

## 《原 著》

## アミノ酸代謝機能診断薬としてのヨウ素 標識修飾アミノ酸の可能性

——臍臓における p-Iodophenylalanine のアミノ酸代謝挙動——

川井 恵一\* 藤林 靖久\*\* 佐治 英郎\* 小西 淳二\*\*\*  
横山 陽\*

**要旨** 臍臓における代謝機能診断用  $^{123}\text{I}$ -標識アミノ酸放射性医薬品の開発を目的として、アミノ酸代謝挙動に対する放射性ヨウ素標識の影響を、 $^{125}\text{I}$ -p-ヨウ化 D,L-フェニルアラニン ( $^{125}\text{I}$ -PIPA) をモデル化合物として基礎的に検討した。 $^{125}\text{I}$ -PIPA は、ラット臍臓組織切片集積実験において、母体アミノ酸である  $^{14}\text{C}$ -L-フェニルアラニン ( $^{14}\text{C}$ -Phe) と同種の膜能動輸送機構に基づく臍臓組織への高い集積を示した。マウス体内分布実験においても、 $^{125}\text{I}$ -PIPA は、投与初期には  $^{14}\text{C}$ -Phe と類似した体外測定の可能な臍臓への選択性的な集積を示し、診断応用への可能性を示唆した。一方、 $^{125}\text{I}$ -PIPA は、タンパク合成などの滞留代謝機構に対する親和性を有していないことが示された。よって、ヨウ素標識アミノ酸である  $^{125}\text{I}$ -PIPA は、臍細胞膜のアミノ酸能動輸送能を選択的に評価し得る放射性医薬品である可能性が高いと考えられる。

### I. 序 論

$^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  等のポジトロン放出核種標識天然アミノ酸を用いる核医学検査は、臍臓診断に非常に有用な情報を与えることが報告されている<sup>1-5)</sup>が、この核医学検査法の普及化のために、 $^{123}\text{I}$  のようなシングルフォトン放出核種で標識された放射性医薬品 (RP) の開発がさらに強く望まれるところである<sup>6)</sup>。一方、近年、核医学検査において標的組織における代謝機能を定量的に測定し、その結果を速度論的に解析する定量的核医学診断が種々検討されているが、このような定量的核医学診断を行う場合、 $^{18}\text{F}$ -2-デオキシ-2-フルオロ-D-グルコースのように異種標識元素を導入した標識化合物の高い有用性が認められている。すなわち、標

識天然化合物が多く代謝機構の関与した解析の困難な複雑な集積挙動を示すのに対して、特定の代謝機構に対してのみ親和性を保持する異種元素導入 RP は、その代謝機構のみを考慮した単純なコンパートメントモデルによって解析できる点に優れるわけである。以上の観点から、放射性ヨウ素標識アミノ酸の開発はアミノ酸代謝に関する核医学検査の普及化に貢献するのみでなく、そのヨウ素修飾によって代謝要素の解析をより容易にする可能性が期待される。

われわれは、天然アミノ酸に関する検討から、フェニルアラニン (Phe) が、ロイシン (Leu), メチオニン (Met), セリン (Ser) 等の他の中性アミノ酸と比較して、高く持続的に臍臓に集積し、その集積・滞留が細胞膜能動輸送機構、タンパク合成機構などの一連の複数の機序に基づいていることをすでに報告した<sup>7)</sup>。一方、Phe のヨウ素標識体である  $^{125}\text{I}$ -p-ヨウ化 D,L-フェニルアラニン ( $^{125}\text{I}$ -PIPA: Fig. 1) については、高い臍臓への集積を示すことが報告されているが、ヨウ素修飾が複雑なアミノ酸分布代謝機構にどのような影響を与

\* 京都大学薬学部放射性薬品化学講座

\*\* 京都大学医学部附属病院 RI 実験施設

\*\*\* 同 放射線核医学科

受付: 63年3月18日

最終稿受付: 63年7月25日

別刷請求先: 京都市左京区吉田下阿達町46-29 (番606)

京都大学薬学部放射性薬品化学講座

横山 陽

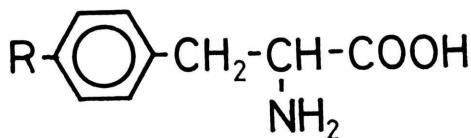


Fig. 1 Structure of Phenylalanine and p-Iodophenylalanine. R=H: Phenylalanine (Phe), R=I: p-Iodophenylalanine (PIPA).

えるかについては十分には論じられていない<sup>8~12)</sup>。本検討では、脾臓における集積挙動を母体天然アミノ酸である <sup>14</sup>C-L-フェニルアラニン (<sup>14</sup>C-Phe) と in vitro, in vivo の両面から比較することにより、アミノ酸の代謝挙動に対するヨウ素標識の影響を明らかにするとともに、ヨウ素標識アミノ酸の RP としての有用性を考察した。

## II. 方 法

### 1) <sup>125</sup>I-PIPA の調製

<sup>125</sup>I-PIPA は、Raymond E. Counsell らの方法<sup>9)</sup>に従い、同位体交換法により調製した。反応後、メタノール:水系で PIPA を析出させ、20% メタノールで洗浄し、遊離のヨウ素イオン (I<sup>-</sup>) より分離・精製した。比放射能および放射化学的純度は、メタノール:酢酸=100:1 (Rf 値、PIPA=0.50, I<sup>-</sup>=0.75) ならびにメタノール:10% 酢酸アンモニウム=10:1 (Rf 値、PIPA=0.55, I<sup>-</sup>=0.80) の溶媒系によるシリカゲル薄層クロマトグラフィーを用いて検討した。

比較には標識天然アミノ酸として、ユニフォーム <sup>14</sup>C-標識 Phe (CEA: CB-17) を希釈して用いた。また、L-ロイシン (Leu), L-セリン (Ser), L-グルタミン酸 (Glu) はユニフォーム <sup>14</sup>C-標識体 (CEA: CB-14, CB-19, CB-11) を、L-メチオニン (Met) は <sup>14</sup>C メチル-標識体 (NEN: NEC-165H) を用いた。

### 2) in vitro ラット組織スライス集積実験

in vitro 集積実験は、藤林らの方法<sup>13)</sup>に従った。脾臓の対照としてはイメージングの際に最も問題となる肝臓<sup>4,14)</sup>の組織スライスを用い、インキュベートメディウムには HEPES バッファー (pH 7.4) を用いた。また、1 つのサンプル中のアミノ酸濃度は、PIPA=1×10<sup>-5</sup> M, Phe=1×10<sup>-7</sup> M と

した。ウバインによる膜能動輸送機構阻害実験では、1×10<sup>-8</sup>~1×10<sup>-3</sup> M のウバインを含むメディウム中で、37°C, 30 分間、前インキュベートした後、標識アミノ酸を加え、120 分間、インキュベートした。また、PIPA による天然アミノ酸集積阻害実験では、1×10<sup>-3</sup> M の非放射性 PIPA と <sup>14</sup>C-標識天然アミノ酸を同時投与し、37°C, 120 分間、インキュベートした。

### 3) in vivo マウス体内分布実験

in vivo 体内分布実験には、ddY 雄マウス (体重 25 g) を用いた。標識アミノ酸 0.1 ml (<sup>125</sup>I-PIPA=2×10<sup>-7</sup> mol, 2.5×10<sup>-4</sup> μCi, <sup>14</sup>C-Phe=4×10<sup>-10</sup> mol, 0.2 μCi を含む) を尾静脈投与し、一定時間後、屠殺解剖して、各組織中の RI 量を測定した。また、組織の一部をホモジネートとした後、5% トリクロロ酢酸沈澱画分を グラスフィルター (Toyo: GC-50) に捕集し、タンパクに組み込まれた RI 量を測定した。

### 4) RI 量の測定

RI 量の測定には、<sup>125</sup>I-PIPA は、井戸型シンチレーションカウンターを、<sup>14</sup>C-Phe は、各サンプルに NCS 組織溶解剤 (Amersham) 1 ml を加え、50°C, 3 時間、インキュベートして溶解した後、DPO, POPOP をそれぞれ第一、第二溶質とするトルエンシンチレーターを 8 ml 加え、液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

## III. 結 果

### 1. <sup>125</sup>I-PIPA の調製

精製後、比放射能: 4.1 μCi/mg, 放射化学的純度: 95% 以上の <sup>125</sup>I-PIPA が得られた。

### 2. ラット組織スライスへの集積

ラット脾・肝臓スライス 1 g 当たりの集積率 (%/g 組織) を Fig. 2 に示す。<sup>125</sup>I-PIPA の集積率は、1 時間で脾臓に 126.3±19.8%/g, 肝臓に 69.4±4.3%/g であり、脾臓への集積率が肝臓のそれの 2 倍近くであった。また、<sup>125</sup>I-PIPA のラット脾臓組織スライスへの集積率は、投与後 5 分では <sup>14</sup>C-Phe のそれと同等であったが、時間の経過とともに増加率は若干減少し、45 分~1 時間で、

$^{14}\text{C-Phe}$  の約 8 割程度になった。一方、肝臓スライスへの集積では、 $^{125}\text{I-PIPA}$  の集積率は、投与初期から  $^{14}\text{C-Phe}$  のそれの 1.6 倍であり、さらに、

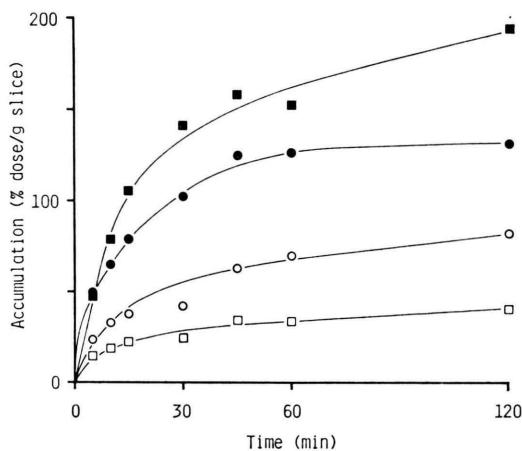


Fig. 2 Accumulation of  $^{125}\text{I-PIPA}$  and  $^{14}\text{C-Phe}$  in rat tissue slices at  $37^\circ\text{C}$ . Each point represents the mean of five experiments. (●; PIPa in pancreas, ○; PIPa in liver, ■; Phe in pancreas, □; Phe in liver)

1 時間までに 2 倍になるなど増加する傾向が観察された。

### 3. ラット組織スライスへの集積に対するウバインの影響

Figure 3 に、 $^{125}\text{I-PIPA}$ ,  $^{14}\text{C-Phe}$  の脾・肝臓への集積に対するウバイン濃度の影響をコントロールに対する割合で表す。エネルギー依存性能動輸送機構の阻害剤であるウバインは、 $^{125}\text{I-PIPA}$ ,  $^{14}\text{C-Phe}$  の脾臓スライスへの集積を  $1 \times 10^{-6} \text{ M}$  の低濃度領域から阻害し、ウバイン濃度  $1 \times 10^{-4} \text{ M}$  で、 $^{125}\text{I-PIPA}$ :  $76.8 \pm 7.0\%$ ,  $^{14}\text{C-Phe}$ :  $55.1 \pm 11.1\%$  と集積率の低下が示された。一方、肝臓においては、同様濃度のウバインで、 $^{125}\text{I-PIPA}$ :  $98.6 \pm 17.6\%$ ,  $^{14}\text{C-Phe}$ :  $97.1 \pm 12.9\%$  であり、両者とも、ほとんど阻害が認められなかった。

### 4. 標識天然アミノ酸のラット組織スライスへの集積に対する非放射性 PIPA の影響

Table 1 に、 $^{14}\text{C}$ -標識天然アミノ酸の脾・肝臓への集積に対する非放射性 PIPA の影響をコントロールに対する割合で示す。

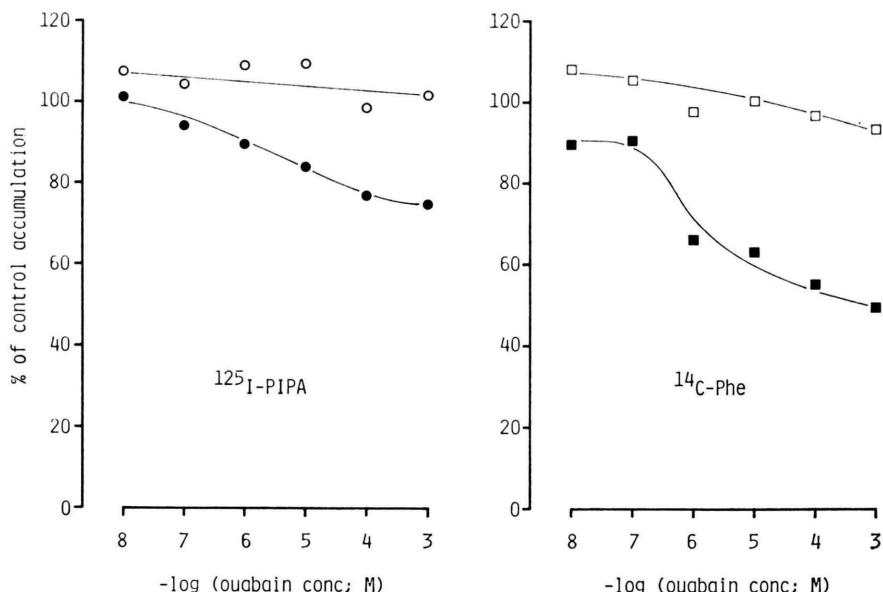


Fig. 3 Effect of ouabain on  $^{125}\text{I-PIPA}$  and  $^{14}\text{C-Phe}$  accumulation in rat tissue slices. Each point represents the mean of five experiments. (closed marks; in pancreas, opened marks; in liver)

Table 1 Effect of PIPA on  $^{14}\text{C}$ -L-natural amino acid accumulation in rat slices\*

	$^{14}\text{C}$ -Phe	$^{14}\text{C}$ -Leu	$^{14}\text{C}$ -Met	$^{14}\text{C}$ -Ser	$^{14}\text{C}$ -Glu
Pancreas	66.22	75.13	87.15	82.63	98.26
	( 8.23)	( 9.26)	(11.64)	( 8.68)	( 5.58)
Liver	97.35	95.77	94.88	94.89	95.57
	(11.28)	(18.42)	( 4.78)	(13.03)	( 9.61)

\* % accumulation of control, mean (1 s.d.) of 3-10 animals.

Table 2 Protein incorporation of  $^{125}\text{I}$ -PIPA and  $^{14}\text{C}$ -Phe in mouse pancreas\*

	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	120 min
$^{125}\text{I}$ -PIPA	1.13	0.94	1.85	3.63	4.86	2.05
	( 0.59)	( 0.83)	( 1.02)	( 0.84)	( 1.48)	( 2.04)
$^{14}\text{C}$ -Phe	72.67	77.03	76.20	97.75	78.87	86.07
	( 3.79)	( 8.05)	( 5.98)	(29.07)	( 6.90)	(11.68)

\* % protein incorporation of accumulation in pancreas, mean (1 s.d.) of three animals.

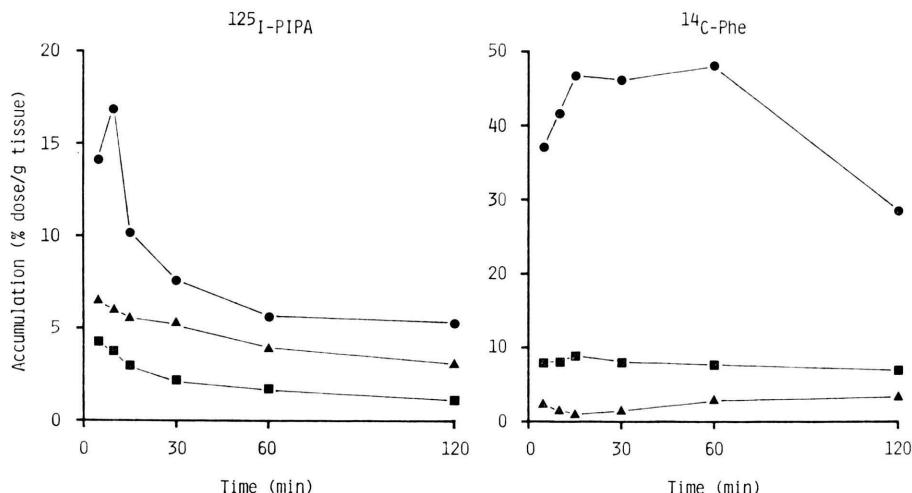


Fig. 4 Biodistribution of  $^{125}\text{I}$ -PIPA and  $^{14}\text{C}$ -Phe in mice. Each point represents the mean of three animals. (●; accumulation in pancreas, ■; in liver, ▲; PIPA in blood and Phe in plasma)

PIPA は、ラット血漿中の Phe 濃度の約 10 倍の濃度<sup>15)</sup>において、 $^{14}\text{C}$ -Phe:  $66.2 \pm 8.2\%$  と脾臓スライスへの集積を低下させた。一般に、脳・腎臓・腫瘍などにおいて複数の中性アミノ酸能動輸送機構 (Leu 系, Ala 系) の存在が知られている<sup>16~18)</sup>が、Phe と同じ Leu 系輸送機構によって膜輸送されると言われている  $^{14}\text{C}$ -Leu, Ser も脾臓においては集積率が低下し、Leu 系, Ala 系両方に親和性を有する  $^{14}\text{C}$ -Met も小さいながらも低

下を示した。また、酸性アミノ酸能動輸送機構によって膜輸送される  $^{14}\text{C}$ -Glu では、PIPA の存在による集積阻害が観察されなかった。一方、肝臓スライスでは、全てのアミノ酸において、影響が認められなかった。

##### 5. マウス体内分布および脾臓内タンパクへの組み込み

Figure 4 に、 $^{125}\text{I}$ -PIPA と  $^{14}\text{C}$ -Phe のマウス体内分布における脾臓、肝臓、血液への集積を、ま

Table 3 Pancreas to other tissue ratio of  $^{125}\text{I}$ -PIPA and  $^{14}\text{C}$ -Phe accumulation in mice

	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	120 min
$^{125}\text{I}$ -PIPA						
P/L*	3.25 ( 0.26)	4.44 ( 1.43)	3.38 ( 0.31)	3.44 ( 0.69)	3.34 ( 0.68)	4.78 ( 0.62)
P/B**	2.18 ( 0.16)	2.78 ( 0.97)	1.82 ( 0.29)	1.41 ( 0.18)	1.45 ( 0.36)	1.74 ( 0.38)
$^{14}\text{C}$ -Phe						
P/L*	4.74 ( 0.72)	5.33 ( 0.62)	5.50 ( 0.58)	5.90 ( 1.60)	6.41 ( 0.80)	4.81 ( 0.58)
P/PI***	14.88 ( 1.85)	27.31 ( 0.79)	44.60 ( 9.76)	28.40 ( 6.58)	16.85 ( 4.08)	8.37 ( 1.17)

\*Pancreas to liver ratio, mean (1 s.d.) of three animals.

\*\*Pancreas to blood ratio, mean (1 s.d.) of three animals.

\*\*\*Pancreas to plasma ratio, mean (1 s.d.) of three animals.

た、Table 2 に、脾臓における全集積量を 100 とした時のタンパク画分中の RI 量の割合(%)を経時的に調べた結果をそれぞれ示す。脾臓において、 $^{14}\text{C}$ -Phe では、投与後 15 分 ( $46.7 \pm 4.9\%$ /g 組織) から 60 分 ( $48.1 \pm 6.4\%$ /g 組織) にかけて持続性の高い集積が観察され、クリアランスも比較的遅いことが認められた。また、集積量の 70% 以上が常にタンパク画分に見いだされた。これに対し  $^{125}\text{I}$ -PIPA では、投与後 10 分 ( $16.8 \pm 5.6\%$ /g 組織) にピークが現れた後、早いクリアランスが認められ、また、タンパク画分には常に集積量の 5% 以下しか見いだされなかった。両者のタンパク合成機構に対する親和性の差は、光学異性の影響としては大きすぎるため、主にヨウ素修飾に起因するものであると考えられる。 $^{14}\text{C}$ -Phe と  $^{125}\text{I}$ -PIPA との肝臓および血液への分布の比較において、肝臓への分布では、 $^{14}\text{C}$ -Phe の方が高く、血液レベルでは  $^{125}\text{I}$ -PIPA の方がそれぞれ高い。また、 $^{125}\text{I}$ -PIPA では肝臓、血液ともに早いクリアランスが観察された。さらに、投与後 2 時間までの範囲で、肝臓への貯留や血液への再分布が、 $^{14}\text{C}$ -Phe で見られたが、 $^{125}\text{I}$ -PIPA では認められなかった。 $^{125}\text{I}$ -PIPA の体内分布の結果は、S. Ullberg らの報告<sup>8)</sup>と良く一致していた。

Table 3 に、Fig. 4 のマウス体内分布から肝臓あるいは血液(または血漿)への集積に対する脾臓への集積の割合を計算した値を示す。 $^{125}\text{I}$ -PIPA

の脾臓対肝臓比、脾臓対血液比はともに  $^{14}\text{C}$ -Phe のそれより低いものの、脾臓のイメージングの際に特に問題となる脾臓対肝臓比において、投与後 10 分の早期において、 $^{14}\text{C}$ -Phe の  $5.33 \pm 0.62$  に匹敵する  $4.44 \pm 1.43$  の高値が得られた。

#### IV. 考 察

機能診断に用いられる RP が備えるべき基本的性質として、標的組織に特徴的な生理・代謝機能を反映する体内挙動を示すことがあげられる。脾臓は、タンパク合成をはじめとするアミノ酸を基質とする活発な合成代謝機能を持ち、周辺組織に比較して非常に高いアミノ酸集積性を有する組織である<sup>19~22)</sup>。 $^{125}\text{I}$ -PIPA はヨウ素修飾アミノ酸であるにもかかわらず、in vitro, in vivo の双方の実験において、母体天然アミノ酸である  $^{14}\text{C}$ -Phe の挙動とは量的には若干異なるものの、それに匹敵する脾選択性を示した(Figs. 2, 4)。一般に、薬物の標的組織における集積には、第一段階として、取り込み機序が大きく影響する。アミノ酸の脾臓への選択性取り込み機序としては、細胞膜のエネルギー依存性能動輸送機構の存在が知られている<sup>23)</sup>。in vitro 実験において、能動輸送機構阻害剤であるウバパインにより、 $^{125}\text{I}$ -PIPA の脾臓スライスへの集積が、 $^{14}\text{C}$ -Phe と同様に減少した(Fig. 3) ことは、 $^{125}\text{I}$ -PIPA が脾臓におけるアミノ酸能動輸送機構に対して Phe と同様の親和性を

有することを示している。また、PIPA の存在によって、<sup>14</sup>C-Phe をはじめとする Phe と共に輸送機構によって膜輸送される他の天然アミノ酸の脾臓スライスへの集積が選択的に低下した(Table 1)ことより、PIPA は Phe と同様の中性アミノ酸能動輸送機構によって膜輸送されることが確認されたと考える。また、<sup>125</sup>I-PIPA、<sup>14</sup>C-Phe の肝臓スライスへの集積がともに低く、ウバインによる集積の低下が見られなかった(Figs. 2, 3)こともあわせて考慮すると、脾臓選択的なアミノ酸集積性は膜能動輸送機構の寄与によるものであることが示唆された。

*in vivo* における<sup>125</sup>I-PIPA と<sup>14</sup>C-Phe の高い類似性は、投与後早期において観察された(Fig. 4)。しかし、その後の脾臓における経緯に関しては、<sup>14</sup>C-Phe に観察された滞留が<sup>125</sup>I-PIPA では見られず、滞留機構に対する親和性の相違が示唆された。脾臓における Phe の滞留機序としては、タンパク合成の寄与が最も高い<sup>7)</sup>。一方、<sup>125</sup>I-PIPA はタンパクに組み込まれないと推測されている<sup>8,11)</sup>。そこで、タンパクへの取り込みの相違を検討した結果(Table 2)、<sup>125</sup>I-PIPA 投与では脾臓内に存在する放射能のほとんどが低分子のままであり、ヨウ素修飾によって Phe が本来有していたタンパク合成機構への親和性を失ったことが明らかとされた。また、<sup>125</sup>I-PIPA は、予試験的に行った<sup>125</sup>I-3-ヨウ化 L-チロシンの体内分布実験において見られた、遊離のヨウ素イオンに特有な体内挙動を示さず、ヨウ素標識 RP において問題とされる脱ヨウ素化反応に対して、十分抵抗性を有していた。これらの結果から、<sup>125</sup>I-PIPA は、脾臓においてその活発な膜能動輸送機構の存在により選択的に脾細胞内に集積し、さらにタンパク合成機構に代表されるその後の滞留機構への親和性を持たないために、速やかに細胞外に移行すると考えられた。すなわち、PIPA は脾細胞膜におけるアミノ酸能動輸送能のみを反映するアミノ酸標識化合物であり、“シングルファンクション” RP として評価される基本的な性質を有していると考えられた。

一方、標的組織における放射能挙動を体外から定量的に測定・解析するにあたっては、標的組織対周辺組織集積比が十分に高いことが必須条件である。in vitro 肝臓スライスにおいて、<sup>125</sup>I-PIPA が<sup>14</sup>C-Phe に比較して若干高く集積した(Fig. 2)ことは、ヨウ素修飾の影響に望ましくない部分があることを示している。しかし、このような悪影響は *in vivo* においては、<sup>125</sup>I-PIPA の血中消失の速さによってほとんど問題とならなくなっている。さらに、ヨウ素修飾によって、天然アミノ酸の持つ多様な代謝経路に対する一部の親和性を失っているため、<sup>14</sup>C-Phe で見られた肝臓への比較的高い集積・貯留や血液への放射能の再分布は、<sup>125</sup>I-PIPA には認められず(Fig. 4)，結果的には、ヨウ素修飾によって標的組織における相対的選択性を維持しつつ(Table 3)，体内挙動解析を容易にすることが可能になったと考えられる。

<sup>125</sup>I-PIPA の脾集積性に関しては、動物種差の存在が報告されている<sup>24)</sup>が、このような種差について、ヨウ素修飾アミノ酸のみならず天然アミノ酸においても同様に見いだされている<sup>2)</sup>。すなわち、動物種差の主たる原因がヨウ素修飾によるものではないと考えられる。

以上の結果より、ヨウ素修飾アミノ酸である PIPA の脾臓への集積は、脾細胞膜のアミノ酸能動輸送能のみを反映しており、しかもその高い脾集積は他の周辺組織に比較して体外測定に用い得るほどであることが認められた。したがって、PIPA のようなヨウ素修飾アミノ酸は、脾臓におけるアミノ酸代謝、特に脾タンパク合成機構へ原料物質を供給する上で非常に重要なアミノ酸能動輸送能を、体外より非侵襲的に測定できる RP として高い可能性を持つと考えられる。複雑なアミノ酸代謝機構において膜輸送機構のみを選択的に測定することは、現在すでに臨床使用されているポジトロン核種である<sup>11</sup>C-標識天然アミノ酸による代謝機能情報の解析にも有用な情報を与え得るものと考えられる。

## 文 献

- 1) Vaalburg W, Beerling-van der Molen HD, Woldring MG: Evaluation of carbon-11 labelled phenylglycine and phenylalanine for pancreas scintigraphy. *Nucl-Med* **14**: 60-66, 1975
- 2) Washburn LC, Wieland BW, Butler TA, et al: [ $1-^{11}\text{C}$ ]DL-Valine, a potential pancreas-imaging agent. *J Nucl Med* **19**: 77-83, 1978
- 3) Hubner KF, Andrews GA, Gibbs WD, et al: Carbon-11-labeled amino acids for the rectilinear and positron tomographic imaging of the human pancreas. *J Nucl Med* **20**: 507-513, 1979
- 4) Syrota A, Comar D, Kellershorn C, et al: [ $^{11}\text{C}$ ]Methionine pancreatic scanning with positron emission computed tomography. *J Nucl Med* **20**: 778-781, 1979
- 5) Kubota K, Fukuda H, Ido T, et al: Experimental pancreas imaging study with  $^{13}\text{N}$ -glutamate using positron computer tomography. *Eur J Nucl Med* **8**: 528-530, 1983
- 6) Wagner HN Jr: SPECT and PET advances herald new era in human biochemistry. *J Nucl Med* **27**: 1227-1238, 1986
- 7) Fujibayashi Y, Kawai K, Yokoyama A, et al: New approach for the search of exploitable function of amino acid as for pancreatic radiopharmaceutical. *J Labelled Compd Radiopharm* **23**: 1363-1365, 1986
- 8) Ullberg S, Blomquist L: Selective localization to pancreas of radioiodinated phenylalanine analogs. *Acta Pharm Suecica* **5**: 45-53, 1968
- 9) Counsell RE, Smith TD, Beierwaltes WH, et al: Tumor localizing agents VIII: radioiodinated phenylalanine analogs. *J Pharm Sci* **57**: 1958-1961, 1968
- 10) Blomquist L, Flodh H, Ullberg S: Uptake of  $^{125}\text{I}$ -labelled 4-iodophenylalanine in tumours of mice. *Br J Cancer* **23**: 150-153, 1968
- 11) Varma VM, Beierwaltes WH, Counsell RE, et al: Pancreatic concentration of  $^{125}\text{I}$ -labeled phenylalanine in mice. *J Nucl Med* **10**: 219-223, 1969
- 12) Lambrecht RM, Atkins H, Wolf AP, et al: A novel  $^{123}\text{I}$ -labeling reagent. XIII. Synthesis and loading-dose effects of  $^{123}\text{I}$ -4-iodophenylalanine and  $^{123}\text{I}$ -5- and 6-iodotryptophan. *J Nucl Med* **15**: 863-867, 1974
- 13) Fujibayashi Y, Saji H, Yokoyama A, et al: A new approach toward a pancreas-seeking zinc radiopharmaceutical I. Accumulation of  $^{65}\text{Zn}$ -amino acid and aminopolycarboxylic acid complexes in pancreatic tissue slices. *Eur J Nucl Med* **11**: 484-487, 1986
- 14) Arnew JE, Maze M, Mitchell CJ: Pancreatic scanning. *Br J Radiol* **49**: 979-995, 1976
- 15) Scharff R, Wool IG: Concentration of amino acids in rat muscle and plasma. *Nature* **202**: 603-604, 1964
- 16) Blasberg R, Lajtha A: Substrate specificity of steady-state amino acid transport in mouse brain slices. *Arch Biochem Biophys* **112**: 361-377, 1965
- 17) Christensen HN, Jones JC: Amino acid transport models: renal resorption and resistance to metabolic attack. *J Biol Chem* **237**: 1203-1206, 1962
- 18) Oxender DL, Christensen HN: Distinct mediating systems for the transport of neutral amino acids by the Ehrlich cell. *J Biol Chem* **238**: 3686-3699, 1963
- 19) Friedberg F, Tarver H, Greenberg DM: The distribution pattern of sulfur-labeled methionine in the protein and the free amino acid fraction of tissues after intravenous administration. *J Biol Chem* **173**: 355-361, 1948
- 20) Hansson E: The formation of pancreatic juice proteins studied with labelled amino acids. *Acta Physiol Scand* **46** (Suppl 161): 1-99, 1959
- 21) Busch H, Davis JR, Nyhan WL, et al: The uptake of a variety of amino acids into nuclear proteins of tumors and other tissues. *Cancer Res* **19**: 1030-1039, 1959
- 22) Blau M, Manske RF: The pancreas specificity of Se $^{75}$ -selenomethionine. *J Nucl Med* **2**: 102-105, 1961
- 23) Begin N, Scholefield PG: The uptake of amino acids by mouse pancreas in vitro I. General characteristics. *Biochem Biophys Acta* **90**: 82-89, 1964
- 24) Blomquist L: Species differences in the accumulation of 4-iodophenylalanine in the exocrine pancreas. *Comp Biochem Physiol* **28**: 777-782, 1969

## Summary

### Metabolic Studies of p-Iodophenylalanine in Pancreas: A Gateway to the Development of Radioiodinated Amino Acid for Functional Diagnosis

Keiichi KAWAI\*, Yasuhisa FUJIBAYASHI\*\*, Hideo SAJI\*,  
Junji KONISHI\*\*\* and Akira YOKOYAMA\*

\**Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto*

\*\**Kyoto University Hospital, Kyoto*

\*\*\**School of Medicine, Kyoto University, Kyoto*

Development of radioiodinated amino acid radiopharmaceutical for functional diagnosis is most desirable. Our previous survey with natural amino acids demonstrated the great participation of L-phenylalanine in active transport system, offering the basis for the iodination. In this work, we evaluated the metabolic behavior of  $^{125}\text{I}$ -p-iodo-D,L-phenylalanine ( $^{125}\text{I}$ -PIPA) as a model of radioiodinated amino acid comparative with  $^{14}\text{C}$ -L-phenylalanine ( $^{14}\text{C}$ -Phe). As an experimental model, pancreas, an organ with high amino acid metabolic activity, was selected. The study of membrane transport system and their involvement

in protein synthesis was carried out.  $^{125}\text{I}$ -PIPA showed high affinity for active transport system in pancreatic cell membrane to the same extend of  $^{14}\text{C}$ -Phe, reflected in high and specific pancreas accumulation followed by rapid clearance. Thus,  $^{125}\text{I}$ -PIPA has a plausible character as a single function radiopharmaceutical having high and selective affinity for active transport system in the cell membrane.

**Key words:** Radiopharmaceutical, Radioiodinated amino acid, Pancreas, Amino acid active transport system, Single function amino acid.