

91 Polynuclear Complex のがん集積性(I):
 ^{99m}Tc -Polynuclear Complex の体内分布に関する
 化学的因子

京大 薬学部

横山 陽、堀内和子、田中 久

同、医学部 核放射科

佐治英郎、森田陸司、鳥塚莞爾

がん診断のための ^{99m}Tc 放射性薬品の開発は、も
 っとも重要な研究課題の一つである。演者らは ^{67}Ga -
 citrate のがん集積に Polynuclear Complex (以下
 Polymer) の化学状態が必須の化学的条件であると
 考え、さらにこの観点から ^{99m}Tc 標識がん診断薬が
 得られないかと期待して、研究を進めて来た。事実、
 ^{99m}Tc -DMSA を含む数種の ^{99m}Tc -Polymer におい
 て、in vitro で、 ^{67}Ga -citrate 以上のがん細胞へ
 の集積がみられ、がん診断への可能性が見出されたが
 一方、in vivo でのがん集積、体内分布になお多くの
 問題が残された^{1,2)}。本研究では Tc-ペニシラミン
 (Tc-Pen)-Polymer を対照にして、化学的性質と体内
 挙動との関係を基礎的に検討することを目的にした。
 ^{99}Tc 、 ^{99m}Tc を用いる Tc-Pen の反応で、 TcO_4^-
 の還元剤の種類、量、反応 pH、温度、時間、さらに
 Tc の濃度などの変化で種々の Polymer が生成する
 ことがわかった。このうち、比較的安定に得られる 3 種
 の Polymer を選び、化学的性質を吸収スペクトル法、
 TLC 法、セフアデックスカラム法などで調べ、さら
 に、それらのエールリッヒ担がんマウス中の体内
 分布を検討した。

3 種の Polymer の吸収スペクトル、セフアデックス
 カラムの溶出挙動、TLC 上の挙動は、それぞれ、化
 学的組成、性質を異にする Polymer であることを示
 す。体内分布では、Tc が Mononuclear, Dinuclear で
 Pen と結合した低分子の錯体のそれらと明らかに相
 違し、がん、骨、肝、脾、および腎への集積が顕著で
 ある。このような組織分布は ^{67}Ga -citrate および他
 の ^{99m}Tc -Polymer にも同様にみられ、Polymer の
 特徴的な体内挙動として指摘される。また、これらの
 組織への集積比は、各 Tc-Pen Polymer によって異
 なり、分子サイズ、Tc の電荷、安定性、および血清
 カルシウム、タンパクとの反応性などの化学的性質が
 重要なファクターとして体内分布に関係していること
 が明らかにされた。

- 1) A. Yokoyama, Y. Terauchi, et al: Japan J
 Nucl Med, 14, 428 (1977).
- 2) A. Yokoyama, H. Saji: In "Metal ions in
 Biological Systems", Ed. H. Sigel, Marcel
 Dekker Inc., New York, 1978

92 Polynuclear Complex のがん集積性(II): 99m
 Tc -DMSA および ^{67}Ga -Citrate の高い Tumor/
 Blood 比を与える Fe-NTA の効果

京大 医学部 放射線核医学科

佐治英郎、森田陸司、鳥塚莞爾

同 薬学部 放射科

横山 陽、幡 直孝、田中 久

別に報告するように、ある条件下で調製された 99m
 Tc -DMSA Polynuclear Complex は、 ^{67}Ga -Citrate
 (以下 Cit) と化学的に非常に類似した性質をもって
 おり、in vivo においても癌への高い取り込みが認め
 られた。しかしこれら両者はともに、投与後の比較的
 短時間内においては、体内特に血中での濃度が高く、
 がんとの取込み比が小さいことがイメージの点から大
 きな問題と考えられる。今回、 ^{99m}Tc -DMSA の体内
 動態を ^{67}Ga -Cit と比較検討し、併せてこれらの体内
 動態に与える Fe-NTA の影響を調べ、新しい癌診断
 法の開発を目的とした。

^{99m}Tc -DMSA は、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 還元法にて調製し、
 ^{67}Ga -Cit は、市販品を使用した。また、動物は、大
 腿部に Ehrlich 癌を移植したマウス(ddy)を用いた。

^{67}Ga -Cit および ^{99m}Tc -DMSA のトランスフェリ
 ン(以下 Tf) との結合を in vitro で Sephadex
 G-50 のゲル濾過によって調べたところ、どちらの化
 合物もかなりの部分が Tf と結合していた。このこと
 から、 ^{99m}Tc -DMSA における ^{99m}Tc の遅い血中
 クリアランスは、 ^{67}Ga -Cit と同様に血中での Tf
 との強い結合にあると考え、Tf の ^{67}Ga や ^{99m}Tc 結
 合部位での Fe による拮抗作用を利用して血中クリア
 ランスを速めることを計画し、その交換速度が非常に速
 いといわれている Fe-NTA を用いてその影響を調べ
 てみた。 ^{67}Ga においては、Fe-NTA (Fe^{3+} として
 0.66mg/kg) を ^{67}Ga 投与直後に静注したところ、予
 想通り、血中からのクリアランスが速められ、0.5 ~
 1 時間後に ^{67}Ga -Cit のみ投与したコントロールの
 6 ~ 24 時間後程度に相当する値が得られた。この結
 果は、短半減期の ^{68}Ga (68分)の使用をも可能にする
 ものと思われる。一方、 ^{99m}Tc -DMSA の場合は、
 Fe-NTA より少し血中クリアランスが改善された
 が、 ^{67}Ga ほどではなかった。これは、Tf から遊離
 した ^{99m}Tc が最初に NTA と反応するが、この 99m
 Tc -NTA が不安定で、体内で再び分解してしまうた
 めだと考え、Tf から遊離した ^{99m}Tc を安定にキレ
 ト化するものとしてアスコルビン酸の投与を試みた。
 これの投与により、投与後 3 時間において、Tumor/
 Blood 比が 6.9 という値が得られ、かなりの改善が認
 められた。このように、Fe-NTA は、 ^{99m}Tc -DMSA
 や ^{67}Ga -Cit の体内動態に大きく影響を与えることが
 認められた。