

血清蛋白結合置換を利用した放射性医薬品の動態制御
—アミノ酸輸液製剤における検討—
久家 教幸

要 旨

本研究は、血清蛋白結合性が高いため、標的組織への効率的移行が妨げられている放射性医薬品において、血清蛋白上の特異的結合部位において競合置換を示す、蛋白結合親和性の高い薬剤または栄養素を併用することにより、放射性医薬品の組織移行性の決定因子である血中遊離濃度を制御し標的組織への集積性を向上させることを目的としている。

脳血流画像診断薬である ^{123}I -*N*-isopropyl-*p*-iodoamphetamine(^{123}I -IMP)は主に局所脳血流シンチグラフィに用いられる。この ^{123}I -IMP は血清蛋白結合性が高いため脳への移行が妨げられている。ここで ^{123}I -IMP の脳集積率向上を目的として、 ^{123}I -IMP の血清蛋白上の特異的結合部位における蛋白結合置換薬を検索した。 ^{123}I -IMP の蛋白結合種の同定を *in-vitro* 血清において行ったところ、血清蛋白上の HSA 及び AGP に結合していることが確認された。次に、それぞれの結合部位における種々の置換薬を検索した結果、 ^{123}I -IMP の血中遊離率が顕著に上昇した 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6MNA)、erythromycin(ETC) を HSA site II 及び AGP の置換薬として選択した。またこれらを併用する手法を用いることにより血中遊離率の相乗的増加が認められた。これらの薬剤は副作用が少なく、安全に十分な血中濃度を保つことが可能であるので、 ^{123}I -IMP における血清蛋白結合置換薬としての有用性が示唆された。

次に、上述の置換薬でも臨床応用は十分に可能であるが、より人体に安全になおかつ効果的に投与出来るものとして、栄養素であるアミノ酸輸液製剤に着目し、アミノ酸輸液製剤の血清蛋白結合置換薬としての有用性を評価した。アミノ酸輸液製剤の血清蛋白上の特異的結合部位を結合サイトマーカーの結合置換効果に基づき検索したところ、HSA site II の結合サイトマーカーである ^{14}C -diazepam、AGP の結合サイトマーカーである ^3H -propranolol の血中遊離率を増大させた。これによりアミノ酸輸液製剤は HSA site II 及び AGP の結合置換薬として用い得ることが確認された。また HSA site II

において置換効果を及ぼすアミノ酸輸液成分の検討を行ったところ、L-tryptophan(L-Trp)が HSA site II の結合を阻害していることが確認され、L-Trp 濃度に依存して置換の程度が変化することも見出した。これらはアミノ酸輸液製剤の血清蛋白結合置換効果のメカニズム解明に重要な知見を与えるものと思われた。

最後に、血清蛋白結合置換薬としてアミノ酸輸液製剤を、AGP の置換薬として ETC を用いたときの $^{123}\text{I-IMP}$ における蛋白結合置換による体内動態制御に関する検討を行った。*In-vitro* の検討より、アミノ酸輸液製剤を負荷した場合、ヒト血清における $^{123}\text{I-IMP}$ の血中遊離率が上昇し、従来 of 置換薬である 6MNA と同等の置換率が得られたことから、血清蛋白結合置換薬として用いることが可能であることを見出した。次に、 $^{123}\text{I-IMP}$ 投与におけるサル脳のシンチグラフィにおいて、アミノ酸輸液製剤、及び ETC を負荷したときのサル脳の集積が顕著に向上した。以上より $^{123}\text{I-IMP}$ における血清蛋白結合置換を利用したサル脳への集積率向上が達成された。従って、この動態制御法を用いることにより放射性医薬品の投与量や被曝の低減を図ることができ、また検査時間の短縮もしくは診断画像の画質改善が期待される。さらに、この手法は即座にヒトへの応用が期待でき、臨床応用に有用な方法であると考えられた。