

## 博士論文審査結果報告書

学位授与番号 医博甲第 1898 号

学籍番号

氏名 中島 修一

論文審査員

主査(職名) 教授・川井 恵一

副査(職名) 教授・高山 輝彦

副査(職名) 教授・天野 良平

論文題名 Pharmacokinetics of 3- $^{125}$ Iiodo- $\alpha$ -methyl-L-tyrosine, a tumor imaging agent, after probenecid loading in mice implanted with colon cancer DLD-1 cells  
 (邦訳題名) 大腸癌細胞 DLD-1 腫瘍移植マウスにおける腫瘍診断薬 3- $^{125}$ Iiodo- $\alpha$ -methyl-L-tyrosine の probenecid 前投与による体内動態制御法

## 論文審査結果

標識人工アミノ酸 3- $^{125}$ Iiodo- $\alpha$ -methyl-L-tyrosine ( $^{125}$ I)IMT)の頭蓋内腫瘍に対する有用性は多数報告されてきた。 $^{125}$ I)IMT は腫瘍組織に高発現しているアミノ酸輸送系 L のアイソフォームである L-type amino acid transporter 1 (LAT1)により輸送される。一方、 $^{125}$ I)IMT は腎臓へ高く集積し、その集積機序として腎臓に高発現している有機アニオン輸送系 organic anion transporter (OAT)に高い親和性を示すことを確認した(参考論文)。本論文では、腎尿細管の OAT を特異的に阻害することで $^{125}$ I)IMT の生理的腎集積を抑制するとともに、腫瘍の画像化に重要な腫瘍/正常組織集積比を向上させる薬物動態制御の可能性を検討した。

ヒト大腸癌細胞 DLD-1 を移植したヌードマウスの全身オートラジオグラフィ (ARG)において、 $^{125}$ I)IMT は腎臓に高く集積したが、OAT 阻害剤 probenecid 50mg/kg 投与群では腎集積が有意に低下し、かつ腫瘍集積が $^{125}$ I)IMT 投与後 5 分で対照群の 1.5 倍、15-30 分後では 2.8 倍に増加した。 $^{125}$ I)IMT 投与後 30 分における腫瘍/筋肉集積比は、対照群の 1.3 倍に増加した。腎臓 ARG において、対照群では $^{125}$ I)IMT は腎皮質に高く集積したが、アミノ酸輸送系 L 阻害剤負荷で近位尿細管セグメント S1 が存在する領域において再吸収抑制によると考えられる集積の低下が見られ、OAT 阻害剤の投与ではセグメント S2 が存在する領域で分泌阻害によると考えられる大幅な集積低下が見られた。細胞集積阻害実験の結果から、DLD-1 細胞への $^{125}$ I)IMT の輸送は大部分がアミノ酸輸送系 L によるものであり、OAT を含めたそれ以外の輸送系の関与はわずかであることが確認された。

本論文により、標的組織では関与していない腎尿細管特有の輸送系の阻害剤を併用することにより、画像診断薬の腎集積を低減させ、かつ腫瘍/正常組織集積比を向上させる薬物動態制御が可能であることが示された。画像診断薬の臨床的有用性を向上させる動態制御法が臨床現場に与える意義は大きく、放射線技術科学領域に新たな方向性を与え得るものであり、博士(保健学)の学位に十分に値すると判断した。