第15回 日本臨床薬理学会 1994年12月1～2日 アクトシティ浜松

メチオニン欠如アミノ酸輸液処置ラット脾への
 ^{11}C -L-メチオニンの取り込み高橋 弘^{*1} 及川 博介^{*2} 吉岡 孝志^{*1}金丸 龍之介^{*1} 前田 俊一^{*3}

目的：我々はPositron emission tomography (PET)と陽電子放出核種標識薬剤により、腫瘍の生化学的画像診断を臨床的に行っている。糖の生理的analogである2-deoxy-2-[^{18}F]fluoro-D-glucose (^{18}FDG)の腫瘍細胞への高集積、その結果であるPETにおける腫瘍の陽性像は腫瘍細胞の糖要求性による。また、脾はアミノ酸の要求性が高いので、陽電子放出核種標識各種アミノ酸投与により、脾PET像を作ることができる。今回、メチオニン欠如アミノ酸輸液管理下ラットにあって、生理学的tracerである ^{11}C -L-methionine(^{11}CM)の脾への取り込み動向を検討した。

方法：雄性呑竜ラット(250～280g)に対して、1群メチオニン欠如アミノ酸輸液(AO-90、大塚製薬)(n=4)または2群メチオニン含有通常アミノ酸輸液(n=3)を用いた中心静脈栄養管理、および3群通常固型餌料(n=6)経口摂取にて7日間飼育を行った。 ^{11}CM (925kBq=25 μCi /0.2cc)を静注投与20分後、血液、脾、小腸、胃、肝、腎および大腿筋の放射能を γ カウンターにより測定し、%injected dose/g tissue値およびそれを体重補正した値

Differential Absorption Ratio(DAR)= γ count/(injected dose/body weight)にて ^{11}CM の体内分布を検討した。

1群 AO-90¹⁾ (メチオニン(-)) 114.3ml+GE2 (糖電解質液、大塚製薬)182ml+大塚MV注

0.59ml、75ml/日/250gラット $\approx$ 62Kcal/日

2群 アミパレン91.5ml(L-メチオニン0.39g/dl、大塚製薬)+GE2 182ml+大塚MV注0.59ml+蒸留水22.9ml、75ml/日/250gラット $\approx$ 62Kcal/日

3群 固型ペレットMF(メチオニン0.54g/100g、オリエンタル酵母)、20～25g/250～300gラット/日 $\approx$ 72～90Kcal/日

経中心静脈栄養管理(TPN)(1、2群)

頸静脈にカテーテルを挿入固定。無拘束下、チュービングポンプ(WATSON・MARLOW, USA)にて持続投与。

結果及び考察：2,2'-dihydroxy-di-n-propyl-nitrosamineにて誘導された脾癌を雄性Syrian Hamsterの皮下に移植し、 ^{11}CM を投与すると図1の如く、脾への摂取率が最も高く、肝、腎、小腸および胃のそれらは投与20分後で脾の40%以下でこれに次いだ。脾への ^{11}CM の取り込みが周辺臓器より高いことから ^{11}CM -PETにより脾のhot imageが得られると考えられた。また腫瘍細胞への取り込みが高い ^{18}FDG により ^{18}FDG -PETにより腫瘍のhot imageが得られると考えられる。これらの陽電子放出核種標識生理的薬剤をヒトに投与し、我々は脾疾患の診断を行っている。^{2,6)}

^{18}FDG に関しては、実験的に肝癌(AH109A)皮下移植ラット実験系で血中グルコース濃度は腫瘍への取り込みに影響しないとの報告⁷⁾がある一方、血中グルコース濃度の高低は ^{18}FDG -PET腫瘍イメージの低、高を示すと云う臨床報告⁸⁾もある。

^{*1} 東北大学加齢医学研究所腫瘍制御部門癌化学療法研究分野

〒980 仙台市青葉区星陵町 4-1

^{*2} 石巻赤十字病院

^{*3} 八戸市市民病院

^{11}C に関して、そのPET臓イメージはメチオニンの補給の有無に影響を受ける可能性があるかを検討するため、癌化学療法の効果向上を目的として作成されたメチオニン欠如アミノ酸輸液(AO-90)を利用して前記実験を行った。

1. 実験開始後の各群の体重変化をみると、第3群のメチオニン含有経口餌料飼育ラットは7日間で体重が漸増しているが、1群メチオニン欠如アミノ酸輸液管理ラットの体重は漸減した。
2. 各種処置ラットの7日後の臓器あるいは組織別の ^{11}C の摂取率の、対第1群(メチオニン欠如輸液)比は(Fig.)、胃では第2群(メチオニン含有輸液)、第3群(メチオニン含有餌料)および第2+3群(メチオニン含有輸液または餌料)で低かった。小腸では3群および2+3群で、肝では3群および2+3群で、腎では2群、3群および2+3群で、筋肉では2群、3群および2+3群で、また血液では2群、3群および2+3群でそれぞれ有意に低かった。しかし、脾では有意な比の低下はみられなかった。
3. 体重補正摂取率(DAR)の対1群比は、胃では3群および2+3群、肝では3群、腎では3群および2+3群、また血液では3群および2+3群のそれぞれがそれぞれ有意に低かった。しかし脾では有意な比の低下はみられなかった。

Fig. 各種処置ラットの ^{11}C -L-メチオニンの臓器・組織別摂取率(% injected dose/g)比(対メチオニン欠如アミノ酸輸液管理群)

脾の ^{11}C -PET画像の解析、改良を求めてメチオニン欠如アミノ酸輸液管理ラットの ^{11}C 体内分布を検討した。脾への ^{11}C の摂取は各種処置ラットで変化がみられなかった。ラット脾は羊歯状で大網脂肪組織との分別が困難であること、TPNの技術的管理不備による死亡ラットが出現し、相対的にTPNラット数が少なくなったことなどが本実験系の脾データ結果を示した可能性が大きい。何故なら、他の臓器・組織ではメチオニン欠如アミノ酸輸液管理群に比して、メチオニン含有餌料群の ^{11}C 摂取がほぼ統一的に低下している事象がみられる。従って、習熟した実験技術により、本実験系を再検討する意義は大きいと思われる。

結論：陽電子放出核種標識tracerにより、生体内の生化学的代謝様相を臨床的に画像解析し得るPET研究の一つである脾イメージ作成に関して、その影響要因の基礎的検討を行った。今回の我々の実験系では、メチオニン欠如アミノ酸輸液処置ラット脾への ^{11}C -L-メチオニン(^{11}C)取り込みには他メチオニン投与群のそれと差がなかった。しかし、他臓器・組織へのそれらの分布差が統一的にみられたので、本実験は再検討される意義を有すると考える。

文 献

- 1) 癌用アミノ酸輸液AO-90の概要:
大塚製薬,(1991).
- 2) Takahashi, H. et al: Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ. -C, 33(1-4):38-43(1986).
- 3) 高橋 弘・他:病態生理,17(1): 53-56 (1988).
- 4) Takanashi, H. et al: CYRIC Ann. Rep. (Tohoku Univ.)1990:186-190(1991).
- 5) Oikawa, H., Takahashi, H. et al: CYRIC Ann. Rep. 1991: 274-282(1992).
- 6) 高橋 弘・他:INNERVISION(9・7): 55-56(1994).
- 7) Yamada, K. et al: Eur J Nucl Med, 10: 341-345(1985).
- 8) Lindholm, P. et al: J Nucl Med, 34(1): 1-6(1993).