

第 12 回日本核医学会研究奨励賞受賞論文要旨

Preclinical Characterization of 5-Amino-4-Oxo-[6-¹¹C]Hexanoic Acid as an Imaging Probe to Estimate Protoporphyrin IX Accumulation Induced by Exogenous Aminolevulinic Acid

(*The Journal of Nuclear Medicine* 2014; 55 (10): 1671–1677 USA)

アミノレブリン酸投与によるプロトポルフィリン IX 腫瘍蓄積量を予測する PET プローブ “5-amino-4-oxo-[6-¹¹C]hexanoic acid” の基礎的評価

鈴木 千恵

浜松医科大学

【背景】

5-Aminolevulinic acid (ALA) 投与により腫瘍に蓄積する protoporphyrin IX (PpIX) は蛍光や光感受性を有することから、がんの蛍光ガイド下摘出術や光線力学療法に利用される。腫瘍における PpIX 蓄積量は腫瘍ごとに異なり治療効果に影響を与えることから、治療前に PpIX の蓄積量や腫瘍内分布を予測することで、より効果的な治療が期待される。PpIX 蓄積量を決定する主な要因として、ALA のトランスポーターを介した腫瘍細胞への取り込みと、細胞内における代謝の最初の段階を触媒する ALA デヒドラターゼ (ALAD) の発現量が報告されている。ALA の 5 位にメチル基を導入した MALA は、ALAD の活性部位に結合することで ALAD を阻害することが知られる。このことから MALA は、ALA と類似した機序により細胞内に取り込まれ、細胞内で ALAD の発現量に応じて ALAD と結合し滞留すると期待される。本研究では、ALA 投与時の PpIX 蓄積量を予測する PET プローブとして、¹¹C]MALA の有用性を評価した。

【方法】

5 種類のヒト腫瘍由来細胞株を用いて、¹¹C]MALA の細胞取り込みを評価した。各細胞株の ALAD 発現量をウェスタンブロットにより、ALA 存在下でインキュベートした際の PpIX 蓄積量を蛍光測定により定量した。4 種類の皮下腫瘍移植マウスに ¹¹C]MALA、³H]ALA もしくは ALA を尾静脈より投与し、¹¹C]MALA、³H]ALA の集積および PpIX の蓄積量を評価した。

【結果】

In vitro における ¹¹C]MALA の細胞取り込みは、ALA および ALA の輸送に関与するトランスポーターの阻害剤により阻害され、¹¹C]MALA が ALA と共通した機序により細胞に取り込まれることが示された。5 種類の細胞株における ¹¹C]MALA の細胞取り込み量は、ALAD 発現量および PpIX 蓄積量と相関した。マウスに投与したところ、¹¹C]MALA は ³H]ALA と同様に投与後速やかに血液から消失し、尿中へと排泄された。¹¹C]MALA および ³H]ALA は、投与後速やかに腫瘍に集積し、投与 1 分後における ¹¹C]MALA と ³H]ALA の腫瘍と筋肉における集積量の比は、正の相関を示した。¹¹C]MALA の腫瘍からの消失速度は、ALAD の発現量が高い AsPC-1 で最も遅く、残る 3 種の腫瘍からは速やかに消失した。過剰の ALA の同時投与による阻害実験において、¹¹C]MALA の血液クリアランスは変化しなかった一方、ALA の投与量依存的に腫瘍への初期取り込みの低下と腫瘍からの消失速度の増加が認められ、¹¹C]MALA の腫瘍取り込みと滞留の双方が ALA により阻害されることが示された。これらの結果から、¹¹C]MALA が ALA と類似した機序により細胞に取り込まれた後に ALAD と結合して細胞内に滞留す

ることで、 $[^{11}\text{C}]\text{MALA}$ の初期取り込み量が ALA の細胞取り込みを、 $[^{11}\text{C}]\text{MALA}$ の腫瘍からの消失速度が ALAD の発現量を反映したと考えられる。ALA を投与した際の PpIX 蓄積量は AsPC-1 で最も高く、PpIX 蓄積量と $[^{11}\text{C}]\text{MALA}$ の投与 60 分後における腫瘍集積量は相関した。オートラジオグラフィにより求めた $[^{11}\text{C}]\text{MALA}$ の腫瘍内分布は、同一切片における PpIX の高蓄積部位および ALAD の高発現部位と類似した傾向を示し、 $[^{11}\text{C}]\text{MALA}$ -PET を用いて PpIX の腫瘍内分布を予測できる可能性を認めた。

【結論】

$[^{11}\text{C}]\text{MALA}$ -PET は、ALA の取り込みと ALAD による細胞内における代謝を反映することで、ALA 投与時の PpIX 蓄積量と腫瘍内分布を非侵襲的に評価できると期待される。