

# 『 膵β細胞を標的としたセラノスティクスプローブの開発とその利用 』

## Development of theranostic probes targeting pancreatic beta cells and its application

金沢大学疾患モデル総合研究センター アイソトープ総合研究施設 教授 木村 寛之

糖尿病は、インスリン作用の不足による高血糖を主徴とする代謝異常であり、糖尿病により引き起こされる様々な合併症は、患者の生活の質を著しく低下させる。糖尿病は病因により、1型糖尿病、2型糖尿病、その他の原因による糖尿病、妊娠糖尿病の4つに大きく分類される。そのなかでも、1型糖尿病は自己反応性T細胞や自己抗体が膵β細胞を破壊する自己免疫疾患で、終生のインスリン治療、膵臓移植や膵島移植が必要となる。一方、2型糖尿病はインスリン分泌低下と感受性の低下が原因と考えられているが、2型糖尿病患者の膵臓剖検において膵β細胞量の減少も報告されている。

膵β細胞は膵臓内の膵ランゲルハンス島(膵島)に存在しており、膵臓においてインスリンを産生・分泌する細胞である。膵β細胞は糖尿病の発症機構や病態の進展に深く関与しており、糖尿病治療の最も重要な標的となっている。特に、糖尿病の発症過程において膵β細胞量は耐糖能異常に先行して減少するとともに、耐糖能異常出現後も経時的に減少すると言われている。一方、膵β細胞には再生による細胞量の回復能も報告されており、近年は糖尿病治療法の新しい概念として、血糖管理を行うだけでなく膵β細胞量を回復することも挙げられ、膵β細胞に過度な負荷を強くないことの重要性も説かれている。さらに、最近インクレチン関連薬の膵β細胞保護作用や抗アポトーシス作用が、インビトロや齧歯類を用いた研究で報告されている。しかしながら現在のところ、非侵襲的にインビボで膵β細胞量を測定する方法が無いため、いつ、どのように膵β細胞が減少し始めているのか、インクレチン関連薬がヒトにおいても膵β細胞保護作用を示すのかは未だ不明な点が多い。したがって、膵β細胞数の非侵襲的な定量を可能とする手法が開発されれば、糖尿病の病態解明、早期診断、膵β細胞を標的とした新規糖尿病治療薬開発にも貢献し得ると考えられる。そこで我々は、膵β細胞量の非侵襲的な定量を実現するために、陽電子放射型断層撮影(PET)や単光子放射型断層撮影(SPECT)用の分子イメージングプローブを開発することとした(図1)。

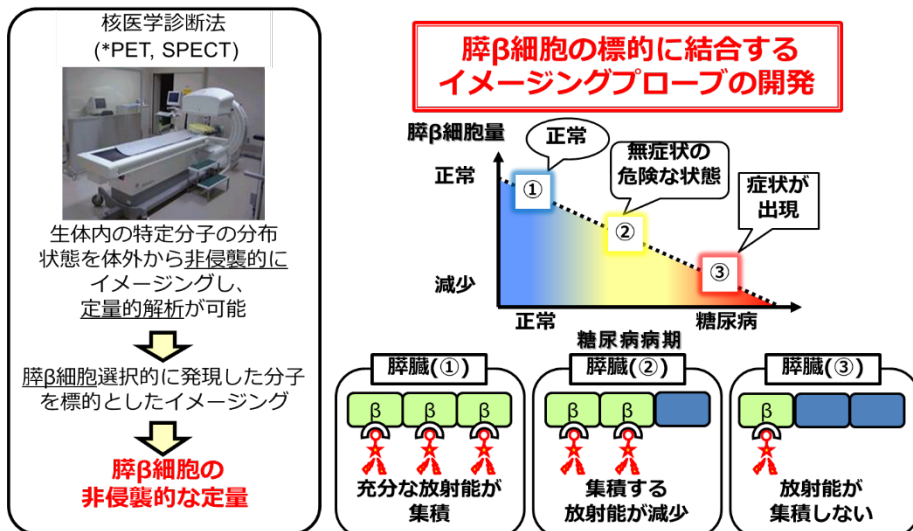


図1 非侵襲的な膵β細胞の定量法の開発

これまでに我々は、膵β細胞に発現するタンパク質である長鎖脂肪酸受容体GPR40、グルコーストランスポーター2(GLUT2)1)、スルホニル尿素受容体(SUR1)2)、モノアミントランスポーター2(VMAT2)、GLP-1受容体(GLP-1R)3)などを標的とした、PET、SPECT用分子イメージングプローブの開発を進めてきた(図2)。それらの中でも、比較的良好な結果が得られた標的分子が、GLP-1Rである。インクレチンの1つであるGLP-1は、膵β細胞のGLP-1Rに働き、血糖値が高い時にインスリンを分泌させ、血糖を低下させることが知られている。健常者のGLP-1Rの発現密度は、膵島の膵β細胞で高く、膵臓の近傍で大きな体積を占める肝臓や胃での発現は見られない。したがって、GLP-1R結合性放射性プローブを投与すれば、被検者のGLP-1R量を、膵臓からの放射線量として画像解析により定量できると考えられる。我々は、GLP-1RのアンタゴニストであるExendin(9-39)やアゴニストであるExendin-4を母核とした分子イメージングプローブを40種類ほど合成しスクリーニングした結果、 $[^{18}\text{F}]\text{FB}(\text{ePEG}12)12\text{-exendin-4}$  ( $^{18}\text{F}\text{-Ex4}$ )4)を見出すことに成功した。現在この化合物は、医師主導治験においてさらなる評価を進めている。またこの $^{18}\text{F}\text{-Ex4}$ は、インスリノーマ(インスリン産生膵島胞腫)の局在診断用の分子イメージングプローブ5)としての評価も進んでいる。インスリノーマは膵β細胞由来の腫瘍であり、機能性膵内分泌性腫瘍の中で発症頻度が最も高い。インスリノーマは高インスリン血症により低血糖を伴う疾患で、現在Whippleの三徴、Fajan's index、絶食グルカゴン試験等で存在診断は可能であるが、低血糖症状が見られた時点でも2cm以下の小型腫瘍であることが多く、開腹しても同定が難しいことから、術前に腫瘍の存在する場所を同定できる局在診断の重要性が求められている。非侵襲的局在診断法としては、腹部超音波、腹部MRI、腹部CT等により実施される形態学的診断があるが、我々は機能学的診断が可能な核医学分子イメージング法の開発を目指している。また、本プローブに治療用の核種を導入することで、インスリノーマの治療薬の開発も可能であり、現在は核医学治療薬としての評価も進めている。

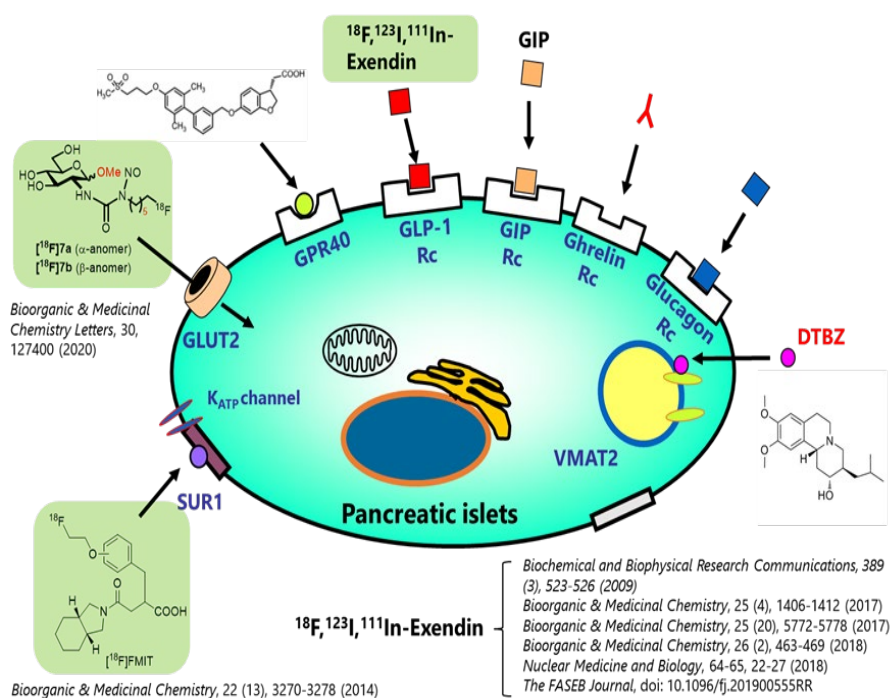


図2 膵β細胞のイメージング標的分子と開発した分子イメージングプローブ

今後、ヒトにおいて非侵襲的に膵β細胞量が定量できれば、糖尿病発症過程の病態が明らかとなり、膵β細胞数に基づく糖尿病早期診断と発症前の予防的介入につながると考えられる。さらに、膵β細胞イメージング法は、膵β細胞数の回復・維持を目的とする新規糖尿病治療薬の評価や膵島移植後のフォローアップにも有効な方法になり得ると考えられることから、医薬品開発や医療分野において非常に意義深い成果が期待できる。

## 参考文献

- 1) Development of Novel Radioiodinated Exendin-4 Derivatives Targeting GLP-1 Receptor for Detection of  $\beta$ -cell Mass. Yu Ogawa, Hiroyuki Kimura\*, Hiroyuki Fujimoto, Hidekazu Kawashima, Kentaro Toyoda, Eri Mukai, Yusuke Yagi, Masahiro Ono, Nobuya Inagaki, and Hideo Saji. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 52, 116496 (2021)
- 2) First-In-Human Evaluation of Positron Emission Tomography/Computed Tomography with [18F]FB(ePEG12)12-Exendin-4: A Phase 1 Clinical Study Targeting Pancreatic Beta Cells. Hiroyuki Fujimoto, Naotaka Fujita, Keita Hamamatsu, Takaaki Murakami, Yuji Nakamoto, Tsuneo Saga, Takayoshi Ishimori, Yoichi Shimizu, Hiroyuki Watanabe, Norio Harada, Hiroshi Nakamura, Kentaro Toyoda, Hiroyuki Kimura, Mitsuharu Hirai, Atsushi Murakami, Masahiro Ono, Kaori Togashi, Hideo Saji, Nobuya Inagaki. *Frontiers Endocrinology*, 12, 717101 (2021)
- 3) Distinctive Detection of Insulinoma using [18F]FB(ePEG12)12-Exendin-4 PET/CT. Takaaki Murakami, Hiroyuki Fujimoto, Keita Hamamatsu, Yuki Yamauchi, Yuzo Kodama, Naotaka Fujita, Junji Fujikura, Yoichi Shimizu, Yuji Nakamoto, Hiroyuki Kimura, Hideo Saji, Nobuya Inagaki. *Scientific Reports*, 11(1), 15014 (2021)
- 4) Synthesis of 18F-labeled streptozotocin derivatives and an in-vivo kinetics study using positron emission tomography. Kenji Arimitsu, Yusuke Yagi, Kazuhiro Koshino, Yukina Nishito, Takahiro Higuchi, Hiroyuki Yasui, Hiroyuki Kimura\*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30, 127400 (2020)
- 5) Synthesis and evaluation of 18F-labeled mitiglinide derivatives as positron emission tomography tracers for  $\beta$ -cell imaging. Hiroyuki Kimura, Hirokazu Matsuda, Hiroyuki Fujimoto, Kenji Arimitsu, Kentaro Toyoda, Eri Mukai, Hiroshi Nakamura, Yu Ogawa, Mikako Takagi, Masahiro Ono, Nobuya Inagaki, Hideo Saji. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(13), 3270-3278 (2014)

## Profile

- 2001年3月 京都薬科大学薬学部製薬化学科卒業  
2001年4月 京都薬科大学大学院薬学研究科薬学専攻  
修士課程入学  
2003年3月 京都薬科大学大学院薬学研究科薬学専攻  
修士課程修了  
2003年4月 京都大学大学院薬学研究科博士後期課程  
医療薬科学専攻編入学  
2006年3月 京都大学大学院薬学研究科博士後期課程  
医療薬科学専攻修了  
京都大学博士（薬学）（指導教官：佐治英郎教授）  
2006年4月 京都大学大学院薬学研究科 産学官連携研究員  
2007年1月 京都大学大学院薬学研究科 産学官連携助教  
2009年10月 京都大学大学院薬学研究科 特定助教  
2011年4月 京都大学放射性同位元素総合センター 助教  
2015年4月 京都薬科大学 代謝分析学分野 准教授  
2023年7月 金沢大学 疾患モデル総合研究センター  
疾患解析プローブ・ケミカル分野/アイソトープ  
総合研究施 教授・施設長（現在に至る）

