上原知也

Key Words : tumor imaging, amino acid transporter, System A, System L, iodine-123, carbon-11

ラジオアイソトープ(RI) 標識薬剤を用いる核医学画像診断は X 線 CT や MRI などの形態学的診断と異なり、腫瘍の生理・生化学的な情報を得ることができる。そのため、これらの核医学画像診断は従来の形態学的診断に比べ、腫瘍の良性・悪性の鑑別や放射線治療後の壊死と再発の識別に優れる¹⁾。近年、癌の診断薬剤として RI 標識アミノ酸が注目を集めている。RI 標識アミノ酸は、脳への集積が少ないことから $[^{18}\text{F}]$ フルオロデオキシグルコース (^{18}F -FDG) では診断が困難であった脳腫瘍への適用に優れ、また ^{18}F -FDG に比べ炎症部位への集積も低いことから放射線治療後の効果判定にも優れる。

その中でも [^{11}C -メチル] メチオニン (^{11}C -Met) は代表的な放射性薬剤のひとつである。 ^{11}C -Met は細胞内へアミノ酸トランスポータシステム A およびシステム L によって輸送され、細胞内にて蛋白合成、およびさまざまなメチル基転移反応を受ける。したがって ^{11}C -Met の集積はこれらの作用の総和として評価される。核医学画像診断では集積した放射能によって評価を行う。そのため、複数の要因によってトレ

ーサの集積が関与する場合、その主な集積要因が何であるかを評価することは困難である。腫瘍細胞の活性を評価していくには単一の活性を評価できるトレーサの開発が望ましい。こうした観点から、アミノ酸トランスポータ活性のみを評価可能な人工アミノ酸による腫瘍の核医学画像診断について紹介する。

腫瘍細胞内へアミノ酸を取り込む機構として幾つかのトランスポーターが存在するが、ナトリウム非依存性のものとナトリウム依存性のものに大別される。ナトリウム非依存性のトランスポーターは、細胞内外のアミノ酸濃度の利用、あるいは他のアミノ酸との対向輸送により目的とするアミノ酸を輸送する。システムLはその代表的なトランスポーターであり、あらゆる癌細胞に存在する。フェニルアラニン、チロシン、メチオニンなどの比較的側鎖の大きなアミノ酸を輸送する基質として認識するが、その基質選択の認識は甘く、 $[^{18}\text{F}]$ 2-フルオロチロシン、 $[^{18}\text{F}]$ O-(2-フルオロエチル) チロシン (^{18}F -FET), $[^{18}\text{F}]$ 3-フルオロ- α メチルチロシン (^{18}F -FMT), $[^{123}\text{I}]$ 3-ヨウ素- α メチルチロシン (^{123}I -IMT) などの放射性核種標識人工アミノ酸もこのトランスポーターによって細胞内に取り込まれる。これらの薬剤のうち ^{18}F -FET, ^{18}F -FMT, ^{123}I -IMT は蛋白合成に組み込まれないことからシステムLの活性を反映した腫瘍集積を示すことが報告されている²⁾⁻⁴⁾。 ^{18}F -FETにおける臨床検討では投与40分後において腫瘍以外の臓器ではほとんど放射能が観察されず、腫瘍の明瞭な画像が得られている²⁾。また、 ^{18}F -FMTを用いた担癌マウスの検討では、投与60分後において、 ^{18}F -FDGよりも高い集積を示すなどその有用性が示されている³⁾。一方、これらの薬剤がPositron Emission Tomography (PET) 薬剤であるのに対し、 ^{123}I -IMTは汎用性に優れたSingle Photon Emission Computed Tomography (SPECT) 用薬剤であることか

[†] Amino Acid Transport Activities for Tumor Imaging. Tomoya UEHARA: Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, Inage-ku, Chiba-shi 263-8522, Japan.

ら、近年欧米において盛んに研究されている。 ^{123}I -IMT は脱ヨウ素反応などの生体内代謝に対して安定である。また、 ^{123}I -IMT は生体内に投与後速やかに脳腫瘍細胞に取り込まれ、投与後15-30分くらいでピークに達することから投与早期に画像が得られている。Glioma における ^{11}C -Met と ^{123}I -IMT の集積を比較では同程度のイメージングが得られており、トランスポータ活性のみによるイメージングの有用性が示されている⁵⁾。さらに、脳腫瘍における検討から ^{123}I -IMT は腫瘍の増殖に相関した取り込みを示すことも報告されており、トランスポータ活性による評価は有用であると考えられる⁶⁾。また、 ^{123}I -IMT は肺癌、リンパ腫など脳腫瘍以外の腫瘍への有効性も示されており、今後の利用が益々期待される薬剤である。

2. システム A による輸送

もう一方のアミノ酸トランスポータはナトリウム依存性のトランスポータである。これはナトリウム勾配や膜の電位を利用した能動輸送系であり、 Na^+/K^+ ATPase によって維持されている。その中でもシステム A は代表的なトランスポータであり、あらゆる細胞種に存在することが知られている。また、システム A はインスリンやプロスタグランジン E1 などの成長因子によりその活性が変化し、細胞の増殖に関わることが知られている⁷⁾。システム A により認識される基質はアラニンなどの側鎖の小さな中性アミノ酸である。近年、システム A のトランスポータ活性を測定する薬剤として [^{11}C] methyl- α -aminoisobutyric acid (^{11}C -MeAIB) が開発された。元来 MeAIB はシステム A の阻害剤として開発されたものであり、システム A に対する特異性は非常に高い。ヒトにおける臨床検討では ^{11}C -MeAIB は血液中で投与後約

40分までは95%以上が未変化体で存在するなど、その高い生体内安定性が示されている⁸⁾。ヒトリンパ腫における臨床結果では high-grade のリンパ腫の方が low-grade のよりも高い集積性を示すなど本薬剤の有用性が示されている⁷⁾。また、 ^{11}C -MeAIB は脳への集積がほとんど見られないことから、脳腫瘍への応用が今後期待される。

3. ま と め

種々の放射性核種標識人工アミノ酸の開発によりシステム A および L などの個々のアミノ酸トランスポータ活性の評価が可能になった。いずれのトランスポータ活性測定薬剤も腫瘍の画像診断に有用であることが示されている。本邦においても ^{18}F -FDG が保険適用となり、ますます核医学画像診断の利用が多くなると考えられる。アミノ酸トランスポータ測定薬剤は ^{18}F -FDG に勝るとも劣らない有用な薬剤であることから、今後の進展が期待される。

文 献

- 1) Jager, P. L., Vaalburg, W. et al.: *J. Nucl. Med.*, **42**, 432-445 (2001)
- 2) Wester, H. J., Herz, M. et al.: *J. Nucl. Med.*, **40**, 205-212 (1999)
- 3) Inoue, T., Tomiyoshi, K. et al.: *J. Nucl. Med.*, **39**, 663-667 (1998)
- 4) Kawai, K., Fujibayashi, Y. et al.: *J. Nucl. Med.*, **32**, 819-824 (1991)
- 5) Langen, K. J., Ziemons, K. et al.: *J. Nucl. Med.*, **38**, 517-522 (1997)
- 6) Kuwert, T., Probst-Cousin, S. et al.: *J. Nucl. Med.*, **38**, 1551-1555 (1997)
- 7) Sutinen, E., Jyrkkio, S. et al.: *Eur. J. Nucl. Med.*, **28**, 847-854 (2001)
- 8) Nagren, K., Sutinen, E. et al.: *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **43**, 1013-1021 (2000)