

85 新しい肝胆道系診断薬  $^{99m}\text{Tc}$ -PC の bifunctional な性質について

京大 放核

○佐治英郎, 小島輝男, 森田陸司,  
鳥塚莞爾

京大 薬 放射性薬品化学

横山 陽, 藤林康久, 田中 久

Bifunctional Chelate という考え方を利用して、肝機能検査に有用な BSP に類似した Phthalein Complexone (PC) を低次に加水分解した、恐らくは 2 核構造の  $^{99m}\text{Tc}$  で標識し、この  $^{99m}\text{Tc}$ -PC が胆のうスキャンニング剤として有用であることを前回報告した。今回はこの  $^{99m}\text{Tc}$ -PC の体内挙動について、肝胆移行に重要な働きをされると言われている肝上清タンパクとの相互作用を中心に、 $^{99m}\text{Tc}$ -HIDA と比較検討した。

(実験) 250g~300g の Wistar 系ラットをペントバルビタールで麻酔し、 $^{99m}\text{Tc}$  化合物を静注後、一定期間後に屠殺する。直ちに肝を取り出し、0.25M ショ糖で 25% ホモジェネートにした後、3000 rpm, 15 分で遠心分離し、この上清を以下の分析に用いた。タンパクとの結合率は、Sephadex カラム、薄層クロマトグラフィ (n-butanol:Acetic acid:Water = 4:1:1) および限外濾過法の 3 つの方法で測定した。また、採血は心臓穿刺により行ない、胆汁への排泄は、胆管カニューレーション法にて調べた。

(結果・考察)  $^{99m}\text{Tc}$ -PC は、胆汁排泄速度および量は  $^{99m}\text{Tc}$ -HIDA と非常によく類似しているが、肝タンパクとの結合には、はっきりとした違いが認められた。すなわち、 $^{99m}\text{Tc}$ -PC は、Sephadex カラムを用いた分析では、投与後の各時間において、いずれも 60% 以上タンパクと結合して存在しており、この結合率は時間と共に増加し、30 分後には、ほとんど全部、タンパクと結合していた。他方、 $^{99m}\text{Tc}$ -HIDA では、投与後 5 分まではタンパク結合率は上昇し 5 分後では約 40% になるが、8 分後に一旦下降し、その後再び急激に上昇し、30 分後には約 80% が結合していた。TLC および限外濾過での結果も、この Sephadex カラムの結果とかなり良く相関していた。このように、 $^{99m}\text{Tc}$ -PC の肝内のタンパクとの結合は、投与後 30 分ぐらいまでの段階では、 $^{99m}\text{Tc}$ -HIDA よりはるかに高い値を示した。

一方、BSP は、肝上清タンパクとの親和性が非常に高いことが知られている。従って、肝タンパクとの親和性の点から考えて、 $^{99m}\text{Tc}$ -PC は、かなり BSP 骨格に基づく生物学的性質を保持しているものと思われる。このように、PC は、肝胆移行に有利と考えられている低次に加水分解した  $^{99m}\text{Tc}$  を安定にキレートする部位を持つと同時に、BSP の構造的雰囲気を残しているという非常に有用な Bifunctional Chelating Agent であることがわかった。

86  $^{99m}\text{Tc}$  放射性薬品の体内動態と化学的性質 ;  $^{99m}\text{Tc}$  ペニシラミン (II)

京大 薬

○横山 陽, 堀内和子, 幡 直孝  
田中 久

京大 核医

佐治英郎

$^{99m}\text{Tc}$  放射性薬品における化学的知識の不足は薬動力学的なアプローチ、新しい診断薬の開発などの基礎研究の大きな障害になっているが、その化学反応の複雑さと、実験方法の困難さが主な原因にあげられる。

著者らはこれまで、 $^{99m}\text{Tc}$  ペニシラミン (PEN) の胆管移行に化学 (標識) 状態が重要であることを明らかにして来たが、同時に Tc-PEN は  $^{99m}\text{Tc}$  標識化合物の基礎的な化学的性質を検討するのに非常に適した化合物であることを知り、この生成反応のさらに詳しい検討を計画した。前報 (日本薬学会年会) で 4 価 Tc と PEN の単核錯体である Complex I について述べたが、本報では Complex I よりすぐれた胆管移行性を示した Complex II を中心に報告する。

(実験)  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{99}\text{Tc}$  を用い、吸収スペクトルとクロマトグラフ法とを組み合わせて、種々の条件下の反応を調べた。

(結果・考察) まず、 $^{99m}\text{Tc}$  標識反応で得られた TLC, Sephadex C.C. の結果を指標にして、 $10^{-4}$  M 濃度の  $^{99}\text{TcO}_4^-$  を用い、 $\text{SnCl}_2$  存在下の PEN との反応を検討した。Complex II の最適生成条件は pH 1.5-2, Tc/Sn のモル比 1:3, PEN の濃度は  $10^{-2}$  M であった。この吸収スペクトルは 475-480 nm に最大吸収を示し、吸光係数は約 10000 であった。Sephadex C.C. の挙動から Complex II は Tc の二核錯体であることが予想されたが、実際に、生成反応速度の解析で、Tc 2 分子が反応に関与することが認められた。二核錯体は同族金属の Mo で最も安定な化学形の一つであり、さらに Complex II と同じように異常に高い吸収をこの波長域にもつことから Tc の二核錯体である可能性は非常に高い。

$^{99m}\text{Tc}$  標識反応で微量の  $\text{SnCl}_2$  量の変化が pH と共に標識状態に影響したが、この反応でも Sn/Tc 比が 2 以下では Complex I が、5 以上ではさらに加水分解の進行が認められた。一方  $\text{TcCl}_6^{2-}$  と PEN との反応で、 $\text{SnCl}_2$  が還元作用のみでなく、Tc の加水分解、二核錯体生成反応に関与することが見出された。このように、この  $\text{SnCl}_2$  の反応は標識反応にとって非常に重要なものであることがわかり、現在さらに深く検討している。