

氏 名	池 田 勲 夫
	いけ だ いさ お
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 214 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 5 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	テクネチウム- ^{99m}Tc 標識法およびその腎スキャンニング剤開発 への応用に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 田 中 久 教 授 宇 野 豊 三 教 授 高 木 博 司

論 文 内 容 の 要 旨

テクネチウム- ^{99m}Tc (以下 ^{99m}Tc) は、現在、核医学診断においてもっともよく普及しているシンテレーションカメラに対して、理想的な γ 線エネルギーを有し、さらにその放射能は、患者の内部被曝軽減の面からみても非常に秀れた性質をもっている。そのため、 ^{99m}Tc 診断薬が広く用いられているのみでなく、従来から用いられてきた他の核種を ^{99m}Tc におきかえることが強く要望されている。臨床診断には、 TcO_4^- 、 Tc の酸化物などのコロイド、および配位結合により Tc で標識された種々の化合物などの形で用いられている。中でも、 Tc の配位、すなわち、錯体形成による標識は、被標識化合物を選択することにより、種々の異なった生体内挙動を示す標識化合物に導くことができるので、もっとも応用範囲が広いが、事実、1970年以降、次々とこのような方法によって新しい、有用な診断薬が開発されて、核医学診断の中で中心的な役割を果たしてきた。

^{99m}Tc は短寿命のため、病院へは、 ^{99m}Tc 製造用のジェネレーターが普通供給され、標識化合物は、これから得られる $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 溶液を用いて、必要に応じて、現場で、医師みずからの手で調製されることが多い。多くの場合、標識化合物調製用のキットが用いられ、従って、簡便性、迅速性、再現性に秀れたキットの開発が、放射性医薬品の研究の重要な課題になっている。

標識反応は、原理的に $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の低原子価 Tc (3~5 価) への還元と、還元された Tc の錯形成反応の組合わせであり、原子価変化、加水分解などの要因が関与し、極めて複雑である。一方、 ^{99m}Tc 診断薬で、診断結果に再現性が低いことがたびたび指摘され、また、このことが ^{99m}Tc 診断薬の効果、安全性に対する正当な評価を困難にし、結果的に、 ^{99m}Tc 診断薬は全体として薬事法に基づく医薬品としての認可を受けにくい状態になっている。このような状態には、 Tc の反応性の複雑さが大きな原因となっており、再現性に乏しいキットもみうけられるのが現状である。最近、こうした問題点の解決のために、横山らは、アルブミン、ペニシラミンなどの ^{99m}Tc 標識を検討し、わずかな標識条件の差によって異なる体内分布を示す種々の錯体種の生成を立証し好ましい体内分布を示す錯体種生成の条件を見出すなど、 ^{99m}Tc 診断薬開発に必要な化学的側面を検討する道を開いた。

著者は、このような背景のもとに、核医学診断薬として確実に評価され得る ^{99m}Tc 標識化合物調製用キットの開発を目標として研究を行った。まず、簡便性、迅速性、再現性に秀れた ^{99m}Tc 標識法を開発し、次に、その標識法を用いて反応を行い、種々の標識化合物の体内分布を調べることにより、その中から腎スキャンニング剤として有用と考えられる ^{99m}Tc 標識化合物を選択した。そして、その有用標識体の化学的性質を調べ、それが選択的に得られる条件を確立し、得られた標識体について診断薬としての有用性、安全性の評価を行った。

(1) 標識法

標識法として、二、三の還元法が知られているが、還元剤が不安定であったり、操作が煩雑であるなどの欠点を有するので、反応が再現性よくコントロールできると考えられた電解法について検討した。陽極にスズ、陰極に白金を用いた電解法において、好収率でかつ再現性よく $^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})$ コロイド、 $^{99m}\text{Tc-EDTA}$ を得ることに成功し、この方法を多くの標識化合物の調製に応用した。また、この反応においては、電解反応の結果、溶出する微量の $\text{Sn}(\text{II})$ イオンが $\text{Tc}(\text{VII})$ の還元の有効に作用していることがわかったので、さらに、通電を必要としない簡易な方法として、金属スズの電解質溶液における腐食反応を利用する標識法を考案し、 ^{99m}Tc -フィチン酸（肝スキャンニング剤）を調製した。これら二方法ともに、簡便性、迅速性、再現性の点で秀れており、その中でも電解法は、日本で初めて ^{99m}Tc 標識用試薬のキット化を可能にした標識法であり、臨床応用に有用であることがわかった。現在では、塩化第一スズを用いて凍結乾燥するさらに簡易な方法が開発されているが、上記方法の考案は、そのような進展の基礎として十分寄与したと考えられる。

(2) ^{99m}Tc 標識腎スキャンニング剤の選択

腎スキャンニング剤の開発を目的として、上述の二標識法で調製した種々の ^{99m}Tc 標識化合物について検討した。それらの体内分布検討の結果から、腎集積率、腎臓/血液、腎臓/肝臓の臓器集積比において、 ^{99m}Tc -ジメルカプトコハク酸（ $^{99m}\text{Tc-DMS}$ ）が最良であり、次いで ^{99m}Tc -リンゴ酸、 ^{99m}Tc -チオリンゴ酸、 ^{99m}Tc -グルコン酸が秀れていることがわかった。

(3) 標識反応における $\text{Sn}(\text{II})$ の役割

標識反応における $\text{Sn}(\text{II})$ の役割を知ることは、反応の解析結果からキット化の方法を確立する上で重要なことであると考え、 ^{99m}Tc -チオリンゴ酸、 $^{99m}\text{Tc-DMS}$ の調製について検討した。

^{99m}Tc -チオリンゴ酸においては、ゲルクロマトグラフィで分離した結果、少なくとも二種の錯体種が生成し、その中の一つが腎集積性を示した。 $\text{Sn}(\text{II})$ は、単に $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の還元剤として作用しており、混合金属錯体生成の可能性は少ないことがわかった。最適条件で調製した ^{99m}Tc -チオリンゴ酸のマウスにおける腎集積率は8.8%（投与3時間後）を示したが、この値は、腎スキャンニング剤として完全に満足できるものではなかった。

$^{99m}\text{Tc-DMS}$ においては、ゲルクロマトグラフィおよび吸収スペクトルによる検討結果から、少なくとも四種類（Complex I～IV）の錯体種の生成が認められた。酸性領域で標識した場合、 $\text{Sn}(\text{II})$ 量の増加に伴って Complex I（ $\lambda_{\text{max}}=390\text{ nm}$ ）から Complex II（ $\lambda_{\text{max}}=520\text{ nm}$ ）が生成し、Complex I は電位差滴定、放射滴定の結果から $\text{Tc}(\text{IV})$ を含む錯体種であることがわかった。一方、Complex II の生成に

においては、 Sn(II) との明確な化学量論的反応は認められなかったが、 TcO_4^- に対して Sn(II) の大過剰を必要とすること、 $\log \text{Sn(II)}/\text{Sn(IV)}$ に比例してその生成が増加することなどから、Complex II は、Complex I がさらに還元されて生成した Tc(III) を含む錯体種である可能性が考えられた。上記錯体種の中、Complex II が特異的に腎集積性を示した（マウス投与 3 時間後； $21.7 \pm 0.6\%$ ）のに対し、Complex I の腎集積性は極めて低かった（同投与； $1.2 \pm 0.3\%$ ）。そして、Complex II は、マウスにおける腎集積率、腎臓/血液、腎臓/肝臓の臓器集積比から判断した結果、腎スキャンニング剤として十分満足できるものであった。

(4) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMS 調製用キットの開発と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMS の安全性

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMS 錯体種の中で腎スキャンニング剤として有用な Complex II の調製法を、塩化第一スズによる還元法と凍結乾燥法とを用いてキット化した。従来は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物の調製に際し、標識収率の向上にのみ注目し、種々の錯体種の生成の可能性、生成条件および生成量を調べ、目的に合った錯体種の良好な調製法を求める研究があまりなされておらず、そのことが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMS の場合を含め臨床評価が一定しない原因となっていた。本研究では、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMS 錯体の生成において、上記の諸点を明らかにすることにより、有用な錯体種である Complex II を選択的に好収率で得る簡易な方法を確立した。すなわち、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 2 ml を用いて著者の考案したキットで標識した場合、Complex II の収率は約 90% であり、腎集積率も高くかつ良い再現性を示した。ヒトの体内分布から求めた被曝線量は、全身および腎臓に対して各々 18.7, 674 mrad/mCi であり、これは、腎スキャンニング剤として従来から用いられている ^{203}Hg -クロルメロドリンの値の 1/100 以下であった。本キットは、腎シンチグラフィにおいて極めて高い臨床評価を得ており、現在、腎スキャンニング剤の調製法として最良のものであると考えられる。

上記研究の結果は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物の臨床使用の有用性の評価に対して、より明確な根拠を与えたものと考えられる。また、核医学診断薬の分野は、現在著しく進歩しつづけており、著者の研究した課題に関連して、その後、種々の発展がみられるが、それらに対しても本研究の成果の寄与は少なくないと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は近年がんや各種臓器の診断に大きな役割を果たしている核医学診断薬の開発に関するものである。

従来核医学診断薬の開発は一般に経験的事実に基づいて行われていたため、再現性の点で問題が指摘されながら改善の方法が見出されず、その発展がおくれていた。著者は核医学診断薬として用いられる標識化合物の調製の際の標識化条件、生成物の化学的性質とその生体内での挙動とを基礎的研究結果をもとに関連づけ、秀れた核医学診断薬を開発した。人体内に投与して用いる核医学診断薬に最適な物理的性質を有するテクネチウム- $^{99\text{m}}$ は錯生成によって種々な物質を安定に標識できる点に着目し、標識化に必要な過程である過テクネチウム酸の還元に対し、新しく電気化学的方法を導入し、さらにその後見出された塩化第一スズによる方法をもあわせて用いて、特に腎スキャンニング剤として有用なものの開発を目標として、ジメルカプトコハク酸ほか数種の錯生成能を有する化合物の標識を種々の条件下で行った。その結果標識条件の相違によって異なる生成物が得られることがわかり、それらの体内分布をマウスを用いて詳細に調

べたところ、腎集積性を示す有用な標識体が識別分離され、その標識体の効率のよい調製法を見出し、さらにその反応の機構を検討した。それについて臨床応用上必要な簡易調製法を考案し、キットを作成し実用に供した。以上の研究により現在秀れた腎スキャン剤として用いられているテクネチウム-99m-ジメルカプトコハク酸を開発することができた。またその安全性についても検討し、従来のものに比べて著しく患者が受ける線量が低いことを確かめた。

本研究の結果は核医学診断薬の開発を通じて医療に寄与することが大きいと考えられる。

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。