

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患実用化研究事業）  
分担研究報告書

放射性標識脂肪酸誘導体を用いる薬効評価に関する研究

研究分担者 間賀田泰寛 浜松医科大学 メディカルフォトンクス研究センター 教授

研究要旨

中性脂肪蓄積心筋血管症治療薬として期待されるカプリン酸およびトリカプリンの生体内動態評価を可能とすることを目的として、これら化合物の C-11 標識反応の開発とそのマウス体内動態に関する検討を行った。さらに今年度はカプリン酸の心筋代謝中鎖脂肪酸としての有用性を確認するため、同じ中鎖脂肪酸に分類される C-11-オクタン酸を合成し、その体内動態を比較検討した。その結果、C-11-カプリン酸は中鎖脂肪酸でありながら、投与初期に心筋に高く取り込まれることが示された。

A. 研究目的

中性脂肪蓄積心筋血管症の治療薬として中鎖脂肪酸であるカプリン酸を構成成分とする中性脂肪、トリカプリンを標的として検討が進められている。医薬品とするためにはその薬物動態追跡が必要となる。また、病態モデルを用いたトリカプリンの体内動態もまだ詳細には知られていない。そこで本研究では、ポジトロン放出核種で標識されたトリカプリンおよびカプリン酸を開発し、その体内動態を解剖法あるいは Positron Emission Computed Tomography (PET)カメラを用いて追跡すること目的として検討を行った。これまでカプリン酸の  $\alpha$  位を C-11 標識することが出来たので、炭素 10 個を有するカプリン酸の有用性を確認することを目的として、同様に中鎖脂肪酸に分類される、炭素 8 個を有するオクタン酸とその体内動態を比較検討することとした。

B. 研究方法

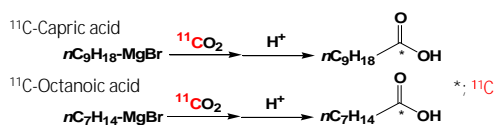
C-11 標識オクタン酸は  $\alpha$  位標識 C-11 カプリン酸と同様に、対応するグリニア試薬を用いて合成することとした。すなわち、本施設に設置の住友重機械工業製サイクロトロン、CYPRIS-12S を用いて加速した陽子線をターゲットボックス内に封入した 99.99995%の純窒素ガスに照射し、 $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$  の核反応により C-11 を製造した。得られた C-11 は  $\text{CO}_2$  の化学形として自動合成装置中に回収され、グリニア反応および引き続き加水分解により目的とする C-11-オクタン酸を得た。

得られた C-11-オクタン酸を 6 週齢 ddY マウスに尾静脈より投与し、一定時間後にと殺して、血液、各臓器を取り出した。それぞれ組織重量、放射エネルギーを測定して、各臓器への取り込み量を %dose/g として求めた。

（倫理面への配慮）

所属する研究機関で定めた倫理規定等を

遵守し研究を遂行した。



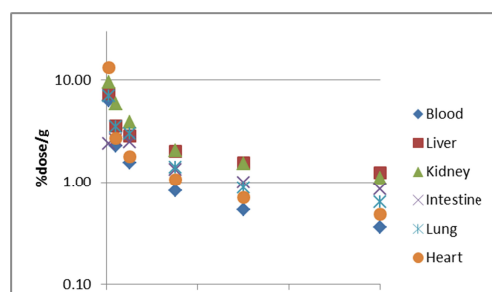
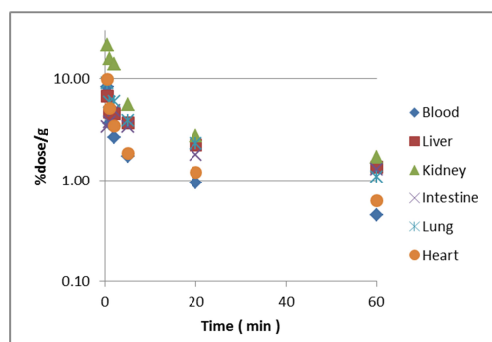
### C-11 標識中鎖脂肪酸の合成

## C. 研究結果

C-11-オクタン酸は自動合成装置を使用することにより、対応するグリニア試薬を用いて、C-11-カプリン酸同様、高い放射化学的収率、放射化学的純度で得ることが出来た。

両標識体共に、血中からのすみやかなクリアランスを示した。心筋への両標識体の取り込み量を比較したところ、C-11-カプリン酸の方が投与初期において高い取り込みを示した。特に投与 30 秒後の早期には、心筋/血液比が約 2 となり、C-11-オクタン酸の 1.1 に比較して高い取り込みを示した。その後、両標識体共にすみやかなクリアランスを示した。また、両標識体とも相対的に高い肺への取り込みを示した。

## D. 考察



C-11-カプリン酸のマウス体内動態

両標識体はいずれも中鎖脂肪酸に分類される。また、長鎖脂肪酸としてはパルミチン酸などが生体内に存在し、心筋ではエネルギー源として用いられるとともに、肝臓ではより高分子へと変換され蓄積されることが知られている。これに対し、C-11-オクタン酸は肝臓においてβ酸化により代謝されることが知られている。C-11-カプリン酸は炭素鎖の長さとしてC-11-オクタン酸より炭素2個分長いのみであるが、C-11-オクタン酸に比較して、脂溶性の違いによるものと考えられる投与早期における高い心筋への取り込みが観察されたが、肝臓へのリテンションについては大きな違いは認められなかった。また、いずれの標識体も相対的に高い肺への集積が認められることから、今回の検討では評価していないが、体内でβ酸化を受け、C-11-CO<sub>2</sub>として呼気中へ排出されているのではないかと予想された。

## E. 結論

カプリン酸の心筋代謝中鎖脂肪酸としての有用性を確認するため、同じ中鎖脂肪酸に分類されるC-11-オクタン酸を合成し、その体内動態を比較検討した。その結果、C-11-カプリン酸は中鎖脂肪酸でありながら、投与初期に心筋に高く取り込まれることが示されるとともに、β酸化により代謝されていることが示唆された。

## F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし