

氏名	佐治英郎
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第237号
学位授与の日付	昭和55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	$^{99m}\text{Tc}$ 標識肝胆道系診断薬に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 田中久 教授 宇野豊三 教授 瀬崎仁

### 論文内容の要旨

ラジオアイソトープ（以下、RI と略）を利用して、病気の診断を行おうとする核医学は、新しい医学の領域として著しい発展を遂げている。この RI を用いた検査法のうち、RI を人体に直接投与し、その放射能を体外から計測したり、血液、尿などの試料の中の放射能を測定することにより、各種臓器の形態および機能に関する情報を得、これを診断に役立てようとするものを *in vivo* 診断法と呼んでいる。この *in vivo* 診断法に用いられている RI の中で、 $^{99m}\text{Tc}$  は、体内被曝が少なく、測定器に対する感度が高く、ジェネレータによって簡単にかつ安価に入手できるなどの点から最も優れた核種である。さらに、Tc の遷移金属としての性質、すなわちキレート生成によって種々の  $^{99m}\text{Tc}$  標識化合物が容易にしかも短時間の操作で得られるという性質が、短半減期標識化合物の調製にきわめて有利である。これらの理由により  $^{99m}\text{Tc}$  は現在最も広く用いられている核種であり、さらに将来とも  $^{99m}\text{Tc}$  標識診断薬に対する期待は大きいと思われる。

以上のような  $^{99m}\text{Tc}$  の核種としての有用性にに基づき、種々の  $^{99m}\text{Tc}$  標識診断薬の開発が試みられているが、その中で、 $^{99m}\text{Tc}$  標識肝胆道系診断薬の開発は最も大きな課題のひとつである。その理由は、従来より用いられてきた  $^{131}\text{I}$ -BSP や  $^{131}\text{I}$ -Rose Bengal などは、肝胆道系の形態および機能の診断に大きい意義を有するものの、 $^{131}\text{I}$  が被曝や測定器に対する感度などの点で満足すべき核種ではないという欠点があること、およびいままでに開発された  $^{99m}\text{Tc}$  標識化合物は、いずれも診断薬としての有用性の点で不十分なものであったことなどである。

一方、多価金属イオンである Tc の錯生成反応はきわめて多様であり、この Tc の多価イオンの反応が、 $^{99m}\text{Tc}$  標識診断薬の調製すなわち標識化反応に複雑に反映し、また得られる標識体の体内動態は、その化学的性質に深く関係するはずである。したがって、 $^{99m}\text{Tc}$  標識診断薬の開発には、 $^{99m}\text{Tc}$  標識化合物の化学的性質に基づいた考察が基礎的に不可欠なことと考えられる。それにもかかわらず、これまでの  $^{99m}\text{Tc}$  標識診断薬の開発研究は、このような基礎的な考察に基づいたものではなく、ほとんどの場合経験的な知見に基づいて進められてきた。

以上のような背景を考慮し、著者は、化学的性質の検討から優れた  $^{99m}\text{Tc}$  標識肝胆道系診断薬を開発することを計画し、まず  $^{99m}\text{Tc}$  標識肝胆道系診断薬として最初に報告されながら、体内動態の再現性の低さがその臨床応用の結果において指摘されていた  $^{99m}\text{Tc}$ -ペニシラミンを選び、この欠点の原因を明らかにするためには標識体の化学的性質を検討することが必要と考え、標識化反応および標識体の化学的性質と肝胆道系での挙動との関係を基礎的に詳しく調べた。さらに、その結果を基礎として、 $^{131}\text{I}$ -BSP や  $^{131}\text{I}$ -Rose Bengal などにかわり得る新しい  $^{99m}\text{Tc}$  標識化合物の開発を試み、以下に列挙するような知見を得た。

(1)  $^{99m}\text{Tc}$  によるペニシラミンの標識においては、 $^{99m}\text{Tc}$  の加水分解反応や酸化還元反応が錯生成反応と交差しておこるが、反応条件、例えば pH、ペニシラミンの濃度、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$  の還元用いられる試薬の種類と濃度、反応液中の  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  の濃度などのわずかな相違により、これらの反応の交差が複雑に変化し、その結果、単核、複核および  $^{99m}\text{Tc}$  が高次に加水分解した状態で配位した多核ポリマー錯体などの数種の錯体種が生成することを認め、この Tc の化学的性質に基づく複雑な標識化反応がその生成物である  $^{99m}\text{Tc}$ -ペニシラミンの体内動態の再現性の乏しさの原因であることを見出し、 $^{99m}\text{Tc}$ -ペニシラミンの診断薬としての問題点の根拠を明らかにした。さらに、これら数種の生成錯体種のうち、ラットにおいて胆汁排泄される錯体種は 2 種に限られることを認め、標識条件をコントロールすることにより、これら錯体種 (Complex I, Complex II) を収率良く選択的にかつ簡便に得る方法を確立した。一方、それらの錯体は、その諸性質の検討から、4 価の  $^{99m}\text{Tc}$  の単核および複核錯体であることが推定された。さらに、得られた Complex I, Complex II について体内動態を調べた結果、Complex I は良好な胆嚢のイメージを与え、臨床的に有用であることがわかったが、Complex II は速度論的検討の結果、Complex I よりも速く胆汁排泄される性質を示すものの、動物の体内では安定性に欠け、その点が臨床への応用を考慮する場合に問題となることを見出した。

(2) 2-メルカプトプロピオニルグリニン (2-MPG) を  $^{99m}\text{Tc}$  で標識し、その標識生成物の肝胆移行について調べた結果、マウスやラットでは速くかつ高い胆汁への移行性を示すことを認めた。一方、ペニシラミンとの配位子交換反応の結果から、 $^{99m}\text{Tc}$ -ペニシラミン Complex II の場合と同じく、この標識体は複核の  $^{99m}\text{Tc}$  加水分解錯体であることが推定され、この  $^{99m}\text{Tc}$  の化学状態が胆汁排泄に有利に働く重要な因子のひとつであることが認められた。また、この標識体は、マウスやラットにくらべ、家兎の体内では不安定であることが認められ、動物体内における安定性には種差があることが見出された。この原因のひとつとして、 $^{99m}\text{Tc}$ -2-MPG は化学的に不安定であるため、希釈によって影響を受けやすいことが指摘され、この性質が、体内とくに血液中での希釈率が高くなるより大きい動物の場合に顕著にあらわれたものと考えられた。

(3) 肝胆道系診断薬として、近年開発された N-(2, 6-ジメチルフェニルカルバモイルメチル) イミノ酢酸 (HIDA) の  $^{99m}\text{Tc}$  標識状態の検討を行い、あわせてその標識体の体内挙動を検討した。その結果、この  $^{99m}\text{Tc}$  標識化反応においても条件の相違により数種の錯体種の生成が認められたが、このうち胆汁中に排泄される錯体は 1 種のみで、ペニシラミンとの配位子交換反応の結果から、この標識体は、 $^{99m}\text{Tc}$ -ペニシラミン Complex II や  $^{99m}\text{Tc}$ -2-MPG の場合と同様、複核の  $^{99m}\text{Tc}$  加水分解錯体であることが認

められた。また、この標識体は、動物の種差なく高い胆汁排泄率を示すことから、イミノ=酢酸基は、胆汁排泄に有利な複核の  $^{99m}\text{Tc}$  加水分解錯体を安定化させるのに適した官能基であることが明らかになった。

(4) フタレイン類およびフルオレッセイン類の数種のイミノ=酢酸誘導体を用い、上記の検討の結果を参考にして複核の  $^{99m}\text{Tc}$  加水分解錯体を選択的に調製し、それらの標識体の肝胆移行性を比較検討したところ、 $^{99m}\text{Tc}$  の配位状態に加えて、配位子の構造の相違が  $^{99m}\text{Tc}$  標識率や体内動態に大きく影響することを認めた。また、検討した化合物のうち、 $^{99m}\text{Tc}$ -3,3'-ビス(N,N-ジ(カルボキシメチル)アミノエチル-0-クレゾールフタレイン ( $^{99m}\text{Tc}$ -PC) は、 $^{131}\text{I}$ -BSP に匹敵するほどの高い胆汁排泄率を示し、かつ胆汁排泄に対する BSP の影響や肝上清中での存在状態から、 $^{99m}\text{Tc}$ -HIDA よりも  $^{131}\text{I}$ -BSP に近い肝胆道系排泄挙動を示すことが認められた。これらのことから、 $^{99m}\text{Tc}$ -PC は  $^{131}\text{I}$ -BSP にかわり得る新しい肝胆道系診断薬になるものと考えられる。

以上の知見は、 $^{99m}\text{Tc}$  の錯生成や加水分解挙動に対する基礎的な理解を与え、かつ生成する各種錯体の化学的性質と体内動態との関係の考察を可能にしたものであり、 $^{99m}\text{Tc}$  標識肝胆道系診断薬の開発に対してのみならず、広く各種  $^{99m}\text{Tc}$  標識診断薬の開発に対しても有用な資料となり得ると考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

肝胆道系の診断は核医学診断の中でもっとも重要なもののひとつであるが、従来より用いられている診断薬には種々の欠点があり、より秀れた診断薬が要望されていた。本論文は従来の肝胆道系診断薬の利点を残し、かつテクネチウム-99m( $^{99m}\text{Tc}$ )の放射性核種としての利点を生かした新しい診断薬の開発研究の結果をまとめたものである。

著者はまず Tc の遷移金属としての性質に着目し、キレート生成を利用する  $^{99m}\text{Tc}$  による標識反応について、ペニシラミンとの反応を詳しく調べ、 $^{99m}\text{Tc}$  の加水分解、標識に用いる  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  との間の酸化還元および還元された  $^{99m}\text{Tc}$  とのキレート生成反応が複雑に関連しておこった結果としての標識反応と、その反応条件との関係を詳細に解析し、一方標識反応の生成物を単核、複核、高次に加水分解した錯体に分離する方法、それぞれの錯体の選択的調製法を確立し、その体内動態を調べ、その結果から肝胆道系に短時間に集積し、診断に有用な情報を与える錯体を見出した。

この研究結果をさらに肝胆道系診断薬として優れた性質を示すことが期待される二、三のチオール化合物、イミノ=酢酸誘導体、フタレイン系化合物などに適用し、従来用いられてきた  $^{131}\text{I}$ -BSP の利点を生かし、かつ  $^{99m}\text{Tc}$  の性質により被曝線量が少なく安全に使用し得る新しい肝胆道系診断薬を得ることができた。

以上の研究は単に肝胆道系診断薬の開発にとどまらず、広く  $^{99m}\text{Tc}$  標識診断薬の開発にも多くの資料を提供するものであり、核医学診断の分野に貢献するところが多大であると考えられる。

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。