

氏名	齋藤 まど香
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博甲第3157号
学位授与の日付	平成18年 3月24日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	放射性画像診断薬の電荷の変化が体内放射能集積に与える影響に関する基礎的研究
論文審査委員	助教授 御船 正樹 教授 原山 尚 教授 木村聡城郎

#### 学位論文内容の要旨

本研究では、標的選択性に優れた画像診断薬の開発を目的として、放射能集積に影響を与える因子として診断薬の脂溶性等に着眼し、基礎的検討を加え、下記の結果を得た。

1. dithiosemicarbazone 誘導体 (DTS) の放射性金属錯体の脂溶性等が、その体内動態に与える影響を明らかにするため、 $^{99m}\text{Tc}$  標識した3つの DTS 錯体を検討した。正電荷を有する  $^{99m}\text{Tc}$  標識 diacetyl-di-( $\text{N}^4$ -dimethyl thiosemicarbazone) ( $^{99m}\text{Tc}$ -ATSM<sub>2</sub>) のみが、心臓に高く集積し、さらに、 $^{99m}\text{Tc}$ -ATSM<sub>2</sub> は心筋の低血流状態の部位に選択的に集積する傾向があった。この結果等から、心筋低血流部位への放射能集積には、電荷が影響を与えることを示した。

2. 近年開発された腫瘍の核医学画像診断薬  $^{111}\text{In}$ -DTPA(diethylenetriaminepentaacetic acid)-D-Phe<sup>1</sup>-octreotide (D-Phe 体)を用いた場合、正常な腎臓にも放射能が集積する。そこで、これを低減する目的で、N末アミノ酸を、負電荷を有するグルタミン酸で置換した  $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Glu-octreotide (D-Glu 体) 等を開発し、それらの体内放射能動態を D-Phe 体と比較検討した。得られた結果は、診断薬に負電荷を導入すれば、腎臓への放射能集積を低減できることを明らかにした。

3. さらに、D-Phe 体による放射能の腎臓への集積に及ぼす電荷の影響を明らかにするため、分子サイズは同じで、異なる電荷を持つ D-Phe 体の誘導体を開発し、放射能動態を検討した。その結果、放射能の腎臓への集積には脂溶性に加えて、電荷の正負も影響を与えることを明らかにしている。

上記の結果は、新規放射性画像診断薬の開発に際して、その電荷についても充分考慮すべきであることを示唆しているものである。

## 論文審査結果の要旨

本論文は、標的選択性に優れた画像診断薬の開発を目的として、放射能集積に影響を与える因子として診断薬の脂溶性等に注目し、基礎的検討を加え、下記の結果を得ている。

1. ジチオセミカルバゾン誘導体 (DTS) 錯体の脂溶性等が、その体内動態に与える影響を明らかにするため、 $^{99m}\text{Tc}$  標識した3つの DTS 錯体を検討し、脂溶性が最も低くしかも正電荷を有する  $^{99m}\text{Tc-ATSM}_2$  のみが、異なる心臓への放射能集積を示すことを明らかにし、さらに、 $^{99m}\text{Tc-ATSM}_2$  が心筋の低血流状態の部位に選択的に集積すること明らかにしている。また、この結果などから、低血流部位への放射能集積には、診断薬の脂溶性よりも電荷が影響を与えることを示している。
2. 近年開発された腫瘍の核医学画像診断薬  $^{111}\text{In-DTPA}$  (diethylenetriaminepentaacetic acid)-D-Phe<sup>1</sup>-octreotide (D-Phe 体) を用いた場合、正常な腎臓にも放射能の集積する。そこで、これを低減する目的で、N 末アミノ酸を、グルタミン酸で置換した  $^{111}\text{In-DTPA-D-Glu}^1$ -octreotide (D-Glu 体) などを開発し、それらの体内放射能動態を D-Phe 体と比較検討している。得られた結果は、診断薬に負電荷の導入すれば、腎臓への放射能集積を低減できることを明らかにしている。
3. さらに、D-Phe 体による放射能の腎集積に及ぼす電荷の影響を明らかにするため、異なる電荷を持つ D-Phe 体の誘導体を開発し、放射能動態を検討している。その結果、放射能の腎臓への集積には脂溶性のみならず、電荷の正負も影響を与えることを明らかにしている。

上記の結果は、今後新規放射性画像診断薬の開発に際して、その電荷についても充分考慮すべきであることを示唆しているものである。従って、本論文は、今後放射性画像診断薬の開発などに寄与すると判断できるので、博士(薬学)学位に値する研究であると判断できる。