

59 Rose Bengal と類似した構造をもつ肝胆移行を示す ^{99m}Tc 標識体

京大 核医学 放射線科 放射線部

○佐治英郎, 小鳥輝男, 森田陸司,
鳥塚莞爾

京大 薬学部 放射性薬品化学

横山 陽, 荒野 泰, 堀内和子,

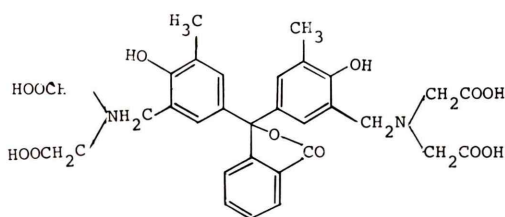
寺内嘉章, 田中 久

神戸市民病院

森 徹

現在までに我々は、 ^{99m}Tc 標識体が肝胆移行をするためには、中心の ^{99m}Tc の状態が荷電状態の異なるdimer体の状態であり、分子全体がある程度の分子量をもち、比較的脂溶性が高いことが重要であることを見出した。今回、これらの構造に加えてさらにRose Bengalに類似した性質をもつ一連の化合物についてその肝胆移行性を比較検討した。

(実験) 配位子としては、Calcein, Methyl xylenol Blue (MXB), Phenol phthalein Complexone (PPC), Phthalein Complexone (PC), Thymolphthalein Complexone (TPC), Alizarin Complexone (ALC), を用いた。 ^{99m}Tc は SnCl_2 還元法で行い、標識体の確認は、T. L. C. 及び ^{99m}Tc 電気泳動法を用いた。又、実験動物としてマウス、ラット及びラビットを用いた。(結果、考察) 標識方法はいずれも中心に電荷の異なるTcのdimer体をもつような方法で行った。これらの標識体のラットでの胆管移行率は、 $\text{PC} > \text{TPC} > \text{MXB} > \text{PPC} > \text{ALC} > \text{Calcein}$ の順となった。これらの化合物の化学構造上の主な違いは、図に示すRでの置換基の有無であり、PC, TPC, MXBはいずれも置換基があり、それ以外のものはない。このことからRが置換されているとオルト位の-OH基の配位に影響し、そのことが標識体の肝胆移行に関係していることが示された。現在、最も高い胆汁排泄を示したPC(構造式は下に示す。且し $\text{R}=\text{CH}_3$)について、肝胆系スキヤニング剤としての可能性を検討中である。

60 $^{99m}\text{Tc}-(\text{S}_\text{N})$ -ピリドキシリデンアミネイトに関する基礎的研究：新しい低毒性肝胆道系動態検査用放射性医薬品開発の試み

日本メジフィジックス株式会社 技術部

○加藤真, 上田信夫, 葉枝正昭

新しい肝胆道系動態検査用診断剤の開発を目的として $\text{pH} 8-9$ においてスズ(II)を還元剤とする ^{99m}Tc -ピリドキシリデンアミネイト錯体の標識法およびそれらの性質を系統的に研究した(特許出願中)。 $^{99m}\text{Tc}-(\text{S}_\text{N})$ -ピリドキシリデン-グリシン、-アラニン、-バリン、-ロイシン、-イソロイシン、-フェニルアラニン、-グルタメイト等を含む種々の錯体について検討した結果、標識はキット試薬と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 溶液を室温で混合するだけで達成され、標識率は98%以上であることが確認された。推定された標識機構および分子構造に関する考察による予想と一致してこれらの ^{99m}Tc -錯体の疎水性の程度とラットにおける体内挙動が密接に対応していることが明らかになり、同じく予想に一致して $^{99m}\text{Tc}-(\text{S}_\text{N})$ -ピリドキシリデン-バリン、-ロイシン、-イソロイシンが肝胆道系動態検査用放射性診断剤として極めて優れた性質を示すことが明らかになった。

肝胆道系動態検査剤としての可能性が最も大きいと考えられた $^{99m}\text{Tc}-(\text{S}_\text{N})$ -ピリドキシリデン-バリン、-イソロイシンについて各キット試薬および各 ^{99m}Tc -コンプレックスの安定性、各 ^{99m}Tc -コンプレックスのラットにおける吸収、分布、排泄を検討し、さらにウサギを用いてイメージング実験を行った。製剤の毒性は人体投与予定量の500-1,000倍をマウス、ラット、モルモット、ウサギに静脈内投与することによって調べた。

各キット試薬は製造後60日以上安定であり、また各 ^{99m}Tc -コンプレックスは調製後48時間以上安定であった。ラットの静脈内に投与された ^{99m}Tc -コンプレックスはすみやかに肝臓に取り込まれ(初期の血中 \bar{C} 消失半減期10秒以下)についてすみやかに小腸へ移行した。肝臓からの消失半減期は約6分であった。尿中へは投与総放射能の約12%が排泄されるが、この排泄は投与後30分以内に完了した。ウサギによるイメージング実験の結果はラット体内分布とほぼ同じ分布イメージを示し、絶食させたウサギでは投与後20分で肝臓のイメージがほぼ消失し、胆のうが鮮明に描出された。

人体投与予定量の500-1,000倍を投与された4種の動物は投与後10日間の外観、体重変化、10日後の解剖所見において同容量の生理食塩水を投与した対照群との間に有意差を認めず、この2種の製剤の毒性が極めて小さいことを示した。

ラット体内分布データを基礎としてMIRD計算を試行した結果、この製剤による内部被曝線量は他の同目的の製剤よりも小さいことが示唆された。