

氏名	かわいけいち 川井恵一
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第 426 号
学位授与の日付	平成 2 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	アミノ酸代謝機能診断用放射性医薬品に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 横山 陽 教授 佐藤公道 教授 市川 厚

論文内容の要旨

医療用超小型サイクロトロンにより産生される超短半減期ポジトロン放出核種 (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F) で標識された糖、脂肪酸などの代謝性基質を放射性医薬品とする機能診断は、核医学画像診断の大きな特徴であり、ポジトロン断層撮影法 (PET) の技術的な進歩も伴って、活発な臨床研究が開始されている。一方、膵臓疾患の診断は、現在最も困難な診断のひとつであるが、膵臓の活発なタンパク合成機能を指標としたポジトロン核医学診断、すなわちタンパク合成基質としてのアミノ酸の挙動解析が、膵臓機能との関連において重要な診断情報となる可能性が高い。そこで、 ^{11}C 標識アミノ酸の膵臓機能診断薬としての評価の確立と臨床使用に適した自動迅速合成法の開発が強く要望されるに至った。更に、近年、PET よりも経済性に優れるシングルフォトン断層撮影法 (SPECT) が ^{123}I などのシングルフォトン放出核種で標識された放射性医薬品を対象に発展し、臨床利用に適した ^{123}I 標識アミノ酸放射性医薬品開発への期待が非常に大きくなった。

このような背景を考慮し、まず、ポジトロン放出核種 ^{11}C 標識アミノ酸の機能診断薬としての意義について検討を加え、その結果を踏まえて ^{11}C 標識アミノ酸の迅速自動合成システムの確立を図った。更に、臨床汎用性の向上と挙動解析の簡易化を目的として、シングルフォトン放出核種 ^{123}I 標識アミノ酸の開発を計画し、以下の一連の研究を行った。

ポジトロン放出核種 ^{11}C 標識アミノ酸に関する検討

まず、 ^{11}C 標識アミノ酸の膵臓機能診断への利用を考える上で重要なアミノ酸の組織集積性と細胞内代謝活性との関連を各種の ^{14}C 標識アミノ酸を用いて基礎的に検討した。その結果、中性アミノ酸が高い膵臓集積性を示し、同時に、この集積に細胞膜能動輸送が最も重要な因子として働くことが明らかとなった。そこで、膵臓機能診断への利用には中性アミノ酸が有望と考え、いくつかの候補アミノ酸を選んだ後、 ^{11}C を用いる標識反応について検討した。アミノ酸の ^{11}C 標識においては、1-位カルボン酸を標識する方法が最も汎用性に優れると考えられることから、ホットアトム法により合成された $^{11}\text{C}\text{-CH}_4$ から

^{11}C -NaCN を経由し、Bucher-Strecker 反応の改良法による種々 $[1-^{11}\text{C}]$ 標識アミノ酸の短時間合成を検討した。しかしながら、この検討においては臨床应用到に必要な収率、純度、自動合成などの問題を解決するには至らなかった。

一方、 ^{11}C - CH_3I の自動合成装置が京大病院において開発され、それに伴い、合成上の有利性から S-メチル位に ^{11}C を導入した $[\text{S-methyl-}^{11}\text{C}]\text{-L-methionine}$ の臨床応用研究が期待されることとなり、その代謝機能診断薬としての基礎的評価が急がれた。そこで、次に、 $[\text{S-methyl-}^{14}\text{C}]\text{-L-methionine}$ の膵臓集積および膵臓内での代謝挙動について検討を加えた。その結果、 $[\text{S-methyl-}^{14}\text{C}]\text{-L-methionine}$ の膵臓集積は、タンパク合成ならびにそれと同程度のメチル基の供給源としての挙動に関連して進行することが明らかとなり、膵臓機能診断に用いるには、この点を考慮する必要があることが明らかとなった。このことは、以後の $[\text{S-methyl-}^{11}\text{C}]\text{-L-methionine}$ を用いる臨床研究の指針となった。

シングルフォトン放出核種 ^{123}I 標識アミノ酸に関する検討

^{123}I 標識膵臓診断用アミノ酸放射性医薬品のモデルとして、最初に、 ^{125}I -p-iodo-D, L-phenylalanine (PIPA) を合成し、その性質を基礎的に検討した。その結果、PIPA は、母体アミノ酸である L-phenylalanine と類似した能動輸送に基づく膵臓への選択的集積を示すものの、タンパク合成機構には関与しないことが認められた。これは、 ^{11}C 標識アミノ酸の膵臓集積に最も重要であった膜能動輸送活性が、PIPA を用いることにより選択的に検出し得ることを示すものであり、PIPA に代表されるヨウ素標識アミノ酸が膵臓におけるアミノ酸膜輸送活性を評価するための放射性医薬品となる可能性が高いと考えられた。

続いて、 ^{123}I 標識アミノ酸放射性医薬品として、 ^{123}I -3-iodo-D-tyrosine (D-MIT) に注目した。D-MIT は、無担体条件下での簡便な標識および精製が可能であり、かつ、ヨウ素標識放射性医薬品の開発で問題となる酵素的脱ヨウ素化反応に対して高い立体選択的抵抗性を有することが期待された。また、膵臓では、D-アミノ酸も膜能動輸送が行われることから、D-MIT の膵臓集積性も L-アミノ酸のそれに匹敵することが考えられた。事実、期待されたこれらの性質を D-MIT が具備していることが、基礎的検討の結果から明らかとなった。更に、D-MIT を用いたイヌ腹部シンチグラフィ実験およびその動力学的解析により、D-MIT が膵臓におけるアミノ酸膜輸送活性を選択的に測定し得るアミノ酸放射性医薬品として評価できることが示された。

これとは別に、近年、種々の神経疾患や脳虚血時において、L-tyrosine などのアミノ酸の脳における膜輸送活性の変化が報告され、その診断的価値が議論されている。そこで、次に、脳のアミノ酸膜輸送活性を測定し得る ^{123}I 標識アミノ酸放射性医薬品の開発を計画した。これには、アミノ酸の脳内移行における高い L-体選択性と、 α -位へのメチル基導入による分解代謝機構に対する立体抵抗性を考慮し、 ^{123}I -3-iodo- α -methyl-L-tyrosine (I-L-AMT) を合成し、その機能を検討した。その結果、所期の通り、I-L-AMT は、立体選択的な能動輸送に基づく L-アミノ酸としての高い脳移行性と、脱ヨウ素化反応をはじめとする代謝安定性を獲得していることが明らかとなり、更に、イヌの頭部 SPECT 像においても I-L-AMT の良好な脳への集積が観察された。また、脳領域の経時的集積曲線の解析において、膵臓にお

ける D-MIT と同様、膜能動輸送機構のみを考慮した動力学モデルが適用され、アミノ酸輸送活性の定量的解析が可能であることが示された。

更に、I-L-MIT とは異なった観点から膵臓のアミノ酸膜輸送活性診断薬として必要な条件を満たしていることから、I-L-AMT の膵臓集積性についても検討し、ドラッグデザインの妥当性を考察した。その結果、I-L-AMT は膵臓においても母体化合物である L-tyrosine に匹敵する高い集積性と、膜能動輸送機構に対する選択的親和性を示し、一方、タンパク合成や脱ヨウ素化反応に対して非常に安定であることが明らかとなった。従って、I-L-AMT は、脳および膵臓のアミノ酸輸送活性を測定するための核医学診断薬として優れた性質を有すると考えられた。

以上、本研究で得られた ^{11}C および ^{123}I 標識アミノ酸放射性医薬品の研究成果は、脳、膵臓における今後の核医学診断に新しい方向を示すものとして評価されると考える。

論文審査の結果の要旨

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{123}I などのポジトロンおよびシングルフォトン RI の核医学応用ならびに PET、SPECT の診断技術の進歩を伴って、生理機能と同時に生化学的機能を有する核医学診断薬剤の開発が、近年非常に強く要望されている。

本研究はこうした背景下、アミノ酸の代謝を指標とする膵臓および脳の機能性診断薬剤の開発をめざして、 ^{11}C 、 ^{123}I 標識アミノ酸を検討し、以下の成果を得た。

まず、膵臓診断薬剤として天然の ^{11}C 標識アミノ酸の評価から研究を開始したが、核医学診断に必須である標的組織への選択的な高集積性において、leucine 等の中性アミノ酸がすぐれ、かつこれらのアミノ酸の膜能動輸送が膵臓内代謝にもっとも重要な因子として働くことを認めた。この評価に基づき、サイクロトロンを用いた ^{11}C 標識中性アミノ酸の短時間内合成法を検討し、その成果を得た。それと共に、 ^{11}C -ヨウ化メチルの自動合成装置の開発で、合成的に有利となった ^{11}C -メチオンンに関して、この膵内代謝挙動を併せて調べ、その臨床使用の指針を与えた。現在、総合的な評価から ^{11}C -メチオンンが臨床応用にすぐれるとされ、本研究の指針に従った臨床研究が行われている。

続いて、実用性の高い ^{123}I 標識アミノ酸の検討が計画され、最初に基本的な化合物として、 ^{123}I -p-iodophenylalanine が検討された。その結果、 ^{11}C 標識中性アミノ酸と同様、能動輸送による膵臓内への選択的な高集積性が見出され、異質元素を導入した ^{123}I 標識アミノ酸による機能診断薬開発の可能性が示唆された。この知見に基づき、能動輸送機能、比放射能、合成の容易性、体内での脱ヨウ素に対する安定性等の診断薬剤として必要な諸性質の観点から、 ^{123}I -3-iodo-D-tyrosine、および ^{123}I -3-iodo- α -methyl-L-tyrosine(I-L-AMT) をさらに、考案し、検討の結果、所期のとおり、これらが膵臓機能診断薬剤としてすぐれた性質を有することを認めた。また、I-L-AMT においては、L-アミノ酸としての高い脳移行性を同時に考えたものであるが、実際に、その性質が認められ、 ^{123}I 標識脳機能診断薬剤としての臨床研究への期待が寄せられた。

以上のように、本研究は膵臓および脳におけるアミノ酸代謝機能診断用放射性医薬品研究に布石を投げ

たものであり、この研究の進歩に大きく貢献すると考える。

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。

さらに平成2年6月29日論文内容とそれに関連した事項につき試問を行った結果優秀と認定した。