

第 12 回日本核医学会研究奨励賞受賞論文要旨

Development of a Widely Usable Amino Acid Tracer: ^{76}Br - α -Methyl-Phenylalanine for Tumor PET Imaging

(*The Journal of Nuclear Medicine* 2015; 56 (5): 791–797 USA)

がんの PET 診断を目的とする汎用性の高いアミノ酸トレーサー：

^{76}Br - α メチルフェニルアラニンの開発

花岡 宏史^{1,2}, 大島 康宏³, 鈴木 結利花², 山口 藍子¹, 渡辺 茂樹³,
上原 知也², 永森 収志⁴, 金井 好克⁴, 石岡 典子³, 対馬 義人⁵,
遠藤 啓吾⁵, 荒野 泰²

¹ 群馬大学大学院医学系研究科バイオイメージング情報解析学講座

² 千葉大学大学院薬学研究分子画像薬品学研究室

³ 日本原子力研究開発機構量子ビーム応用研究センター RI 医療応用研究グループ

⁴ 大阪大学大学院医学系研究科生体システム薬理学

⁵ 群馬大学大学院医学系研究科放射線診断核医学

【背景】

アミノ酸を母体化合物とする放射性薬剤は、がんに対する特異性が高いことから、国内外で多くの研究開発が行われ、臨床使用されている薬剤も少なくない。しかしながら現在までに開発されているアミノ酸製剤は、半減期の短い核種を用いているため、放射性薬剤をそれぞれの病院で製造する必要がある、限られた施設でしか使えないのが現状である。一方、臭素のポジトロン放出核種である ^{76}Br は、半減期が 16.2 時間と比較的長く、ハロゲン核種であることから低分子化合物への導入も可能であり、汎用性に優れた放射性核種であると考えられる。そこで本研究では、多くの施設で使用できる新規がん診断用薬剤として、 ^{76}Br 標識アミノ酸の開発を計画した。① フリーの ^{76}Br は生体内における滞留性が高いことから、生体内における安定性が重要であること、② α 位にメチル基を有する α メチルアミノ酸は、がん細胞に特異的に発現しているアミノ酸トランスポーター LAT1 に対して高い選択性を有することの 2 点を考慮して、 $2\text{-}^{76}\text{Br}$ - α メチルフェニルアラニン ($2\text{-}^{76}\text{Br}$ -BAMP) および、 $4\text{-}^{76}\text{Br}$ - α メチルフェニルアラニン ($4\text{-}^{76}\text{Br}$ -BAMP) を設計・合成し、がん診断用薬剤としての有用性を評価した。

【方法】

基礎検討には半減期が 57 時間と長く、 γ 線を放出する ^{77}Br を用いた。スズ前駆体を合成し、スズ-Br 交換反応により Br 標識アミノ酸を作製した。生体内での安定性および LAT1 が高発現している大腸癌細胞株 LS180 を用いた取り込み実験を行った。またノーマルマウスおよび LS180 移植マウスにおける体内分布実験を行い、さらには小動物用 PET 装置を用いて担癌マウスのイメージングを行った。

【結果】

$2\text{-}^{77}\text{Br}$ -BAMP および $4\text{-}^{77}\text{Br}$ -BAMP はマウスに投与後も安定に存在していた。細胞取り込み実験において、両化合物とも LAT1 特異的な取り込みを示したが、 $2\text{-}^{77}\text{Br}$ -BAMP の方が高く取り込まれた。ノーマルマウスにおける体内分布実験の結果、 $2\text{-}^{77}\text{Br}$ -BAMP は血液から速やかにクリアランスされ、腎臓への集積性および滞留性も低く、投与 6 時間後には投与した放射活性の 90% 以上が尿中に排泄された。一方、 $4\text{-}^{77}\text{Br}$ -BAMP は血液および組織への高い滞留性を示した。担癌マウスを用いた検討においては、 $2\text{-}^{77}\text{Br}$ -

BAMP は高い腫瘍集積性を示し、投与 1 時間後の腫瘍血液比および腫瘍筋肉比はそれぞれ 4.09 ± 1.08 , 2.74 ± 0.62 となった。また $2\text{-}^{76}\text{Br-BAMP}$ の投与 1 時間後には、小動物用 PET 装置を用いて腫瘍を明瞭に描出することができた。

【結論】

2-BAMP は、生体内で安定であり、がんを高発現している LAT1 特異的ながん細胞に高く取り込まれた。また、速やかな血液クリアランスと腫瘍への高い集積性を示し、PET を用いて腫瘍を明瞭に描出できた。以上より、 $2\text{-}^{76}\text{Br-BAMP}$ は、汎用性の高い新規がん診断用アミノ酸トレーサーとして有用であると考えられる。