ランタナイド元素のがんおよび臓器親和性 (I)

安東 醇, 久田欣一*

金沢大学医療技術短期大学部, *金沢大学医学部核医学診療科

金沢市宝町13番1号

1972年6月24日受理

^{140}La , ^{141}Ce , ^{153}Sm , ^{153}Gd , ^{160}Tb , ^{169}Yb , ^{170}Tm および ^{177}Lu の塩酸, 硝酸またはクエン酸塩を担吉田肉腫結節ラットに静注し, 24時間後に屠殺して腫瘍および主要臓器中に含まれる放射エネルギーを求めた。腫瘍へは ^{170}Tm -citrate が1gあたり投与量の1.34% (1.34%/g) が取り込まれ最も多く, ついで ^{169}Yb 化合物の1.07~0.72%/gであった。腫瘍/各臓器-比では ^{170}Tm -citrate および ^{169}Yb -citrate はおのおの腫瘍/血液 94.7, 52.2, 腫瘍/筋肉 54.6, 38.7, 腫瘍/肝臓 2.5, 1.9 であり ^{67}Ga -citrate より高値を示すすぐれていたが, 腫瘍/骨はともに0.4で ^{67}Ga -citrate より小さかった。上記化合物のいくつかを正常ラットに静注し, 経時的に体外測定した結果, 相当量が骨に取り込まれ, 排出されにくいことがわかった。

1. 緒言

悪性腫瘍にのみ特異的に集積する γ 線放射ラジオアイソトープ(RI)またはその化合物が発見されるならば, 悪性腫瘍病変部を陽性描画し診断に利用することができる。現在までに一般の悪性腫瘍への強い親和性が認められている物質は, ^{131}I -fibrinogen¹⁾⁻³⁾, ^{131}I -antifibrin antibody^{4), 5)}, ^{131}I -albumin^{3), 6)} などのタンパク質, ^{75}Se -selenomethionine⁷⁾ などのアミノ酸, 無機物質では ^{67}Ga -citrate⁸⁾⁻¹²⁾, ^{111}In -chloride¹²⁾⁻¹⁴⁾, ^{203}Hg -chlormerodrin^{15), 16)}, ^{203}Hg -hematoporphyrin- Na_2 ¹⁷⁾, ^{203}Hg -glutathione¹⁸⁾, 放射性ビスマス化合物¹⁹⁾⁻²¹⁾ならびに金化合物²¹⁾などがあり, 制がん剤では ^{57}Co -bleomycin²²⁾ が報告されている。筆者らは10年来, 悪性腫瘍へ親和性をもつ RI の探索を続けており, 現在は無機化合物を中心に研究を進めているが, 上記ガリウムおよびインジウムは周期律表第Ⅲ族の元素であり, 水銀, ビスマスおよび金は同表第6周期の元素であることから, 同表の第Ⅲ族で第6周期の元素に悪性腫瘍に強い親和性を有する元素があるのではないかと考えた。同表第Ⅲ族, 第6周期にはタリウムとランタナイド元素があるので, まず放射性タリウムをサイクロトロンで製造し(理研岡野真治氏の援助による), その悪性腫瘍親和性を調べたが, 予想に反して親和性は弱かった²³⁾。ついでランタナイド元素の検討に移り, ランタナイド15元素のうち, さしあたり実験可能であった8元素について検討し, 興味ある結果を得たのでその概要はすでに報告^{24), 25)}したが, 以下に詳細データをまとめて報告する。

2. 体内分布と生物学的半減時間

2.1 実験材料の調製

使用動物: 体内分布実験用には体重 $146 \pm 35 \text{ g}$ の Donryu rats 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。生物学的半減時間実験用には体重 $223 \pm 16 \text{ g}$ の正常な Donryu rats を使用した。

^{140}La -chloride 注射液 (1匹注射量につき $\text{La } 40 \mu\text{g}$ を含む。以下カッコ内の重量は1匹注射量を示す): 日本原子力研究所(原研)製 ^{140}La -chloride 塩酸溶液を希塩酸で薄めて 0.1 N HCl 溶液としたものを1匹あたり 0.4 ml (約 $3 \mu\text{Ci}$) 注射した。

^{141}Ce -citrate 注射液 ($\text{Ce } 7.2 \mu\text{g}$): 英国 The Radiochemical Centre (RCC) 製 ^{141}Ce -chloride 塩酸溶液 1 ml にクエン酸ナトリウム溶液を加え, 0.08 M クエン酸ナトリウム溶液となるようにしたものを少量の NaHCO_3 で $\text{pH } 6.6$ としたのち, 沸とう水浴中で15分間加熱したものを1匹あたり 0.4 ml (約 $2 \mu\text{Ci}$) 注射した。

^{153}Sm -chloride 注射液 ($\text{Sm } 8.3 \mu\text{g}$): 原研製 ^{153}Sm -chloride 塩酸溶液を希塩酸で薄めて 0.1 N HCl 溶液となるようにしたものを1匹あたり 0.4 ml (約 $3 \mu\text{g}$) 注射した。

^{153}Sm -citrate 注射液 ($\text{Sm } 36 \mu\text{g}$): 原研製 ^{153}Sm -chloride 溶液にクエン酸ナトリウム溶液を加え, 0.08 M クエン酸ナトリウム溶液となるようにしたものを少量の NaHCO_3 で $\text{pH } 6.6$ としたのち, 沸とう水浴

中で15分間加熱したものを1匹あたり 0.4 ml (約 3 μ Ci) 注射した。

¹⁵³Gd-citrate 注射液 (Gd 0.006 μ g): RCC 製 ¹⁵³Gd-chloride 塩酸溶液 0.4 ml にクエン酸ナトリウム溶液を加え、0.08モルクエン酸ナトリウム溶液となるようにしたものを少量の NaHCO₃ で pH 6.6 としたのち、沸とう水浴中で15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。

¹⁶⁰Tb-citrate 注射液 (Tb 5.4 μ g): RCC 製 ¹⁶⁰Tb-chloride 塩酸溶液 0.15 ml に 0.08モルクエン酸ナトリウム溶液 10 ml を加え少量の塩酸で pH 6.6 としたのち、沸とう水浴中で15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。

¹⁷⁰Tm-citrate 注射液 (Tm 3 μ g): 原研製 ¹⁷⁰Tm-chloride 塩酸溶液にクエン酸ナトリウム溶液を加えて、0.08モルクエン酸ナトリウム溶液となるようにしたものを少量の NaHCO₃ で pH 6.6 とし、沸とう水浴中で15分間加熱したものを1匹あたり 0.4 ml (約 33 μ Ci) 注射した。

¹⁶⁹Yb-nitrate 注射液 (Yb 11 μ g): ダイナボット RI 研究所製の ¹⁶⁹Yb-DTPA 注射液を蒸発皿で蒸発乾固し、これをさらに直火で加熱して DTPA を酸化分解したのち、濃硝酸を加えて溶かし、ゆっくり加熱して濃硝酸を蒸発乾固させた。この操作をもう一度くりかえし、硝酸がほとんど蒸発乾固したときに蒸留水を加えて溶かし、少量の NaHCO₃ で pH 1.5 としたものを1匹あたり 0.4 ml (約 2 μ Ci) 注射した。

¹⁶⁹Yb-chloride 注射液 (Yb 0.005 μ g): ダイナボット RI 研究所製 ¹⁶⁹Yb-chloride 塩酸溶液を希塩酸で薄めて 0.05 N HCl 溶液となるようにしたものを1匹あたり 0.4 ml (約 3 μ Ci) 注射した。

¹⁶⁹Yb-citrate 注射液 (Yb 11 μ g): 上記 ¹⁶⁹Yb-nitrate 注射液にクエン酸ナトリウムを加えて 0.08モルクエン酸ナトリウム溶液となるようにしたものに少量の NaHCO₃ を加えて pH 6.6 としたのち、沸とう水浴中で15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。

¹⁷⁷Lu-chloride 注射液 (Lu 3 μ g): 原研製 ¹⁷⁷Lu-chloride 塩酸溶液を希塩酸で薄めて、0.05 N HCl 溶液となるようにしたものを1匹あたり 0.4 ml (約 30 μ Ci) 注射した。

¹⁷⁷Lu-citrate 注射液 (Lu 3 μ g): 原研製 ¹⁷⁷Lu-chloride 塩酸溶液にクエン酸ナトリウム溶液を加えて、0.08モルクエン酸ナトリウム溶液となるようにしたものを少量の NaHCO₃ で pH 6.6 としたのち、沸

とう水浴中で15分間加熱したものを1匹あたり 0.4 ml (約 30 μ Ci) 注射した。

2・2 実験方法

2・2・1 体内分布

上記の皮下移植結節ラットにペントバルビタールナトリウム注射液 (ネプタール) 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。注射後24時間におのおの 4~5 匹ずつ屠殺して血液、筋肉、肝臓、腎臓、脾臓、骨(頭頂骨)、肺臓、心臓、脾臓、および腫瘍など (¹⁴⁰La-chloride, ¹⁶⁹Yb-nitrate, ¹⁷⁷Lu-chloride および ¹⁷⁷Lu-citrate は骨を除く) を摘出し、おのおの重量を測定後、ウエ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 (測定値はすべて減衰補正した)。

2・2・2 生物学的半減時間と静注約 2 週間後の体内分布

正常 Donryu rats に上記 ¹⁵³Gd-citrate, ¹⁶⁰Tb-citrate, ¹⁷⁰Tm-citrate および ¹⁶⁹Yb-citrate 注射液 0.4 ml をおのおの 2 匹ずつに静注し、静注後16日間 (¹⁶⁹Yb-citrate のみは13日間) にわたって飼育し、その間 2 個の対向せる 3 in. NaI 結晶シンチレーション検出器 (フラットフィールド型コリメーター使用) による検出系で全身計測を行ない、投与直後の体内量を 100% とした場合の体内残留量を求めた (測定値はすべて減衰補正した)。またこの生物学的半減時間測定実験終了時に屠殺して主要臓器組織を摘出し、これら臓器に含まれる単位重量あたりの放射エネルギーを骨を 1 として各臓器/骨比で求めた。

2・3 実験結果

2・3・1 体内分布

各臓器組織取込率を一括して Table 1 に示したが、各元素とも血液、筋肉の取込率は非常に小さかった。これに対し肝臓は ¹⁴⁰La, ¹⁴¹Ce, ¹⁵³Sm が非常に大きい、その他の元素は比較的小さかった。腎臓は最高が ¹⁵³Sm の 2.38%/g、最低が ¹⁴⁰La の 0.64%/g であり、肝臓よりバラツキが小さかった。脾臓、肺臓、脾臓、心臓はいずれも 1%/g 以下で比較的小さかったが、骨は Table 1 のごとく ¹⁴⁰La, ¹⁷⁷Lu, ¹⁶⁹Yb の一部は摘出しなかったが、最高が ¹⁶⁹Yb-chloride の 3.11%/g、最低が ¹⁴¹Ce の 0.55%/g と一般に大きかった。目的とする腫瘍は ¹⁷⁰Tm が最高で 1.34%/g、ついで ¹⁶⁹Yb-

Table 1 Mean retention values (%/g) of labeled compounds in tissues of rats with Yoshida sarcoma (at 24 hours after i.v. injection)

	Blood	Muscle	Liver	Kidney	Spleen	Lung	Pan-creas	Heart	Bone	Tumor
¹⁴⁰ La-chloride	0.04±0.01	0.01±0.004	7.21±1.06	0.64±0.11	0.67±0.32	0.32±0.18	0.05±0.03	0.12±0.02		0.36±0.14
¹⁴¹ Ce-citrate	0.02±0.002	0.03±0.02	10.23±1.26	1.26±0.42	0.54±0.21	0.83±0.15	0.11±0.09	0.28±0.07	0.55±0.11	0.38±0.11
¹⁵³ Sm-chloride	0.10±0.04	0.02±0.005	8.85±1.37	1.04±0.18	0.54±0.11	0.25±0.05	0.07±0.03	0.23±0.04	1.16±0.09	0.66±0.27
¹⁵³ Sm-citrate	0.02±0.01	0.05±0.02	8.53±1.06	2.38±0.68	0.40±0.14	0.40±0.13	0.66±0.21	0.43±0.09	0.78±0.08	0.44±0.08
¹⁵³ Gd-citrate	0.02±0.005	0.02±0.01	2.10±0.24	1.28±0.32	0.14±0.04	0.16±0.03	0.05±0.01	0.19±0.03	2.97±0.77	0.37±0.16
¹⁶⁰ Tb-citrate	0.02±0.003	0.06±0.02	1.42±0.16	2.16±0.36	0.21±0.06	0.24±0.03	0.08±0.02	0.22±0.03	2.94±0.17	0.41±0.08
¹⁶⁹ Yb-chloride	0.02±0.002	0.02±0.005	0.77±0.05	1.22±0.28	0.47±0.07	0.13±0.02	0.09±0.03	0.12±0.02	3.11±0.57	1.07±0.32
¹⁶⁹ Yb-nitrate	0.02±0.005	0.03±0.008	0.74±0.12	0.78±0.11	0.39±0.11	0.11±0.02	0.08±0.03	0.12±0.01		0.86±0.35
¹⁶⁹ Yb-citrate	0.01±0.002	0.02±0.002	0.39±0.07	0.84±0.30	0.27±0.06	0.11±0.01	0.05±0.01	0.09±0.01	1.92±0.09	0.72±0.15
¹⁷⁰ Tm-citrate	0.01±0.003	0.03±0.01	0.50±0.15	0.71±0.05	0.18±0.03	0.11±0.02	0.05±0.02	0.11±0.01	3.08±0.17	1.34±0.44
¹⁷⁷ Lu-chloride	0.03±0.003	0.04±0.01	0.74±0.08	0.76±0.13	0.58±0.16	0.17±0.06	0.11±0.04	0.14±0.02		0.83±0.15
¹⁷⁷ Lu-citrate	0.02±0.01	0.03±0.01	0.49±0.07	0.64±0.06	0.32±0.19	0.11±0.02	0.06±0.02	0.09±0.02		0.59±0.16
⁶⁷ Ga-citrate	0.20±0.05	0.06±0.03	1.41±0.07	0.75±0.05	1.29±0.28	0.33±0.14	0.14±0.05			1.14±0.16

chloride の 1.07%/g と比較的大きかったが, 最低は ¹⁴⁰La の 0.36%/g であった。

2・3・2 腫瘍, 各臓器組織取込比

腫瘍組織へ多く取り込まれることも必要であるが, 臨床的にもっとも重要なことは, 腫瘍が各臓器に比べて相対的にどれくらい良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力にすぐれ, 臨床的に望ましい。主要臓器の腫瘍/各臓器-比を一括して Table 2 に示したが, 腫瘍/血液-比は非常に大きいものが多く, ¹⁷⁰Tm の 94.7が最高で, ついで ¹⁶⁹Yb-chloride が 55.1 であっ

たが, ¹⁴⁰La, ¹⁵³Sm は小さく 10 前後であった。腫瘍/筋肉-比も大きいものが多く最高が ¹⁷⁰Tm の 54.6, ついで ¹⁶⁹Yb-chloride の 51.7 であったが, 最低は ¹⁶⁰Tb の 7.4 であった。腫瘍/肝臓-比は一般に小さく, 最高が ¹⁷⁰Tm の 2.5 であり, ¹⁶⁹Yb および ¹⁷⁷Lu が 1.9~0.9 の間であったが, 他はいずれも非常に小さく, ¹⁴¹Ce が最低で 0.04 であった。腫瘍/腎臓-比も一般に小さいが, ¹⁷⁰Tm が最高で 1.9 であり ¹⁶⁹Yb および ¹⁷⁷Lu はいずれも 1 前後であるが, 他はいずれも小さく, ¹⁶⁰Tb が最低で 0.2 であった。腫瘍/骨-比は Table 2 のごとく骨を摘出した元素ではいずれも 1 以下であった。

Table 2 Tumor-Organ concentration ratio (at 24 hours after i.v. injection)

	T/Bl	T/M	T/L	T/K	T/Bn
¹⁴⁰ La-chloride	10.2± 2.2	39.8± 9.8	0.05±0.01	0.6±0.2	
¹⁴¹ Ce-citrate	23.1± 5.6	15.1± 7.8	0.04±0.01	0.3±0.1	0.7±0.2
¹⁵³ Sm-chloride	7.2± 3.3	28.9± 6.9	0.08±0.02	0.7±0.3	0.6±0.2
¹⁵³ Sm-citrate	19.8± 7.3	10.5± 4.8	0.05±0.01	0.2±0.1	0.6±0.1
¹⁵³ Gd-citrate	20.4± 4.2	18.2± 9.7	0.2 ±0.1	0.3±0.1	0.1±0.06
¹⁶⁰ Tb-citrate	19.9± 5.9	7.4± 3.0	0.3 ±0.1	0.2±0.02	0.1±0.02
¹⁶⁹ Yb-chloride	55.1±13.8	51.7±25.1	1.4 ±0.5	0.9±0.2	0.4±0.1
¹⁶⁹ Yb-nitrate	41.9±17.3	26.1±10.1	0.9 ±0.3	1.1±0.4	
¹⁶⁹ Yb-citrate	52.2±13.6	38.7±13.6	1.9 ±0.5	0.9±0.3	0.4±0.1
¹⁷⁰ Tm-citrate	94.7±14.7	54.6±13.1	2.5 ±0.5	1.9±0.7	0.4±0.2
¹⁷⁷ Lu-chloride	31.8± 7.3	21.4± 4.1	1.1 ±0.1	1.2±0.4	
¹⁷⁷ Lu-citrate	26.4±13.3	23.3±15.1	1.3 ±0.5	0.9±0.2	
⁶⁷ Ga-citrate	6.3± 2.4	22.8±11.0	0.8 ±0.1	1.5±0.1	

T: Tumor, Bl: Blood, M: Muscle, L: Liver, K: Kidney, Bn: Bone.

Table 3 Retention values (%) of labeled compounds in whole body of rats after i.v. injection

Days Substances	0	1	2	3	4	5	8	9	11	13	16
¹⁵³ Gd-citrate	100	70.0	65.8			56.7		45.3		43.6	43.3
¹⁶⁰ Tb-citrate	100	77.3	70.1			66.4		57.4		56.0	54.1
¹⁶⁹ Yb-citrate	100	82.3		76.3	76.1		72.2		69.7	66.7	
¹⁷⁰ Tm-citrate	100	63.6	60.4			56.4		48.2		46.8	46.0

2・3・3 生物学的半減時間と静注約2週間後の体内分布

Table 3 に示すごとく, ¹⁶⁹Yb-citrate は1日後に82.3%となり以後ゆっくりと減少して13日後に66.7%となった。これからわかるように最初の1日で17.7%が体外排出されたが, 以後ゆっくりと排出された。これを図示したのが Fig. 1 であり, 片対数グラフの対数軸(縦軸)に体内残存量, 横軸に時間をとってプロットすると横軸の原点近くでは勾配の大きい曲線となり, やがて勾配の小さい直線となった。まずこの直線部分を延長し時間ゼロに補外してA直線を, 曲線よりそれぞれA直線の値を引いて求めた差は Fig. 1 のBのごとく勾配の大きい直線となることが判明したので, 2相性のカーブであることは確実であり, これを急速相と緩徐相と呼ぶことにした。急速相および緩徐相の生物学的半減時間はおおの9.6時間, 60日であった。¹⁷⁰Tm-citrate, ¹⁵³Gd-citrate, ¹⁶⁰Tb-citrateはおおの1日後に63.6%, 70.0%, 77.3%, 16日後に46.0%, 43.3%, 54.1% であり, いずれも ¹⁶⁹Yb と同様2相性を示し, 急速相および緩徐相の生物学的半減時間は¹⁷⁰Tm-citrate 6.2時間, 36日, ¹⁵³Gd-citrate 14.4時間, 27日, ¹⁶⁰Tb-citrate 12時間, 37日であった。

つぎに生物学的半減時間測定実験終了時に求めた主要臓器単位重量あたりの放射能量の比は Table 4 に示したが, 血液/骨-比はきわめて小さく, 筋肉/骨-比, 心臓/骨-比, 肺臓/骨-比がこれに続き, 腎臓/骨-比が

Fig. 1 Retention value (%) of ¹⁶⁹Yb-citrate in whole body of rats after i.v. injection.

もっとも大きかったが0.4以下であった。

3. シンチレーションカメラ撮像

上記 ¹⁶⁹Yb-citrate 注射液と同様の方法で調製したもの0.4 ml (Yb 0.1 μg, 20 μCi) を上記吉田肉腫結節ラットに尾静脈より注射し, 注射24時間後にペント

Table 4 Organ-Bone concentration ratio

(¹⁶⁹Yb: on 13 days after i.v. injection
¹⁵³Gd, ¹⁶⁰Tb, ¹⁷⁰Tm: on 16 days after i.v. injection)

	Blood/Bone	Muscle/Bone	Liver/Bone	Kidney/Bone	Spleen/Bone	Lung/Bone	Heart/Bone
¹⁵³ Gd-citrate	0.0002	0.002	0.069	0.215	0.018	0.035	0.021
¹⁶⁰ Tb-citrate	0.0006	0.005	0.042	0.415	0.022	0.038	0.030
¹⁶⁹ Yb-citrate	0.0005	0.002	0.053	0.132	0.083	0.015	0.016
¹⁷⁰ Tm-citrate	0.0004	0.003	0.017	0.095	0.035	0.020	0.013

バルビタール注射液(ネンブタール)を腹腔内注射し、麻酔してピンホールコリメーターを付けたシンチレーションカメラでラット下半身を 30,000 cpm (992 秒) 撮像した。矢印(T)が腫瘍部で明らかに ^{169}Yb の強い集積が認められるが、腫瘍部以外の骨にも広汎に ^{169}Yb が集積しており、とくに骨の発育部分矢印(B)に強い。

Fig. 2 Scintiphoto of Yoshida sarcoma-bearing rat at 24 hours after the injection of ^{169}Yb -citrate solution. ^{169}Yb -citrate distributed in tumor tissue (T) as well as in bone tissue (B).

4. ランタナイド元素のタンパク結合力

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²⁶⁾。われわれは水銀、ビスマス、金化合物は腫瘍取込率が大きく、タンパク結合力が非常に強いが、ガリウム、インジウム、スカンジウムは腫瘍取込率は大きい、タンパク結合力は小さいことを示した^{12), 21)}。RI 標識化合物の腫瘍取込機序を検討するうちに、これらの化合物のタンパク結合力を調べることが意義あることと考え、*in vitro* で人血清アルブミンへの程度吸着されるかを調べた。

4.1 人血清アルブミンとの *in vitro* 吸着実験

上記注射液について前報の方法¹⁶⁾で行なった。この結果は Table 5 に示すごとく、人血清アルブミン吸着率がいずれも 10~20% の範囲にあり、前報で述べた ^{67}Ga -citrate と同程度の吸着率であることがわかった。

5. 考 察

いままでに強いがん親和性が認められている無機元

Table 5 Adsorption rate (%) of labeled compounds to albumin *in vitro*

	Albumin (1 mg)	Albumin (10mg)
^{140}La -chloride	2.5~4.8	12.0~13.4
^{141}Ce -citrate	3.7~4.2	13.8~14.0
^{153}Sm -chloride	4.1~4.6	17.0~18.4
^{153}Sm -citrate	3.3~4.2	15.5~17.7
^{153}Gd -citrate	8.3~9.2	21.4~21.5
^{160}Tb -citrate	3.7~4.1	15.2~15.4
^{169}Yb -chloride	3.8~4.4	16.2~17.0
^{169}Yb -nitrate	9.3~9.9	11.5~12.1
^{169}Yb -citrate	3.3~3.9	10.7~12.2
^{170}Tm -citrate	5.4~6.1	13.8~15.6
^{177}Lu -chloride	3.4~5.0	11.3~11.8
^{177}Lu -citrate	3.2~3.6	11.5~11.8
^{67}Ga -citrate	3.1~5.3	14.4~15.2

素としては水銀^{15, 16)}、ビスマス^{19)~21)}、金²¹⁾(周期律第 6 周期元素)と、ガリウム^{8)~12)}、インジウム^{12)~14)}(周期律第 III 族元素)があり、われわれもこれら元素についての実験を報告してきた。そこで第 III 族の第 6 周期に強いがん親和性元素があるのではないかと考えて行なったのが今回の実験である。ランタナイド元素は原子番号 57 番のランタンから 71 番のルテチウムまでの 15 元素であり、今回実験したのは Table 1, 2 に示すごとくこのうちの 8 元素 12 化合物であるが、静注 24 時間後で腫瘍取込率のいちばん大きいのは ^{170}Tm -citrate の 1.34%/g であり、 ^{169}Yb および ^{177}Lu 化合物も一般に大きかった。これらランタナイド元素、ことに ^{170}Tm , ^{169}Yb , ^{177}Lu 化合物の特徴は Table 1, 2 に示すごとく ^{67}Ga -citrate に比べ血液、筋肉中の存在量が非常に低いこと、ならびにこの 3 元素化合物は ^{67}Ga -citrate および ^{140}La , ^{141}Ce , ^{153}Sm , ^{153}Gd , ^{160}Tb に比べ肝臓への取込率が低いために、 ^{67}Ga -citrate では困難であった肝がんの陽性描画の成功の可能性がある点である。Table 1, 2 からわかるようにこれら元素、ことに ^{170}Tm , ^{169}Yb が骨に非常に多く取り込まれることは欠点である。静注 24 時間後の腫瘍/各臓器-比を Table 2 に示したが、 ^{170}Tm -citrate の腫瘍/血液-比、腫瘍/筋肉-比はおおの 94.7, 54.6 ときわめて大きく、われわれがいままでに実験した化合物では最高であった。 ^{169}Yb および ^{177}Lu 化合物もこれによく類似していた。Table 3 に ^{169}Yb -citrate, ^{170}Tm -citrate, ^{153}Gd -citrate および ^{160}Tb -citrate の静注後の体内残存量の経時的な測定値を示したが、1 日後に 82~64

%となり以後ゆっくりと減少した。生物学的半減時間を求めると急速相と緩徐相の2相となり、緩徐相は $^{169}\text{Yb-citrate}$ の60日が最高で $^{153}\text{Gd-citrate}$ の27日が最低であり、一度体内にはいると非常に排出されにくいこともわかった。この実験終了時に屠殺し、主要臓器取込比を骨との比較において示したものがTable 4である。この表から主要臓器中で骨に圧倒的に多いことがわかった。Table 1, 3を考え合わせると、静注されたこれら化合物の相当量は比較的短時間に骨に取り込まれ、残りが軟組織中に存在し、これらは速やかに排出されるが、骨に取り込まれたものは非常にゆっくりと排出されていることを示している。つぎにこれらランタナイド元素のタンパク結合力はTable 5に示すごとく10~20%と低く、 $^{67}\text{Ga-citrate}$ と同程度であることよりこれら元素の悪性腫瘍取込機序は $^{67}\text{Ga-citrate}$ の取込機序と同じと推定される。Table 1, 2に示すごとく血液、筋肉、肝臓中への存在量の少ない点で ^{170}Tm , ^{169}Yb , ^{177}Lu がすぐれ、骨への取り込みの少ない点で $^{67}\text{Ga-citrate}$ がすぐれている。

ここで臨床応用できそうな核種としては、 ^{167}Tm (半減期9.6日, EC, おもな γ 線エネルギー 208 keV), ^{169}Yb (半減期31日, EC, γ 線エネルギー 198 keV, 他), ^{175}Yb (半減期4.2日, β^- , γ 線エネルギー 396 keV, 他)があり、 ^{169}Yb は他の目的のためにすでに製造市販されているが、他の2者は市販されていない。生物学的性質および物理学的性質においてすぐれている ^{167}Tm の製造を早急に検討してみるべきであろう。

6. 結 論

担吉田肉腫結節ラットに ^{140}La , ^{141}Ce , ^{153}Sm , ^{153}Gd , ^{160}Tb , ^{169}Yb , ^{170}Tm および ^{177}Lu の塩酸、硝酸またはクエン酸塩を静注し、24時間後に屠殺して腫瘍および主要臓器中に含まれる放射エネルギーを求めた。腫瘍への取込率では ^{170}Tm が最高で腫瘍1gあたりに投与量の1.34%があり、ついで ^{169}Yb 化合物の1.07~0.72%/gが多かった。また $^{170}\text{Tm-citrate}$ および $^{169}\text{Yb-citrate}$ は腫瘍/各臓器-比でも高値を示し、腫瘍/血液-比はおおの94.7, 52.2, 腫瘍/筋肉-比54.6, 38.7, 腫瘍/肝臓-比2.5, 1.9で $^{67}\text{Ga-citrate}$ よりすぐれていた。腫瘍/腎臓-比はそれぞれ1.9, 0.9で $^{67}\text{Ga-citrate}$ より小さく、腫瘍/骨-比はともに0.4と小さかった。

静注後の体外排出は遅く、排出曲線を描くと急速相と緩徐相の2相性を示し、急速相および緩徐相の生物

学的半減時間は $^{169}\text{Yb-citrate}$ 9.6時間, 60日, $^{170}\text{Tm-citrate}$ 6.2時間, 36日, $^{153}\text{Gd-citrate}$ 14.4時間, 27日, $^{160}\text{Tb-citrate}$ 12時間, 37日であった。つぎに静注16日後($^{169}\text{Yb-citrate}$ は13日)の体内分布は骨中に圧倒的に多く、その他の臓器組織は少なかった。

本研究は文部省がん特別研究費(松浦班), 厚生省がん研究助成金(寛班)によるものであることを記し、感謝の意を表します。

ご指導、ご校閲をいただいた平松博教授、シンチカメラで撮像して下さった松平正道技師に感謝いたします。

文 献

- Schmidt, F., Liß, E. und Ernst, H.: *Strahlentherapie*, **114**, 415 (1961)
- Hisada, K., Hiraki, T., Mishima, T., Watanabe, R., Yokoyama, K., Kato, S. and Wakebayashi, T.: *J. Nucl. Med.*, **9**, 324 (1968)
- 安東 醇, 久田 欣一: *Radioisotopes*, **19**, 276 (1970)
- Spar, I.L., Goodland, R.L. and Bale, W.F.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **100**, 259 (1959)
- Dewey, W.C., Bale, W.F., Rose, R.G. and Marrack, D.: *Acta Unio Intern. Contra Cancrum.*, **19**, 185 (1963)
- Hisada, K., Hiraki, T. and Ohba, S.: *J. Nucl. Med.*, **7**, 41 (1966)
- Spencer, R.P., Montana, G., Scanlon, G.T. and Evans, O.R.: *J. Nucl. Med.*, **8**, 197 (1967)
- Edwards, C.L. and Hayes, R.L.: *J. Nucl. Med.*, **10**, 103 (1969)
- Edwards, C.L. and Hayes, R.L.: *J. Nucl. Med.*, **10**, 332 (1969)
- 東 与光, 池本真一, 久田太郎, 中山義之, 鈴木慎二, 棚田 勲, 加藤秀夫, 村田 晃, 杉山道雄, 大下寿隆: *核医学*, **6**, 217 (1969)
- 安東 醇, 久田欣一: *Radioisotopes*, **19**, 239 (1970)
- 安東 醇, 久田欣一: *Radioisotopes*, **20**, 171 (1971)
- Hunter, W.W., Jr. and DeKock, H.W.: *J. Nucl. Med.*, **10**, 343 (1969)
- Hunter, W.W., Jr. and Riccobono, X.J.: *J.*

- Nucl. Med.*, **11**, 328 (1970)
- 15) Sodee, D.B., Renner, R.R. and DiStefano, B.: *Radiology*, **84**, 873 (1965)
- 16) 安東 醇, 久田欣一: *Radioisotopes*, **19**, 589 (1970)
- 17) 久田欣一, 平木辰之助, 大場 寛, 三嶋 勉: 最新医学, **23**, 2672 (1968)
- 18) 原 敏彦, 平田正信, 飯尾正明, 馬場治賢: 日本胸部臨床, **7**, 525 (1970)
- 19) Kahn, H.: *Strahlentherapie*, **37**, 751 (1930)
- 20) Matthews, C.M.E. and Molinaro, G.: *Brit. J. Exp. Path.*, **44**, 260 (1963)
- 21) 安東 醇, 久田欣一: *Radioisotopes*, **20**, 321 (1971)
- 22) Kono, A. and Kojima, M.: *Radioisotopes*, **21**, 118 (1972)
- 23) 安東 醇, 久田欣一, 岡野真治: 日本核医学会第11回北陸地方会 (1972, 3, 12) にて発表
- 24) 久田欣一, 安東 醇: 医学のあゆみ, **81**, 825 (1972)
- 25) 久田欣一, 安東 醇: 医学のあゆみ, 印刷中
- 26) 遠藤英也: 癌の生化学, 第2版, 中原和郎編集, 医学書院, 東京 (1965)

Abstract

Affinity of Lanthanons for Malignant Tumor (I)

Atsushi ANDO and Kin-ichi HISADA*

School of Paramedicine, Kanazawa University, * Department of Nuclear Medicine, School of Med. Kanazawa University

Affinity for the malignant tumor of the lanthanons (^{140}La , ^{141}Ce , ^{153}Sm , ^{153}Gd , ^{160}Tb , ^{169}Yb , ^{170}Tm , ^{177}Lu) was examined.

Citrate, chloride or nitrate of these elements was prepared and injected intravenously to the rats which had been subcutaneously transplanted Yoshida sarcoma and these rats were sacrificed 24 hours after injection. The radioactivities of the tumor, blood, muscle, liver, kidney and spleen were measured by a well-type scintillation counter. The retention values (% dose per g tissue weight) in these organs were calculated.

All the compounds which were examined in this experiments had strong affinity for the malignant tumor, and in these eight elements thulium-170 and ytterbium-169 had very strong affinity for the malignant tumor. It is important for the purpose of clinical scanning that the ratio of the concentration of radioactivity in tumor to tissue is large. Tumor-muscle and tumor-blood concentration ratio of thulium-170 and ytterbium-169 were very large and in this respect ^{170}Tm - and ^{169}Yb -citrate were more excellent than ^{67}Ga -citrate. But thulium-170 and ytterbium-169 had very strong affinity for bone, in this respect thulium-170 and ytterbium-169 were inferior to ^{67}Ga -citrate. The majorities of injected thulium-170 and ytterbium-169 were accumulated into bone and these elements accumulated into bone were excreted very slowly. (Received June 24, 1972)