

学位授与番号	医博乙第1129号
学位授与年月日	平成3年6月5日
氏名	柴和弘
学位論文題目	腫瘍核医学診断のための新しい放射性薬剤の合成開発に関する研究 —非天然型人工アミノ酸類の構造と腫瘍親和性の相関性—
論文審査委員	主査 教授 久田 欣一 副査 教授 高島 力 教授 佐々木 琢磨

内容の要旨および審査の結果の要旨

新しい放射性腫瘍診断薬の開発を目的として、非天然型アミノ酸の構造と腫瘍親和性の相関性を調べ、 ^{67}Ga -citrateに代わる新しい放射性腫瘍診断薬の可能性について検討した。非天然型アミノ酸として脂環式アミノ酸類(10種)および α -aminoisobutyric acid (AIB)類似体(8種)計18種類を ^{14}C -標識合成し、これらをエールリッヒ担がんマウスに投与し、経時的体内分布測定を行った。また全身オートラジオグラムの黒化度をデジタル化し、上記の18種の非天然型アミノ酸の腫瘍親和性および腫瘍特異性を検討した。また、テレピン油で誘発した炎症巣を持つマウスを用いて炎症巣への集積性を検討した。さらに、生体内での代謝についても検討した。その結果以下の結論を得た。

- 1) 少量の放射能(3.7MBq)の ^{14}C -シアン化カリウム(^{14}C -KCN)から目的の ^{14}C -標識非天然型アミノ酸を高収率・高純度で合成することができた。
- 2) 脂環式アミノ酸類は環が小さいほど腫瘍親和性が高くなる傾向を示した。またアミノ酸の官能基($-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$)から離れた位置(3, 4位の位置)にメチル基を有する脂環式アミノ酸は腫瘍親和性および腫瘍特異性(腫瘍/臓器比)のいずれも高い値を示した。
- 3) AIB類似体は側鎖が大きくなるにつれて、すなわち炭素骨格数が増えるほど腫瘍親和性は減少した。腫瘍特異性は炭素骨格数が4および5のAIB類似体が優れていた。
- 4) 腫瘍のような不均一分布を示す組織については、臓器摘出法よりオートラジオグラフィ法のほうが定量性に優れていた。
- 5) 非天然型アミノ酸は炎症巣への集積が極めて低かった。
- 6) 非天然型アミノ酸は未代謝のまま尿中より排泄された。

以上の実験結果より、脂環式アミノ酸では3位にメチル基を有する5員環のアミノ酸である1-amino-3-methylcyclopentane-1-carboxylic acid (3-MeACPC)とAIB類似体ではAIBより炭素骨格が1つ多い α -amino-2-methyl-butanoic acid (AMB)が腫瘍親和性および腫瘍特異性に優れ、また炎症巣にも集積しないためポジトロン核種(^{11}C 等)で標識することによりポジトロン断層(positron emission tomography)用の優れた放射性腫瘍診断薬になることが期待された。

以上本論文は多数の非天然型アミノ酸の合成を行い、有望な腫瘍親和性アミノ酸を見だし、将来の医学応用に道を拓いた点で核医学に貢献する所大きい論文と思われる。