

氏 名	小 南 悟 郎 と みなみ と う
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 161 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 3 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	テクネチウム- 99m 核医学診断薬のラベル化反応に関する基礎的研究
論文調査委員	(主査) 教 授 田 中 久 教 授 大 崎 健 次 教 授 中 垣 正 幸

論 文 内 容 の 要 旨

近年、医学領域におけるラジオアイソトープの利用は急速に増大し、日本におけるラジオアイソトープ使用量の半分以上は核医学の分野で使用されている。その中で ^{99m}Tc は、in vivo 核医学診断薬に非常に適した物理的性質をそなえた核種であり、安全性の観点などから従来の被爆線量の多い ^{131}I 核医学診断薬からの転換が強く勧められ、現在最も広く用いられるに至っている。さらに、Tc は周期律表で Mn の下にあたる VIIB 族の遷移元素であるため、種々の有機物と配位結合することによってその物質を比較的容易にラベルすることができるという利点がある。in vivo 核医学診断薬に適した他の核種の検索も進められているが、これらの点で ^{99m}Tc をしのぐものは現われておらず、 ^{99m}Tc の核種としての重要性はますます高まってきた。

ところが ^{99m}Tc 核医学診断薬に関して調製方法が複雑で再現性に乏しいことが臨床医から指摘されており、種々の ^{99m}Tc ラベル化合物調製法の確立に共通して必要な基礎的資料が強く要望されるようになってきた。しかし、Tc の溶液化学の複雑さ・安定同位体がないことなどの難点のためにこの要望に対応する研究はあまり行なわれていない。

そこで著者はまず、医学利用を考慮した Tc の化学的性質、とくにラベル化反応とラベル化合物の性質に関する基礎的研究を行うことを計画した。さらに得られた結果をラベル化合物の生体内での挙動と関連づけて考察することを意図し、被ラベル化合物として主としてヒト血清アルブミンを選び、タンパクのラベル化反応・血清タンパク結合と関連する体内分布・そしてタンパク結合とつながりの深い臓器親和性、などに関する基礎的な知見を得ることを計画した。以上のような研究にあたり、役来より行なわれている ^{99m}Tc による放射化学的濃度での検討に加えて、 ^{99}Tc を用いる化学量論的検討も行なった。その結果、以下に列挙するような知見を得た。

1. TcO_4^- は水溶液中で最も安定な化学種であり、そのまま静脈注射して脳・甲状腺・だ液腺・胃などの診断に用いられている。その生体内挙動の一端を知るため、 TcO_4^- とヒト血清アルブミンとの

結合平衡を検討し、種々の pH における結合サイト数・結合定数を求めた。 TcO_4^- とヒト血清アルブミンとの結合は静電的な弱い結合であると考えられたが、in vivo での $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ のヒト血清アルブミンに対する結合率は64%と計算された。

また、大脳スキャンニングの時、 TcO_4^- と共に ClO_4^- 、 I^- などの無機アニオンを同時投与することにより、イメージの質を向上させる方法があるが、これらの無機アニオンがヒト血清アルブミンの TcO_4^- 結合サイトで拮抗的に反応することを認めた。しかしこれらの無機アニオンが in vivo で $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ のヒト血清アルブミン結合におよぼす影響は小さいと評価された。

2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は TcO_4^- の形でジェネレーターから得られるが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 核医学診断薬は TcO_4^- の形で用いる場合を除いて、一般に何らかの物質にラベルして用いられ、ラベル化反応には必ず還元反応が含まれる。これには種々の方法が提案されており、その中の鉄-アスコルビン酸法による還元・ラベル化を取り上げ、その際に生じる紫色の鉄アスコルビン酸錯体の生成過程を速度論的に検討した。その結果、中間に生成する鉄(II)-アスコルビン酸錯体が、還元に必要な役割を果していることを認めた。そこで良好なラベル化合物($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ヒト血清アルブミン)の生成に最も適した条件を求め、 N_2 置換、deferoxamine の使用により良好な結果を得た。

3. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ヒト血清アルブミンなどの $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 核医学診断薬のラベル化においては、 TcO_4^- の還元の際生ずる Tc の化学種(還元 Tc)に関する知識が重要な意義を有する。そこで適当な錯形成剤を用いて、還元 Tc の性質および水溶液中の反応を総体的に把握することを計画し、種々検討の結果、還元 Tc とタイロン(Tiron)が還元 Tc の水溶液中の反応をスペクトル的に最も典型的に反映することを見出した。そのスペクトル変化から、Tc 錯体の加水分解反応・Tc(IV) から Tc(V) への酸化・また高 pH における酸化の結果としての TcO_4^- の再生成などが観察され、これらの反応経路を錯体化学的に総括することができた。これらの結果から、ラベル化反応の際、生じる Tc 化合物は単一のものとは限らず、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 核医学診断薬の再現性の乏しさはこのことに起因していることを明らかにした。

4. 近年、還元法として SnCl_2 法が最も多く用いられるようになった。 SnCl_2 による強酸性での還元で TcO_4^- は Tc(IV) になるといわれている。そこでまず、Sn 存在の意義を知るため、還元 Tc として4価の TcCl_6^{2-} を出発物質として Sn が存在しない条件で、ヒト血清アルブミンとの結合を調べた結果、中性水溶液中・Tc 高濃度の条件では還元 Tc は加水分解によりポリマーの生成など望ましくない複雑な反応をすることが示唆された。また求めた Tc(IV) とヒト血清アルブミンとの結合の結合パラメーターからみると、ラベル化率は必ずしもよくなく、さらにラベル化生成物(Tc-ヒト血清アルブミン)も体内で充分安定とは考えられないと判断された。

5. 現在行なわれている SnCl_2 還元によるラベル化においては、ラベル化率がよく操作が容易であるものの再現性に難があり、時として生成物の体内分布までが全く変化してしまう例が報告されている。このようなことから Sn の存在が反応系全体におよぼす影響を検討した。 TcO_4^- を SnCl_2 で還元してヒト血清アルブミンとの結合をみたところ、 SnCl_2 還元による Tc-ヒト血清アルブミン結合は先の Tc(IV)-ヒト血清アルブミン結合よりかなり強くなり、Sn は還元ばかりでなくラベル化反応に何らかの有効な機能を果していると考えられた。一方、Sn 自体はコロイドの生成など複雑な挙動を示すことも明

らかとなった。これらの結果に基づき、 SnCl_2 還元の際の条件について検討したところ、 $10^{-5} \sim 10^{-8} \text{M}$ 程度の極低濃度の SnCl_2 の使用によりラベル化率、再現性を向上できることがわかった。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 核医学診断薬の利用に際して、その化学的性質に関する知識を欠くことができないが、一方 Tc の化学の複雑さ、現在までに蓄積されている情報の乏しさから考えて、明確な結論は期待し難い。著者の研究においても、純化学的には明快な結論は得られなかったが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 核医学診断薬の調製・タンパク結合などに関しては有用と考えられる新しい知見が得られた。それらは現在、胆管系の診断に用いられる Tc -ペニシラミン、腫瘍の診断に用いられる Tc -ブレオマイシンなど $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 核医学診断薬の良好な調製法の確立、およびその簡易化に対し、寄与するところがあったと考えられる。

論文審査の結果の要旨

テクネチウム- $^{99\text{m}}$ は人体に投与して診断に用いるのにすぐれた物理的性質を有し、かつ多くの物質を標識し易い利点を有し、核医学診断の分野で現在もっとも繁用されているラジオアイソトープでありながら、その利用が増大する反面、その性質に関する基礎的研究がほとんどなく、診断の再現性が良好でない場合があり、問題となってきたが、それを解決する考案をするための基礎的資料が欠けていた。著者はこの点に着目し、多くのテクネチウム- $^{99\text{m}}$ 標識化合物調製の共通の問題として、標識化反応の詳細な検討を行うことにより、良好な診断薬開発に寄与しようとの意図のもとに本研究を計画したもので、核医学診断の現況からみてその意図は時宜を得たものである。

著者はテクネチウムの同位体として半減期の長いテクネチウム- 99 を用いれば従来行われていなかった標識化反応の化学量論的検討ができると考え、被標識物質としてヒト血清アルブミンを選び、それに対する Tc O_4^- の結合サイト数、結合定数、結合率を求めることによりその結合の性質を解明した。またあわせて他の陰イオンとの競合反応をも調べた。さらに Tc O_4^- による標識に必須な還元反応に関し、鉄-アスコルビン酸による方法、塩化第一錫による方法で生成する還元生成物のアルブミンへの結合を調べ、極微量の錫の存在は単に、還元に役立つのみでなく、標識率の向上、標識反応の再現性の改善に寄与していることを見出し、塩化第一錫による還元法が良好であることに化学的根拠を与えた。また還元されたテクネチウムの存在状態に関し、タイロンとの錯体のスペクトル的研究を行い、その結果錯生成が極めて複雑であることを見出し、標識化反応の複雑さが多種類の標識生成物を与え、かつその中に存在する診断に有用な標識種の生成率が標識化の条件に依存していることをタイロンとの錯生成反応により模型的に示し、テクネチウム- $^{99\text{m}}$ 診断薬の診断結果の再現性の乏しさを化学的に説明する資料を与えた。この結果は今後のテクネチウム- $^{99\text{m}}$ 診断薬の開発、改良にひとつの指針を与えたことになる。

上記のように本研究の結果は放射性医薬品の分野に寄与するところが大きい。

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。