

氏名	小嶋仲夫
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第159号
学位授与の日付	昭和53年1月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科製薬化学専攻
学位論文題目	Studies on Indium (III)-and Gallium (III)-Complex Formation with Sulfhydryl-containing Amino Acids and Peptides in Search of Radiopharmaceuticals (放射性医薬品開発のためのSH基含有アミノ酸およびペプチドとインジウム(III)およびガリウム(III)との錯生成反応に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 田中久 教授 宇野豊三 教授 大崎健次

論文内容の要旨

核医学診断においては被検者の被曝線量軽減のために、短半減期、低エネルギーの γ 線を放射する多数のラジオアイソトープ（以下 RI と省略）が診断薬として試みられてきた。しかし、近年になって安全性の観点から、それらの中でも特に優れた物理的性質をもつごく限られた RI を、種々の化学形で用いることによる新しい放射性診断薬の開発が強く要望されるようになってきた。 ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$, ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ などはこのような RI に属し、がん診断の他、広く種々の核医学診断に利用されている。従来、これらは簡単な化学形でのみ用いられてきたが、金属錯体のような適当な化学形で用いると、RI の体内での分布、集積、排泄を多様に変化させることができるので、これらの RI を使用する新しい核医学診断法の開発が期待される。事実、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ では数種の配位子の応用により、新しい診断法が開発されている。しかし、 In (III) , Ga (III) はきわめて加水分解されやすいため、従来より錯体化学的研究の対象としてとりあげられることが少なく、そのことが放射性医薬品としての系統的な研究の障害となってきた。そこで著者は、 In , Ga の放射性医薬品としての可能性を拡大するためには、その基礎的知見となる錯体化学的研究が必要と考え、本研究を計画した。

まず、 In (III) , Ga (III) の種々の配位子との反応を系統的に調べたところ、SH 基を含む配位子が著しく高い結合能をもつことを見出したので、種々の SH 配位子と In (III) , Ga (III) との錯生成平衡および生成錯体の構造を種々の物理化学的方法によって解析した。一方、 In , Ga が血中でトランスフェリン（以下 Tf と省略）と強く結合することから、それらを生体内で多様に分布させるには、Tf との結合をある程度制御しかつ加水分解反応と競合して錯生成を行なう配位子の探索が必要と考え、 In (III) , Ga (III) 錯体と血清たんぱく質、特に Tf との相互作用について検討し、以下に列挙する知見を得た。

(1) S, N, O 3 座配位子であるペニシラミンと In (III) との錯生成平衡を、広い濃度範囲にわたる電位差滴定により検討した。低濃度では InL InL_2 （以下配位子を L と省略）が生成し、それらの生成定数を Irving-Rossotti の方法により計算した。また、滴定曲線の理論式を導き、それらの錯体種と定数の

妥当性を確認した。高濃度では通常の計算法が適用できず、非線形最小自乗法プログラムによりデータ解析を行なった。非線形法ではまず、Newton-Raphson iteration によって求められた遊離の配位子と金属濃度とから総水素イオン濃度を計算することにより、理論的な titre が得られ、つぎに、titre における残差平方和を最小にするような錯体種の組合せを探索し、生成定数を計算した。その結果、プロトン化錯体 (I_nLH , $I_nL(LH)$) とヒドロキソ錯体 ($I_nL(OH)$) の存在が認められ、計算と電荷移動吸収帯の測定の結果により、プロトンはアミノ基に結合していることが示された。SH 配位子錯体の高い安定性は、 $I_n(III)$ の d^{10} 電子から硫黄の空の d 軌道への $d\pi$ back-donation によって説明される。

(2) シスチン $I_n(III)$ 錯体について、その生成平衡と構造を電位差滴定、PMR, IR, UV スペクトルなどにより解明し、ペニシラミン錯体の場合と比較した。その結果、 I_nL , I_nL_2 の他に低濃度でも I_nLH の生成がみられ、高濃度ではさらに $I_nL(LH)$, $I_n(LH)_2$ が生成し、 I_nL は無視し得るほどであった。また、アルカリ領域では SN 配位 I_nL_3 の生成が注目された。わずかに配位子不足の条件下で滴定途中一時的に生成する沈殿は、IR, PMR, 元素分析により、硫黄が橋かけした三量体 [$I_{n3}L_4(OH)(H_2O)$]· $3H_2O$ と推定された。

(3) 2座配位子 2-アミノエタンチオール (MEA), 3-メルカプトプロピオン酸 (MPA) およびメルカプト酢酸 (TGA) と $I_n(III)$ との錯生成平衡を同様にして解析した。MEA では、電荷ゼロの難溶性錯体 I_nL_3 が最終的に生成した。6員環 MPA 錯体では、単核種の他に I_nL_2 , I_nL_3 , $I_nL_4(OH)$ の生成が計算結果から示された。高濃度では、滴定の途中で電荷ゼロの $I_nL_4(OH)$ と考えられる錯体が沈殿した。また、アルカリ領域ではカルボキシル基の脱配位を伴う I_nL_4 の生成が認められ、シスチンの場合と類似した挙動がみられた。5員環 TGA 錯体はより安定で、アルカリ領域でも I_nL_4 やヒドロキソ錯体を生成せず、計算結果から I_nL_3 , I_nL_3 , I_nL_4 の生成が示された。

(4) 上記の $I_n(III)$ 錯体とヒト血清たんぱく質との相互作用を電気泳動とゲル3過法で検討した。血中の Tf が I_n で飽和されると過剰の I_n はアルブミン、 α_1 -グロブリンにも結合するが、SH 配位子と EDTA はこの結合を阻止した。配位子が I_n の Tf 結合を阻止する能力は、その錯体の安定度と分子形、サイズなどに関係しており、その能力をもつペニシラミン、BAL, EDTA の $I_n(III)$ 錯体は放射性医薬品としての可能性が示された。

(5) $G_a(III)$, $I_n(III)$ に対し、SH 基を1個有するペプチドはキレート生成能を示さなかったので、2個の SH 基をもつ 2,3-ジメルカプトプロピオニルグリシン (DMPG) と 2-メルカプトプロピオニル-L-シスチン (MPC) を合成し、その $G_a(III)$, $I_n(III)$ との錯生成平衡と錯体の構造について、PMR, IR スペクトルおよび電位差滴定で研究した。2:1 DMPG- $I_n(III)$ (または $G_a(III)$) 錯体のメチレンプロトンのケミカルシフト値から、縮合キレート環の生成が示され、2:1 MPC- $I_n(III)$ (または $G_a(III)$) 錯体では DMPG と類似の錯体の他に、PMR 濃度では多核錯体の生成が認められた。DMPG および MPC のプロトン化錯体では、各々カルボキシル基と SH 基がプロトン化していることがわかった。1:1 DMPG- $I_n(III)$ 系では、アルカリ領域でも安定な $I_nL(OH)$ が生成した。 $G_a(III)$ の場合、MPC との反応では滴定初期に加水分解により沈殿が生成するが、DMPG との反応では $I_n(III)$ と同様の安定な錯体が生成した。いずれの場合にも、ペプチドアミド基の脱プロトン化はみられなかった。計算さ

れた著しく高い生成定数は、これらのペプチドが $G_a(III)$, $I_n(III)$ との錯生成にきわめて有効であることを示しており、また、これらの錯体と Tf との相互作用を検討した結果、MPC- $G_a(III)$ の場合をのぞけば、 $G_a(III)$, $I_n(III)$ は Tf にほとんどとりこまれないことが判明した。

以上の検討の結果、水溶液中生理 pH における $I_n(III)$, $G_a(III)$ の加水分解はある種の SH 配位子によって防止されることが見い出され、またその使用によって、 $I_n(III)$, $G_a(III)$ の水溶液内錯生成反応の研究がより容易となった。また、本研究により明らかにされた $I_n(III)$, $G_a(III)$ 錯体の構造と安定性に基づいて、Tf は金属錯体との相互作用に影響を与えるいくつかの因子が示された。

本研究の結果は、 I_n , G_a の Tf 結合を適当に制御できる SH 配位子等の応用により、 $^{111}I_n$, $^{113m}I_n$ および $^{67}G_a$ の放射性診断薬としての可能性を拡大する際の基礎的知見となり得ると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は核医学診断薬の開発を目的としてインジウムおよびガリウムの種々のチオール基を有する化合物、特にチオール基含有のアミノ酸およびペプチドとの錯生成反応を検討した結果をまとめたものである。

$^{111}I_n$, $^{113m}I_n$, $^{67}G_a$ などのラジオアイソトープは適当な物理的性質を有するところから核医学診断薬として用いられているが、従来は簡単な化学形で用いられるにすぎず、その適用範囲が限定されていた。一方錯生成反応を利用して金属のラジオアイソトープで錯形成剤を標識し、錯体の形で核医学診断薬として用いることにより多くの診断薬が開発されてきたが、まだこの種の研究はインジウム、ガリウムについては極めて少なかった。

著者はこの点に着目し、インジウム、ガリウムの種々の錯形成剤との反応を調べ、その結果を核医学診断薬の開発に役立てようと考えた。従来種々の難点のためにインジウム、ガリウムの錯体化学は非常におくれていたので、著者はまずこれらの金属と種々の配位子との反応を調べたところ、チオール基を有する化合物が著しい錯形成能を示すことを見出した。そこで、二、三のメルカプトカルボン酸、アミノチオールおよびシステイン、ペニシラミンなどとインジウムとの錯生成反応を特に生理的 pH における反応を中心に電位差滴定法、各種の分光化学的方法を用いて解析し、生成する種々の錯体種の安定度定数を計算し、その錯生成平衡、錯体の構造を解明した。さらにチオール基を有するペプチドにおいては、チオール基を2個有するもののみがインジウム、ガリウムと錯生成することを見出し、その錯生成平衡、錯体の構造を同様の方法で解明した。一方体内ではインジウム、ガリウムはトランスフェリンと強く結合するので、これらのチオール化合物が、インジウム、ガリウムのトランスフェリン結合と競合的に働く必要があるので、これら金属のトランスフェリン結合に及ぼすチオール化合物の影響を調べたところ、有意にトランスフェリン結合を阻止することを認めた。この結果はこれらのチオール化合物が、インジウム、ガリウムのラジオアイソトープの核医学診断薬としての利用に役立つ可能性を示すものと考えられる。

以上のように本研究の結果は放射性医薬品の分野に有用な資料を提供するものである。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。