

FDG の薬剤としての特性

間賀田 泰 寛

(京都大学医学部核医学科)

^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (以下 FDG) はグルコースの 2 位の水酸基がフッ素に置換された化合物であり、近年の PET 核医学検査には必須の放射性医薬品となっている。

FDG の合成はこれまで、トリアセチルグルカールにアセチルハイポフルオライトを反応させて合成し、収量として 1.11–3.7 GBq (30–100 mCi) を得ていたが、数% から 5% 程度の不純物を含んでいた。最近では、トリフレート誘導体にフッ素アニオンを置換する方法が大勢を占めるようになり、数百 mCi の FDG を短時間に高純度で得ることが可能となってきた。投与された FDG は、血流により各組織へと運搬され、膜上に存在するグルコーストランスポーター (以下 GLUT) により細胞の中へと取り込まれる。その後細胞質内でヘキソキナーゼ (以下 HK) によりグルコース骨格の 6 位の水酸基がリン酸化され、FDG-6-P となる。通常のグルコースは同様に G-6-P となった後、解糖系、グリコーゲン新生、5 炭糖経路等の反応が進行し、種々の代謝を受けるが、FDG-6-P は、2 位の水酸基がフッ素で置換されているため、これら反応系の酵素に対して親和性がなく、脱リン酸化を受けて再び細胞外に出ない限り、いわゆるメタボリックトラッピング機構により長く細胞内に滞留する。心筋では正常時、遊離脂肪酸がエネルギー合成のために第一選択として使用される。しかしながら、血中脂肪酸濃度が低下するとグルコースがエネルギー源として使用される。GLUT は心臓では、GLUT1 約 40%、GLUT4 が約 60% 存在すると報告され、促進拡散により血中から細胞内にグルコースが運搬される。そのため、血中グルコース

濃度が高くなると、細胞内に流入するグルコース量が増加する。絶食時は、血中グルコース濃度、インシュリン濃度共に低下し、結果、FDG の取り込みは低下する。一連のこれらの反応は、東北大学、山田らにより、ラットインビボにおける FDG の取り込み変化として報告されている。グルコースの取り込みはインシュリン以外にも種々の要因により影響される。alpha-adrenergic receptor を介するカテコールアミンや、また、そのメカニズムは明らかではないが、セロトニンによっても、グルコースの取り込みは増加する。これらインシュリンを含む種々の刺激により、GLUT が細胞表面に発現されることで、グルコースの取り込みが増加すると考えられている。

近年、GLUT4 を除去した動物では心筋障害を引き起こすことから、心筋によるグルコースの利用が機能維持に重要な役割を持つと報告されている。正常時には心筋におけるグルコース利用速度の rate-limiting はグルコース輸送にあるとも報告されている。しかしながら、インシュリン存在下では HK が rate-limiting となることから解糖系酵素の役割も重要である。事実、HK は糖代謝の必要性が増大すると、ミトコンドリア表面に移動して結合し、HK により合成された G-6-P を効率よく解糖系が代謝する方向に働く。また、細胞内脂肪酸濃度の上昇により、解糖系が阻害され、グルコース代謝速度が低下する。同時に、血中遊離脂肪酸濃度の増加はグルコースの取り込みを阻害する方向に働く。このように、心筋におけるグルコースの利用は生化学的にも非常に複雑に制御されている。