

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23602016

研究課題名(和文) ヒト膵ベータ細胞量測定に向けた、PETプローブの探索と比較検討

研究課題名(英文) Search for the PET probes and comparison between them towards non-invasive beta cell mass measurement in human

研究代表者

佐古 健生 (Sako, Takeo)

独立行政法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・特別研究員

研究者番号：30525556

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)：膵細胞量は糖尿病のバイオマーカーとして有用と考えられているが、現在の唯一の測定法は生検のみであり、侵襲性が強いため発症前や頻回の検査が困難であるため、侵襲性の低い検査法の開発が望まれている。一方、Positron Emission Tomography (PET)は侵襲性が低く、高感度で定量性に優れている。そこで、我々はPETを用いた膵細胞量測定法の開発を目指し、放射性ソマトスタチンアナログが有用なPETプローブとなることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic beta cell mass is thought to be useful biomarker for diabetes, but so far the only way to measure beta cell mass is the biopsy, which is so invasive that it cannot be done before diagnosis nor so many times even after diagnosis. Therefore, non-invasive method to quantify the beta cell mass is needed.

Positron Emission Tomography (PET) has good sensitivity and quantification capability, compared with other imaging modalities. Our goal is to establish non-invasive measurement of beta cell mass with PET. We performed PET studies with radiolabeled somatostatin analogs and revealed that they were good candidates for evaluation of beta cell mass.

研究分野：核医学

キーワード：分子イメージング PET 膵細胞 糖尿病

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、糖尿病において、血糖値などの臨床症状が顕在化する前から膵β細胞量が減少することが明らかになり、膵β細胞量の量的変化を知ることが糖尿病の診断や治療に有益であると考えられている[1]。しかし、現在膵β細胞量を測定できる唯一の方法は生検であり、非常に侵襲性が強いいため、糖尿病の発症前や、頻回の検査は困難となっており、侵襲性の低い膵β細胞量の開発が望まれている。

(2) 一方、一方、近年のイメージング技術の向上とケミカルバイオロジーの進歩により、生体内における機能分子の時間的・空間的・量的変化を非侵襲的に得ることが可能となった。このため、これまでにいくつかのβ細胞量測定用の PET プローブが開発されてきたが、いまだ診断薬として確立されたものはなく、国内外で研究がさかに行われているところである[2]。

2. 研究の目的

(1) 陽電子放射断層撮像装置 (Positron Emission Tomography, PET) は、被検体から放出されるガンマ線を体外で計測するため、侵襲性が低く、他のイメージング機器 (CT, MRI, SPECT) と比べ、高感度で定量性が高いという特徴がある。そこで、膵β細胞を特異的に認識する薬剤をポジトロン放出核種で標識し、PET を用いて撮像することによって、侵襲性の低い膵β細胞量の測定法を開発することが本研究の目的である。

(2) また、膵β細胞量測定用 PET プローブとして有用な候補物質を探索し、それらの比較検討を行い、ヒトでの撮像に最も適した PET プローブを選択することが目的である。

3. 研究の方法

(1) 我々は膵β細胞に特異的に発現している Somatostatin receptor (SSTR) に着目し、これに結合する Somatostatin analog を PET プローブ化すれば膵β細胞をイメージングできると考えた。Somatostatin は血中での代謝がきわめて速い (血中半減期 1-2 分) ことと、ヒトへの応用のしやすさを考慮し、ソマトスタチンの代謝耐性ペプチドで (血中半減期 110 分) 既に上市されている octreotide を最初に PET プローブ化することにした。

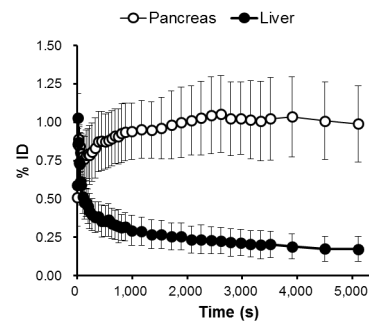
(2) また、Blocking Study を行うことにより、この PET プローブの膵集積がソマトスタチン受容体との特異的結合によることを明らかにすると共に、更に糖尿病誘発モデルラットを用いて PET 撮像を行い、膵集積の変化を確認した。

(3) さらに、文献検索を行ったところ、ヒト膵β細胞では SSTR の subtype2,3 が特異的に発現していること[3]、放射性 Somatostatin analog において、68Ga-DOTA-octreotide (OC),

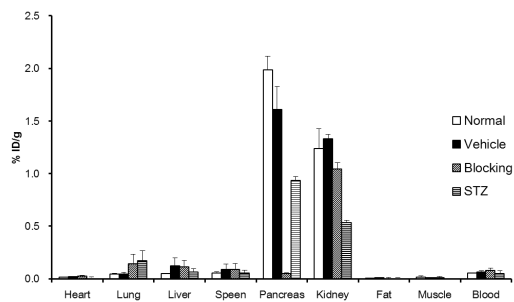
68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide (TOC), 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotate (TATE) が SSTR subtype2,3 に対して親和性・選択性が高いこと[4]が明らかになった。これら3つの PET プローブを候補物質として比較検討を行うため、健常ラットを用いて PET 撮像を行い、膵集積を比較した。

4. 研究成果

(1) 68Ga-DOTA-octreotide を健常なラットに投与して PET 撮像を行ったところ、SSTR を発現している膵臓には高く集積した一方、SSTR を発現していない肝臓ではその集積は低かった。



(2) 過剰量 of 非標識 octreotide を前投与した Blocking Study では膵臓での集積が有意に減少し、この PET プローブの膵臓での集積が SSTR との特異的な結合によるものであることが明らかとなった。また、Streptozotocin (STZ) を投与して誘発した糖尿病モデルラットにおいては、膵集積が有意に減少し、疾患特異的なバイオマーカーとしての有用性を示した。



(3) OC, TOC, TATE はいずれも膵臓に高く集積し、撮像後に取り出した膵組織の放射活性測定から得られた biodistribution data で % injected dose (%ID) で比較すると、TOC/OC 比が 1.545 倍、TATE/OC 比が 2.044 倍となり、これら PET プローブが膵β細胞量測定用 PET プローブとなり得ることが示された。

	pancreas	kidney	liver	blood
OC	1.607±0.219	1.333±0.039	0.122±0.077	0.063±0.016
TOC	2.484±0.267	0.953±0.141	0.029±0.002	0.028±0.004
TATE	3.286±0.096	1.236±0.460	0.016±0.002	0.027±0.004

<引用文献>

[1]Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al., Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes, *Diabetes*, 52; 102-110, 2003

[2]Souza F, Freedy M, Hultman K, et al., Current progress in non-invasive imaging of beta cell mass of the endocrine pancreas, *Current Medicinal Chemistry*, 13; 2761-2773, 2006

[3]Taniyama et al., Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human: an immunohistochemical study, *Endocrine Journal* 52; 605-611, 2005

[4]Reubi et al., Affinity profile for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use, *European Journal of Nuclear Medicine*, 27; 273-282, 2003

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 2 件)

Sako T, Hasegawa K, Nishimura M, Kanayama Y, Wada Y, Hayashinaka E, Cui Y, Kataoka Y, Senda M, and Watanabe Y, Positron emission tomography study on pancreatic somatostatin receptors in normal and diabetic rats with 68Ga-DOTA-octreotide: A potential PET tracer for beta cell mass measurement, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 査読有, 442(1-2):79-84, 2013
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.11.001>

佐古健生、長谷川功紀、西村三恵、崔翼龍、和田康弘、林中恵美、片岡洋祐、千田道雄、渡辺恭良、放射性ソマトスタチンアナログを用いた膵内分泌細胞 PET イメージング、*JSMI Report*, 査読有, vol.5 (1), 20-22, 2012
<http://www.molecularimaging.jp/special/?id=2224>

〔学会発表〕(計 5 件)

佐古健生、岡内隆、向井英史、松村一史、和田康弘、林中恵美、崔翼龍、千田道雄、渡辺恭良、64Cu 標識ソマトスタチンアナログを用いた 2 型糖尿病モデルラットの膵内分泌細胞 PET イメージング、第 53 回日本核医学会学術総会 (2013/11/8-10, 福岡国際会議場)

佐古健生、長谷川功紀、崔翼龍、和田康弘、林中恵美、片岡洋祐、千田道雄、渡辺恭良、放射性ソマトスタチンアナログを用いた 2 型糖尿病モデルラットの膵内分泌細胞 PET イメージング、第 52 回日本核医学会学術総会 (2012/10/10-13, 札幌文化ホールほか)

佐古健生、長谷川功紀、西村三恵、崔翼龍、和田康弘、林中恵美、片岡洋祐、千田道雄、渡辺恭良、放射性ソマトスタチンアナログを用いた膵内分泌細胞 PET イメージング、第 51 回日本核医学会学術総会 (2011/10/26-29, つくば国際会議場)

Takeo Sako, Koki Hasegawa, Mie Nishimura, Yilong Cui, Yasuhiro Wada, Emi Hayashinaka, Yosky Kataoka, Michio Senda, and Yasuyoshi Watanabe, PET imaging of the pancreatic beta cells with radiolabeled Somatostatin analogs: A potential biomarker for beta cell mass measurement, *World Molecular Imaging Congress 2011* (2011/09/07-10, San Diego, USA)

佐古健生、長谷川功紀、西村三恵、崔翼龍、和田康弘、林中恵美、片岡洋祐、千田道雄、渡辺恭良、放射性ソマトスタチンアナログを用いた膵内分泌細胞 PET イメージング、第 6 回日本分子イメージング学会学術総会 (2011/05/26-27, 神戸国際会議場)

〔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：
出願年月日：
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

佐古 健生 (SAKO, Takeo)
独立行政法人理化学研究所・ライフサイエ
ンス技術基盤研究センター・特別研究員
研究者番号：30525556

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
長谷川 功紀 (HASEGAWA, Koki)
熊本大学医学部・助教
研究者番号：50525798

(4)研究協力者
片岡 洋祐 (KATAOKA, Yousuke)
崔 翼龍 (CUI, Yilong)
豊田 浩士 (TOYODA, Hiroshi)
西村 三恵 (NISHIMURA, Mie)
林中 恵美 (HAYASHINAKA, Emi)
和田 康弘 (WADA, Yasuhiro)