The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Evaluation of Brain and Whole-body Pharmacokinetics of 11C-labeled Diphenyl-hydantoin in Rats by Means of Planar Positron Imaging System
Author(s)	長谷川, 雪憲
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48999
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名	長谷川（はせがわ）　雪（ゆき）　憲（のり）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１８７７　号
学位授与年月日	平成 20 年３月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学　位　論　文　名	Evaluation of Brain and Whole-body Pharmacokinetics of ^{11}C-labeled Diphenyl-hydantoin in Rats by Means of Planar Positron Imaging System （プラナーポジトロンイメージング装置を用いたラットにおける抗てんかん薬 ^{11}C-Diphenyl-hydantoin の脳および全身の薬物動態解析）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　畑澤　　順 （副査） 教　授　吉峰　俊樹　　教　授　佐古田三郎

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

陽電子放射対向型撮影法（Planar Positron Imaging System : PPIS）や陽電子放射断層撮影法（Positron Emission Tomography : PET）は、創薬の過程において創薬候補化合物の体内動態と薬理効果を検証する新たな手法として必要性が高まっている。本研究の目的は、PPIS を生体の薬物動態解析に応用するために、PPIS の感度及び定量性を検証することである。また、薬物の投与経路（静脈、腸管内投与）における薬物動態の違いが検出可能か否かを ^{11}C-diphenylhydantoin（^{11}C-DPH）を用いて検証することである。

〔　方　　法　〕

1．検体の位置と感度および定量性

一対の対向型 BGO 検出器（120.8 mm×186.8 mm）からなる PPIS を用いた。2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose 水溶液（0.3 MBq/ml）を封入した直方体ファントム（3 mm 厚×185 mm 左右幅×250 mm 上下幅）を、対向する２検出器間の中心から 0 cm、3 cm、6 cm の位置に置き 24 時間の連続撮像を行った。また、厚が 15 mm および 40 mm のファントムに ^{18}F-FDG 水溶液（0.3 MBq/ml）を封入し、対向する２検出器間の中心 0 cm に置き 24 時間の連続撮像を行った。^{18}F の物理的半減期は 109.7 分である。24 時間連続撮像により 0.3 MBq/ml から 50 Bq/ml の範囲で放射能濃度と計測値の線形性が検証される。

2．動物実験

ペントバルビタール麻酔下で Wistar ラット（８週齢、雄、平均体重 250 g、n＝3）の尾静脈に ^{11}C-DPH 水溶液をボーラス投与し（2μg 以下、約 5 MBq）、投与直後から１秒スキャンを 120 回（２分間）、６秒スキャンを 80 回（８分間）、12 秒スキャンを 50 回（10 分間）、合計 20 分間の撮影を行った。視野全体に関心領域を設定し、全身に分布する全放射能値を計測した後、脳、膀胱などの各組織の関心領域の放射能値の割合を計算し、それを相対的取り込み値（Relative Uptake Value : RUV、%）とした。各臓器における RUV の集積変化を解析した。ペントバルビタール麻酔下で Wistar ラット（８週齢、雄、平均体重 250 g、n＝3）を開腹後、幽門部から十二指腸へカテーテルを挿入

し腸管内に ^{11}C-DPH（2μg 以下、約 5 MBq）を投与した。PPIS により同様の撮像を行った。

3. 解析方法

^{11}C-DPH の臓器への集積を定量的に評価するために、RUV を考案した。PPIS はラットのほぼ全身からの放射能を検知するので、撮像視野全体に関心領域を設定しこれを全放射能値とした。各臓器に設定した関心領域の放射能値を全放射能値で除し、100 倍したものを RUV（%）とした。

〔 成　　績 〕

1. PPIS の感度および定量性

装置の感度（3 mm 厚ファントム）は、2 検出器間の中心で 83.7 cps/kBq/ml、中心から 3 cm では 83.1 cps/kBq/ml、6 cm では 88.0 cps/kBq/ml であった。ファントム厚が 15、40 mm における感度は、検出器中心で 402、785 cps/kBq/ml であった。

15 mm 厚ファントムによる計測では、放射能計測値と放射能濃度の関係は、～100 kBq/ml の範囲で線形（一次直線）であった。100 kBq/ml 以上の濃度では放射能濃度の増加に対して計測値は変化しなかった。

2. 薬物動態解析

静脈投与後の脳における ^{11}C-DPH の RUV は、投与後５、10、15、20 分ではそれぞれ 1.59±0.07、1.53±0.09、1.40±0.09、1.38±0.08%であった。また、腸管内投与後の脳における ^{11}C-DPH の RUV は、投与後５、10、15、20 分ではそれぞれ 0.54±0.16、1.01±0.12、1.43±0.24、1.52±0.06%であった。^{11}C-DPH の脳における分布は静脈投与と比較して腸管内投与では５、10 分で有意に低値であった（$P<0.01$）。膀胱での集積分布は静脈内、腸管内投与後、20 分以内に一致した。

〔 考　　察 〕

15 mm 厚のファントムにおいて、PPIS で測定した放射能と ^{18}F 水溶液の濃度 100 kBq/ml までには直線的な相関関係があった。100 kBq/ml 以上の放射能に対しては、検出器の不感応時間のため検出効率が低下し、線形性は保たれないと考えられる。ラットの脳を 1 ml、^{11}C-DPH の最大投与量を 5 MBq（本実験）とすると、実験時のラット脳における ^{11}C の濃度は 20 kBq/ml と計算される（体組織の比重を 1.0 と仮定）。したがって、今回測定した脳の放射能濃度は PPIS の定量性の範囲内と推定される。

投与 20 分後の脳組織の RUV は、1.38%（静脈投与）と 1.52%（腸管投与）であった。この値は、ヒトにおける ^{11}C-DPH の PET で得られた過去の文献値とよく一致していた（Baron JC, et al. Neurology 33：580-585, 1983）。PPIS 計測の限界は、１）測定対象が放射性同位元素からの放射能であり ^{11}C-DPH 未変化体と代謝産物を区別できないこと、２）物理的半減期が 20 分であり、観察時間は最大数時間であること、などである。^{14}C-DPH による研究では、投与後 1 時間の血中、脳における放射能は未変化体 ^{14}C-DPH であった。したがって、本研究では投与後 20 分までを解析対象にしており、放射能は未変化 ^{11}C-DPH に由来すると考えられる。

〔 総　　括 〕

本研究は、PPIS を薬物動態解析に応用する際の PPIS の感度および定量性を検討し、検出限界および投与放射能の最大投与限界を明らかにした。組織放射能濃度が 100 kBq/ml 以下であれば、定量性は保証される。さらに、PPIS を用いて放射性薬物の投与経路による動態特性を解析した。^{11}C-DPH は静脈投与後速やかに脳組織に集積するが、腸管内投与の場合は静脈投与と比較し約 20 分の遅延があることを明らかにした。本研究により、PPIS は小動物の標的臓器および全身の薬物動態評価の手法として有用であることが示された。

論文審査の結果の要旨

陽電子放射対向型撮影法（Planar Positron Imaging System : PPIS）や陽電子放射断層撮影法（Positron Emission Tomography : PET）は、創薬の過程において創薬候補化合物の体内動態と薬理効果を検証する新たな手法として必要性が高まっている。本研究では、PPIS を薬物動態解析に応用する際の PPIS の感度および定量性を検討し、検出限界および投与放射能の最大投与限界を明らかにした。組織放射能濃度が 100 kBq/ml 以下であれば、定量性は保証される。さらに、PPIS を用いて放射性薬物の投与経路（静脈、腸管内投与）による動態特性を ^{11}C-diphenylhydantoin（^{11}C-DPH）を用いて、解析した。^{11}C-DPH は静脈投与後速やかに脳組織に集積するが、腸管内投与の場合は静脈投与と比較し約 20 分の遅延があることを明らかにした。PPIS は小動物の標的臓器および全身の薬物動態評価の手法として有用であることが示され、本研究は学位に値するものと認める。