

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2016

課題番号：25670533

研究課題名(和文) 膵アセチルコリン代謝のPETによる研究

研究課題名(英文) Acetylcholine metabolism in pancreas by C-11 Donepezil PET

研究代表者

畑澤 順 (Hatazawa, Jun)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70198745

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：膵には副交感神経終末が投射し、膵外分泌、インスリン分泌に関与している。一方、これらの非侵襲的評価法がないため、早期診断・治療が困難である。本研究は、副交感神経系神経伝達物質アセチルコリンの分解酵素阻害剤塩酸ドネペジルを標識したC-11 Donepezil (C-11 DNP)をプローブとしたPET検査の有用性について検討した。ラットでは、膵、副腎、腸管でC-11 DNPの高集積が認められ、かつ採取組織でアセチルコリン分解酵素濃度が高いことが確認された。ヒトでは、膵、心筋、腸管で高集積であった。本研究は、C-11 DNP PETが膵の副交感神経機能診断法となりうることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Acetylcholine is a neurotransmitter contributing to control of pancreatic excretion and insulin secretion from beta cells. We tested C-11 labeled acetylcholine esterase inhibitor Donepezil (DNP) as a biomarker of pancreatic function in rats and normal humans. In rats, high accumulation of DNP was found in intestine, pancreas, and adrenal gland where acetylcholine esterase concentration was high in the autopsied tissue, indicating C-11 DNP is a marker of acetylcholinergic function. In humans, high accumulation of C-11 DNP was found in myocardium, pancreas, and intestine, but not in adrenal gland. The current study revealed a species difference in controlling myocardium and adrenal gland function by acetylcholine between rat and humans.

研究分野：核医学

キーワード：アセチルコリンエステラーゼ アセチルコリン PET ドネペジル

1. 研究開始当初の背景

膵外分泌調節には副交感神経系が関与している。膵外分泌機能の調節メカニズムにおいて副交感神経神経伝達物質アセチルコリンの果たす役割はいまだ十分に解明されていない。一方、アセチルコリンは膵島細胞からのインスリン分泌調節や膵島細胞保護に関与していることが最近の研究で明らかにされた (Rodriguez-Diaz R, et al. Nature Med 2012)。膵におけるアセチルコリン代謝が膵機能の生理、病態を解明する上で注目されている。

2. 研究の目的

我々は、Alzheimer 病治療薬塩酸ドネペジル (アセチルコリン分解酵素阻害剤、 ^{11}C -Donepezil) の体内動態解析を行った際に、 ^{11}C -Donepezil (^{11}C -DNP) がヒト膵臓に極めて高濃度に集積することを見いだした。これはヒト膵臓に副交感神経の投射が豊富であること、膵外分泌機能、膵島細胞の機能調節、病態に深く関与していることを示唆している。本申請は、膵臓への ^{11}C -DNP 集積を明らかにし、 ^{11}C -DNP PET が、膵外分泌機能またはインスリン分泌調節機構を評価するための生物学的指標になりうるかを検証する。また、副交感神経系が投射されている主要臓器への集積性を検討する。

3. 研究の方法

(1) ^{11}C -DNP 集積と副交感神経機能

^{11}C -DNP (平均 $5\mu\text{g}$, 220MBq) を Wistar rat (male, 8 週齢, $n=6$) に静脈投与し、その後 60 分間の全身動態を PET/CT で撮像した。撮像終了後、全身主要臓器から組織を採取し、DNP のターゲット分子であるアセチルコリンエステラーゼ濃度を計測し、 ^{11}C -DNP 集積量 (Standardized Uptake Value: SUV、投与放射線量と体重で補正した指標) と比較した。

(2) ^{11}C -DNP PET (ラット)

^{11}C -DNP (平均 $5\mu\text{g}$, 220MBq) を Wistar rat (male, 8 週齢, $n=6$) に静脈投与し、その後 60 分間の全身動態を PET/CT で撮像した。CT 画像と PET 画像を重ね合わせ、主要臓器を同定し関心領域を設定して投与後 60 分での SUV を測定した。

(3) ^{11}C -DNP PET (ヒト)

^{11}C -DNP (平均 $5\mu\text{g}$, 220MBq) を健常成人 10 例に静脈投与し、その後 60 分間の全身動態を PET/CT で撮像した。経時的に静脈血を採取し、未変化体由来の放射能濃度を測定した。

4. 研究成果

(1) ^{11}C -DNP と副交感神経機能

^{11}C -DNP PET で計測した SUV と組織採取によりウェルカウンターで測定した放射活性は高い相関を示すことから、 ^{11}C -DNP PET による測定は精度良く生体内の ^{11}C -DNP を測定可能で

あることが示された。

ラット組織では、アセチルコリンエステラーゼ活性の高い臓器 (腸管、副腎) は ^{11}C -DNP 集積が高かった。

以上から、 ^{11}C -DNP PET は生体内のアセチルコリンエステラーゼ活性を指標にして副交感神経機能を評価する手法となりうることを示した。

(2) ^{11}C -DNP 集積の種差

^{11}C -DNP の SUV はヒトで肝、膵、心筋、腸管の順に高い値であった (図 1)。ラットでは、副腎、腸管、膵、肝の順に高かった。(図 2) 主要臓器への ^{11}C -DNP 集積には、ヒトとラット間で明瞭な種差があった。副腎はヒトで低集積、ラットで高集積、心筋はヒトで高集積、ラットで低集積であった。膵、腸管、肝への高集積はヒトとラット間で共通していた。 ^{11}C -DNP 集積の種差は副交感神経系による生理機能の調節システムがヒトとラットでは異なることを示唆していた。

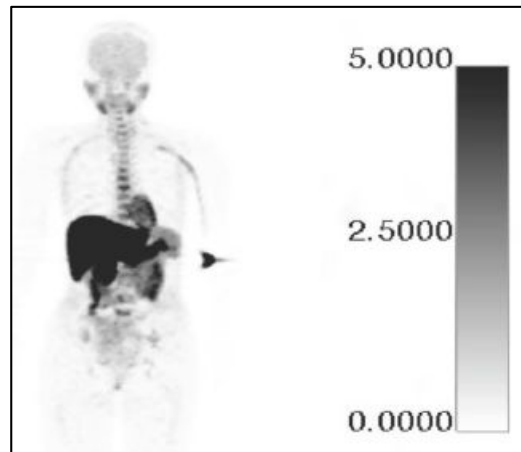


図 1 健常人の ^{11}C -DNP PET

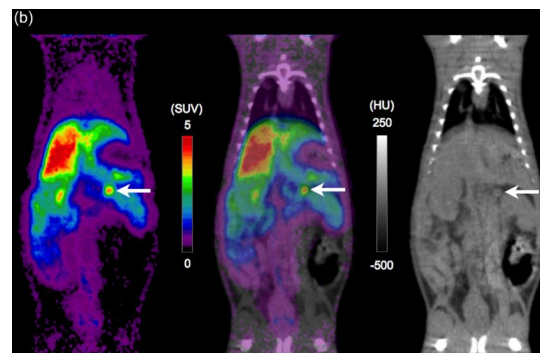


図 2 ラットの ^{11}C -DNP PET

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)

Mochida I, Shimosegawa E, Kanai Y, Naka S, Matsunaga K, Isohashi K, Horitsugi G, Watabe T, Kato H, Hatazawa J. Whole-Body Distribution of Donepezil as an Acetylcholinesterase Inhibitor after Oral Administration in Normal Human Subjects: A ^{11}C -donepezil PET Study. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2017; 5(1): 3-9. DOI: 10.22038/AOJNMB.2016.7513 査読有

Watabe T, Naka S, Ikeda H, Horitsugi G, Kanai Y, Isohashi K, Ishibashi M, Kato H, Shimosegawa E, Watabe H, Hatazawa J. Distribution of intravenously administered acetylcholinesterase inhibitor and acetylcholinesterase activity in the adrenal gland: ^{11}C -donepezil PET study in the normal rat. *PLoS One*. 2014 Sep 16; 9(9):e107427. doi: 10.1371/journal.pone.0107427. 査読有

[学会発表](計 10 件)

Mochida I, Isohashi K, Kanai Y, Naka S, Horitsugi G, Shimosegawa E, Watabe T, Ishibashi M, Kato H, Hatazawa J. A study of prediction of tissue concentration C-11 Donepezil: Using PET microdosing-whole body dynamic study in humans. Japan-China Nuclear Medicine joint symposium. Mar 14-15, 2015, Naha/Japan

仲定宏、金井泰和、木下大輔、河端伸哉、杉田幸、加藤弘樹、下瀬川恵久、畑澤順：マイクロドーズ臨床試験の実施に向けた PET 薬剤製造施設の構築 (英語) 第 54 回日本核医学会学術総会、2014 年 11 月 大阪国際会議場 (大阪府大阪市)

持田郁子、下瀬川恵久、金井泰和、仲定宏、堀次元気、磯橋佳也子、加藤弘樹、石橋愛、渡部直史、畑澤順：ヒトにおいて血漿中のドネペジル濃度から組織中のドネペジルの濃度は予測できない - PET を用いた検討 (英語) 第 54 回日本核医学会学術総会、2014 年 11 月 大阪国際会議場 (大阪府大阪市)

Mochida I, Isohashi K, Kanai Y, Naka S, Horitsugi G, Shimosegawa E, Watabe

T, Ishibashi K, Kato H, Hatazawa J. Prediction of tissue concentration C-11 Donepezil is difficult: Using PET microdosing-wholebody dynamic study in human. 27th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM2014), Oct 2014, Gothenburg/Sweden.

Mochida I, Isohashi K, Kanai Y, Naka Y, Horitsugi G, Shimosegawa E, Watabe T, Ishibashi M, Kato H, Hatazawa J. Prediction of tissue concentration C-11 Donepezil. Using PET microdosing - whole body dynamic study in human. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's 61st Annual Meeting (SNMMI 2014). Jun 7-11, 2014, St. Louis/U.S.A.

堀次元気、藤埜浩一、神谷貴史、金井泰和、仲定宏、渡部直史、石橋愛、磯橋佳也子、加藤弘樹、下瀬川恵久、畑澤順：全身ダイナミック PET 連続収集法を用いたマイクロドーズ臨床試験撮像プロトコルのファントムによる評価、第 53 回日本核医学会学術総会 2013 年 11 月 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

渡部直史、仲定宏、金井泰和、下瀬川恵久、堀次元気、池田隼人、持田郁子、磯橋佳也子、加藤弘樹、渡部直史、畑澤順：正常ラットにおけるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の全身動態 ^{11}C -Donepezil PET、第 53 回日本核医学会学術総会 2013 年 11 月 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

持田郁子、下瀬川恵久、渡部直史、金井泰和、仲定宏、磯橋佳也子、加藤弘樹、畑澤順：C-11 塩酸ドネペジル(DNP)のヒト全身薬物動態 PET を用いた検討、第 53 回日本核医学会学術総会 2013 年 11 月 福岡国際会議場 (福岡県福岡市)

Watabe T, Naka S, Kanai Y, Shimosegawa E, Horitsugi G, Ikeda H, Mochida I, Isohashi K, Kato H, Watabe H, Hatazawa J. Whole body biodistribution of intravenously administered acetylcholinesterase inhibitor in the normal rat: ^{11}C -Donepezil PET study. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM 2013). Oct 19-23, 2013, Lyon/France.

Mochida I, Shimosegawa E, Watabe T, Kanai Y, Naka S, Isohashi K, Kato H, Watabe H, Hatazawa J. Whole body pharmacokinetics of C-11 Donepezil

hydrochloride in humans: A positron emission tomography study. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging's 60th Annual Meeting (SNM 2013). June 8-12, 2013, Vancouver/CANADA.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

畑澤 順 (HATAZAWA, Jun)

大阪大学大学院医学系研究科・教授

研究者番号 : 70198745

(2)研究分担者

渡部 直史 (WATABE, Tadashi)

大阪大学大学院医学系研究科・招へい教員

研究者番号 : 90648932