



Title	OnlineマイクロダイアリスRadio-LC法によるPETプローブのラットin vivo動態測定に関する研究
Author(s)	岡田, 真希
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54176
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	おか た ま き 岡 田 真 希
博士の専攻分野の名称	博 士（保健学）
学 位 記 番 号	第 2 3 7 0 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 22 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学 位 論 文 名	OnlineマイクロダイアリシスRadio-LC法によるPETプローブのラットin vivo動態測定に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 井 上 修 (副査) 教 授 藤 原 英 明 教 授 大 和 谷 厚

論 文 内 容 の 要 旨

【背景・目的】PET撮像によって得られる画像情報は、臓器・組織における投与したPETプローブとその放射性代謝物を含む総放射能濃度およびその経時的動態を画像化したものであり、その情報からは化学形を区別することもその放射能の存在するコンパートメントも区別できない。

マイクロダイアリシスは、細胞外液に含まれる物質をサンプリングする手法であり、分析機器と組み合わせることで化学形の分析が可能となる。しかし、サンプルに含まれる目的物質の放射能が極めて低く、PET 核種の半減期も極めて短いなどの測定上の問題からマイクロダイアリシスを PET プローブの測定に適応することは大変困難であり、これまでその報告例は少ない。

本研究では、高感度・高速化を達成したOnlineマイクロダイアリシスRadio-LC法のシステムを構築し、PETプローブのラットin vivo動態測定に適応できるか否かを実証することを目的とした。

【方法】カラムには超微粒子充填ショートカラムを使用し、超高压LCによって高感度・高分解能・短時間分析を行った。放射能の検出にはBGO素子、光電子増倍管、同時計数回路を有する超高感度 β^+ 検出器を用いた。また電気化学検出器や蛍光検出器を組み合わせ内在性物質の同時測定も行った。

【結果】本システムでは検出限界・直線性・再現性共に優れた放射能計測特性を達成した。

1) L- $[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ を静脈内投与したラット線条体におけるin vivo動態測定に適応したところ、複数の代謝物を同時に短時間で高感度に分析することが可能であった。また、同一個体における2部位での同時測定や、動脈血中in vivo動態測定、線条体へL- $[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ を直接投与した時の動態測定などに応用したところ、いずれも満足すべき結果を得た。またL-DOPA関連の代謝酵素阻害剤を用いることによってL-DOPAの代謝過程を反映した情報も得られることが判明し、ドーパミン代謝を修飾する薬物効果判定にも本法が有用であることを実証した。

2) ^{13}N Ammoniaをラットに投与し、脳内のin vivo動態測定を行った。その結果、 ^{13}N Ammoniaから ^{13}N Glutamineが生成されることが確認できた。Glutamineはアストロサイトでのみ生成されるため、本法に

よる ^{13}N Glutamineの動態からアストロサイトの代謝機能評価が可能であると思われるので、グルタミン合成酵素阻害剤、アストロサイトのエネルギー代謝阻害剤を用いて動態の変化を測定した。その結果、いずれも細胞外液中の ^{13}N Glutamineは顕著に減少し、本法がアストロサイトの代謝機能の評価する手法として有用であることを示した。さらに本法を急性高アンモニア血症モデルラットに適応した結果、 ^{13}N Glutamineの増加が認められた。

3) アストロサイトの代謝基質である酢酸のプロトレーサである ^{11}C Benzyl Acetateをラットに投与し、脳内の動態測定を行った。その結果、アストロサイトのエネルギー代謝阻害剤により細胞外液中の ^{11}C Glutamineの顕著な減少を認めた。

【結論】以上の結果から本研究で構築したOnlineマイクロダイアリシスRadio-LC法のシステムは種々のPETプローブのin vivoでの動態測定への適応が可能であることが実証できた。PET画像に加えて種々の病態に対応したPETプローブを用いることで、その病態解明や治療効果の指標としても有用な測定手法となりうると思われた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

これまで困難であったマイクロダイアリシスによるPETプローブの動態測定を可能とした高感度・短時間分析の可能なOnlineマイクロダイアリシスRadio-LC法のシステムを構築し、その有用性について3種類のPETプローブのラットにおけるin vivo動態測定によって検証した。

構築されたシステムでは分離に超微粒子充填カラムと超高压LCを用い、条件を至適化することで、高感度・高分解能・短時間測定を達成した。これにより複数の代謝物を短時間以内に測定することが可能であり、時間分解能の向上を達成した。放射能測定には超高感度 β^+ 検出器を用いることで、サンプル中の極微量な放射能測定を可能とした。さらに内在性物質の同時測定や操作の自動化なども達成し、従来の方法よりも有益な特徴を有するシステムが構築された。

L- $[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ のラット脳における動態測定では、複数の代謝物を同時に短時間以内で分析することが可能であった。L-DOPAの代謝に関連する種々の酵素阻害剤を用いることによってL-DOPAの代謝過程を反映した分析結果が得られた。従って本法はドーパミン代謝に関連する疾患や、その治療効果判定に有用であると思われた。また同一個体内の複数部位同時測定や、動脈血中のin vivo測定、PETプローブの組織への直接投与後の動態測定などの種々の応用測定も可能であった。

^{13}N Ammoniaを静脈内投与したラット脳における ^{13}N Glutamineの測定が可能である事を明らかにし、さらにグルタミン合成酵素阻害剤や、アストロサイトのエネルギー代謝阻害剤などを用いた実験では、アストロサイトの代謝を反映する結果が得られた。Glutamineはアストロサイトでのみ生成されるので、本法を用いた細胞外 ^{13}N Glutamineの測定はアストロサイトの代謝機能評価に有用であると考えられた。また急性高ammonia血漿モデルラットを用いた実験からは、既報と同じように本法でも細胞外Glutamine (^{13}N Glutamine) の増加が認められ、アンモニア代謝異常に関する測定にも有用である事が判明した。

アストロサイトに選択的に取り込まれるエネルギー基質である酢酸のプロトレーサである ^{11}C Benzyl Acetateを静脈内投与したラットの脳における ^{11}C Glutamineの測定も可能であった。またアストロサイトのエネルギー代謝阻害剤を用いた実験では ^{11}C Glutamineの有意な減少が観測され、本法がアストロサイトのエネルギー代謝の測定にも有用であると考えられた。

本研究ではこれまで困難であった、細胞外液中の微量なPETプローブの*in vivo*動態測定を可能としたシステムを構築し、その有用性を種々の動物モデルを用いて検証したものである。今後新しい診断、治療法の開発に繋がる方法論であると期待される。

以上のことにより、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと考えられる。