

代謝安定性を有する非天然アミノ酸 D-methionine の腫瘍診断薬としての効果 高橋 典也

要 旨

[S-methyl- ^{11}C]-L-methionine (^{11}C -L-Met) による PET 腫瘍イメージングは主にタンパク合成機能を反映すると言われており、各種アミノ酸 PET 薬剤のうち最も多く行われている。特に脳神経膠腫の画像検査では $2\text{-}^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG) の幾つかの限界が指摘されており、腫瘍の進展範囲の診断や再発の検出に ^{18}F -FDG より ^{11}C -L-Met が優れるとして、 ^{11}C -L-Met による PET 診断が施行されている。一方で、L-Met は天然アミノ酸であり、また標識部位が S-methyl 基の部位であるため、タンパク合成以外にメチル基転移などの代謝を受け、代謝性組織への滞留し腹部の腫瘍イメージングは困難である。本研究では、代謝安定性が期待される非天然アミノ酸 D-methionine (D-Met) を用いて、腫瘍細胞への集積性を検討し、D-Met のトランスポーター発現量を反映した腫瘍診断薬としての評価をすることを目的とした。

定量 PCR を用いて 4 種類のヒト由来腫瘍細胞におけるアミノ酸トランスポーター遺伝子発現量の絶対定量解析を行い、各腫瘍細胞の遺伝子発現の特徴を確認した。肺腺癌(H441)において中性アミノ酸トランスポーターの遺伝子発現量が高い傾向にあった。さらに、4 種類のヒト由来腫瘍細胞を用いて、細胞集積阻害実験を行った。阻害剤として system L 特異的阻害剤である 2-amino-2-norbornane-carboxylic acid (BCH) および system A 特異的阻害剤である α -(methylamino)-isobutyric acid (MeAIB) を用いた。L-Met は system L により輸送されることが既に報告されている。本検討においても、 ^3H -L-Met は主に system L により輸送されることを確認した。さらに D-Met においては system L に加え、system A 以外の Na^+ 依存性輸送系の関与も認められた。次いで、集積率と輸送責任トランスポーターの遺伝子発現量の相関性を検討した。 ^3H -L-Met と比較して ^3H -D-Met では高い相関性を得た。これは ^3H -L-Met が代謝を受け代謝物となることが要因の一つとして考えられる。

次に、肺腺癌細胞 (H441, PC14) を用いて担癌マウスを作成後、ダブルトレーサー法により ^{14}C -L-Met および ^3H -D-Met を投与し、腫瘍への集積性と体内分布を検討した。H441 およ

びPC14 移植担癌マウスにおいて、多くの正常組織で $^{14}\text{C-L-Met}$ に比べ $^3\text{H-D-Met}$ では集積が低下した。また、H441 移植担癌マウスにおいて、 $^{14}\text{C-L-Met}$ と比較し、 $^3\text{H-D-Met}$ では腫瘍への集積率が増加し、さらに腫瘍対肝臓比および腫瘍対筋肉比において比の向上が示された。PC14 移植担癌マウスでは、 $^{14}\text{C-L-Met}$ および $^3\text{H-D-Met}$ 共に H441 に比較し、腫瘍への集積率が低下した。特に $^3\text{H-D-Met}$ において顕著であり、PC14 はトランスポーターの発現量が極端に低いことから、トランスポーターの発現量をより反映している可能性が示された。次いで、膵臓におけるタンパクへの組み込み率の検討を行った。 $^{14}\text{C-L-Met}$ のタンパク組み込み率は約 40%であり、 $^3\text{H-D-Met}$ においては約 3%とタンパクへの組み込みは顕著に低下した。

以上のことから、D-Met は L-Met と比較し、アミノ酸トランスポーターの発現量を反映していることが示唆された。また、肝臓への集積率が低いことから D-Met は肝臓における分解代謝に対する抵抗性を有することが考えられ、タンパクへの組み込みも少ないということから、 $^3\text{H-D-Met}$ は体内で未変化体の割合が多いことが考えられる。これらのことが、H441 において腫瘍への集積が向上した要因の一つであると考えられる。さらに、腫瘍対肝臓比が顕著に向上したことから、D-Met による腹部イメージングの可能性が見出された。