284　^{18}F-FDGの非臨床試験結果報告

猪野宣人、島田隆介、戸田美奈子、加奈川　優、
鈴木徳昭、近藤進、伊藤修、東　眞（日本メジ　創研）

Hamacherらの方法に準拠した^{18}F-FDGの製造法を確立し、非臨床試験を行った。規格及び安定性試験の結果より、^{18}F-FDG注の包装単位は「185MBq（2ml）；検定時」、貯法は「室温」、有効期限は「検定時より4時間」、放射化学的純度は「95%以上」とした。FDGのラット及びイヌの静脈内単回投与毒性試験を実施したところ、重篤な毒性徴候を惹起するものではなく、安全性が確認された。ラットにおける薬物動態試験の結果、主に集積した臓器は脳（2.91～3.31%ID/臓器；投与後30分）と心臓（5.28～5.79%ID/臓器；投与後1～3時間）であった。また、ラットにおける薬物動態を基にヒトに外挿し、MIRD法に従って吸収線量を計算した結果、既存の放射性医薬品と同等もしくはそれ以下であった。

285　HMLを標識試薬とするヨウ素標識抗体フラグメントの腫瘍集積性と腎臓における放射能挙動

荒野　泰，藤岡　泰，佐治英郎（京大薬）阪原晴海，小西淳二（京大核）

RI標識Fabの腎臓への放射能集積の解消を目的にHMLを開発した．HMLおよび直接標識で作製したヨウ素標識Fab (HML-Fab, I-Fab)の腫瘍集積性および腎臓での放射能挙動を比較した．投与3時間後でHML-FabはI-Fabと同程度の腫瘍への集積を示し，腎臓の放射能を約1/5に低減した．I-Fabは投与10分から30分で放射能が腎臓の膜画分からリソソーム画分に移行したが，HML-Fabは両投与時間とも膜画分にのみ放射能が検出された．以上より，HML標識Fabは投与早期の画像診断や治療に有用であることが示された．またHML-Fabは，抗体が細胞内へ取り込まれる前に刷子縁膜酵素の作用でヨード馬尿酸を遊離するため腎臓への放射能集積を低減すると考えられる．

286　Cu-62標識低酸素組織診断薬剤の腫瘍内代謝 -microsome内bioreductive drug活性化酵素の寄与-

藤林靖久、小幡篤史、吉見英治、脇　厚生、石井　靖、
米倉義晴（福井医大、京都大）

新規低酸素組織診断薬剤Cu-62-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone) (Cu-ATSM)の還元的腫瘍細胞内代謝機序を、bioreductive drug (BD)の還元的活性化に関与する酵素系との関連から考察した。腹水腫瘍細胞においてCu-ATSMの還元活性はmicrosome/cytosol分画に存在し、その活性はタンパクおよびNADH/NADPH依存的であった。酵素選択的阻害剤7種を用いてCu-ATSM還元酵素の同定を行ったところ、活性はcytosolではなくmicrosomeに存在し、BDの1電子還元活性化に関与するNADH:cytochrome b5 reductase およびNADPH:cytochrome P450 reductaseによることが明らかとなった。Cu-ATSMは腫瘍のBD感受性予測に有用と考えられる。

287　腫瘍イメージング薬剤Cu-PTSMの代謝を指標とする腫瘍の低酸素耐性獲得戦略に関する検討

藤林靖久、澁谷景子、吉見英治、脇　厚生、笹井啓資、
米倉義晴、石井　靖（福井医大、京都大）

腫瘍の低酸素耐性は血管増生を上回る増殖を可能とするのみでなく放射線治療抵抗性を与える。低酸素耐性の獲得は電子伝達鎖の変更を意味する。そこで電子伝達鎖に親和性を有するPET　イメージング薬剤　Cu-pyruvaldehyde-bis(N4-methylthiosemicarbazone) (Cu-PTSM) を用いて電子伝達鎖の変化を検討した。　培養ヒト腫瘍細胞4種、マウス移植腫瘍1種、ヒト脳腫瘍摘出標本を用いて　Cu-PTSM還元機序を検討したところmitochondriaの機能自体は維持されていたが電子の主要な流れはmitochondriaからmicrosome/cytosolへとシフトしており、正常脳組織にはない新たな酵素の誘導が観察された。低酸素耐性獲得機序の解明は腫瘍診断、治療に新しい道を開くと考えられる。

288　Hydrazino Nicotinamide (HYNIC) を用いたTc-99m標識ポリペプチドの細胞内放射能挙動

荒野　泰，小野正博，佐治英郎（京大薬）

HYNICはインビトロで安定なTc-99m標識ポリペプチドを与えるが，肝臓などの代謝組織への放射能滞留も観察される．代謝組織における放射能滞留の原因解明を目的とし，Tc-HYNIC標識ガラクトース結合アルブミン（NGA）を作製し，肝実質細胞に残存する放射能の化学形を検討した．その結果，肝実質細胞における放射能滞留は，リソソーム代謝の最終生成物である^{99m}Tc-HYNIC-lysine-tricine$_2$の細胞内滞留性および本錯体の1分子のtricineとリソソーム内タンパク質との配位子交換反応によるタンパク結合に起因することが明らかとなった．本結果はまた，tricineに代わる適切なco-ligandの設計により，^{99m}Tc-HYNIC標識ポリペプチドの集積組織における放射能滞留性を操作可能であることを示唆する．

289　局所投与用がん放射線治療製剤 Yttrium-90-標識大凝集性ヒト血清アルブミンの開発とその基礎的研究

渡辺直行、棚田修二、村田　啓、佐々木康人（放医研）、遠藤啓吾（群馬大医　核）

ベータ線を放出するイットリウム-90 (^{90}Y)をがんに直接投与しその治療を目的とした^{90}Y-標識大凝集性ヒト血清アルブミン (^{90}Y-MAA)を開発した。^{90}Y-acetate と MAA を 0.1M 酢酸緩衝液、pH 5.8 の中で60 分間インキュベーションし精製後、比放射能 37 MBq/mg の ^{90}Y-MAA が得られた。^{90}Y-MAAのヒト血清中での放射化学的純度は168時間を超えて94 % 以上と高く良好であった。ヒト悪性腫瘍担癌ヌードマウスでその腫瘍に^{90}Y-MAAを直接投与した場合、168 時間を超えて投与量の93 % 以上の^{90}Y-MAAが腫瘍に高率に残存し、骨には 2.5 ± 0.6 % injected dose/gram (% ID/g) の^{90}Yの分布を認めた。^{90}Y-MAA は局所投与用がん放射線治療製剤の可能性があると考えられた。

Presented by Medical*Online