

氏名(本籍)	佐藤章仁(千葉県)		
学位の種類	医学博士		
学位記番号	博乙第522号		
学位授与年月日	平成元年5月31日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	$^{11}\text{C}$ 標識モノヨード酢酸の放射性診断医薬品としての可能性に関する実験的研究		
主査	筑波大学教授	吉川靖三	
副査	筑波大学教授	医学博士 稲田哲雄	
副査	筑波大学教授	医学博士 河野邦雄	
副査	筑波大学教授	医学博士 中井利昭	
副査	筑波大学教授	医学博士 藤木素士	

## 論文の要旨

### 〈目的〉

超小型サイクロトロンで産出される $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ などの短寿命ポジトロン核種で標識された化合物を用いて、生体の生化学的過程を画像化することが可能となってきた。本研究は酢酸代謝の生化学的過程の画像化を目標とし、酢酸そのものはTCA回路に入って速やかに炭酸ガスと水に分解されることから、酢酸と同じ代謝経路に入る酢酸の拮抗体であるモノヨード酢酸の代謝を検討することとし、また $^{11}\text{C}$ 化合物の代わりに、現在市販されている $^{14}\text{C}$ -モノヨード酢酸の代謝を調べ、その放射性診断医薬品としての可能性について検討した。

### 〈方法〉

#### 実験1. $^{14}\text{C}$ -モノヨード酢酸の吸収と排泄

$^{14}\text{C}$ -モノヨード酢酸のトレーサー量をC57BLマウス尾静脈より急速静注し、経時的に採血して血中放射能を測定し、またメタボリックケージ内で飼育して呼気、尿、尿を採取し、液体シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定し、体内残存率を求めた。

#### 実験2. $^{14}\text{C}$ -モノヨード酢酸の体内分布

無処置 Wister 系ラット、後頭部から背部皮下にかけて Sarcoma 180 または B16melanoma 細胞を接種した ICR マウスと C17BL/6 マウス、及び吉田肉種を腹腔内接種したどんりゅうラットに $^{14}\text{C}$ -モノヨード酢酸を尾静脈より急速静注し、所定時間後エーテル麻酔死させ、急凍してマイクローム

にて薄切し、マクロオートラジオグラフを作成して生体内分布を検討した。

また担癌マウスについては、RI投与後20分で腋窩部を切断して放血死させ、器官、組織、カーカスを秤量後資料を調整し、直接各組織の濃度比を測定した。

### 実験3. 注射条件の差による $^{14}\text{C}$ モノヨード酢酸の生体内分布

C57BLマウスを用いたトレーサー量の $^{14}\text{C}$ モノヨード酢酸1) 急速静注, 2) 5分間の微速静注, 3) マウスの心臓穿刺により採血した全血および血清と混和, 10分間あるいは20時間インキュベート後微速静注, とそれぞれ異なった注射条件で投与した後, 実験2と同様にマクロオートラジオグラフを作成し, 生体内分布の差を検討した。

#### 〈結果および考察〉

1. 急速静注後血中放射能濃度曲線の第1相は急速に減少し, 組織への移行も速やかであった。また主たる排泄経路は尿であり, 投与72時間で85%が排泄され, 尿中には2%, 呼気中には3%, 体内残存率は10%であった。

2. オートラジオグラフィ, 組織カウンティング法による検討では,  $^{14}\text{C}$ モノヨード酢酸は正常ラットやマウスの腎皮質, 脾臓, 心筋, 副腎皮質, 胃や腸の粘膜上皮などに高い集積を示し, エネルギー代謝の盛んな部位との関連が示された。

3.  $^{14}\text{C}$ モノヨード酢酸は悪性腫瘍の細胞増殖部分に高集積が認められたが, 壊死部分には殆ど集積が認められず, 癌細胞の活発な代謝との関係が考えられた。また, 担癌動物では正常動物より体内放射能濃度が全体に高く, 組織摂取の状態にも差が見られた。

4.  $^{14}\text{C}$ モノヨード酢酸の急速静注群と, 血清と混和20時間インキュベート微速静注群とは明らかに異なった生体内分布を示した。後者では $^{14}\text{C}$ モノヨード酢酸は殆ど血清蛋白と結合しており, 血液灌流を見ていると考えられることから, 前者すなわち急速静注群による生体内分布は,  $^{14}\text{C}$ モノヨード酢酸が血清蛋白と結合するまえのfirst pass法による生体内分布を示すものと考えられた。

#### 〈結論〉

以上の実験結果は $^{14}\text{C}$ モノヨード酢酸によるものであるが, 同位体である $^{11}\text{C}$ モノヨード酢酸は生物学的に同一行動を取ると考えられ, また無担体に近い $^{11}\text{C}$ モノヨード酢酸の合成が期待されている。モノヨード酢酸は酵素阻害剤としての毒性があるが, 高い比放射能を有する微量の $^{11}\text{C}$ モノヨード酢酸を用いることによって, 安全率を充分に見込んだ投与が臨床的に可能と考えられ,  $^{11}\text{C}$ モノヨード酢酸は高集積を示した臓器や悪性腫瘍に対する核医学診断用医薬品としての可能性が示唆された。

## 審 査 の 要 旨

本研究が目標としている $^{11}\text{C}$ モノヨード酢酸の臨床応用には, 放射化学的収率が高く合成時間の

短い合成法の確立が必要であるが、この点はまだ完成されたものではない。また、毒性に関する検討も残された問題である。しかし本研究は、新しい性格の画像診断を目標とする診断用放射性医薬品に関する基礎研究として、充分評価することができる。

よって著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。