

氏 名	宗兼 将之
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 科 学
学位記授与番号	博甲 第 5514 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 薬科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	抗糖尿病作用を有する亜鉛錯体の生体内挙動の可視化と生体内化学形態変化の解析
論 文 審 査 委 員	教 授 檜垣 和孝 (主査) 教 授 小野 敦 准教授 大河原 賢一

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

亜鉛は生体内で多様な機能を有する必須微量元素で、亜鉛イオンの摂取が糖尿病改善効果を示すことが知られていた。近年、薬効の増強、毒性の低減を目的として、亜鉛錯体の開発が活発に行われており、強い抗糖尿病作用を示す錯体が報告されている。亜鉛錯体の臨床応用を考える上で、薬効や毒性を予測するために亜鉛錯体の体内動態を理解することは極めて重要であるが、既存の体内動態解析法は、生物が生きたままの解析や生体内での化学形態解析が行えないことが課題となっていた。それに対し筆者は、新規核医学イメージング技術である Gamma-Ray Emission Imaging (GREI) と二重標識法を応用することで、それらの問題を解決できるのではないかと考え、GREI を用いた亜鉛錯体の非侵襲的な解析法の確立と二重標識法を用いた亜鉛錯体の体内動態と生体内化学形態変化の同時解析を行った。

まず、亜鉛錯体を ^{65}Zn で標識し、 ^{65}Zn 標識亜鉛錯体投与後の ^{65}Zn の体内動態を GREI で評価した。GREI 撮像実験により di(1-oxy-2-pyridinethiolato)zinc complex [$\text{Zn}(\text{opt})_2$] など数種の亜鉛錯体間の異なる分布を可視化することに成功し、GREI 画像で観察された臓器移行性の違いが臓器摘出法による定量結果を反映していることが確認された。以上より筆者は、定量性等の機器性能の改善が必要であると考えられるものの、 ^{65}Zn 標識亜鉛錯体を用いた GREI 撮像法が、化学形態の異なる亜鉛の体内動態を評価する有用な手法となり得ることを示した。

次いで、 ^{65}Zn および ^{131}I 標識 bis(5-chloro-7-iodo-8-quinolinolato)zinc complex [$\text{Zn}(\text{Cq})_2$] を合成し、経口投与後の ^{65}Zn と [^{131}I]Cq の生体内分布を同時に解析することで化学形態変化を評価した。GREI 撮像実験では消化管内を移行する ^{65}Zn および ^{131}I の挙動が可視化され、ほとんどの亜鉛がクリオキノールとともに移行していることが示された。また、Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験を行ったところ、 ZnCl_2 添加群と比較して [$\text{Zn}(\text{Cq})_2$] 添加群で亜鉛の輸送量の増加が認められたことから、クリオキノールと相互作用していた亜鉛の吸収が解離した亜鉛よりも良好であることが示唆された。実際に、臓器摘出法を用いて ^{65}Zn および ^{131}I 標識 [$\text{Zn}(\text{Cq})_2$] と [^{65}Zn] ZnCl_2 の経口投与後の ^{65}Zn の各組織への集積を比較すると、いずれの組織においても [$\text{Zn}(\text{Cq})_2$] 投与群では ZnCl_2 投与群よりも多くの ^{65}Zn が分布していた。一方で、各組織へ移行した亜鉛とヨウ素のモル比から、ほとんどの [$\text{Zn}(\text{Cq})_2$] が血中から標的臓器への移行過程で解離していることが示された。以上より筆者は、二重標識法を用いることで、経口投与した ^{65}Zn および ^{131}I 標識 [$\text{Zn}(\text{Cq})_2$] の化学形態変化を評価することに成功した。

結論として、筆者は亜鉛錯体の非侵襲的な解析法として ^{65}Zn 標識亜鉛錯体を用いた GREI 撮像法、ならびに亜鉛錯体の生体内化学形態評価に二重標識法が有用であることを示した。これらの手法を種々の亜鉛錯体に応用することで、これまで明らかとなっていなかった亜鉛錯体の化学形態、体内動態および薬効との相関解明が期待される。

論文審査結果の要旨

Zn は膵臓、肝臓、脂肪、筋肉等に作用することで血糖降下作用を示すことが知られており、より安全性が高く、且つ優れた作用を発揮する Zn 錯体の開発が期待されている。本論文は、PET, SPECT などの従来の非侵襲イメージング装置では検出できなかった ^{65}Zn を、Gamma-Ray Emission Imaging (GREI)により、検出、画像化し、Zn の体内動態が錯体形成に用いる配位子により異なること、消化管からの吸収にも大きく影響することを示すことに成功し、GREI による Zn および錯体の体内動態評価の有用性を示すとともに、糖尿病治療に資する Zn 錯体開発に対し、一定の指針を提示することに成功している。同時に、現時点での GREI を用いた検出法の問題点を抽出するとともに、Zn 錯体制剤の具備すべき条件等の提示を行っている。

審査委員会では、内容について詳細な議論を行い、静脈内投与後の各 Zn 錯体の分布性の相違、 ^{131}I 標識した配位子側の分布性についての考察、また $\text{Zn}(\text{opt})_2$ の血糖降下作用を示す図表、また $\text{Zn}(\text{Cq})_2$ 、 ZnCl_2 経口投与後の分布性などについてのより精緻な解釈とそれを反映させた考察等の必要性を指摘し、それらを反映させた修正版の提出を求めた。後日、修正版が提出され、審査委員会での指摘を踏まえた適切な追加・修正がなされていることを確認した。

以上より、本論文は、GREIを用いることで、 ^{65}Zn および ^{131}I 標識した配位子を検出、画像化することにより、投与後のZnおよび配位子の体内動態を同時に同一個体より非侵襲的に評価し、配位子により異なるZnの体内動態、吸収挙動の描出に成功しており、博士(薬科学)の学位に値するものと判断した。