

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17194

研究課題名（和文）医薬品個別化適正使用のための薬物代謝酵素活性を定量測定する新規核医学診断法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a novel nuclear medicine diagnostic method of drug-metabolizing enzyme activity for personalization and optimization of drugs

研究代表者

水谷 明日香（Mizutani, Asuka）

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：00828452

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、個々の薬物代謝の差異を考慮した薬物療法の最適化が重要な課題であると位置づけ、CYP2D6活性を評価する画像診断薬の開発を行った。放射性ヨウ素標識メキタジン（I-IMQ）と18F標識メキタジン（18F-FMMQ）、放射性ヨウ素標識O-desmethylvenlafaxine（I-ODV）を用いて、CYP2D6単独および、CYP2D6とCYP3A4の代謝活性を定量的に評価するためのSPECTおよびPETイメージング手法を確立した。これらの画像診断薬の胆汁排泄動態を解析することでCYP活性を評価可能であり、個々の患者に適した薬物治療戦略の策定に寄与することができる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、核医学画像診断薬を用いた新たな手法による薬物代謝酵素活性定量法の可能性を示した。CYP2D6およびCYP3A4の活性を評価するための画像診断薬の開発を行ったことにより、抗うつ薬や抗精神病薬などの精神神経疾患治療薬を含む、これらの酵素によって代謝される薬剤において、個々の患者の薬剤治療効果予測が可能になる。この手法は患者の個別化医療の基盤形成において重要な役割を果たし、薬剤の適切な投与量や投与間隔の決定において貴重な情報を提供することが期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we considered the optimization of drug therapy in consideration of individual differences in drug metabolism to be an important issue, and developed an imaging method to evaluate CYP2D6 activity. Using radioiodine-labeled mexitazine (I-IMQ) and 18F-labeled mexitazine (18F-FMMQ) and radioiodine-labeled O-desmethylvenlafaxine (I-ODV), SPECT and PET for quantitative evaluation of CYP2D6 alone and CYP2D6 and CYP3A4 metabolic activities Imaging methods have been established. By analyzing the biliary excretion kinetics of these imaging agents, CYP activity can be evaluated and contribute to the development of drug treatment strategies appropriate for individual patients.

研究分野：放射線科学

キーワード：薬物代謝酵素 CYP CYP2D6 CYP3A4 メキタジン

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

体内に摂取した医薬品は主に肝臓の薬物代謝酵素によって代謝を受ける。薬物代謝酵素の活性には、遺伝子要因の他にも、身体的要因、環境要因、薬物相互作用等の様々な要因が挙げられ、これらの要因が単独または複合的に関与することで、薬効や副作用発現に個人差が生じる。このため、患者個々人のリアルタイムな薬物代謝酵素の活性を定量評価した上で医薬品の投与量や投与間隔を決定することは、薬物療法の個別化における **evidence-based medicine** の観点からも非常に重要である。核医学画像診断においては、投与した放射性医薬品と体内で生じた放射性代謝物が同一組織内に混在している状態では、核医学画像上において両者を鑑別できないことから、代謝を受ける薬効成分自体の標識体を利用した代謝機能評価は困難である。現在、臨床で行われている薬物代謝酵素活性測定は、患者個々人が生来もつ薬物代謝酵素の遺伝子変異・欠損を測定する遺伝子検査であり、環境要因等による薬物代謝酵素活性の変動は定量することができない。以上のような学術的背景の下、遺伝子要因のみでなく全ての要因を包括したリアルタイムな薬物代謝酵素活性の定量手法の確立が必要と考えた。

2. 研究の目的

本研究では、医薬品の個別化適正使用のために最重要な個体差要因である薬物代謝酵素活性を放射性代謝物の特異的分布動態から定量測定可能な核医学診断法を確立する。

3. 研究の方法

CYPには多様な分子種が存在するが、CYP2C9, CYP2C19, 2D6, 3A4の4分子種が処方薬の8割以上に関与している。特に、病態個体差の大きい精神神経疾患に対する薬物療法の最適化が緊急課題であると位置づけ、薬物代謝酵素活性イメージング法のモデルケースとして、多くの抗うつ薬や抗精神病薬の代謝に共通して関与するCYP2D6活性画像診断薬の開発を最優先に推進する。

- ① CYP2D6を基質とする抗ヒスタミン剤メキタジンを新規核医学診断薬の候補薬剤とし、CYP2D6の代謝反応に影響を与えない標識部位を考慮した安定かつ簡便な放射性ヨウ素標識反応で調整する。また、放射性ヨウ素標識メキタジン (I-IMQ) 調製後の放射化学的純度を継続的に検討し、貯蔵時の安定性を評価する。
- ② I-IMQがCYP2D6特異的に代謝を受けることを確認する。
- ③ I-IMQをマウスに投与し、放射能の経時的な体内分布を確認する。I-IMQを投与したマウスから摘出した代謝系組織に存在する放射性物質が、未変化体のI-IMQであるか、またその放射性代謝物であるかを明らかにすることで生体内での放射性代謝物の動態を確認する。
- ④ 小動物用SPECT/CT装置を使用し、代謝系および排泄系組織内に存在する放射性代謝物の経時的集積曲線を取得し、放射性代謝物量を指標とした画像診断によってCYP2D6の活性を評価可能であるかを評価する。
- ⑤ 臨床応用を目指し、PET核種 ^{18}F で標識したメキタジン (^{18}F -FMMQ) に①-④で確立した薬物代謝酵素活性の定量手法を応用し、同様の検討を実施する。
- ⑥ ①-⑤の、CYP2D6活性画像診断薬開発の手技を他のCYP活性診断へ応用することを目指し、放射性ヨウ素標識 *O*-desmethylvenlafaxine (I-ODV) によるCYP2D6およびCYP3A4活性定量の評価を検討する。

4. 研究成果

- ① 放射性ヨウ素標識メキタジン (I-IMQ) について標識法および精製法の最適化を行い、標識率80%以上、放射化学的純度99%以上で ^{125}I -IMQが得られ、24時間安定であることを確認した。
- ② ^{125}I -IMQを代謝するCYP分子種を特定するためにマウス肝ホモジネートに対して各CYP分子種の阻害剤を負荷したことで、 ^{125}I -IMQの代謝反応がCYP2D6特異的であることを明らかにした。
- ③ ^{125}I -IMQの体内動態を明らかにするために、マウス体内分布検討結果、投与した ^{125}I -IMQは早期に肝臓へ集積し、速やかに胆汁排泄されることを確認した。さらに、 ^{125}I -IMQ投与後のマウスから胆嚢を摘出し、胆汁中に含まれる放射性物質を分析したところ、胆汁中では未変化の ^{125}I -IMQはほぼ検出されず、胆汁排泄される放射性物質の大部分が放射性代謝物であることを明らかにした。

- ④ 肝臓、胆嚢および腸管をターゲットとした ^{123}I -IMQ のダイナミック SPECT イメージングを実施した。その結果、体内分布の結果と同様に早期に肝臓への集積が増加した後、その集積が減少するに従って、胆嚢および腸管への集積が経時的に増加することが SPECT 画像においても確認できた。さらに、得られた画像に関心領域を設定し経時的な集積変化を評価することが可能であり、ヨウ素標識メキタジン (I-IMQ) が CYP2D6 の活性を定量評価する画像診断薬としての有用である可能性が示された。
- ⑤ ^{18}F 標識メキタジン (^{18}F -FMMQ) で同様の検討を行った結果、I-IMQ と同様に CYP2D6 特異的に代謝を受け、生じた放射性代謝物が優先的に胆汁排泄された。さらに CYP2D6 活性の変化を PET イメージングにおける胆嚢の経時的集積曲線の変化として捉えたことから、 ^{18}F -FMMQ も CYP2D6 の活性を定量評価する画像診断薬としての有用である可能性が示され、臨床への応用が期待できる。
- ⑥ *O*-desmethylvenlafaxine (^{125}I -ODV) は、 ^{125}I -IMQ と同様に胆汁排泄を受け、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害することで胆汁排泄量が減少することから、I-ODV 静脈投与後の SPECT イメージングによって胆汁排泄動態を解析することで、患者個々の薬物代謝酵素 CYP2D6, CYP3A4 活性を包括して定量評価できる可能性を示した。

以上より、本申請研究において標識した I-IMQ・ ^{18}F -FMMQ は CYP2D6 単独の活性を、I-ODV は CYP2D6・CYP3A4 の包括的な活性を評価することができ、核医学画像診断薬によるリアルタイムな薬物代謝酵素活性定量という新しい診断法で医薬品の個別化適正使用に寄与できる可能性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mizutani Asuka, Kobayashi Masato, Aibe Riku, Muranaka Yuka, Nishi Kodai, Kitamura Masanori, Suzuki Chie, Nishii Ryuichi, Shikano Naoto, Magata Yasuhiro, Ishida Yasushi, Kunishima Munetaka, Kawai Keiichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Measurement of Hepatic CYP3A4 and 2D6 Activity Using Radioiodine-Labeled O-Desmethylvenlafaxine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11458 ~ 11458
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms231911458	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 水谷 明日香, 高須 啓彰, 小林 正和, 西 弘大, 北村 正典, 国嶋 宗隆, 西井 龍一, 鈴木 千恵, 間賀田 泰寛, 川井 恵一
2. 発表標題 薬物代謝酵素CYP2D6の活性定量を目的とした新規放射性画像診断薬の開発
3. 学会等名 小動物インビボイメージング研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asuka Mizutani, Masato Kobayashi, Yuka Muranaka, Kodai Nishi, Chie Suzuki, Ryuichi Nishii Naoto Shikano, Yasuhiro Magata, Keiichi Kawai
2. 発表標題 Estimation of hepatic CYP3A4 and 2D6 activity using radioiodine-labeled O-desmethylvenlafaxine
3. 学会等名 13th World Federation of Nuclear Medicine and Biology（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------