結晶で構成されており、120×187mm の有効視野を有する。対向する検出器には同時計数回路が組み込まれており、消滅 γ 線を検出することができる。空間分解能は視野内平均 2mm で感度は 107cps/kBq/ml であり、1 秒毎のデータ収集が可能である。



対向型ポジトロンイメージングシステム

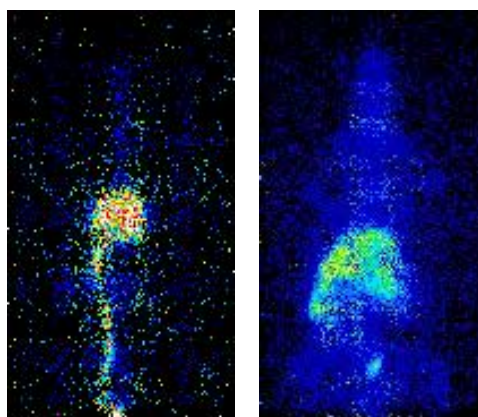
本装置を用いてラット(雄、200~250g、n=6)の精巣静脈からボーラス投与し、投与直後から全身動態撮像を 20 分間行った(1 画像/1 秒×120 回+1 画像/6 秒×80 回+1 画像/12

秒×50 回)。

動態撮像に引き続き、1 画像/12 秒×100 回の全身静態撮像も施行した。時間減衰補正を行った画像に対して、標的臓器である脳、および主な代謝臓器である肝臓、排泄経路である腸管、腎臓に関心領域を設定し、放射能の経時変化を解析した。各臓器に 8mm 径の円形の関心領域を設定して経時的な総放射能値を測定し、各臓器の放射能値の客観的評価の指標として装置の有効視野 (180mm×100mm) の総放射能値で割った相対的放射能値 (Relative Uptake Value: RUV) を算出し、その時間-放射能曲線、および医薬品の標的臓器である脳内分布量を投与 20 分後の時点で解析した。

4. 研究成果

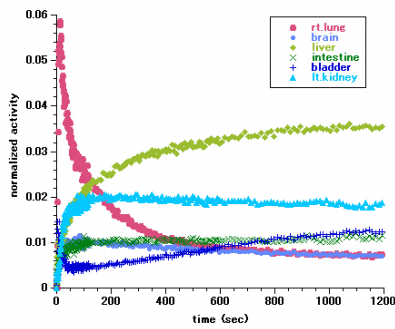
視覚的評価では、投与直後に肺、脳への RI 集積が観察されたが、脳への集積は相対的には低かった。また、腎臓、腸管への集積は早期に認められた。心臓への集積は肺集積と重なり、同定が困難であった。投与 10 分以降は肝臓にも分布し、経時的に集積は上昇した。膀胱への ^{11}C -donepezil 排泄は 5 分以降増加した。



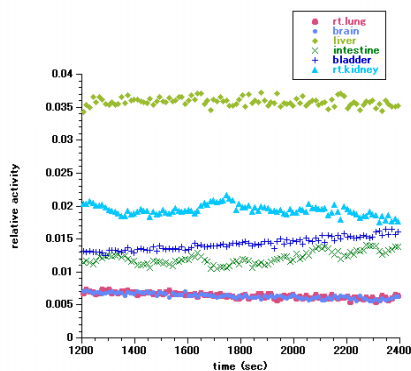
^{11}C -donepezil 動態像
(投与直後)

^{11}C -donepezil 動態像
(投与 40 分後)

各臓器の RUV は平衡状態を示した。肝臓では投与 200 秒まで RUV が急激に増加し、以後漸増した。脳、腎臓、腸管の RUV は投与 17 秒以後からプラトーを呈したが、脳への集積は肝臓集積の 1/3、腎臓集積の 1/2 であった。投与 20 分以降には肝臓から胆道系を介して十二指腸への排泄、腎臓から膀胱への排泄が観察された。RUV は肺において投与 13 秒後に最も高いピークを形成し、以後急激に低下した。



^{11}C -donepezil 投与 20 分までの各臓器の RUV
(縦軸は RUV/100 に相当)



^{11}C -donepezil 投与 20~40 分までの各臓器の RUV
(縦軸は RUV/100 に相当)

投与 20 分後の各臓器の放射能分布比率は肺が 1.4%、脳が 0.7%、肝臓が 3.5%、腸管が 1.2%、膀胱が 1.2%、腎臓が 3.8%であり、投与 40 分後の各臓器の放射能分布比率は肺が 1.1%、脳が 0.6%、肝臓が 3.5%、腸管が 1.4%、膀胱が 1.6%、腎臓が 3.6%であった。

投与後の放射能分布比率の変化 (%)

	5 分	10 分	20 分	40 分
肺	2.4	1.6	1.4	1.1
脳	0.9	0.8	0.7	0.6
肝臓	2.9	3.2	3.5	3.5
腸管	1.0	1.0	1.2	1.4
膀胱	0.6	0.9	1.2	1.6
腎臓	4.3	4.0	3.8	3.6

本研究の結果から、本来脳を標的臓器として開発された塩酸ドネペジルは、静脈投与を行った場合、投与直後に脳内分布は平衡状態に達するものの、投与 40 分までの観察では総投与量に対して脳内分布量が占める割合はごく僅かであり、肝臓での代謝後の腸管排泄、および腎臓での代謝後の尿中排泄の過程が主要な代謝経路であることが可視的に証

明された。したがって、これらの代謝経路における機能障害は塩酸ドネペジルの分布に影響を及ぼし、脳内分布も変化することが予想される。

今回の研究では、経静脈性投与による ^{11}C -donepezil の体内動態分布を解析したが、塩酸ドネペジルは通常経口投与されるため、腸管内投与による ^{11}C -donepezil の体内動態分布の経時的変化を基本として今後検討する必要がある。また、非放射性の塩酸ドネペジルを併用投与し、薬理量を変化させた場合の ^{11}C -donepezil の時間-放射能曲線への影響についても追加実験する必要があると思われる。

以上のようにさらなる検討課題を有するものの、2008 年度に確立した医薬品の標識合成技術と撮像装置の基本的な定量性評価が可能となったことにより、PET マイクロドーズ試験を行うための基盤技術の整備、評価法の妥当性が検証された。塩酸ドネペジルに関しては、さらに発展的には肝機能障害や腎機能障害などの様々な実験モデル下での生体内代謝を動的に観察することで、疾患別に薬理反応の違いについて評価できるものと思われる。また、今後は様々な医薬品そのものの標識放射性製剤化が可能になれば、本システムにより簡便に薬理動態の評価が行えるものとする。

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 5 件)

① Tanaka M, Shimosegawa E, Kajimoto K, Kimura Y, Kato H, Oku N, Hori M, Kitagawa K, Hatazawa J.

Chronic middle cerebral artery occlusion: a hemodynamic and metabolic study with positron-emission tomography. AJNR Am J Neuroradiol. 29: 1841-1846, 2008. 査読あり

② Hasegawa Y, Kanai Y, Hasegawa S, Okamoto T, Matsui T, Shimosegawa E, Kurachi Y, Hatazawa J.

Evaluation of brain and whole-body pharmacokinetics of ^{11}C -labeled diphenylhydantoin in rats by means of planar positron imaging system. Ann Nucl Med. 22:301-307, 2008. 査読あり

③ Kato H, Shimosegawa E, Oku N, Kimura Y, Kajimoto K, Tanaka M, Hori M, Kitagawa K, Hatazawa J.

Cerebral hemodynamics and oxygen metabolism in patients with moyamoya syndrome associated with atherosclerotic

steno-occlusive arterial lesions.
Cerebrovasc Dis. 26:9-15, 2008. 査読あり

④ Kato H, Shimosegawa E, Oku N, Kitagawa K, Kishima H, Saitoh Y, Kato A, Yoshimine T, Hatazawa J.

MRI-based correction for partial-volume effect improves detectability of intractable epileptogenic foci on 123I-iodoamphetamine brain SPECT images.
J Nucl Med. 49:383-289, 2008. 査読あり

⑤ Amitani M, Ohashi A, Hatazawa J, Gee A, Inoue O.

Effect of PK11195 on attenuating the enhancement of glucose utilization induced by quinolinic acid infusion in the rat brain.
Synapse. 62:253-258, 2008. 査読あり

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下瀬川 恵久 (SHIMOSEGAWA EKI)
大阪大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：30370258

(2) 研究分担者

畑澤 順 (HATAZAWA JUN)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：70198745
井上 修 (INOUE OSAMU)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：50159969
村瀬 研也 (MURASE KENYA)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：50157773

(3) 連携研究者