The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	123I-iomazenil whole-body imaging to detect hepatic-carboxylesterase drug-metabolizing enzyme activity
Author(s)	水谷, 明日香
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70739
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（水谷　明日香）	
論文題名	^{123}I-iomazenil whole-body imaging to detect hepatic-carboxylesterase drug-metabolizing enzyme activity (^{123}I-iomazenil全身イメージングによる肝カルボキシルエステラーゼの活性定量)

論文内容の要旨

体内に摂取された薬物は，吸収，分布，代謝，排泄という動態を示す．中でも薬物代謝は，生体にとって異物である薬物を酸化，還元，水酸化などの反応によって排泄しやすくするものであり，薬物代謝酵素が関与する．しかし，薬物代謝酵素の活性には個人差があり，これにより，薬物の反応性，薬効，副作用などの発現に個人差を生じることが知られている．薬物代謝酵素活性の個人差には様々な因子が関与するため，現在臨床で用いられている遺伝子検査によって薬物代謝酵素自身の変異や欠損を診断するだけでなく，患者個々人の包括的かつリアルタイムな薬物代謝酵素活性を診断するための新たな定量解析法の確立が必要である．このようなリアルタイムな薬物代謝酵素活性診断が可能となれば，投薬処方の新指標として個別化薬物療法を最適化する汎用的基盤となり得る．そこで，(1) 放射性医薬品が代謝系組織に集積する，(2) 放射性医薬品は特異的な薬物代謝酵素によって代謝され，放射性代謝物が生成される，(3) 放射性代謝物のみが代謝組織から排泄組織へと移行する，(4) 排泄組織への集積が可視化され定量可能である，という条件を満たす新規代謝イメージング診断薬があれば薬物代謝酵素の活性状態をイメージングで定量解析できると考えた．

本研究では，臨床において神経受容体シンチグラフィに用いられている^{123}I-Iomazenil (^{123}I-IMZ) が，体内で代謝を受け肝胆道排泄および腎尿路排泄されること，放射性代謝物の生成および推定代謝経路が既に報告されていることから，新規代謝イメージング診断薬の候補とし，包括的かつリアルタイムな薬物代謝酵素活性の定量解析への有用性を検討した．

まず初めに正常マウスにおける^{125}I-IMZの体内動態を検討した結果，本来の標的組織である脳への集積以上に，代謝系組織である肝臓，および排泄系組織である腎臓へ高く集積することが確認された．続いて^{123}I-IMZは生体内で，^{123}I-R-COOH（脱エステル体），^{123}I-R-COOH-Glc（脱エステル体のグルクロン酸抱合体），^{123}I^{-}（遊離ヨウ素イオン），^{123}I-R’-CH_2COOH（酸化物）のそれぞれに代謝されるという推定代謝経路に基づき，マウス肝ホモジネートを用いて^{123}I-IMZ由来の放射性代謝物の分析および薬物代謝酵素の特定を行った結果，マウス肝ホモジネート中において投与した^{123}I-IMZ の50 %以上が放射性代謝物に代謝されることが確認された．また，^{123}I-IMZから^{123}I-R’-CH_2COOHへの代謝反応にはcytochrome P450が関与し，^{123}I-IMZから^{123}I-R-COOHへの代謝反応にはcarboxylesterase (CES) が関与することが示された．さらに，CES活性低下時に代替代謝経路は存在しないことも確認された．続いて正常マウス組織内における^{123}I-IMZの代謝物分析およびCES阻害モデルとして作成したbis (4-nitrophenyl) phosphate (BNPP) 負荷マウスにおける^{125}I-IMZの体内動態を検討した結果，^{123}I-IMPを投与した正常マウスから採取した胆汁および尿中においては未変化体である^{123}I-IMPはほぼ存在せず，放射性物質の大半は^{123}I-R-COOHであることが示された．また，BNPP負荷マウスの体内動態は，正常マウスと比較して脳および肝臓への集積が増加し，胆のうおよび小腸への集積が減少した．最後に，^{123}I-IMZの体内動態がどのようにSPECTイメージングによって可視化されるか，およびBNPP負荷マウスで生じる体内動態の変化をイメージングで可視化することができるかを検討した結果，正常マウスにおいては肝胆道系および腎尿路系において排泄される過程をSPECTイメージングで経時的に確認できた．また，BNPP負荷マウスにおいては，正常マウスと比較して脳および肝臓への集積が増加し，胆のう，小腸，膀胱への集積が低下した．BNPP負荷により生体内でCESの活性が低下し，$^{123/125}$I-R-COOHの生成が阻害された結果，脳および肝臓に集積した$^{123/125}$I-IMZがCESによる代謝を受けずに未変化体として滞留し，その先の肝胆道系，腎尿路系排泄が遅延・停滞したことにより，胆のうおよび膀胱への集積が低下したと推定される．このことから，胆のうおよび膀胱への集積とCES活性が相関することが示され，これらをSPECTイメージングによって非侵襲的かつ可視的に捉えられることが示された．以上より，新規代謝イメージング診断薬に求める条件を満たす^{123}I-IMZを用いて，胆のうや膀胱などの放射性代謝物^{123}I-R-COOHが排泄される臓器をターゲットとしたSPECTイメージングを経時的に行うことによって，その経時的集積曲線から包括的かつリアルタイムな薬物代謝酵素の活性を定量解析できる可能性が示された．

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　水谷明日香　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
主 査	教授	福地一樹
副 査	教授	石田隆行
副 査	教授	小泉雅彦

論文審査の結果の要旨

体内に摂取された薬物動態には薬物代謝酵素が関与する．しかし，薬物代謝酵素活性の個人差によって薬物の反応性，動態，副作用の発現に個人差が生じることが知られている．より高い治療効果を得るためには新たなリアルタイムの薬物代謝酵素活性診断手法が必要である．

本研究では，薬物代謝酵素によって代謝される放射性画像診断薬の体内動態解析を利用して肝臓の薬物代謝酵素活性を測定する新規定量法の開発を目的とした．臨床において神経受容体シンチグラフィに用いられる^{123}I-Iomazenil (^{123}I-IMZ)が，体内で代謝を受け胆汁排泄・腎排泄されることから，新規薬物代謝イメージングの候補薬剤とした．

まず初めにin vitro代謝物分析実験として，マウス肝ホモジネートに対してカルボキシルエステラーゼ(carboxylesterase; CES)の特異的阻害剤であるbis (4-nitrophenyl) phosphate (BNPP)の負荷実験を行った結果，BNPPを負荷することで主代謝経路の放射性代謝物である^{123}I-R-COOHの生成阻害が確認された．またin vivo代謝物分析実験として，マウスに^{123}I-IMZを投与し血漿・肝臓・胆汁・尿中の放射性代謝物分析を経時的に評価した．その結果，血漿では^{123}I-IMZは早期に大部分が代謝されており，肝臓においては早期には複数の代謝物と^{123}I-IMZ, ^{123}I^{-}が存在し時間経過に従って^{123}I-IMZの割合が減少した．また胆汁・尿中では^{123}I-R-COOHが大部分を占め，^{123}I-IMZは極僅かであった．続いて，マウスの体内分布・イメージングを行った結果，早期に脳，肝臓，腎臓に集積し，早期での排泄が確認できた．投与後60分では，肝臓に比べて胆嚢・小腸・膀胱への集積が明瞭であり，集積を比較することが十分可能な画像が得られた．以上より，^{123}I-IMZの主代謝経路の放射性代謝物^{123}I-R-COOHはCESを基質とすること，マウスの体内で胆汁排泄・腎排泄され，排泄先である胆汁・尿中に集積する大部分は^{123}I-R-COOHであることが示され，胆嚢・膀胱をターゲットとした^{123}I-IMZのSPECTイメージングを行うことで，その経時的集積曲線から包括的かつリアルタイムなCESの活性を非侵襲的に定量解析できる可能性が示された．

本研究の成果は、テーラーメイド治療における薬物の新たな評価法を確立する基礎となるものであり、今後の医療への貢献が高いと考える．

以上より，本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと考える．