

第4回日本核医学会研究奨励賞受賞論文要旨

Technetium-99m-labeled long chain fatty acid analogues metabolized by β -oxidation in the heart (*Journal of Medicinal Chemistry*, 50 (3), 543–549, 2007, USA)

心臓の β 酸化により代謝されるテクネチウム-99m 標識脂肪酸誘導体の開発

上原 知也¹, 上村 友恵¹, 平林 正次¹, 足立 清夏¹, 小高 謙², 秋澤 宏行¹, 間賀田泰寛³,
入江 俊章², 荒野 泰¹

¹千葉大学大学院薬学研究院, ²放射線医学総合研究所, ³浜松医科大学

【目的】 心筋は、主として長鎖脂肪酸を β 酸化により代謝し、エネルギー源として利用している。心筋のエネルギー代謝における基質利用の変化は、機能あるいは形態の変化に先行して起こると考えられ、実際、臨床において $[^{123}\text{I}]15$ -(4-iodophenyl)pentadecanoic acid ($[^{123}\text{I}]$ IPPA) などの放射性核種標識脂肪酸による脂肪酸代謝イメージングの有用性が示されている。これまでに臨床で最も適した放射性核種であるテクネチウム-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) を用いた数多くの脂肪酸誘導体が開発されてきたが、心筋に取り込まれ β 酸化の基質として認識されたものはない。一方、近年われわれは $[^{188}\text{Re}]$ tricarbonyl(cyclopentadienylcarbonate)rhenium ($[^{188}\text{Re}]$ CpTR-COOH) が生体内で安定であり、また、芳香環カルボン酸に類似した代謝を受けることを報告してきた。そこで本研究では、有機レニウム化合物の化学的性質が有機テクネチウム化合物に類似していることに注目し、 $[^{123}\text{I}]$ IPPA のヨードフェニル環を cyclopentadienyltricarbonyltechnetium (CpTT) に変換した脂肪酸、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ CpTT-PA を設計、合成し、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識脂肪酸としての評価を行った。

【方法】 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ CpTT-PA は前駆体であるフェロセン脂肪酸を、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$, CrCl_3 , $\text{Cr}(\text{CO})_6$ 存在下、double ligand transfer 反応により標識し、還元、加水分解反応を得て合成した。また、同様の反応を非放射性的レニウムを用いて行い、CpTR-PA を合成した。CpTR-PA の化学構造は NMR、質量分析により確認した。 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ CpTT-PA をラット尾静脈より投与し、1, 2, 5, 10, 30 分後の体内動態を検討した。また、ラットの摘出灌流心モデルを用いて、心筋における $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ CpTT-PA の代謝を検討した。

【結果・考察】 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ CpTT-PA の構造は、CpTR-PA との逆相 HPLC における保持時間の比較により確認し、放射化学的収率 10.1%、放射化学的純度 93% で得られた。 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ CpTT-PA をラットに投与したところ、投与 1 分後に心筋に最大 3.85%ID/g の取り込みを示した。また、心臓血液比は投与 10 分後に、最大値 4.6 を示し、心筋への集積を認めた。ラットの摘出灌流心を用いて $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ CpTT-PA の代謝物を検討したところ、2 時間灌流後において、灌流液に添加した $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ CpTT-PA の約 67% が心筋に取り込まれ、灌流液中には tricarbonyl(4-cyclopentadienyl propionic acid)technetium (CpTT-propionic acid) を含む複数の化合物が観察された。CpTT-propionic acid は $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ CpTT-PA が 6 回の β 酸化を受けた時に生じる代謝物であることから、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ CpTT-PA は心筋において、 β 酸化の基質として認識されたと考えられる。以上の結果より、 $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ CpTT-PA は心筋に取り込まれ、 β 酸化の基質認識を受ける初めての $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識脂肪酸と考えられる。

【結論】 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は本来生体には存在しない核種であることから、生体は異物として認識し、代謝されると考えられてきた。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 化学の発展に伴い、本研究では、これまで不可能と考えられてきた心筋エネルギー代謝の基質として認識される $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識薬剤の開発が可能であることを初めて示した。今後さらなる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 化学の発展により、様々な細胞機能を評価できる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識薬剤の開発が期待される。