

新規脳神経代謝機能イメージング薬剤開発を目指した
放射性ヨウ素標識 tryptophan 誘導体の評価
灘村 崇裕

要旨

本研究では、tryptophan 誘導体を標識母体化合物とした新規放射性ヨウ素標識脳神経代謝機能イメージング薬剤の開発と評価のために、天然の L-tryptophan および PET 応用されている α -[^{11}C]methyl-L-tryptophan の ^{14}C 標識体と比較した。

まず、serotonin 生合成能や serotonin 代謝機能の指標となり得る新規放射性ヨウ素標識 tryptophan 誘導体の開発を目的とし、serotonin 生合成の直前の前駆体であり、酸化法により indole 環に放射性ヨウ素導入の可能性がある 5-hydroxy-L-tryptophan に注目し、indole 環の 5 位に水酸基を有する 5-hydroxy-L-tryptophan のヨウ素標識法について検討した。

5-Hydroxy-L-tryptophan は酸化により indole 環が開環し構造が変化することから、indole 環 1-N 位に Boc 基を導入した 1-*tert*-butoxycarbonyl-5-hydroxy-L-tryptophan (Boc-HTP) を標識原料とし、ヨウ素標識後に脱保護する反応経路を考案した。4- ^{125}I -5-hydroxy-L-tryptophan (IHTP) の精製ではベースライン分離条件下で分取でき、高い放射化学的純度で目的標識化合物を得ることができた。

つぎに、得られた IHTP を用いてマウス体内分布を検討した。L-Tyrosine は L-tryptophan と同様に芳香族アミノ酸の一つであり、神経伝達物質の前駆体であるということから類似点が多いことから、tyrosine 誘導体で脱ヨウ素化しやすい 3- ^{125}I -L-tyrosine (MIT) や脱ヨウ素化酵素などに代謝安定性のある 3- ^{125}I - α -methyl-L-tyrosine (IAMT) を、同じ芳香族アミノ酸への放射性ヨウ素標識体として比較対照に用いた。さらに、IHTP は 5-hydroxy-L-tryptophan に放射性ヨウ素標識したものであることから、IHTP の生物学的特性を確認するために、L-[5- ^3H]tryptophan (TP), α -[^{14}C]methyl-L-tryptophan (AMTP) を比較対照に用いた。脱ヨウ素化の指標となる胃への集積より、IHTP は画像診断薬として十分な脱ヨウ素化酵素に対する安定性を有していることが確認された。しかし、TP および AMTP と比較して脳への集積は低かった。中性アミノ酸トランスポーターは脳および臓器に選択的に発現しており、中性アミノ酸トランスポーター system L と基質親和性が高いといわれる IAMT では高集積が確認

された。IHTP では脳および脾臓において低集積であるため、アミノ酸トランスポーターに対する認識性を AMTP, TP と比較することによって脳への集積が低下した原因を明らかにできると考えた。

脳への集積機序には、脂溶性や濃度勾配などによる受動拡散とトランスポーターなどによる能動輸送があるため、加えて IHTP の分配係数および中性アミノ酸トランスポーターとの基質親和性や寄与を評価した。IHTP の分配係数は TP や AMTP と比べて低値を示し、脂溶性による膜透過は期待できないと考えられた。定量 PCR により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発現量の違いを確認した2種類の腫瘍細胞をモデル細胞として、細胞集積阻害実験を行った。TP は中性アミノ酸であり、側鎖には bulky な indole 環を有していることから中性アミノ酸トランスポーター system L で脳へ運ばれるといわれているため、system L との関与が重要となる。System L 高発現の DLD-1 において IHTP は TP や AMTP と比較して system L の寄与率および基質親和性が低かった。つまり、中性アミノ酸トランスポーター system L との関与が IHTP は TP, AMTP と比較して低かったことがマウス体内分布実験で IHTP が脳へ高い集積を示さなかった原因ではないかと考えられ、脳の管腔側に発現が確認されている influx トランスポーターの LAT1 の基質認識から外れてしまったのではないかと推察された。以上のことより、IHTP の放射性ヨウ素標識部位を変化させる、あるいは α -methyl 化することなどによって、新規脳神経代謝機能イメージング薬剤の開発における放射性ヨウ素標識 tryptophan 誘導体の新たな創薬につながることを期待される。