

L-Histidine 誘導体の癌関連アミノ酸輸送系を標的とする  
脳腫瘍診断薬としての評価  
丹羽 隆博

要 旨

現在、post-FDG 腫瘍イメージング薬剤として、腫瘍細胞におけるアミノ酸代謝の機能亢進を利用した新たな薬剤の開発が期待されている。アミノ酸は腫瘍に高集積を示すが、これは、アミノ酸輸送系が腫瘍細胞に高発現しているためである。我々は、これまでに腫瘍細胞で発現が亢進している system L や system A などの癌関連アミノ酸輸送系を利用した post-FDG 腫瘍イメージング薬剤の開発に関連して、標識アミノ酸の癌関連アミノ酸輸送系に対する寄与率を評価してきた。今回、癌関連アミノ酸輸送系の中でも、悪性度評価に重要だと言われている system N に着目し、その基質である天然アミノ酸  $^3\text{H-L-histidine}$  ( $^3\text{H-L-His}$ )を用いてアミノ酸輸送系の寄与率を評価した。さらに、新規放射性標識 histidine 誘導体の開発をするにあたり、生体内での高い代謝安定性を有すると報告されている  $^{125}\text{I-iodo-L-histidine}$  ( $^{125}\text{I-L-IH}$ )が、膜輸送機能を反映する新規アミノ酸腫瘍診断薬として期待できると考えた。 $^{125}\text{I-L-IH}$  の標識法には、直接酸化法である chloramine-T 法を選択し、標識率は 60~80%、放射化学的純度 98.6%以上で得られた。

本研究では、 $^{18}\text{F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose}$  ( $^{18}\text{F-FDG}$ )では検出が難しい脳腫瘍診断を目的とし、癌関連アミノ酸輸送系 system N の基質と期待される  $^3\text{H-L-His}$  と  $^{125}\text{I-L-IH}$  を用いて、悪性度の異なるヒト由来脳腫瘍細胞への集積量および排泄量と、アミノ酸輸送系の寄与率を検討することで腫瘍イメージング薬剤としての有用性を評価した。

脳腫瘍細胞には、世界保健機構(WHO)の grade 分類に基づく低悪性度脳腫瘍細胞 Hs683・SW1088 および高悪性度脳腫瘍細胞 T98G・A172 を用いた。 $^3\text{H-L-His}$  と  $^{125}\text{I-L-IH}$  の比較対象には、既に臨床画像検査で使われている  $^{11}\text{C-L-methionine}$  ( $^{11}\text{C-L-Met}$ )の  $^3\text{H}$  標識体  $^3\text{H-L-methionine}$  ( $^3\text{H-L-Met}$ )を選択した。さらに、本研究では、L-arginine (L-Arg)を用いることで従来まで困難とされてきた癌関連アミノ酸輸送系 system N 単独での評価を新たに試みた。

各脳腫瘍細胞への経時的集積量を評価した結果、 $^{125}\text{I-L-IH}$  の細胞内集積量は  $^3\text{H-L-His}$  および  $^3\text{H-L-Met}$  と比較して投与後早期で高くなった。さらに、 $^{125}\text{I-L-IH}$  は高悪性度脳腫瘍細胞の方が低悪性度脳腫瘍細胞よりも細胞内集積量が大きく、脳腫瘍細胞の悪性度と細胞内集積量との相関性が認められた。一方、 $^3\text{H-L-His}$  に関しては、脳腫瘍細胞の悪性度と細胞内集積量との相関性が認められなかった。次に、3種類の標識アミノ酸の輸送系寄与を評価した結果、全ての標識アミノ酸の寄与は主に system L であり、特に  $^{125}\text{I-L-IH}$  において高悪性度脳腫瘍細胞で 90%以上、低悪性度脳腫瘍細胞で 70%以上の寄与率が明らかとなった。ま

た、 $^3\text{H-L-His}$  の低悪性度細胞に対する集積に関してのみ、system N の寄与が明らかとなった。さらに、細胞外排泄量を評価した結果、 $^3\text{H-L-His}$  の低悪性度脳腫瘍細胞における積算排泄量が高悪性度脳腫瘍細胞と比較して多くなった。このことから、高悪性度脳腫瘍細胞と低悪性度脳腫瘍細胞でアミノ酸輸送系の寄与に違いが見られたのにも関わらず、細胞内集積実験において脳腫瘍細胞の悪性度の違いによる細胞内集積量の差が見られなかった原因として、交換輸送を担うアミノ酸輸送系 system N や system L などの細胞外排泄の影響も加味されたためと考えられた。

以上より、本研究では癌関連アミノ酸輸送系 system N に着目し、従来まで成し得なかった癌関連アミノ酸輸送系 system N 単独での寄与率の算出法を新たに確立した。また、その方法を応用し、アミノ酸輸送系寄与の検討を行った結果、低悪性度脳腫瘍細胞における  $^3\text{H-L-His}$  の輸送に関してのみ system N の寄与が明らかとなったことから、L-His を基本骨格とした癌関連アミノ酸輸送系 system N をターゲットとする新たな腫瘍イメージング薬剤の開発の可能性が見出された。

さらに、 $^{125}\text{I-L-IH}$  は、system L に特異性を示し、投与後早期において高悪性度脳腫瘍細胞の方が低悪性度脳腫瘍細胞よりも集積量が多く、悪性度の違いによる細胞内への集積量が異なったことから、癌関連アミノ酸輸送系 system L を利用した悪性度評価の可能な新規アミノ酸腫瘍イメージング薬剤としての有用性が示された。