

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07148

研究課題名（和文）PETイメージングを用いたラット胎盤輸送に関わるトランスポーターの機能評価

研究課題名（英文）Evaluation of the activity of drug transporters in rat placental transport using PET imaging

研究代表者

中岡 貴義（Nakaoka, Takayoshi）

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・客員研究員

研究者番号：80549569

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：[18F]pitavastatinおよび[11C]verapamilを用いたPETイメージングにより、妊娠ラットの胎児/胎盤への集積を生体内で生きたまま測定した。[18F]pitavastatinは投与から約30秒で最大濃度に達した後、速やかに胎児/胎盤から排出され、投与から3分後にはほぼバックグラウンドレベルまで低下した。トランスポーターの阻害薬を投与することでその排出が緩やかになる傾向が見られた。また、妊娠後の日数によって集積量が異なっていた。[11C]verapamilは[18F]pitavastatinに比べて緩やかに胎児/胎盤から消失していき、両プロットの動態の違いを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、PETイメージングを用いてラットの胎児/胎盤への薬物の集積や消失を定量的に評価できることを示した。PETイメージングは高感度かつ非侵襲的に生体組織内の薬物濃度を測定することが可能であり、母体や胎児の被ばく線量はかなり少なく抑えられると考えられている。将来的にはこれらの手法を臨床に応用することで、医薬品の胎児移行性に関する情報を整備することができるだけでなく、患者ごとの薬物動態の違いを反映した投薬設計を行うことが可能になり、より安全に妊婦への投薬が行えるようになることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We measured fetal/placental accumulation of radioactivity in pregnant rat using [18F]pitavastatin and [11C]verapamil as PET tracers. [18F]pitavastatin concentration in the fetuses/placentas reached to maximum level within 30 seconds after administration, and [18F]pitavastatin was rapidly eliminated from the fetuses/placentas and the concentration decreased to background level three minutes after administration. Then, we compared the kinetics of [18F]pitavastatin between the different pregnant stages (gestational day 12 and 16). The accumulation level in the GD12 fetuses/placentas was lower than that in the GD16. [11C]verapamil showed slower elimination from the fetuses/placentas compared with [18F]pitavastatin.

研究分野：薬物動態学

キーワード：PETイメージング 胎盤輸送 薬物トランスポーター

1. 研究開始当初の背景

妊娠中に母体に投与された薬剤の一部は胎盤を通過して胎児へ到達し、胎児毒性を生じる要因となりうる。そのため妊婦に対する薬物使用は胎児の安全性を考慮して十分に慎重になるべきであるが、一方で、妊婦が慢性疾患を有する場合や妊娠時に合併症が誘発された場合など、薬物療法を必要とするケースも少なくない。また、体に不調がある場合でも気軽に薬を飲むことができず、我慢を強いられることも度々ある。胎児の安全性を担保しつつ妊婦の QOL を向上させるというジレンマを解消するためには、薬物の胎児移行性や安全性を知ることが必要だが、倫理的な問題からヒトでのそれらの評価は疫学的調査や動物実験からの外挿に頼るところが大きく、現状では精度良く測定・予測することは非常に困難である。

陽電子断層撮影法 (PET) では陽電子標識した投与化合物の生体内分布を可視化することで、臓器内の薬物濃度を非侵襲的かつ定量的に直接測定できる。筆者らはこれまでにげっ歯類やヒトを対象に PET イメージングを用いて薬物の肝取り込みや胆汁排泄を *in vivo* で定量的に評価する実験系を構築してきた [Nakaoka et al., 2020 他]。この技術を応用することで、胎盤を通過して胎児に集積する薬物量を母体の中で生きたまま測定することが可能になると考えた。

化学物質の胎盤関門の通過性は物理化学的な性質による拡散透過、胎盤に発現する薬物トランスポーター分子による選択的輸送によって規定される。単純拡散による細胞膜透過性は比較的予測しやすい一方、トランスポーターを介した輸送に関しては、基質特異性、発現量・遺伝的バリエーションによる輸送活性の個体差、妊娠の進行に伴う発現量の変化、他の薬物との相互作用などの要因が複雑に絡むため、*in vitro* での実験結果から *in vivo* での胎児移行性を予測することは極めて困難である。そこで本研究では PET イメージングによって胎児/胎盤中の薬物濃度を生体内で測定し、*in vivo* トランスポーター活性と薬物の胎児移行性との相関を解析することとした。

2. 研究の目的

従来の薬物の胎盤通過性の研究では、技術的な制約から母体血と臍帯血中の薬物濃度の比較や摘出した胎児/胎盤を用いた *in vitro* / *ex vivo* での解析が主体であった。本研究では空間分解能・定量性に優れた PET イメージングを用いて胎児/胎盤中の薬物濃度を生きたまま非侵襲的に測定し、胎盤におけるトランスポーター活性との関連性を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

- (1) [^{18}F]pitavastatin の胎児移行性と妊娠後の経過日数による変動の解析
- (2) Bcrp 機能阻害による [^{18}F]pitavastatin の胎児移行性の変化の解析
- (3) [^{11}C]verapamil の胎児移行性の解析

4. 研究成果

- (1) [^{18}F]pitavastatin の胎児移行性と妊娠後の経過日数による変動の解析

妊娠期間中は胎児の成長に伴い胎盤も肥厚化していくが、形態の変化だけでなく、薬物トランスポーターの発現量も妊娠後の経過日数に応じて変動することが知られている。これまでに筆者らは PET イメージングにより [^{18}F]pitavastatin の胆汁排泄クリアランスが、その特異的トランスポーターである Bcrp (breast cancer resistance protein) の発現量と強く相関することを明らかにしていることから、妊娠後の経過日数・Bcrp 発現量・[^{18}F]pitavastatin の胎児移行性との関連を明らかにするために、胎齢 12 日目と 16 日目のラットを用いて [^{18}F]pitavastatin の PET イメージングを行った。

胎齢 16 日目では胎児/胎盤に明確な集積が見られたため、Region of interest (ROI) を設定して集積量の経時的な変化を測定した。胎児/胎盤へのプローブの集積は投与から 30 秒で最大となった後、速やかに排出され、投与 3 分後にはおおむねバックグラウンドレベルまで低下した (図 1A)。一方、胎齢 12 日目では集積は認められるものの PET 画像からは ROI を設定するのが難しく、定量的な解析は困難であった (図 1B)。また、がんの診断に使われる [^{18}F]fluorodeoxyglucose (放射性のグルコースアナログ) は、投与から 15 分後までは胎児/胎盤への集積量が増加し続けていたことから、[^{18}F]pitavastatin は積極的に胎児から排出されていることが示された。

- (2) Bcrp 機能阻害による [^{18}F]pitavastatin の胎児移行性の変化の解析

[^{18}F]pitavastatin の排出に関わる Bcrp は血液胎盤関門を構成する syncytiotrophoblast の母体側に発現しており、胎児 母体方向への移動(不要物の排出)を担うと考えられている。そこで、Bcrp の選択的阻害薬である Ko143 を投与し、胎児から母体への [^{18}F]pitavastatin の排出が抑制されるかどうかを検証したところ、胎児/胎盤からの消失は無処理群に比べて緩やかになる傾向

は見られたが、顕著な排出抑制は認められなかった（図 1C、図 2A）。

(3) [^{11}C]verapamil の胎児移行性の解析

Bcrp と並ぶ主要な薬剤排出トランスポーターである P-gp (P-glycoprotein) も同様に syncytiotrophoblast の母体側に発現している。P-gp の基質の多くは同時に Bcrp の基質となるが、 ^{11}C verapamil は数少ない P-gp 選択的プローブとして、血液脳関門における P-gp の機能を解析するのに使用されていることから、 ^{11}C verapamil の PET イメージングを行い、 ^{18}F pitavastatin との動態を比較した。

胎齢 16 日目では ^{18}F pitavastatin に比べ、 ^{11}C verapamil は比較的緩やかに胎児/胎盤から消失していく様子が観察された（図 1D、図 2B）。ラット胎盤における P-gp のタンパク質発現量は妊娠日数とともに増加していくことが報告されているので、より早い時期や遅い時期の動態との比較を行うことで、P-gp タンパク質発現量との関連性が明らかになることが期待される。

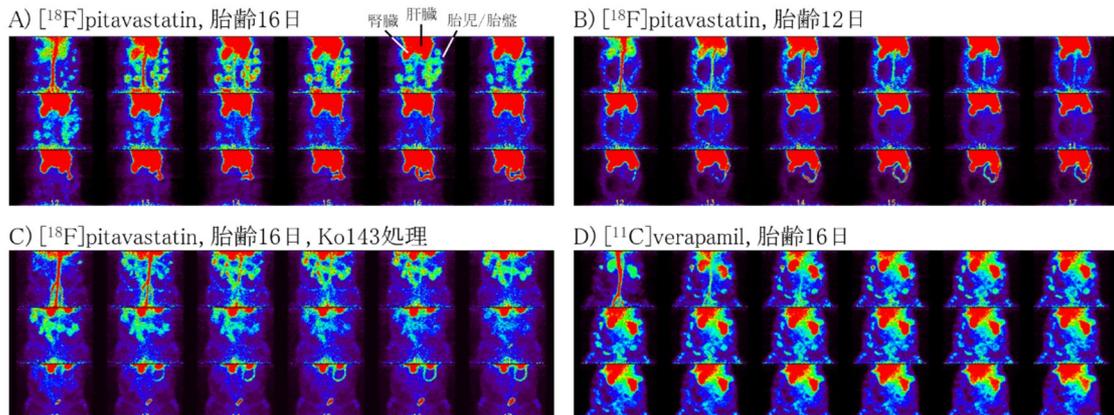


図 1 胎児/胎盤の PET イメージング。いずれの図も上段は投与後 0-1 分、中段は投与後 1-2 分、下段は 2-5 分の連続写真。(A、B) 胎齢 16 日目では ^{18}F pitavastatin の胎盤/胎児への明瞭な集積が見られるのに対し、胎齢 12 日目では集積の様子は明瞭ではなかった。(C) Bcrp の阻害薬である Ko143 処理することで、胎児/胎盤からの排出がやや遅くなる傾向が見られた。(D) P-gp 選択的なプローブである ^{11}C verapamil では、 ^{18}F pitavastatin と異なる動態が観察された。

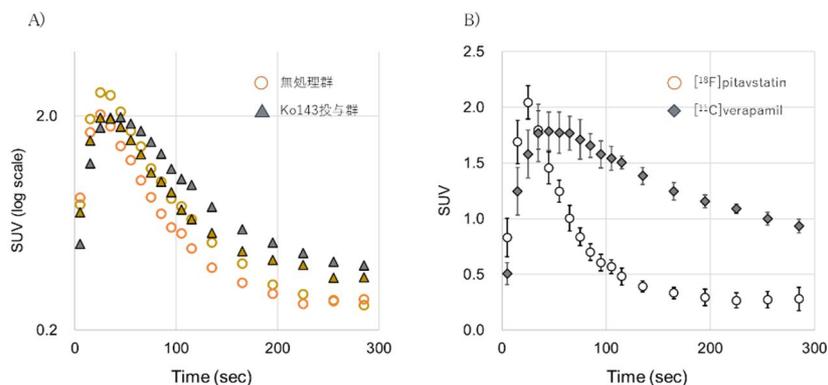


図 2 胎児/胎盤中放射能の時間推移。(A) Ko143 投与群では無処理群に比べ ^{18}F pitavastatin の胎盤/胎児からの消失がやや遅くなり、ベースラインでの集積量が多い傾向が見られた。グラフは各群とも 2 頭のメスからのデータで、それぞれのシンボルは 1 頭のメスの体内にある胎児/胎盤の集積量の平均値を表す。(B) ^{18}F pitavastatin と ^{11}C verapamil の胎児/胎盤中の動態比較。 ^{11}C verapamil は ^{18}F pitavastatin と比較して緩やかに胎児/胎盤中から排出される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Takayoshi Nakaoka, Satsuki Irie, Junpei Tsuda, Takashi Niwa, Yasuhiro Wada, Emi Hayashinaka, Takamitsu Hosoya, Yasuyoshi Watanabe
2. 発表標題 Evaluation of fetal transfer of [18F]pitavastatin using positron emission tomography in pregnant rats
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第36回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takayoshi Nakaoka, Satsuki Irie, Junpei Tsuda, Miki Goto, Takashi Niwa, Yasuhiro Wada, Emi Hayashinaka, Takamitsu Hosoya, Yasuyoshi Watanabe
2. 発表標題 Quantification of placental transport using positron emission tomography with [18F]pitavastatin and [11C]verapamil in pregnant rats
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第37回年会
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
研究協力者	入江 さつき (Irie Satsuki)	国立研究開発法人理化学研究所 (82401)	
研究協力者	津田 準平 (Tsuda Junpei)	国立研究開発法人理化学研究所 (82401)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	後藤 美樹 (Goto Miki)	国立研究開発法人理化学研究所 (82401)	
研究協力者	丹羽 節 (Niwa Takashi)	国立研究開発法人理化学研究所 (82401)	
研究協力者	和田 康弘 (Wada Yasuhiro)	国立研究開発法人理化学研究所 (82401)	
研究協力者	林中 恵美 (Hayashinaka Emi)	国立研究開発法人理化学研究所 (82401)	
研究協力者	細谷 孝充 (Hosoya Takamitsu)	国立研究開発法人理化学研究所 (82401)	
研究協力者	渡辺 恭良 (Watanabe Yasuyoshi)	国立研究開発法人理化学研究所 (82401)	

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