

●薬剤の開発動向

1) PET製剤とSPECT製剤の開発動向

佐治 英郎 / 小野 正博 / 天満 敬 京都大学大学院薬学研究科

PET, SPECTによる臨床核医学画像診断(核医学分子イメージング)において, PET, SPECT製剤(分子プローブ)はイメージング機器とともに, この分野を支える両輪であり, その発展のために, イメージングの標的とする分子に特異的に結合,あるいは相互作用する化合物の合理的かつ効率的な開発が, 急務の課題となっている。本稿では, 腫瘍および脳の核医学画像診断のためのPET, SPECT製剤を中心に, 核医学診断薬の開発の現状について述べる。

PET, SPECT製剤の分子設計

PET, SPECTイメージングに用いられている放射性核種(RI)は, 測定に適した放射線のエネルギー, 半減期, 元素の特性, 化合物合成の時間的な観点, 入手の容易性, 経済性などから選択され, 現在, PET用核種として ^{11}C , ^{18}F , $^{62/64}\text{Cu}$, ^{68}Ga , SPECT用核種として $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{111}In などが対象となっている(表1)。これら核種は, それぞれ元素としての性質が異なるため, 分子プローブを設計する上で重要な因子となる。すなわち, ^{11}C は生理活性物質や薬物の大部分を占める有機化合物の基本的構成元素のRIであることから, それらの化学構造,そして生物学的性質を完全に保持した標識化合物を得ることができる。一方, フッ素やヨウ素は, 生理活性物質や薬にはほとんど含まれていないため, ^{18}F , ^{123}I 標識化合物は母体化合物に異

種元素が導入された化合物となり, 母体化合物からは生物学的性質が変化するため, これを考慮した, より高度な分子設計が必要となる。さらに, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , $^{62/64}\text{Cu}$, ^{68}Ga は, 金属元素の放射性核種であり, 生理活性物質や薬の構成元素としてはまったく含まれておらず, またこれらはキレートすることによって初めて安定化することから, 分子設計においてはキレート部を導入させる必要があり, より高度な分子設計が必要となる。

腫瘍核医学画像診断薬

細胞の生存や成長には, エネルギーが必要であり, そのために腫瘍細胞ではグルコースを高く取り込む。そこで, グルコースの誘導体である ^{18}F -FDGが腫瘍の検出に広く用いられており, 現在のPET検査の発展に大きく寄与している。さらに, 分子生物学情報と組み合わせることにより, ^{18}F -FDGによる腫瘍のイメージングは, 化学療法や放射線療法に対する反応性や治療効果を予測できる可能性も期待されている。

しかし, あくまで ^{18}F -FDGはグルコース代謝を反映しており, 腫瘍に特異性のあるものではない。そこで, より高い腫瘍特異性を求めて, 核酸誘導体, アミノ酸誘導体, さらに腫瘍特有な組織環境, 個々の腫瘍に特異的に発現する分子などをイメージングできるPET, SPECT製剤の開発が注目されており, これらの化合物による腫瘍のより高度な質的診断への展開が期待されている^{1)~4)}(表2)。

1. ヌクレオシド誘導体

腫瘍では, DNA合成が増加しているため, 腫瘍核医学画像診断薬として, ヌクレオシド誘導体が開発されている。

$3'$ -deoxy- $3'$ - ^{18}F -fluorothymidine (^{18}FLT)は, ピリミジントランスポーターにより細胞に取り込まれ, 細胞質のチミジンキナーゼ(TK1)により, $5'$ 位の水酸基がリン酸化を受けることで捕捉される。 ^{18}FLT は肝臓への高い非特異的集積と骨髄への生理的集積を示すが, 正常脳などへの分布が低いことから, それらの部位での腫瘍診断に期待されている。また, DNAに直接取り込まれる $4'$ - ^{11}C -methylthiothymidine (^{11}C -S-dThd)が開発され, 新たな核酸代謝イメージング薬として期待されている。

2. アミノ酸誘導体

腫瘍細胞では, 増殖に必要なタンパク合成が盛んであり, 原料であるアミノ酸を輸送するアミノ酸トランスポーターが高発現している。そこで, 生体内で安定し, アミノ酸トランスポーターの基質となる人工アミノ酸が, プローブとして開発されている。代表的なものとして, ^{18}F -1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid ($^{18}\text{FACBC}$), ^{18}F -O-(2-fluoroethyl-L-tylosin (^{18}FET)などがある。 $^{18}\text{FACBC}$ は前立腺がん, ^{18}FMT は脳腫瘍の診断薬として期待されている。