

75 $^{99m}\text{Tc}-(\text{Sn})$ -ピリドキシリデンフェニルアラニン誘導体: 尿中排泄の少ない肝胆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, 葉杖正昭

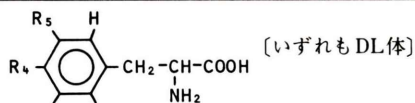
我々は先に $^{99m}\text{Tc}-(\text{Sn})$ -ピリドキシリデンアミネイト錯体の調製と性質を研究し, 脂溶性の高い錯体ほど尿中への排泄が少なく, 肝胆系移行を受けやすいことを報告した (JNM 19:397-406, 1978)。今回, この系においてさらにこの概念を進展させ, 各種のフェニルアラニン誘導体を構成アミノ酸として用いることにより, 尿中排泄の少ないTc錯体の調製を試みた。

フェニルアラニン誘導体としては下表のごとく4種のハロゲン誘導体 (I~IV), および4種のアルキル誘導体 (V~VIII) (いずれもDL体) を用い, $\text{Tc}-(\text{Sn})$ -ピリドキシリデンイソロイシンの調製に準じてTc錯体を調製した。錯体の脂溶性の程度は各錯体のpH7.0 Bufferとn-オクタノール間の分配係数を指標として評価し, また体内分布はラット, および兔を用いた動物実験によって評価した。また, 標識率はシリカゲルプレートによるTLC (溶媒: 水: メタノール: MEK = 5: 45: 50) によって検討した。

いずれのフェニルアラニン誘導体を用いても実質標識率100%でTc錯体が得られ, またこれらの錯体は $\text{Tc}-(\text{Sn})$ -サリチリデンフェニルアラニンと異なり, *in vitro*, *in vivo*で安定であった。

予想に一致して各錯体の脂溶性の程度と肝胆系への摂取率は相関し, Wistowら⁶が ^{99m}Tc -IDA誘導体について報告した (Radiology 128:793-794, 1978) 結果と同様に, 我々の $\text{Tc}-(\text{Sn})$ -シップ塩基の系でも尿中排泄の少ないTc錯体を調製し得ることが示唆された。

本検討に用いたフェニルアラニン誘導体の構造式



誘導体	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
I	F	H	H	H
II	H	F	H	H
III	H	H	F	H
IV	H	H	Cl	H
V	Me	H	H	H
VI	H	H	Me	H
VII	H	Me	H	Me
VIII	H	H	iPr	H

Me: Methyl, iPr: Isopropyl

76 $^{99m}\text{Tc}-(\text{Sn})$ -サリチリデンフェニルアラニン: 高度に脂溶性なテクネチウム錯体の調製とその諸性質

日本メジフィジックス株式会社 技術部
加藤 真, 葉杖正昭

我々は先に $^{99m}\text{Tc}-(\text{Sn})$ -ピリドキシリデンアミネイト錯体の調製と性質を研究し, 錯体の脂溶性の程度とその体内分布が密接に対応しており, 脂溶性のものほど選択的に肝胆系移行を受けやすいことを報告した (JNM 19:397-406, 1978)。今回, さらに高度な脂溶性を示す Tc -シップ塩基錯体を得ることを目的としてサリチルアルデヒドとアミノ酸から形成されるサリチリデンアミネイトについてスズ還元法による Tc -錯体の調製を試みた。Baker等⁷によって報告されたオートクレーブ法では Tc -サリチリデンアミネイト錯体は調製できないことがすでに報告されている (Int. J. Nucl. Med. Biol. 4:29-41, 1977, JNM 20:39-44, 1979)。

アミノ酸としてグルタミン酸, グリシン, アラニン, フェニルアラニン, ロイシン, バリン, イソロイシンの7種 (いずれもL体) を用いてスズ還元法により $^{99m}\text{Tc}-(\text{Sn})$ -サリチリデンアミネイト錯体を調製し, まずこれらの錯体の脂溶性の程度をpH7.0のBufferとn-オクタノール間の分配係数 (以下D値) を指標として調べた。この結果, 同一調製条件下で比較した場合, $^{99m}\text{Tc}-(\text{Sn})$ -サリチリデンフェニルアラニン (以下 $\text{Tc}-(\text{Sn})$ -SP) が最高D値を示した。

$\text{Tc}-(\text{Sn})$ -SPのD値はキット試薬中のSn量, および標識後の時間に依存して変化し, この錯体の不安定性を示唆した。試薬中のSn量が1mMで22°Cにおいて $^{99m}\text{TcO}_4^-$ と混合した場合, D値は5分後の33.9から徐々に増加し2時間後に最高値130に達したのち低下しはじめ, 24時間後には24.4になった。D値130ではBufferとn-オクタノールが同容量のとき総放射能の99.2%が有機層に抽出される。

D値が130になった時点でこの錯体をラットに静注し, 投与後1時間で解剖して放射能の体内分布を調べたところ, 投与総放射能に対し9.3%が肝に, 87.0%が小腸に, また0.6%が腎に存在し, 予想に一致して尿中排泄は0.4%と極めて少なかった。

一方, D値130で兔に投与し, シンチカメラで経時的に追跡した場合には, 放射能は肝, 腎に強く摂取され, 投与後3時間でも小腸への移行は極めてわずかであった。

このように高度に脂溶性な錯体 $\text{Tc}-(\text{Sn})$ -SPは横山らによって報告された Tc -2-mercaptopropionylglycine (Radioisotopes 28:145-150, 1979) と同じく, 肝胆系移行を受けやすい配位状態をもつ一方で, 大きな動物体内での不安定性が示唆された。