

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月31日現在

機関番号：82401
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23790214
 研究課題名（和文） PET分子イメージング技術を用いた薬物の消化管吸収過程の解析と吸収率予測法の構築
 研究課題名（英文） Analysis of gastrointestinal behavior and the prediction of the absorption rate of orally administered drugs using PET molecular imaging technology
 研究代表者
 高島 忠之（TAKASHIMA TADAYUKI）
 独立行政法人理化学研究所・分子プローブ動態応用研究チーム・研究員
 研究者番号：80469907

研究成果の概要（和文）：

組織中薬物濃度に基づいた *in vivo* PET 解析により、様々な性質をもつ医薬品あるいは医薬品アナログの PET プローブの消化管吸収動態を明らかにした。初めに当研究所で独自に開発を行ったアニオン性 PET プローブ ^{14}C dehydropravastatin、カチオン性の PET プローブ ^{14}C metformin を用いた消化管挙動の比較解析を行った。加えて以前から基礎検討を進めていた ^{18}F F 化 deoxyfluoropoly(ethylene glycol) (^{18}F FPEG) の画像データを用い、消化管挙動の動態解析を行うための解析法の詳細な検討を進め、従来法では困難であった消化管内の吸収挙動として、薬物が溶解している水分量に関連したパラメータの算出、消化管内薬物移動に関わるパラメータ算出が可能であることを動物実験により明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we investigated the gastrointestinal (GI) behavior of PET probes derived from drugs and its analog with the different physicochemical properties. The GI behavior of our original PET probes, ^{14}C dehydropravastatin, an organic anion PET probe, and ^{14}C metformin, an organic cation PET probe, were compared by the PET image analysis. In addition, PET image analysis was performed using ^{18}F deoxyfluoropoly(ethyleneglycol)s (^{18}F FPEG), as a non-absorbable marker to elaborate on more detail of the GI physiology, such as a segmental transition of the administered water and fluid volume and distribution in the intestine. The rate constant of the intestinal transition of radioactivity in each intestinal segment was calculated by the kinetic model analysis, which revealed that PET analysis allows to determine the GI transit from the same individuals and that it is applicable to determine the site specific intestinal absorption. In conclusion, we demonstrated the high potency of PET imaging technique to elucidate the distribution of orally administered solution in the GI tract in experimental animal study.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：(1)分子イメージング (2)Positron Emission Tomography(PET) (3) 消化管吸収

1. 研究開始当初の背景

新規医薬品の多くは経口剤化を念頭において開発が勧められており、創薬研究において薬物の経口投与後の吸収動態の把握、ヒトにおける吸収性を予測することは極めて重要と考えられる。通常、ヒトにおける消化管吸収性の評価は、薬物の血中濃度推移から吸収速度定数などの見かけのパラメータの算出によって行われるが、薬物の吸収過程、吸収の各メカニズムの詳細な評価や予測には、消化管各部位での薬物濃度に基づいた解析が必要であり、このための技術の開発から行っていく必要がある。

放射性同位体でラベルした化合物の位置情報が *in vivo* で決定できる Positron Emission Tomography (PET) を用いた技術は、組織中薬物濃度の時間変化が定量的に解析でき、薬物動態研究においても有効な手法として利用されつつある。しかしながら、PET を用いた技術を消化管吸収研究へ応用した例は、現在、申請者と摂南大学山下教授らとで取り組んでいる汎用性 PET プローブのグルコース誘導体 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F FDG) を用いた解析の報告を除いては殆どない。

消化管吸収は主に薬物の溶解性、膜透過性、化学的・生物学的安定性によって決定される。このため、申請者らが過去に開発した PET 評価法を用い、 ^{18}F FDG 以外に様々な吸収特性をもつ薬物についても世界に先駆けて評価を進め、これらの消化管吸収動態を PET 評価によりどの程度まで評価が可能かを明らかにすることが必要と考えている。

そこで本研究では、この研究分野で世界をリードできる革新的な技術開発を主眼におき、消化管吸収において、良好な吸収、中程度、低吸収性の薬物の PET プローブを少なくとも3つ選定し、PET を用いた *in vivo* での消化管内動態の速度論的解析、加えて、個々の薬物の吸収性を精度良く予測するための新規吸収モデル構築を目的として研究を計画した。特に当研究所では、数十種類の PET プローブ化の成功や、 ^{18}F FDG を用いた動物における消化管吸収 PET 評価の経験があり、PET を用いた新規創薬研究を行うための技術開発ができる適切な環境であると考え、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、創薬研究に関わる消化管吸収動態を、動物を用いた PET 画像評価により基礎検討を行ない、様々な消化管吸収特性をもつ薬物毎に、どの程度まで消化管吸収挙動に関わる詳細な情報を得ることができるか

を明らかにする。

最終的にヒトにおける消化管吸収動態の解明研究へと応用するため、PET 画像解析を用いた最適な評価法を、まずは動物を用いた試験で確立することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、まず始めに多様な消化管吸収性をもつ薬物を選び出し、かつポジトロン放出核種 (^{11}C や ^{18}F 等) で標識可能な構造を有する化合物を選定した。次にこれら化合物のポジトロン放出核種標識体を用い、PET を用いた *in vivo* イメージング法により、正常動物 (ラット) に経口投与後の薬物の消化管吸収動態を解析した。血中濃度に基づいたみかけの吸収速度パラメータの算出に加え、PET を用いた消化管吸収動態の評価法として、著者らが過去に構築した消化管内薬物濃度推移に基づく手法に基づき、ラットにおける消化管内での薬物の下部組織への移行速度の解析、小腸からの薬物の減少に基づいた薬物吸収速度パラメータの算出を試みた。また小腸においては、消化管上部、下部にわけた解析も試みることで、消化管吸収過程の律速となる因子の解明の検討も行なった。

以上の方法にて、消化管吸収における様々な性質を持つ薬物を、PET を用いた評価により、*in vivo* における消化管内薬物濃度に基づいた評価を行った。特に吸収挙動を PET 画像評価によりどの程度まで定量的に評価できるかを、吸収特性の異なる個々の化合物毎に明らかにした。

4. 研究成果

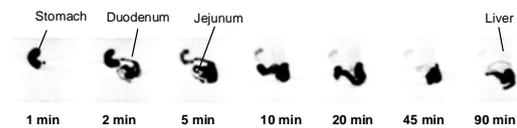
本研究では、当研究所で独自に開発を行ってきたアニオン性 PET プローブ ^{11}C dehydropravastatin、加えて最近、当研究所で標識合成が成功したカチオン性 PET プローブ ^{11}C metformin を用い、異なる charge を持つ化合物の消化管挙動の比較解析を行った。

本研究 1 年目の平成 23 年度では、医薬品のアナログである PET プローブとして、新たにプローブ合成に成功した ^{11}C dehydropravastatin について検討を進めた。絶食時、無麻酔時において、正常ラットに ^{11}C dehydropravastatin を経口投与した後、放射能の体内動態を PET 画像評価により解析したところ、放射能は胃内に分布後、速やかに消化管内の下部に移動したダイナミック画像、加えて放射能の一部は肝臓に移行した画像を得ることができた。この時、血中放射能濃度は PET スキャン終了時まで、一

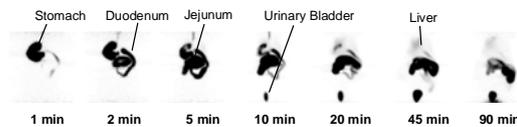
定濃度を保ったまま低い値を示していた。一方、 ^{14}C dehydropravastatin を静脈内投与した際には、放射能は肝胆系輸送により速やかに排泄され、薬物トランスポーター欠損動物、特定の薬物トランスポーター阻害剤等を用いた PET 試験において、OATPs や MRP2 などのトランスポーターの寄与が高いことがわかっている。このため、消化管吸収過程においても、これらの特定薬物トランスポーターまたは同ファミリーが関与している可能性が考えられる。

本研究 2 年目の平成 24 年度では、当研究所において、医薬品である metformin の PET プローブ化が成功したため、このプローブを用いた消化管吸収の検討も進めた。正常ラットに ^{14}C metformin を経口投与後、放射能は胃内から速やかに十二指腸へ、更に下部の消化管部位に移動しながら減少することが明らかとなった。加えて、消化管吸収後に全身循環を経て膀胱へ尿排泄されることが示され、 ^{14}C dehydropravastatin を用いた経口投与後の放射能の体内動態とは異なった挙動を捉えることができた (図 1)。一方、この時の ^{14}C metformin 投与時の血中放射能濃度は、 ^{14}C dehydropravastatin よりも 2 倍程度の高い値を示したものの、類似した推移を示していた。このため、血中濃度だけでは消化管吸収挙動や、その後の消失メカニズムについての情報を得る事は難しく、これらの性質をもつ薬物の消化管吸収挙動の解析においても、PET 画像解析が有用であることが示された。

^{14}C dehydropravastatin



^{14}C metformin



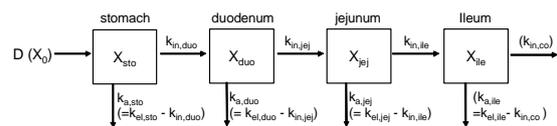
% of dose/mL : 0 ————— 20

(図 1) Coronal maximum-intensity-projection PET images of abdominal region serially obtained after oral administration of ^{14}C dehydropravastatin or ^{14}C metformin to rats.

更に、平成 24 年度では、以前から基礎検討を進めていた ^{18}F F 化 deoxyfluoropoly (ethylene glycol) (^{18}F FPEG) の PET 画像データを再解析し、本研究にて消化管挙動の動

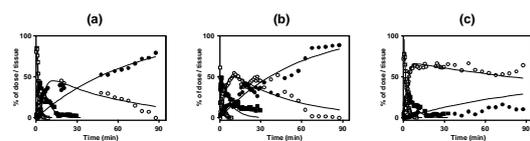
態解析を行うための画像解析法の詳細な検討を進めた。 ^{18}F FPEG を経口投与後、胃内に存在する放射活性は速やかに消失し、投与 10 分後以降、その殆どは時間と共に小腸へ移動した。一方、全身循環血中に移行した放射活性量は極めて少なかった。更に PET 画像解析により求めた小腸の上部、中部、下部における放射活性の時間推移から小腸内各部位間の移動速度定数が算出可能であることが明らかとなった (図 2, 3)。また消化管内の放射活性の分布から、経口投与された薬物の消化管内での溶解に寄与する水分量を算出できる可能性についても明らかとなった。このため、非吸収性 PET プローブ経口投与後の PET 画像解析により、従来法では困難であった消化管内の吸収挙動や有効水分量の算出が可能であり、本手法は医薬品開発における薬物吸収過程の解析に応用可能であると考えられた。

特に非吸収性マーカーを用いた消化管挙動の評価の結果については、日本薬剤学会での口頭発表に加え、現在、科学論文として投稿中であり、成果をまとめている状況である。



(図 2) The pharmacokinetic model for analyzing the GI transit and the intestinal absorption after oral administration of ^{18}F FPEG rats.

X_i is the fraction of the radioactivity administered in the segment i ; $k_{el,i}$ is the first-order elimination rate constant in the segment i ; $k_{in,i}$ is the first-order rate constant of the intestinal transit in the segment i ; $k_{a,i}$ is the first-order absorption rate constant in the segment i . Since the radioactivity was not observed in the region from the distal jejunum to the ileum during the PET scan, the elimination rate constant of the ileum ($k_{el,ile}$) and the rate constant of the intestinal transit into the colon ($k_{in,co}$) was not determined on this study.



(図 3) Time-radioactivity curves in each GI segment after oral administration of ^{18}F FPEG to rats.

The segmental GI transit-absorption model was investigated and figures describe observed data and their fitting curves of three individual rats (a, b, and c) after oral administration of [¹⁸F]FPEG. Symbols were ascribed as: the stomach (□), the duodenum (■), the jejunum (○), and the ileum (●). Calculated time courses of the percent of dosed total radioactivity in each GI segment are expressed by solid lines.

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0件)

[学会発表] (計1件)

高島忠之、新垣友隆、片山由美子、尾崎大起、馬渡彩、片岡誠、林中恵美、和田康弘、石田翔、畑中剣太朗、土居久志、鈴木正昭、赤井周司、奥直人、山下伸二、渡辺恭良 : PET を用いた非吸収性マーカー経口投与後の消化管内挙動の解析 / 日本薬剤学会第 27 年会、神戸国際会議場、2012 年 5 月 24-26 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高島 忠之 (TAKASHIMA TADAYUKI)

独立行政法人理化学研究所・分子プローブ

動態応用研究チーム・研究員

研究者番号 : 80469907