

氏名	とよ 豊	はら 原	じゅん 潤
学位(専攻分野)	博士(薬学)		
学位記番号	論薬博第 710 号		
学位授与の日付	平成 16 年 5 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
学位論文題目	腫瘍の核医学診断に有用な放射性ハロゲン標識ヌクレオシドに関する基礎的研究		
論文調査委員	(主査) 教授 佐治英郎	教授 富岡 清	教授 橋田 充

### 論 文 内 容 の 要 旨

現在、腫瘍の臨床画像診断の分野において、形態や位置の情報のみならず、性状、病期などの情報を得ることのできる質的診断法の開発が強く求められている。このような背景のもと、腫瘍の特徴のひとつである細胞増殖能をイメージングすることのできる核医学診断法の開発が望まれ、その目的を達成するための放射性薬剤として、核医学診断に適した放射性核種で標識され、DNA 合成に基質として利用されるヌクレオシド誘導体の開発に関する研究が積極的に進められている。これまでの検討から、有効な候補化合物として、ポジロン核種  $^{18}\text{F}$  で標識された 3'-deoxy-3'-[ $^{18}\text{F}$ ]fluorothymidine ( $^{18}\text{F}$ -FLT) が開発され、その質的診断への展開が期待されているところである。そこで、著者はまず、 $^{18}\text{F}$ -FLT について、増殖能を対象とした腫瘍の質的診断薬としての可能性に関する基礎的検討を行い、その結果をもとに、シングルフォトン核種  $^{123}\text{I}$  で標識され、臨床での汎用性により優れる腫瘍質的診断用放射性薬剤の開発を試みた。

#### 第一章 $^{18}\text{F}$ -FLT の腫瘍集積性

$^{18}\text{F}$ -FLT は核酸輸送担体を介して細胞内に取り込まれた後、細胞質型チミジンキナーゼ ( $\text{TK}_1$ ) によってリン酸化を受けるが、DNA には取り込まれず、細胞質に滞留する。これまでに、正常細胞では  $\text{TK}_1$  の活性が DNA 合成活性、すなわち細胞増殖能と相関することが明らかにされているが、腫瘍細胞での  $\text{TK}_1$  酵素活性と細胞の増殖能との関係は必ずしも充分には検討されておらず、 $^{18}\text{F}$ -FLT による腫瘍増殖能の画像診断の可能性は明らかではない。そこで FLT の腫瘍細胞への集積挙動を基礎的に調べるために、 $^3\text{H}$ -FLT を用いて、種々の腫瘍細胞への FLT の取り込みを検討した結果、腫瘍細胞における  $^3\text{H}$ -FLT の取り込みは細胞増殖マーカーである S 期画分の割合および DNA 合成能の指標である  $^3\text{H}$ -thymidine の取り込みと良く相関することを見出した。一方、チミジンキナーゼ (TK) のミトコンドリア型アイソザイムである  $\text{TK}_2$  に親和性の高い  $^3\text{H}$ -arabinothymidine の腫瘍細胞への取込み挙動を検討した結果、この化合物の細胞への集積量は増殖能と相関しないことを認めた。以上の結果より、細胞増殖能診断用放射性薬剤として  $\text{TK}_1$  に対して高い親和性と選択性を有する化合物を開発することが有効であること、また  $^{18}\text{F}$ -FLT はこの条件を満たしていることが示された。しかし、一方で、腫瘍細胞を抗がん剤や放射線などで治療した時、DNA 合成は抑制されるが、 $\text{TK}_1$  活性は高く維持されることがあり、その場合には  $^{18}\text{F}$ -FLT の集積量は腫瘍の増殖能を反映せず、本化合物ではこれらの治療効果を評価することはできないことも示された。

#### 第二章 腫瘍の増殖能の核医学画像診断を目的とした放射性ヨウ素標識ヌクレオシド誘導体の開発

$^{18}\text{F}$ -FLT のもつ問題を解決し、臨床での汎用性により優れる腫瘍増殖能核医学診断用の放射性薬剤の開発を目的として、 $\text{TK}_1$  によってリン酸化を受けた後、DNA へ取り込まれる化合物の開発を計画した。

チミジンのヨード誘導体である 5-iodo-2'-deoxyuridine (IUdR) は、チミジンと同様に DNA 合成の基質として DNA に取り込まれるため、インビトロ実験では細胞増殖マーカーとして広く用いられている。しかしながら IUdR は生体内でチミジンホスホリラーゼ (TP) によるグリコシド結合の開裂反応、それに引き続く脱ヨウ素反応を受けてヨウ素が脱離するため、 $^{123}\text{I}$ -IUdR を核医学腫瘍診断薬として用いることはできない。そこで、ヌクレオシドの deoxyribose の 4'-oxo の

4'-sulfur への置換, 2' 位へのフッ素や臭素の導入, 1' 位への methyl 基の導入が TP によるグリコシド結合の開裂を抑制することが報告されていることに着目して, 核医学画像診断に必要な TK<sub>1</sub> に対する高い親和性と生体内での安定性を有し, DNA に取り込まれる <sup>125</sup>I 標識化合物を開発するために, 放射性ヨウ素標識チミジン誘導体, 5-iodo-4'-thio-2'-deoxyuridine (ITdU), 5-iodo-(2-deoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl) uracil (FIAU), 5-iodo-(2-deoxy-2-fluoro-4-thio-β-D-arabinofuranosyl) uracil (FITAU), 1-methyl-5-iodo-(2-deoxy-2-bromo-β-D-arabinofuranosyl) uracil (IMBAU) を合成し, それらの細胞増殖能を対象とする腫瘍診断用放射性薬剤としての可能性について検討した。その結果, <sup>125</sup>I-ITdU は TP によるグリコシド結合分解反応への感受性が低く, TK<sub>1</sub> により効率的にリン酸化を受け, かつ DNA に取り込まれる性質を有することを認めた。また, <sup>125</sup>I-ITdU を正常マウスに投与したところ増殖能の高い組織に選択的に集積した。一方, <sup>125</sup>I-FIAU は TP によってグリコシド結合は開裂されず, TK<sub>1</sub> によってリン酸化を受けたが, そのリン酸化の程度およびインビボでの増殖能の高い組織への選択的集積性は <sup>125</sup>I-ITdU に比べて低かった。また <sup>125</sup>I-FITAU, <sup>125</sup>I-IMBAU はいずれも TP によってグリコシド結合は開裂されなかったが, TK<sub>1</sub> によるリン酸化の程度は低く, インビボにおいて増殖能の高い組織への選択的な集積も示さなかった。さらに <sup>125</sup>I-ITdU の静脈投与後の放射能の存在状態について検討した結果, 血液中および尿中ではその大部分が未変化体であり, また, 増殖能の高い組織では放射能の大部分が DNA 中に認められたのに対し, 増殖能が低い組織では DNA 中には放射能はほとんど認められなかった。これらの結果から, <sup>125</sup>I-ITdU が細胞増殖能を対象とした腫瘍核医学画像診断用放射性薬剤として有効な性質を有していることを見出した。

以上, 本研究は, 細胞増殖能を対象とした腫瘍核医学画像診断用放射性薬剤の開発の可能性を示したものであり, 今後の腫瘍の質的画像診断法の開発に有益な情報を与えるものと期待される。

#### 論文審査の結果の要旨

現在, 腫瘍の臨床画像診断の分野において, 形態診断とともに, 性状, 病期などの情報を得ることのできる質的診断法の重要性が認識され, 腫瘍の特徴のひとつである細胞増殖能の核医学診断法を目的として, DNA 合成に基質として利用されるヌクレオシド誘導体の開発に関する研究が積極的に進められ, これまで有効な候補化合物として, 3'-deoxy-3'[-<sup>18</sup>F] fluorothymidine (<sup>18</sup>F-FLT) が開発され, その質的診断への展開が期待されている。このような背景のもと, 本論文は, <sup>18</sup>F-FLT の腫瘍の質的診断薬としての可能性について検討し, さらに, その結果をもとに, 臨床での汎用性により優れるシングルフォトン核種 <sup>125</sup>I 標識腫瘍質的診断用放射性薬剤の開発を行い, その有効性を評価したものである。

著者は, まず, <sup>3</sup>H-FLT を用いて, FLT の腫瘍細胞への集積挙動を基礎的に調べ, <sup>3</sup>H-FLT の取り込みは細胞増殖マーカーである S 期画分の割合および DNA 合成能の指標である <sup>3</sup>H-thymidine の取り込みと良く相関することを見出した。一方, チミジンキナーゼ (TK) のミトコンドリア型アイソザイムである TK<sub>2</sub> に親和性の高い <sup>3</sup>H-arabinothymidine の腫瘍細胞への取込み挙動を検討した結果, この化合物の細胞への集積量は増殖能と相関しないことを認めた。以上の結果より, 細胞増殖能診断用放射性薬剤として TK<sub>1</sub> に対して高い親和性と選択性を有する化合物を開発することが有効であること, また <sup>18</sup>F-FLT はこの条件を満たしていることを見出した。さらに, 腫瘍細胞を抗がん剤や放射線などで治療した時, DNA 合成は抑制されるが, TK<sub>1</sub> 活性は高く維持されることがあり, その場合には <sup>18</sup>F-FLT の集積量は腫瘍の増殖能を反映せず, 本化合物ではこれらの治療効果を評価することはできないことも見出した。

そこで, <sup>18</sup>F-FLT のもつ問題を解決することのできる腫瘍増殖能核医学診断用の新しい放射性薬剤として, TK<sub>1</sub> によってリン酸化を受けた後, DNA へ取り込まれる化合物を開発することを計画し, チミジンのヨード誘導体 5-iodo-2'-deoxyuridine (IUdR) が DNA 合成の基質として DNA に取り込まれることに着目して, 放射性ヨウ素標識チミジン誘導体を中心に, IUdR の問題点であるインビボでの不安定性を防ぐことのできる化合物の開発を試みた。そのため, IUdR のヨウ素の脱離は, チミジンホスホリラーゼ (TP) によるグリコシド結合の開裂後に脱ヨウ素反応を受けることによると考え, グリコシド結合の安定化を目的として, ヌクレオシドの deoxy-ribose の 4' oxo の 4' sulfur への置換, 2' 位へのフッ素や臭素の導入, 1' 位への methyl 基の導入を行った化合物を合成し, それらの化合物について, DNA への取り込み, 核医学画像診断に必要な TK<sub>1</sub> に対する親和性, 生体内での安定性などの検討を行った結果, チミジンの 4' sulfur 誘導体 5-iodo-4'-thio-2'-deoxyuridine (ITdU) が TP によるグリコシド結合分解反応への感受性が低く, TK<sub>1</sub> により効率的にリン酸化を受

け、かつ DNA に取り込まれる性質を有することを見出した。さらに  $^{125}\text{I}$ -ITdU の静脈投与後の放射能の存在状態について検討し、血液中および尿中ではその大部分が未変化体であり、また、増殖能の高い組織では放射能の大部分が DNA 中に存在すること、一方、増殖能が低い組織<sup>o</sup>では DNA 中には放射能はほとんど存在しないことを見出した。これらの結果、 $^{123}\text{I}$ -ITdU が細胞増殖能を対象とした腫瘍核医学画像診断用放射性薬剤として有効である可能性を明らかにした。

以上、本論文は、細胞増殖能を対象とした腫瘍核医学画像診断用放射性薬剤の開発に関して基礎的な成果を収めたものであり、今後の腫瘍の質的画像診断法の開発に有益な情報を与えるものと評価される。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成16年4月23日論文内容とそれに関連した口答試問を行った結果合格と認めた。