

氏 名	やまむらの お 山 村 典 男
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	薬 博 第 433 号
学位授与の日付	平 成 11 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 薬 品 作 用 制 御 シ ス テ ム 専 攻
学位論文題目	肝機能のインビボ核医学画像診断を目的とした放射性医薬品開発に関する基礎的検討 (主査)
論文調査委員	教 授 佐 治 英 郎 教 授 橋 田 充 教 授 川 寄 敏 祐

論 文 内 容 の 要 旨

最近、肝部分切除術や生体肝移植などの外科的手法が肝疾患に対する治療法として急速に進歩している。これに伴い、疾患の鑑別診断や治療効果の評価のために、従来の形態情報に加え、さらに肝臓の機能に関する情報を与えるインビボ核医学画像診断法の開発が臨床診断学の分野において強く望まれている。そこで著者は、肝細胞が脂肪酸を主なエネルギー源として用いていることに着目し、脂肪酸からのエネルギー産生過程である β 酸化の変化に関する情報が得られる核医学肝機能画像診断薬剤の開発を計画した。

肝臓において、長鎖脂肪酸は β 酸化以外に鎖長伸長やエステル化されるのに対して、中鎖脂肪酸は専ら β 酸化によつて代謝される。そこで、本研究では、中鎖脂肪酸の肝臓内挙動は β 酸化を強く反映すると考え、核医学画像撮像法であるポジトロン断層撮像法(PET)及びシングルフォトン断層撮像法(SPECT)にそれぞれ適した放射性中鎖脂肪酸またはその誘導体を設計、合成し、それらの核医学肝機能画像診断薬剤としての有用性を評価した。

1. $[1-^{14}\text{C}]$ オクタン酸の合成とそのポジトロン核医学肝機能画像診断薬剤としての有用性の評価

^{14}C のPET測定における有効性、化合物の水溶性や安全性などを考慮して、本研究では、 $[1-^{14}\text{C}]$ オクタン酸をPET核医学肝機能画像診断薬剤の候補化合物として選択した。 $[1-^{14}\text{C}]$ オクタン酸の合成にあたっては、 ^{14}C の20分という短半減期のために合成の容易性と高放射エネルギーの取り扱いが重要な因子となるが、医用小型サイクロトロンから直接得られる $^{14}\text{CO}_2$ を用いるグリニャール反応を基本とするコンピューター制御型自動合成システムを開発することにより目的物を高収率で再現性良く得ることに成功した。また、 $[1-^{14}\text{C}]$ オクタン酸をマウス及びラットに投与して代謝状態及び動物用PET装置等により体内分布動態を検討した結果、投与早期に肝臓に高く取り込まれ、 β 酸化された後、放射能は速やかに肝臓から消失した。一方、四塩化炭素により惹起された肝障害動物では放射能の肝臓からの消失が遅延することが認められた。これらの結果から、 $[1-^{14}\text{C}]$ オクタン酸は肝組織の β 酸化の状態の変化を放射能消失速度の違いとして体外から捉えることができ、肝機能のPET核医学画像診断に有用であることが示唆され、実際、京都大学医学部附属病院での臨床検討において、肝疾患の診断における本化合物の有用性を示す結果が得られている。

2. β 酸化により尿排泄性の放射性代謝物を生成する放射性ヨウ素標識中鎖脂肪酸誘導体の開発とそのシングルフォトン核医学肝機能画像診断薬剤としての有用性の評価

^{123}I は、核反応などに関する放射化学的研究の最近の急速な進展により商業ベースでの供給が可能となったSPECT核医学診断用核種である。そこで、 $[1-^{14}\text{C}]$ オクタン酸により得られた結果をもとにSPECTによる肝機能診断用放射性薬剤としての ^{123}I 標識中鎖脂肪酸誘導体の開発を計画した。この際、 $[1-^{14}\text{C}]$ オクタン酸の場合とは異なり、ヨウ素は脂肪酸の構成元素ではないため、脂肪酸へのヨウ素を導入するための分子設計が新たな課題となる。すなわち、肝臓に取り込まれた後、

β 酸化により選択的かつ速やかに尿排泄される放射性代謝物を生成する中鎖脂肪酸誘導体を設計することが必要となる。そこでパラヨード馬尿酸 (PIH) の高い尿排泄性と体内での脱ヨウ素化に対する安定性に着目して、PIHを肝臓で β 酸化により生成させるべく、パラヨードフェニル基を ω 位に導入した奇数鎖の放射性ヨウ素標識中鎖脂肪酸誘導体、p-iodophenylpentanoic acid (IPVA) 及びp-iodophenylheptanoic acid (IPEA) を合成した。これらの化合物をマウス及びラットに投与し、代謝物の分析及び組織摘出法や動物用SPECT装置によって体内分布動態を検討した結果、IPEAの方が投与初期に肝臓に高く取り込まれ、 β 酸化阻害剤に対しても強く影響を受けた。また、IPEAは、放射性代謝物として予想通りPIHを生成して、放射能が肝臓から速やかに尿中に移行すること、さらに、四塩化炭素により惹起された肝障害ラットで、放射能の肝臓からの消失が遅延し、その程度は肝臓内のATP濃度と相関していることが認められた。これらの結果から、 ^{123}I IPEAは肝機能のSPECT核医学画像診断に有用であることが示唆された。

3. 二官能性キレート試薬を用いた $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識中鎖脂肪酸誘導体の開発とそのシングルフォトン核医学肝機能画像診断薬剤としての有用性の評価

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ はSPECTに適した放射能の性質を有するジェネレータ産生核種であるため、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識薬剤は使用現場での調製が可能な広汎性に優れるSPECT用放射性薬剤としての特徴を有する。しかし、テクネチウムは金属元素であるため、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物の生成にはキレート形成を必要とする。そこで、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識肝機能核医学画像診断薬剤の開発には、 β 酸化を妨げることなく $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を安定に結合させるキレート形成部位を中鎖脂肪酸に導入するという二官能性キレート試薬を用いる分子設計が有効と考えた。本研究ではキレート部位として5価のオキソテクネチウムと安定な単核錯体を形成することが報告されている N_2S_2 型 (MAMA) 及び N_3S 型 (MAG) の2種の配位子を選択して、これらをヘキサノ酸の ω 位に結合した化合物を合成し、そのマウス及びラットにおける体内動態及び代謝物の分析を行った。その結果、AMG誘導体は肝臓への取り込みが低く、直接腎臓から尿中に排泄されたのに対し、MAMA誘導体は肝臓に高く取り込まれ、 β 酸化されて2炭素減少した代謝物を生成し、これが肝臓から速やかに消失して尿排泄されることを認め、生体にとって異種元素である $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で標識された化合物としては、初めて β 酸化を受けるものを開発することに成功した。

以上、本研究はPET及びSPECT用肝機能画像診断薬剤の開発に関する基礎的な成果を収めるとともに、今後の核医学画像診断薬剤の設計に有用な指針を与えるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

最近、肝疾患の鑑別診断や治療効果の評価のために、従来の形態情報に加え、さらに肝臓の機能に関する情報を与えるインビボ核医学画像診断法の開発が臨床診断学の分野において強く望まれている。このような背景のもと、本論文は、肝細胞が脂肪酸の β 酸化を主なエネルギー産生過程としていること、および中鎖脂肪酸は専ら β 酸化によって代謝されることに着目し、ポジトロン断層撮像法 (PET) 及びシングルフォトン断層撮像法 (SPECT) にそれぞれ適した放射性核種を分子内に含有する中鎖脂肪酸またはその誘導体を設計、合成し、それらの核医学肝機能画像診断薬剤としての有用性を評価したものである。

著者は、先ず、化合物の水溶性や安全性などを考慮して、 $[1-^{14}\text{C}]$ オクタン酸をPET核医学肝機能画像診断薬剤の候補化合物として選択した。本化合物のコンピューター制御による自動合成システムを確立した後、動物での代謝状態及び体内分布動態を検討した結果、 $[1-^{14}\text{C}]$ オクタン酸は投与早期に肝臓に高く取り込まれて β 酸化された後放射能が速やかに肝臓から消失すること、また四塩化炭素により惹起された肝障害動物ではこの放射能の肝臓からの消失が遅延することを見だし、 $[1-^{14}\text{C}]$ オクタン酸は肝組織の β 酸化の状態変化を放射能消失速度の違いとして体外から捉えることにより、肝機能のPET核医学画像診断を可能とすることを示した。

次いで、上記の結果をもとにSPECTによる肝機能診断用放射性薬剤を目的として、 ^{123}I 標識中鎖脂肪酸誘導体の開発を計画した。この際、パラヨード馬尿酸 (PIH) の高い尿排活性と体内での脱ヨウ素化に対する安定性に着目して、肝臓に取り込まれた後、PIHを肝臓で β 酸化により生成させるべく、パラヨードフェニル基を ω 位に導入した奇数鎖の放射性ヨウ素標識中鎖脂肪酸誘導体、p-iodophenylpentanoic acid (IPVA) 及びp-iodophenylheptanoic acid (IPEA) を合成した。これらの化合物の代謝および体内分布動態を検討した結果、IPEAの方が投与初期に肝臓に高く取り込まれ、予想通り β 酸化により

PIHを生成して、放射能が肝臓から速やかに尿中に移行すること、さらに、四塩化炭素により惹起された肝障害ラットで、放射能の肝臓からの消失の遅延速度が肝臓内のATP濃度と負の相関をしていることを認めた。さらに、著者は、ジェネレータ産生のSPECT用核種である ^{99m}Tc で標識された肝機能核医学画像診断薬剤の開発を計画し、 β 酸化を妨げることなく ^{99m}Tc を安定に結合させるキレート形成部位を中鎖脂肪酸に導入するという二官能性キレート試薬を用いる分子設計により、ヘキサン酸の ω 位にキレート形成部位を結合した化合物を合成し、その動物での体内動態及び代謝物の分析を行った。その結果、肝臓に高く取り込まれ、 β 酸化されて生成した代謝物が肝臓から速やかに消失した後尿排泄される化合物を開発し、 ^{99m}Tc で標識された化合物としては β 酸化を受けるものを初めて合成することに成功した。

以上、本論文はPET及びSPECT用肝機能画像診断薬剤の開発に関する基礎的な成果を収めるとともに、今後の核医学画像診断薬剤の設計に有用な指針を与えたものと評価される。

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11年2月19日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。