

令和3年3月26日

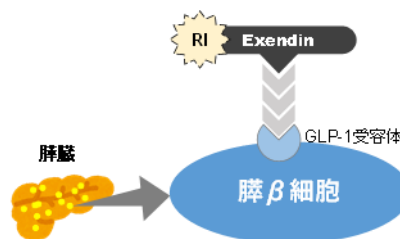
令和2年度 研究助成実績報告書

研究課題名：核医学的膵β細胞定量化法を用いた糖尿病発症過程の量的解析
申請者：京都大学環境安全保健機構放射性同位元素総合センター 藤本裕之
研究実施期間：令和2年10月2日から令和3年3月31日

研究背景

2型糖尿病は、インスリン分泌不全およびインスリン抵抗性が主な病因であると考えられている。中でもインスリン分泌不全はインスリン分泌を担う個々の膵β細胞の機能低下と膵β細胞量の減少によるものと考えられる。その中でも膵島の評価にはインスリン、Cペプチドなど分泌ホルモンによる機能面の評価が行われているが、膵島（膵β細胞）の量的観点からの評価は剖検などによる横断的な評価（時間的に一地点の情報）に限定されている。膵β細胞の量的観点から縦断的に評価することができれば、糖尿病の早期診断のみならず、病態解析、新規治療薬開発に寄与できると考えられるため、生体内の膵β細胞を非侵襲的に検知・評価する手法の確立が必要であり、それを用いた糖尿病の病態などの検討が望まれている。申請者らはこれまでに核医学的手法を用いた膵β細胞イメージングを実現するため、標的分子やプローブ分子について種々に検討を重ね、定量評価及び臨床応用が可能な構造を決定し、動物レベルでの膵β細胞イメージングに成功し、定量評価の可能性を示している。

本研究では、これまでに確立した膵β細胞表面に発現する Glucagon like peptide-1 受容体を標的とした放射性同位元素標識プローブを用いて研究を進めた。具体的には、糖尿病治療薬として用いられる Exendin ペプチドを骨格となすプローブと糖尿病モデルマウスを用いて糖尿病発症過程における膵β細胞の経時変化と血糖値や耐糖能の関係について以下の検討を行い、糖尿病の病態に関して膵β細胞量の観点から研究を進めている。



・糖尿病モデルマウスを用いた随時血糖値、体重の変化を評価

中程度の脂肪食負荷で食餌性肥満を呈する糖尿病モデルマウスである NONcNZO マウスを用いて検討を行った。11%脂肪食とコントロール食（5%脂肪）を用いて4週齢から16週齢までの経過観察を行った。その結果、随時血糖値においては、11%脂肪食を用いた群で7週齢から血糖値の上昇傾向を示し、11週齢には500 mg/dL程度まで上昇した。また、体重についても11%脂肪食群においてコントロール食と比較して負荷開始翌週から増加傾向を示し、7週齢程度から有意な差を認めた。

・中程度の脂肪食負荷による糖尿病モデルマウスを用いた耐糖能評価

脂肪食負荷糖尿病モデルマウスを用いて経口グルコース負荷試験を行い、糖尿病の進行と耐糖能の変化について検討を行った。耐糖能は、上記試験で血糖値の上昇がみられたのと同様に 11%脂肪食負荷期間が長くなるにつれてコントロール食群と比較して経時的に増悪することが分かった。

・膵 β 細胞特異的プローブを用いた Single Photon Emission Tomography(SPECT)/CT 撮像による膵 β 細胞量の経時的変化の評価

膵 β 細胞特異的プローブとして糖尿病治療薬として用いられている exendin を骨格として SPECT 用核種である ^{111}In で標識したものを作製し、撮像に用いた。現在、画像取得及び定量に向けた解析を進めている。

今後、本プローブを用いて糖尿病進行過程における膵 β 細胞量の変化を評価し、耐糖能、血糖値との相関について詳細に検討を進める予定である。