

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成 29 年 4 月 28 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 群馬大学医学系研究科
職 名 准教授
研究代表者 中島 崇仁

下記のとおり平成28年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 14002)

1. 共同研究課題名	76Br 標識 GLP-1 受容体親和性ペプチドを用いた PET イメージング			
2. 共同研究目的	PET イメージングによる β 細胞の非侵襲的定量化方法の確立			
3. 共同研究期間	平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 中島崇仁	分子画像学	准教授	研究立案・実行・発表・統括	
(分担研究者) 花岡 宏史	バイオイメージング情報 解析学	准教授	実験実行・研究統括	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	代謝シグナル解析分野	氏 名	北村 忠弘

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

(課題番号:)

6. 共同研究計画

本研究では GLP-1 受容体に特異的に結合するペプチドを合成して、ポジロン核種である Br-76 で標識することにより、 β 細胞の PET イメージングを行う。治療効果の判定に用いられている HbA1c や血糖値だけでなく、新しい糖尿病の評価指標として本研究を臨床に用いるための基礎研究とする。PET イメージングでは放射性核種からの γ 線のカウントと薬剤の集積が正比例の関係にあるため、 β 細胞に特異的に集積する放射性薬剤から得られる γ 線のカウントを計測することで、 β 細胞の数を非侵襲的に定量的に評価することが可能になる。今回は β 細胞株を用いたインビトロの実験と糖尿病モデルマウスを使ったイメージング実験を行い、人への臨床応用に向けた基礎的実験を行う。

以下の実験を代謝シグナル解析分野(北村忠弘教授)からアドバイス・協力を受けて、共同研究を行う。すでに GLP-1R に親和性の高いペプチドを4種類に候補を絞っており、今年度はマウスを使った in vivo 実験を中心に研究を進める。

1. 候補ペプチド(4種類)の I-125 での標識を行う。
2. マウス血清中での薬剤の安定性を懸想する。
3. マウスへ RI 標識下ペプチドを投与して、生体内の分布を確認する。
4. 上記の検討で選ばれた 1,2 種類のペプチドに対して Br-76 標識を行う。
5. PET イメージング: マウスを使ったイメージングを行う。ストレプトゾトシンを用いた糖尿病モデルを作成して、生体での β 細胞の非侵襲的定量化を行う。(画像解析値と摘出膵実質の放射能活性との比較)

7. 共同研究の成果

今回はペプチド合成装置を用いて、候補となるペプチドを作成した。血清中での安定性が弱いことが分かったため、ペプチドの配列を工夫して安定性の高いものにした。細胞実験ではこれらのペプチドは比較的 GLP-1R への親和性が高いことが分かったが、マウスに投与すると肝臓や腎臓に排泄されてしまうペプチドが多いことが分かった。生体内の分布を観察すると、非特異的なペプチド薬剤の分布も多く、さらに膵臓の β 細胞への親和性を高めるために、ペプチドの合成が必要と考えられた。Br-76 を使ったイメージングは今回の共同研究で行うことはできなかったが、今後のペプチドイメージングへの一定の成果が得られたと考えている。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載, 又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお, 論文の場合は, 別刷りを1部提出してください。)

なし