周期律第Ⅲ族元素のがん親和性の研究

安東 醇, 久田欣一*

金沢大学医学部付属診療放射線技師学校,

*金沢大学医学部核医学診療科

金沢市宝町13番1号

1971年1月14日受理

周期律第Ⅲ族元素のうち放射性ガリウム、インジウムおよびスカンジウムについて、動物腫瘍を用いてそのがん親和性を実験した。ガリウム、インジウムは体内でガリウムイオン、インジウムイオンとなりうる形の化合物で、かつ carrier free の場合に強いがん親和性を認めた。ガリウムは少量の carrier が存在してもかなりの程度がん親和性を示すが、インジウムは少量の carrier が存在してもそのがん親和性は非常に小さくなった。ガリウムとインジウムでは腫瘍への集積率ではほとんど差がないが、血液、腎臓への集積はガリウムのほうが少なく、スキャンニングの目的にはガリウムがインジウムよりもすぐれていると思われた。スカンジウムはがん親和性を示さなかった。

1. 緒言

がん病変部のみを陽性描画するために、がん親和性を有するラジオアイソトープ標識化合物の研究が行なわれており、われわれもガリウム化合物¹⁾、¹³¹I-アルブミンおよび ¹³¹I-フィブリノーゲン²⁾、水銀化合物³⁾ について報告してきた。ガリウム化合物のがん親和性については Edwards ら⁴⁾が報告して以来、東ら⁵⁾、われわれの報告¹⁾がある。また化学的にガリウムとよく類似しているインジウムのがん親和性については Hunter ら⁶⁾の報告がある。ガリウムおよびインジウムは周期律第Ⅲ族A元素であるので、同Ⅲ族B元素であるスカンジウムも合わせて実験し以下にまとめて報告する。

2. インジウムイオンのガラス吸着性について

ガリウムイオンのガラス吸着性についてはすでに述べた¹⁾が、インジウム-114m についても同様に実験してみるとガリウム-67の場合とほぼ同様の結果を得た。すなわち ^{114m}In-chloride, ^{114m}In-citrate は蒸留水で十分希釈された場合は、大部分がガラスに吸着したので両者とも多量の水で希釈された場合は、インジウムイオンとなって行動していることがわかった。^{114m}In-EDTA は多量の蒸留水で希釈してもガラスに吸着しなかったことから、多量の水で希釈されても In-EDTA として行動していることがわかった。このような点ではインジウムとガリウムは化学的によく類似していた。

3. 体内分布と尿中排泄量

3・1 実験材料の調製

使用動物：体重 127±16 g の雑系ラットに吉田肉腫腹水を大腿皮下に移植し、市販の固形飼料を用いて6～7日間飼育後、直径約2 cmの結節となったときに使用した。

インジウム-114m注射液

1) ^{114m}In-chloride (投与量：1匹あたり In 0.025 mg 含む。以下カッコ内の重量は1匹投与量を示す) 注射液：英国 The Radiochemical Centre (RCC) 製 ^{114m}In-chloride 塩酸溶液を生食水で薄めて1匹あたり 0.4 ml (pH 3.0, 約 2 μ Ci) 注射した。

2) ^{114m}In-chloride (In 1.65 mg) 注射液：上記 ^{114m}In-chloride 注射液に InCl₃ を加えて 0.4 ml あたり In 1.65 mg 含むようにしたものを1匹あたり 0.4 ml (pH 3.5, 約 2 μ Ci) 注射した。

3) ^{114m}In-citrate (In 0.026 mg) 注射液：上記 RCC 製 ^{114m}In-chloride 溶液 0.1 ml に 0.15 モルクエン酸ナトリウム 8 ml を加えて、10 分間沸とう水浴中で加熱したものを1匹あたり 0.4 ml (pH 6.0, 約 2 μ Ci) 注射した。

4) ^{114m}In-citrate (In 1.65 mg) 注射液：上記 RCC 製 ^{114m}In-chloride 溶液 0.1 ml に InCl₃ 70 mg, 0.15 モルクエン酸ナトリウム 9 ml を加えて 10 分間沸とう水浴中で加熱したものを1匹あたり 0.4 ml (pH 6.0, 約 2 μ Ci) 注射した。

5) ^{114m}In-EDTA (In 0.024 mg) 注射液：上記 RCC 製 ^{114m}In-chloride 溶液 0.1 ml に 0.1 モル EDTA-2Na

1 ml を加えて、10分間沸とう水浴中で加熱したのち、生食水 5 ml を加えて希釈したものを 1 匹あたり 0.4 ml (pH 6.0, 約 2 μ Ci) 注射した。

スカンジウム-46注射液

1) ^{46}Sc -chloride (Sc 6×10^{-5} mg) 注射液: 米国 New England Nuclear Corp. (NENC) 製 ^{46}Sc -chloride 塩酸溶液 0.2 ml を生食水で希釈し、 NaHCO_3 で pH 4.8 としたものを 1 匹あたり 0.4 ml (約 2 μ Ci) 注射した。

2) ^{46}Sc -chloride (Sc 1 mg) 注射液: 上記 NENC 製 ^{46}Sc -chloride 溶液 0.2 ml に $\text{Sc}(\text{NO}_3)_3$ 110 mg と生食水 8.5 ml を加えて、 NaHCO_3 で pH 4.5 としたものを 1 匹あたり 0.4 ml (約 2 μ Ci) 注射した。

3) ^{46}Sc -citrate (Sc 7×10^{-5} mg) 注射液: 上記 NENC 製 ^{46}Sc -chloride 溶液 0.2 ml に 0.08モルクエン酸ナトリウム 10 ml と少量の NaHCO_3 を加えて pH 8.0 としたのち、沸とう水浴中で 10 分間加熱したものを 1 匹あたり 0.4 ml (約 2 μ Ci) 注射した。

4) ^{46}Sc -citrate (Sc 1 mg) 注射液: 上記 NENC 製 ^{46}Sc -chloride 溶液 0.2 ml に $\text{Sc}(\text{NO}_3)_3$ 110 mg と 0.08モルクエン酸ナトリウム 8.5 ml を加えて、少量の NaHCO_3 で pH 7.0 にしたのち沸とう水浴中で 10 分間加熱したものを 1 匹あたり 0.4 ml (約 2 μ Ci) 注射した。

5) ^{46}Sc -EDTA (Sc 9×10^{-5} mg) 注射液: 上記 NENC 製 ^{46}Sc -chloride 溶液 0.2 ml を NaHCO_3 で中和したのち、0.1 モル EDTA-2Na 0.3 ml を加えて、10分間沸とう水浴中で加熱したのち 0.45%食塩水で希釈し 7 ml としたものを 1 匹あたり 0.4 ml (約 2 μ Ci) 注射した。

インジウム-113m注射液

$^{113\text{m}}\text{In}$ -citrate (carrier free) 注射液: Philips-Duphar 社 (P-D社) 製 ^{113}Sn - $^{113\text{m}}\text{In}$ ジェネレーターよりミリングした carrier free の $^{113\text{m}}\text{In}$ 塩酸溶液 1 ml に 0.08モルクエン酸ナトリウム 3 ml を加え、 NaHCO_3 で pH 7.4 に調整したのち 10分間加熱して $^{113\text{m}}\text{In}$ -citrate としたものを 1 匹あたり 0.4 ml (約 100 μ Ci) 注射した。

ガリウム-67注射液

1) ^{67}Ga -citrate (carrier free) 注射液: P-D 社製 ^{67}Ga -citrate 注射液 (carrier free で 1 mCi/ml) を 0.08モルクエン酸ナトリウムで薄めて約 10 μ Ci/ml としたものを 1 匹あたり 0.4 ml 注射した。

2) ^{67}Ga -citrate (Ga 0.05 mg) 注射液: Ga-nitrate の結晶 0.01 ミリモルに 0.08モルクエン酸ナトリウム 5

ml を加えて溶かし、10 分間沸とう水浴中で加熱して Ga-citrate としたのち P-D 社製 ^{67}Ga -citrate (carrier free) を加えて 5.6 ml としたものを 1 匹あたり 0.4 ml (Ga 0.05 mg, 約 5 μ Ci) 注射した。

3・2 実験方法

上記の皮下移植結節ラットにネブタール注射液 0.1 ml を腹腔内に注射して麻酔したのち、上記注射液をおのおの 0.4 ml 尾静脈よりゆっくりと注射した。 $^{114\text{m}}\text{In}$ -chloride (In 0.025 mg), $^{114\text{m}}\text{In}$ -chloride (In 1.65 mg), $^{114\text{m}}\text{In}$ -citrate (In 0.026 mg), $^{114\text{m}}\text{In}$ -citrate (In 1.65 mg), ^{46}Sc -chloride (Sc 6×10^{-5} mg), ^{46}Sc -chloride (Sc 1 mg), ^{46}Sc -citrate (Sc 7×10^{-5} mg) および ^{46}Sc -citrate (Sc 1 mg) については注射後 3 時間, 24 時間, 48 時間に, $^{114\text{m}}\text{In}$ -EDTA および ^{46}Sc -EDTA については注射後 3 時間, 24 時間に, $^{113\text{m}}\text{In}$ -citrate (carrier free) および ^{67}Ga -citrate (carrier free) については注射後 5 時間, 9 時間に, ^{67}Ga -citrate (Ga 0.05 mg) については注射後 24 時間にそれぞれ 3 ~ 5 匹屠殺して血液, 筋肉, 肝臓, 腎臓, 肺臓, 脾臓, 膵臓, 副腎, 胸腺, 腫瘍の 10 個の臓器組織を摘出し, おのおのの重量を測定後, ウェル型シンチレーションカウンタでその放射能を測定して各臓器 1 グラム中に含まれる放射エネルギーを投与量に対する割合で求めた。

3・3 実験結果

3・3・1 体内分布

$^{114\text{m}}\text{In}$ 化合物: 摘出した 10 個の臓器組織のうち、主要な 7 個について Fig. 1, Fig. 2, Fig. 5 に示したが, $^{114\text{m}}\text{In}$ -chloride, $^{114\text{m}}\text{In}$ -citrate は carrier の多少, 投与後の経過時間にかかわらず腫瘍への集積率は 1 %/g 前後であり, 他の臓器組織に比較して多くない。 $^{114\text{m}}\text{In}$ -chloride よりも $^{114\text{m}}\text{In}$ -citrate のほうが多くの臓器組織で集積率がやや小さくなるが, 腎臓では $^{114\text{m}}\text{In}$ -citrate のほうがむしろ大きくなっている。 $^{114\text{m}}\text{In}$ -chloride, $^{114\text{m}}\text{In}$ -citrate はともに carrier の多い場合に臓器集積率が大きくなっている。これら 2 つの化学形に比べて $^{114\text{m}}\text{In}$ -EDTA は臓器集積率がきわめて小さい。

^{46}Sc 化合物: Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5 に示すごとく, ^{46}Sc -chloride (Sc 6×10^{-5} mg), ^{46}Sc -citrate (7×10^{-5} mg), ^{46}Sc -citrate (Sc 1 mg) は投与後の経過時間にかかわらず腫瘍への集積率は 1 %/g 前後で他の臓器組織に比べて大きくない。 ^{46}Sc -citrate は投与量による違いもほとんどない。 ^{46}Sc -chloride は投与量

Fig. 1 Mean retention values of ^{114m}In -chloride in tissues of rats with Yoshida sarcoma. Fig. 2 Mean retention values of ^{114m}In -citrate in tissues of rats with Yoshida sarcoma. Fig. 3 Mean retention values of ^{46}Sc -chloride in tissues of rats with Yoshida sarcoma.

Fig. 4 Mean retention values of ^{46}Sc -citrate in tissues of rats with Yoshida sarcoma.

Fig. 5 Mean retention values of ^{114m}In -EDTA and ^{46}Sc -EDTA in tissues of rats with Yoshida sarcoma.

が多くなると肺臓への集積率が極端に大きくなり、腫瘍への集積率が小さくなる。この2つの化学形の場合、肝臓への集積率は一般に大きいが ^{46}Sc -chlorideがとくに大きくなっている。これらに比べ ^{46}Sc -EDTAは臓器集積率はきわめて小さい。

^{67}Ga , ^{113m}In 化合物: ^{67}Ga -citrate (carrier free) と ^{113m}In -citrate (carrier free) については、摘出した主要臓器について Table 1 に示したが、血液および腎

臓において5時間および9時間値ともに ^{113m}In が ^{67}Ga の2~4倍と大きな値となっているが、他の臓器組織ではほとんど差はない。 ^{67}Ga -citrate (Ga 0.05 mg) についても Table 1 に示すごとく、 ^{67}Ga -citrate (carrier free) の24時間値¹⁾よりも全体にやや大きめである。

Table 1 Mean retention values of ^{67}Ga -citrate and ^{113m}In -citrate in tissues of rats with Yoshida sarcoma

		^{67}Ga -citrate carrier free	^{113m}In -citrate carrier free
5 hr	Blood	1.2 ± 0.2	2.4 ± 0.6
	Muscle	0.2 ± 0.02	0.2 ± 0.03
	Liver	1.5 ± 0.4	2.1 ± 0.5
	Kidney	0.8 ± 0.2	2.9 ± 0.6
	Tumor	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.3
9 hr	Blood	0.6 ± 0.1	1.9 ± 0.4
	Muscle	0.2 ± 0.04	0.2 ± 0.05
	Liver	2.3 ± 0.9	2.0 ± 0.3
	Kidney	0.9 ± 0.1	3.6 ± 0.7
	Tumor	1.4 ± 0.3	1.8 ± 0.4
24 hr		^{67}Ga -citrate (Ga 0.05 mg)	
	Blood	0.3 ± 0.06	
	Muscle	0.07 ± 0.01	
	Liver	1.8 ± 0.2	
	Kidney	0.9 ± 0.1	
	Tumor	1.5 ± 0.4	

3.3.2 尿中排泄率

上記体内分布実験中、静注後3時間屠殺時において、これまでに生成した全尿を採取しその放射能量を求めた。投与量に対する排泄率は Table 2 のごとくであ

Table 2 Excretion rate (% dose) of ^{114m}In and ^{46}Sc 3 hr after i.v. injection

	Excretion rate (%)
^{114m}In -chloride (In 0.025 mg)	0.9 ~ 1.2
^{114m}In -chloride (In 1.65 mg)	0.3 ~ 1.0
^{114m}In -citrate (In 0.026 mg)	4.9 ~ 5.7
^{114m}In -citrate (In 1.65 mg)	2.8 ~ 4.2
^{114m}In -EDTA	88.4 ~ 97.1
^{46}Sc -chloride (Sc 6×10^{-5} mg)	0.4 ~ 1.0
^{46}Sc -citrate (Sc 7×10^{-5} mg)	3.2 ~ 7.5
^{46}Sc -citrate (Sc 1 mg)	6.4 ~ 8.1
^{46}Sc -EDTA	66.8 ~ 83.5

る。 ^{114m}In -chloride, ^{46}Sc -chloride は投与量にかかわらず排泄率は1%前後であり, ^{114m}In -citrate, ^{46}Sc -citrate は同じく3~8%と増大している。 ^{114m}In -EDTA, ^{46}Sc -EDTA は67~97%とその排泄率はきわめて大きい。

3.3.3 腫瘍, 各臓器取込み比

臨床的に最も重要なことは, 腫瘍が各臓器に比べてどのくらい多く取り込まれているかということである。すなわち, 腫瘍/各臓器-比が大きいものほど腫瘍検出にすぐれ, 臨床的に望ましい。 ^{114m}In および ^{46}Sc のおのおのについて腫瘍/臓器-比の主要なものを

Table 3 に示した。これらの値はがん親和性物質といわれているものの腫瘍/各臓器-比に比べてはるかに小さく, 腫瘍/筋肉-比に注目するならば, ^{114m}In -citrate (In 1.65 mg) の48時間値が13.2で最高であった。

つぎに ^{67}Ga および ^{113m}In 化合物の腫瘍/臓器-比の主要なものを Table 4 に示した。この表から ^{67}Ga -citrate (carrier free) と ^{113m}In -citrate (carrier free) では5時間および9時間値において腫瘍/血液, 腫瘍/腎臓-比は ^{67}Ga -citrate (carrier free) が大きい², 他の臓器組織ではほとんど差がない。 ^{67}Ga -citrate (Ga 0.05 mg) については ^{67}Ga -citrate (carrier free) の24時間値¹⁾とほぼ同値である。

4. 吉田肉腫腹水細胞へのインジウム- ^{114m}In の取込み

^{114m}In -chloride (In 0.025 mg) および ^{114m}In -citrate (In 0.026 mg) が吉田肉腫腹水細胞へ取り込まれるかどうかを調べるために前報のガリウム-67の方法¹⁾と同様に行なった。

今回は腹腔内 RI 投与後3時間, 24時間, 31時間, 51時間に腹水を取り出した。この結果は Table 5 に示した。両化合物ともある程度腹水細胞に取り込まれ, この値は経時的に増大するが, バラツキが非常に大きく積極的に取り込まれたと断定することが困難なものもあった。

Table 5 Dose(%) of ^{114m}In taken up by Yoshida sarcoma ascites cells

	3 hr	24 hr	31 hr	51 hr
^{114m}In -citrate (In 0.026 mg)	3.1~6.4	5.5~19.3	5.1~22.0	6.0~33.3
^{114m}In -chloride (In 0.025 mg)	2.2~4.6	9.4~13.6	6.8~16.8	8.0~25.4

5. インジウム- ^{114m}In およびスカンジウム-46のタンパク結合力

血清アルブミンが腫瘍組織に顕著に取り込まれることはよく知られている。腫瘍取込機作を検索するためには, これらの RI 化合物が血液中で血清タンパクとどのように結合しているか, またタンパク質一般に対してどのような親和性をもっているかを知ることは重要である。そこでこれら RI 化合物が人血清アルブミンに *in vitro* でどの程度吸着するか, またラット静注3時間後血液中で血漿タンパクにどの程度吸着されるかを調べた。

5.1 人血清アルブミンとの *in vitro* 吸着率

^{114m}In -chloride (In 1.65 mg) および ^{46}Sc -chloride (Sc 1 mg) 以外の上記 ^{114m}In および ^{46}Sc 化合物の注射液について, 前報の方法¹⁾によって行なった。この結果は Table 6 に示したが², ^{114m}In -chloride, ^{114m}In -citrate (In 0.026 mg) および ^{114m}In -citrate (In 1.65 mg) は吸着率が57~64%であり, 前報のガリウム-67¹⁾に比べてはるかに大きかった。 ^{46}Sc -chloride, ^{46}Sc -citrate (Sc 7×10^{-5} mg), ^{46}Sc -citrate (Sc 1 mg) は8~18%の間にありガリウム-67と同程度であった。 ^{114m}In -EDTA, ^{46}Sc -EDTA はともに10%弱であり ^{67}Ga -EDTA とほぼ同じである。

Table 3 Tumor-organ concentration ratio

	3 hr				24 hr				48 hr			
	T/B	T/M	T/L	T/K	T/B	T/M	T/L	T/K	T/B	T/M	T/L	T/K
^{114m}In -chloride (In 0.025 mg)	0.4±0.1	4.6±0.9	0.4 ±0.1	0.4±0.1	2.9±0.4	5.2±0.3	0.3 ±0.04	0.3±0.1	6.7±0.5	4.6±1.5	0.3 ±0.1	0.2±0.05
^{114m}In -chloride (In 1.65 mg)	0.2±0.05	6.4±1.3	0.1 ±0.02	0.2±0.05	1.4±0.3	10.8±5.4	0.2 ±0.04	0.1±0.02	2.5±0.2	7.9±4.2	0.2 ±0.04	0.1±0.03
^{114m}In -citrate (In 0.026 mg)	0.4±0.05	2.5±0.5	1.2 ±0.1	0.3±0.2	2.8±1.0	3.6±0.4	0.6 ±0.1	0.2±0.1	5.7±2.1	4.1±0.8	0.5 ±0.1	0.3±0.1
^{114m}In -citrate (In 1.65 mg)	0.2±0.05	6.7±3.6	0.7 ±0.1	0.1±0.01	1.2±0.2	11.0±3.4	0.5 ±0.1	0.1±0.05	3.8±0.6	13.2±4.6	0.4 ±0.1	0.1±0.02
^{114m}In -EDTA	3.9±1.3	8.9±1.9	2.5 ±0.7	0.1±0.01	3.6±0.6	10.9±6.2	0.8 ±0.2	0.1±0.04				
^{46}Sc -chloride (Sc 6×10 ⁻⁵ mg)	0.4±0.1	9.4±1.0	0.1 ±0.03	0.6±0.1	6.5±1.8	9.9±4.3	0.1 ±0.04	0.6±0.1	10.7±3.1	9.7±2.9	0.1 ±0.02	0.7±0.1
^{46}Sc -chloride (Sc 1 mg)	0.4±0.04	7.3±1.8	0.01±0.01	0.5±0.1	4.7±0.9	6.6±0.5	0.02±0.01	0.6±0.3	9.8±5.6	10.9±5.3	0.03±0.02	0.8±0.3
^{46}Sc -citrate (Sc 7×10 ⁻⁵ mg)	0.4±0.1	4.5±1.5	0.6 ±0.2	0.9±0.1	3.7±0.7	4.8±2.6	0.3 ±0.1	0.6±0.2	9.4±2.6	3.7±0.7	0.3 ±0.1	0.5±0.1
^{46}Sc -citrate (Sc 1 mg)	0.3±0.1	2.5±0.5	0.2 ±0.1	0.5±0.2	11.1±1.8	3.0±1.0	0.2 ±0.1	0.6±0.2	34.9±5.6	3.1±0.8	0.2 ±0.1	0.6±0.1
^{46}Sc -EDTA	2.2±0.7	8.8±4.3	1.5 ±0.3	0.1±0.03	4.8±0.8	4.2±1.2	0.7 ±0.1	0.1±0.01				

(T: Tumor, B: Blood, M: Muscle, L: Liver, K: Kidney)

Table 4 Tumor-organ concentration ratio

	5 hr			9 hr			24 hr					
	T/B	T/M	T/L	T/K	T/B	T/M	T/L	T/K	T/B	T/M	T/L	T/K
^{67}Ga -citrate (carrier free)	1.1±0.3	6.9±2.3	0.9±0.3	1.7±0.6	2.4±0.5	9.1±4.1	0.7±0.3	1.6±0.4				
^{113m}In -citrate (carrier free)	0.6±0.1	7.1±1.5	0.7±0.1	0.5±0.1	0.9±0.1	8.5±2.1	0.9±0.1	0.5±0.1				
^{67}Ga -citrate (Ga 0.05 mg)									5.9±2.0	21.5±7.0	0.8±0.3	1.7±0.5

(T: Tumor, B: Blood, M: Muscle, L: Liver, K: Kidney)

Table 6 Adsorption rate (%) of ^{114m}In and ^{46}Sc to albumin *in vitro* and plasma protein *in vivo*

	Albumin (10mg)	Plasma protein
^{114m}In -chloride (In 0.025 mg)	57.3~57.5	62.5~66.3
^{114m}In -citrate (In 0.026 mg)	57.3~59.2	55.3~61.0
^{114m}In -citrate (In 1.65 mg)	63.5~64.4	57.4~67.3
^{114m}In -EDTA	8.6~10.0	
^{46}Sc -chloride (Sc 6×10^{-5} mg)	15.1~17.6	40.6~47.1
^{46}Sc -citrate (Sc 7×10^{-5} mg)	11.8~13.2	37.4~46.2
^{46}Sc -citrate (Sc 1 mg)	8.5~8.7	74.6~84.9
^{46}Sc -EDTA	8.2~9.5	

5.2 ラット血漿タンパク *in vivo* 吸着率

^{114m}In -chloride (In 0.025 mg), ^{114m}In -citrate (In 0.026 mg), ^{114m}In -citrate (In 1.65 mg), ^{46}Sc -chloride (Sc 6×10^{-5} mg), ^{46}Sc -citrate (Sc 7×10^{-5} mg), ^{46}Sc -citrate (Sc 1 mg) の6種類についてラット静注3時間後の血液を採取し、血漿を分離した。この血漿について前報の方法³⁾により血漿タンパク吸着率を求めた。この結果は Table 6 に示したが、 ^{114m}In 化合物のその吸着率は化学形, carrier の多少による差はあまりなかった。 ^{46}Sc 化合物は化学形による差は少なかったが, carrier の増加による吸着率の増大が著しかった。

5.3 ラット血球 *in vivo* 吸着率

この実験において ^{114m}In -EDTA および ^{46}Sc -EDTA

以外の上記 ^{114m}In および ^{46}Sc 化合物のおおのについて、屠殺時に血液を採取し前報の方法^{1,3)}により血球吸着率を求めた。この結果は Table 7 に示した。 ^{114m}In -citrate (In 1.65 mg) は吸着率が非常に小さく、この値は経時的にもほとんど変化しないが、その他はいずれも経時的に値は増大しており、ことに ^{46}Sc 化合物についてこの傾向は著しかった。ここで注意しなければならないことは時間とともに吸着率が増大しているものでも、血液総放射能量では経時的に著しく減少していることである (Fig. 1~4 参照)。すなわち血漿中の ^{114m}In , ^{46}Sc は急激に減少していくが、血球に一度吸着したものは容易に離れないし、場合によっては血漿中の ^{114m}In , ^{46}Sc が時間がたつにつれてさらに血球に吸着していくことを示している。

Table 7 Adsorption rate (%) of ^{114m}In and ^{46}Sc to blood cells *in vivo*

	3 hr	24 hr	48 hr
^{114m}In -chloride (In 0.025 mg)	0.2 ~ 0.7	2.0 ~ 3.4	8.5 ~ 28.4
^{114m}In -chloride (In 1.65 mg)	1.6 ~ 5.7	6.9 ~ 8.4	4.5 ~ 12.5
^{114m}In -citrate (In 0.026 mg)	0.1 ~ 0.8	3.2 ~ 6.7	10.8 ~ 13.2
^{114m}In -citrate (In 1.65 mg)	0.4 ~ 0.9	1.7 ~ 2.6	0.3 ~ 3.9
^{46}Sc -chloride (Sc 6×10^{-5} mg)	0.6 ~ 2.5	6.7 ~ 21.6	25.7 ~ 66.7
^{46}Sc -chloride (Sc 1 mg)	2.2 ~ 4.5	14.6 ~ 18.6	
^{46}Sc -citrate (Sc 7×10^{-5} mg)	0.7 ~ 3.3	3.2 ~ 20.7	40.9 ~ 75.3
^{46}Sc -citrate (Sc 1 mg)	1.0 ~ 4.9	6.5 ~ 23.0	25.1 ~ 39.6

6. 考 察

第Ⅲ族元素としてガリウムと合わせて考察する。ガラス吸着実験からガリウムとインジウムはその化学的性質がよく類似していることがわかった。

タンパク結合力においては ^{46}Sc -chloride, ^{46}Sc -citrate は ^{67}Ga -nitrate, ^{67}Ga -citrate とほぼ同程度の

in vitro タンパク結合力をもっているが、 ^{114m}In -chloride, ^{114m}In -citrate はこれに比べてはるかに強いタンパク結合力をもっていた。

臓器集積率では ^{114m}In , ^{46}Sc の chloride および citrate は投与量の多い場合が、少ない場合に比べてやや多くなっている。このことは尿への排泄からも支持される。 ^{67}Ga -nitrate, ^{67}Ga -citrate については

carrier free の場合に比べ、 ^{67}Ga -citrate (Ga 1 mg) の場合が排泄がかなり早く、臓器集積率が小さかったことと対称的である。 $^{114\text{m}}\text{In}$ -chloride, $^{114\text{m}}\text{In}$ -citrate, ^{46}Sc -chloride, ^{46}Sc -citrate において腫瘍への集積率は ^{46}Sc -chloride (Sc 1 mg) 以外で、ほぼ 1 %/g で経時変化が少ないことは carrier free の ^{67}Ga -citrate, ^{67}Ga -nitrate の場合と同様であるが、 ^{131}I -アルブミン、 ^{203}Hg -クロルメロドリンが腫瘍から経時的に著しく減少することと対称的である。 ^{46}Sc -chloride において carrier の量にかかわらず肝臓に多く、carrier の多い場合にはさらに肺臓、脾臓に多くの集積がみられるが、これは静注後血液中で粒子となりこれらの臓器へ取り込まれたものと推定される。 $^{114\text{m}}\text{In}$ -EDTA, ^{46}Sc -EDTA は ^{67}Ga -EDTA の場合と同じく、静注後体内で解離することなく素通りして尿に排泄されたが、がん親和性物質としては問題にならない。

^{67}Ga -citrate (carrier free), ^{67}Ga -citrate (Ga 0.05 mg), ^{67}Ga -nitrate (carrier free) の場合は腫瘍/各臓器-比、とくに腫瘍/筋肉-比で大きな値となったが、 $^{114\text{m}}\text{In}$ -chloride, $^{114\text{m}}\text{In}$ -citrate, ^{46}Sc -chloride, ^{46}Sc -citrate の場合は Table 3 に示すごとく、あまり大きな値となっていない。しかし腫瘍への集積率では ^{67}Ga の場合も $^{114\text{m}}\text{In}$, ^{46}Sc の場合も 1 %/g 前後で大きな差がないが、 $^{114\text{m}}\text{In}$, ^{46}Sc の場合は腫瘍以外の臓器組織に比較的多いことが腫瘍/各臓器-比が小さいお主な原因である。

Table 1 および 4 に示すごとく、 ^{67}Ga -citrate (carrier free) と $^{113\text{m}}\text{In}$ -citrate (carrier free) とは血液、腎臓以外では取込率および腫瘍/臓器-比でよく類似している。このことは carrier free の $^{113\text{m}}\text{In}$ -citrate は carrier free の ^{67}Ga -citrate とほぼ同様のがん親和性を示すと推定される。また ^{67}Ga -citrate (Ga 0.05 mg) は 24 時間値で、取込率および腫瘍/臓器-比ともに ^{67}Ga -citrate (carrier free) とほぼ同値であった。このことは ^{67}Ga -citrate は必ずしも carrier free でなくても比較的少量であるならば、がん親和性を示すものと思われる。

以上のことからつぎのように推定した。ガリウムおよびインジウムはイオンの形でがん親和性作用を示している。体内でイオンの形になりうるガリウムおよびインジウム化合物は、carrier free の場合に強いがん親和性を示す。ガリウムの場合は少量の carrier が存在してもかなりの程度にがん親和性を示すが、インジ

ウムの場合は少量の carrier があってもがん親和性を示さない。この両元素は同一の作用機序でがん親和性を表わすと推定されるが、少量の carrier が存在してもあまり影響のないこと、血液、腎臓への存在量の少ないことはインジウムに比べガリウムのすぐれている点である。スカンジウムは上記のごとく微量でもがん親和性を示さなかったことより、がん親和性という点でガリウム、インジウムと本質的に異なるものであろう。ガリウム、インジウムが carrier free の場合に強いがん親和性を示すことについては、腫瘍を含めた臓器組織にはガリウム、インジウムとの結合力は弱い、結合容量の大きいものが存在し、腫瘍組織にはこのうに結合力が強力で結合容量の小さいものが存在すると考えることで理解した。またこれら第Ⅲ族元素はとくに親和性の強い臓器のないことも 1 つの特徴である。

7. 結 論

- 1) carrier free でかつ体内でイオンの形となりうる放射性ガリウム、インジウムは強いがん親和性を示した。
- 2) ガリウムは少量の carrier が存在してもかなりの程度がん親和性を示した。
- 3) 血液、腎臓への集積がインジウムよりも少ない点でガリウムはインジウムよりすぐれていた。
- 4) ^{46}Sc はがん親和性を示さなかった。

ご指導、ご校閲をいただきました平松博教授に感謝いたします。

文 献

- 1) 安東 醇, 久田欣一: *Radioisotopes*, **19**, 239 (1970)
- 2) 安東 醇, 久田欣一: *Radioisotopes*, **19**, 276 (1970)
- 3) 安東 醇, 久田欣一: *Radioisotopes*, **19**, 589 (1970)
- 4) Edwards, C.L. and Hayes, R.L.: *J. Nucl. Med.*, **10**, 103 (1969)
- 5) Higashi, T., et al.: *Radioisotopes*, **19**, 311 (1970)
- 6) Hunter, Jr., W.W. and Riccobono, X.J.: *J. Nucl. Med.*, **11**, 328 (1970)

Abstract**Studies on Affinity of the Element in Group III in the Periodic Table for Malignant Tumor**

Atsushi ANDO and Kin-ichi HISADA*

Radiation Technician School Affiliated with Kanazawa University,

* Dept. of Nuclear Medicine, School of Med., Kanazawa University

⁶⁷Ga-citrate is used for the clinical scanning of the malignant tumor, and affinity of ¹¹¹In-chloride for the malignant tumor is reported by W.H. Hunter, et al. But the mechanism of their affinity for tumor is unknown. In order to investigate the mechanism of the accumulation of these elements in tumor, affinity for the malignant tumor of radioactive gallium, indium and scandium (the elements of group III in the periodic table) were examined, using the rats which were subcutaneously transplanted with Yoshida sarcoma.

In this experiment, several kinds of compound of gallium and indium had strong affinity for the malignant tumor, but scandium compounds had not affinity for the malignant tumor. These compounds which had strong affinity for the malignant tumor were those which were under carrier free state and became gallium-ion or indium-ion easily in the body.

Gallium compounds containing little carrier had still strong affinity for tumor but indium compounds with carrier had not affinity for tumor even if amount of carrier was small. Gallium compounds and indium compounds suitable for the selective uptake by the malignant tumor have very strong affinities to the malignant tumor and their retention values in the tumor showed approximately the same, but the retention values in the blood and kidney were larger in indium than in gallium.

From these experimental results, it is thought that gallium is more excellent for tumor detection than indium.

(Received January 14, 1971)