

アミノ酸誘導体を用いた新規腫瘍診断用 PET 薬剤開発に関する戦略
——アミノ酸トランスポーターの光学異性体認識特性——

西 弘大

要旨

アミノ酸を用いた新規腫瘍診断用放射性薬剤の開発を目指す上で、トレーサーの候補化合物となり得るアミノ酸誘導体のトランスポーターに対する親和性を知ることは非常に重要なことである。

本研究ではアミノ酸トランスポーターの性質を光学異性体認識の観点から検討した。アミノ酸トランスポーターの発現量を遺伝子レベルで解析し、腫瘍細胞において高発現が確認された中性アミノ酸トランスポーターに注目した。さらに中性アミノ酸トランスポーターの中で比較的基質選択性が広いと言われていた輸送系である System L と System A を評価の対象とし、ブタ近位尿細管細胞 LLC-PK₁ を用いて細胞集積阻害実験を行った。System L の特異的阻害剤である 2-amino-2-norbornane-carboxylic acid(BCH)と System A の特異的阻害剤である α -(methylamino)-isobutylic acid(MeAIB)、さらに天然アミノ酸である leusine(Leu), alanine(Ala), tyrosine(Tyr)の L 体および D 体を用いて [*S*-methyl-³H]-L-Methionine(³H-Met) と α -(methylamino)-[1-¹⁴C]-isobutylic acid(¹⁴C-MeAIB)の細胞集積を阻害した。この結果、³H-Met の集積は BCH, L-Leu, L-Tyr によって強く阻害され、MeAIB, L-Ala, D-Ala による阻害効果は見られなかった。また、D-Leu, D-Tyr によっても阻害効果が認められた。一方、¹⁴C-MeAIB の集積は MeAIB, L-Ala によって強く阻害され、BCH, L-Leu, D-Leu による阻害は見られなかった。D-Ala による阻害効果は認められず、L-Tyr, D-Tyr による約 20%の阻害が見られた。これらの結果から尿細管細胞の刷子縁膜には System L と System A が存在し、アミノ酸の光学異性体を認識していることが示された。尿細管細胞の代わりにヒト前立腺癌細胞 DU145 と PC3 を用いて、条件を変えずに同様の実験を行ったところ、これらの前立腺癌細胞もアミノ酸の光学異性体を認識しているものの、認識の精度が低下していることが確認された。

本研究によって新規腫瘍診断用放射性薬剤の基本骨格に D-アミノ酸を用い、尿細管細胞と腫瘍細胞における光学異性体認識特性の差を利用することで、腫瘍周辺組織比を向上させ得る可能性が示された。