

PET (Positron Emission Tomography) を用いた感染症診断のための

分子イメージング剤の開発

研究代表者：法木 左近 (医学部 准教授)

電話：0776-61-8318、メールアドレス：noriki@u-fukui.ac.jp

共同研究者：藤林 康久 (高エネルギー医学研究センター 教授)

概 要	現在の感染症の画像診断法は感染による炎症を見ているにすぎず、生体内の病原菌自身を見る方法はない。そこで我々は、陽電子放出断層シンチグラフィ (Positron Emission tomography : PET) を用いて生体内の病原菌を画像化する方法に取り組んだ。放射性同位元素トリチウム (^3H) を用いた基礎的研究の結果、細胞壁の成分であるグルコサミン (GlcNAc) が生体内で真菌に選択的に取り込まれることを見いだした。この結果をもとに、 ^3H を PET で利用される放射性同位元素である ^{18}F に置き換えた ^{18}F -GlcNAc を合成し、生体内の病原菌の画像化を試みた。大腿部あるいは、肩に大腸菌を筋注し膿瘍を形成させたラットに ^{18}F -GlcNAc を投与し PET で撮影を行った。その結果、膿瘍を画像化することができた。しかし、RA 自然発症マウス (SKG マウス) の関節など非感染性炎症部位では ^{18}F -GlcNAc の集積は観られなかった。
関連キーワード	PET、感染症、分子イメージング、グルコサミン、画像

研究の背景

感染症は今なお死因の多くを占めており、社会的にも重要な疾患である。現在、感染症に対する画像診断法には、単純X線写真、CT、MRI などがあるが、いずれも、感染に伴う炎症巣の広がりを見ているに過ぎない。従って、炎症巣が大きくなると診断できないなど問題があり、感染症に対する新たな画像診断方法が求められている。

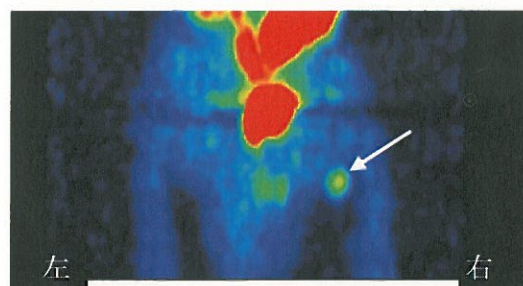
一方、PET は悪性腫瘍の画像化の他、脳疾患や心疾患の研究に使われている。特に、フルオロデオキシグルコース (FDG) による腫瘍のイメージングは臨床にも広く利用されている。

そこで、我々は、表在真菌症の診断や感染症病理学の研究をしてきた経験から、病原菌を直接、分子イメージングできないかと考えた。そして、真菌・細菌の細胞壁の構成成分であるキチンの材料であるグルコサミン (*N*-acetyl-*D*-glucosamine : GlcNAc) に注目し、検討した。

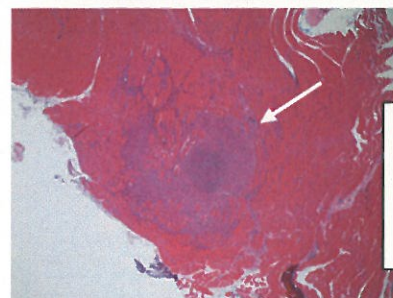
その結果、トリチウム (^3H) で標識された GlcNAc を用いたオートラジオグラフィの実験で、 ^3H -GlcNAc は選択的に真菌に取り込まれることを見いだした。これらの研究をもとに、 ^3H を PET で検出できる ^{18}F に置き換えれば PET での検出も可能と

考え、 ^{18}F -GlcNAc の合成を行い、ラット大腿部の大腸菌による膿瘍の画像化に成功した (下図参照)。

^{18}F -GlcNAc は 1989 年に本研究チームの井戸らによってすでに合成方法が確立されている。



右大腿部膿瘍ラットの PET 画像



右大腿部膿瘍
の病理組織像
(HE 染色)

研究の目的

本研究の目的は、分子標的技術を用いて、生体内で真菌・細菌に選択的に取り込まれ、生体内の感染巣を PET により画像化するための分子イメージング剤を開発することである。

今年度は特に、非感染性炎症部位との違いを検討するために、関節リウマチ自然発症マウス（SKG マウス）を用いて、 ^{18}F -GlcNAc が非感染部位に集積せず、感染部位に特異的に集積することを示すことである。

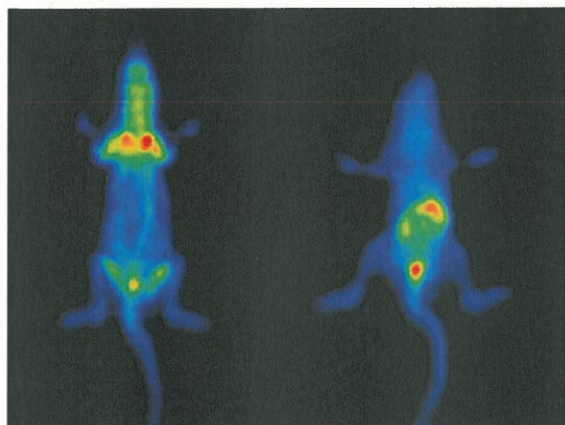
研究の成果

（１） ^{18}F -GlcNAc の合成

本研究チームの藤林、井戸、清野によって、Tada 等の方法（1989 年）に準拠して、 ^{18}F -GlcNAc を合成した。

（２）RA 自然発症マウスを用いた実験

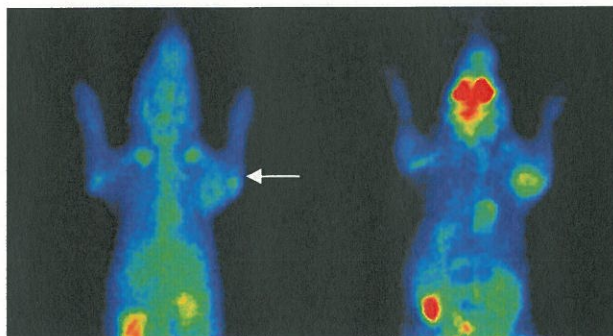
関節リウマチ自然発症マウス（SKG マウス）52 週、メスに対して、合成した ^{18}F -GlcNAc を尾静脈より投与し、1 時間後から 30 分間小動物用 PET を用いて PET 画像の撮影を行った。また、 ^{18}F -FDG も同様に投与して比較検討した。その後、剖検し、病理組織標本を作製し、感染の有無などを確認した。



結果：左図の左は、 ^{18}F -FDG を投与した SKG マウスで、肩関節。足関節に集積が観られる。しかし下図右の、 ^{18}F -GlcNAc を投与した SKG マウスは関節には集積はなく、膀胱、腎臓など排泄経路に集積が観られるのみであった。 ^{18}F -GlcNAc は、感染部位に特異的に集積し、非感染部位に集積しないと考えられる。

（３）感染モデル動物での実験

サイクロフォスファミドを腹腔内投与し免疫を抑制した SD 系ラットの右肩に大腸菌を筋注し約 4 日後、合成した ^{18}F -GlcNAc を尾静脈より投与し、1 時間後から 30 分間小動物用 PET を用いて PET 画像の撮影を行った。翌日、 ^{18}F が完全に減衰した後、同じラットに ^{18}F -FDG を投与して PET 画像の撮影を行った。



結果：左図の左は、 ^{18}F -GlcNAc を投与した左肩に大腸菌を接種して膿瘍を作製したラットで、右脇（←）に集積が見られる。腹部に排泄系の腎臓にも集積が見られる。左図の右は、翌日、同じラットに ^{18}F -FDG 投与したもので、同様に、炎症部である右脇に集積が見られるが、脳や心臓など生理的集積にも認められる。

特記事項・発表論文など

Medical Tribune 2009 年 11 月 12 日号
（Vol.42No.46）Topics にて、「PET で病原微生物の直接検出に成功—細菌・真菌の細胞壁構成成分を標的に—」として、研究内容が紹介された。