

3. SPECT 放射性医薬品の Drug design

佐治英郎 (京都大学薬学部)

SPECT 用放射性医薬品は、PET 用放射性医薬品にくらべ、使用現場に医用サイクロトロンおよびその周辺機器を必要とせず、薬剤合成に関する制限も少なく、また経済性も高いことなどから、臨床への汎用性の点で優れる。そこで、近年、PET により開かれた生理学的、生化学的機能診断薬の開発研究が、^{99m}Tc、¹²³I などの核種で標識された SPECT 用放射性薬剤の研究に展開され、多数の新しい SPECT 用放射性機能診断薬が開発されるに至っている。

放射性機能診断薬剤の開発はその診断目的に応じた分子設計に基づいて行われるが、^{99m}Tc、¹²³I などの SPECT 用核種の場合は、PET 用核種の場合とは基本的に異なり、生体構成成分や生理活性物質に対して異質性の高い元素であるため、SPECT 用放射性薬剤の開発にはこの異質化を念頭に置いた合目的的なドラッグデザインが基本となる。

こうした SPECT 用放射性薬剤のドラッグデザインのひとつの考え方は、これまでの PET やバイオサイエンスの研究を背景に有用性が認められた化合物を親化合物として、その性質を変化させないように標識元素のもつ異質性をできる限り低減させるべく分子を設計しようとするものである。二官能性放射性薬剤はその代表的なものであり、親化合物の生理、生化学的反応に関与する官能部位を残し、これに影響を与えないように、^{99m}Tc では中性でコンパクトな錯体形成部位を、また¹²³I では標識状態安定化のための芳香環やオレフィンなどの構造を具備させている。グルコース、脂肪酸、いくつかのレセプター結合性薬剤などの^{99m}Tc、¹²³I 標識誘導体などがこの考え方のもとで開発されている。また、最近注目されている脳や心筋の血流量測定剤においては、測定時間の問題から、トラップ法が SPECT 用薬剤の開発原理として新しく考え出されてきたが、これらの薬剤も分

子設計的には元素の異質性を低減するように考えられている。すなわち、トラップ法を用いるには組織内への速やかで高い移行と移行後の組織内滞留のふたつの機能を有することが必要であるが、脳血流測定剤では血液一脳関門透過のために脂溶性が高いコンパクトな化合物が基本的に考えられ、組織滞留機構に関与すべくアミノ基を有するようにしたもの (¹²³I-IMP) や組織内で代謝、分解をおこすようにしたもの (^{99m}Tc-HM-PAO, -ECD) などが開発されている。また、心筋血流剤の設計においては、1 個の陽イオンである ²⁰¹Tl⁺、¹³NH⁴⁺ などの結果にヒントを得、この性質を保持しつつ安定なキレート構造を有するよう巧みにデザインされた化合物 (^{99m}Tc-MIBI) が開発されている。

一方、元素のもつ異質化を積極的に利用しようとする分子設計も展開されている。レセプターイメージング剤としての¹²³I 標識 epidepride, Ro-16-0154 (iomazenil), 2'-iododiazepam などは、それぞれラクロプライド、Ro-15-1788、ジアゼパムに対して、ヨウ素の導入を親和性の増加に結び付けるように設計されて得られた薬剤である。また、^{99m}Tc(V)-ジメルカプトコハク酸 (DMS) が、多核錯体がインビボでの解離平衡により Tc 化学形のひとつであるリン酸様アニオンを生成することを利用して、甲状腺髓様がんなどのカルシウム-リン酸代謝の盛んな腫瘍をイメージングするために開発されている。

このように、現在 SPECT 用放射性薬剤の開発研究はいくつかの考え方とともに活発に進められているが、SPECT 用放射性薬剤の分子設計はそもそも放射性薬剤の研究領域に独特なものであり、まだドラッグデザインの面では初期の段階にある。今後、これまでの研究成果を背景に SPECT 用放射性薬剤の特徴をいかした新規薬剤がさらに積極的にデザインされることが必要であろう。