

メラノーマの早期診断を可能とする新規放射性ヨウ素標識薬剤
 ^{125}I -2-iodoacetaminophen の開発
朱 文静

要 旨

皮膚がんの一種であるメラノーマは、メラニン生合成が異常に亢進している状態であり、がん早期に転移する極めて予後不良の悪性腫瘍であるため、メラノーマ特異的な早期診断が強く望まれている。これまでの研究において、放射性ヨウ素標識含硫アミン誘導体 ^{125}I -3-iodo-4-hydroxyphenylcysteamine (^{125}I -PCA) は、メラニン生合成経路におけるチロシナーゼに対して良好な基質親和性を有することが見出されたが、その腫瘍への集積にメラニン合成原料の関与が少ないことも確認された。そこで、本研究では、メラノーマの早期画像診断を目的として、メラニン生合成経路に対する親和性が高く、腫瘍への集積にメラニン合成原料の関与が期待される新規放射性ヨウ素標識 ^{125}I -2-iodoacetaminophen (^{125}I -IAP) の開発を試みた。

方法： ^{125}I -IAP を、無担体添加条件下で chloramine-T 法を用いて調製した。 ^{125}I -IAP のメラノーマ細胞への集積および集積機序を解明するために、 ^{125}I -IAP の B16 メラノーマ細胞への *in vitro* 集積実験および阻害剤を用いた競合阻害実験を行い、 ^{14}C -acetaminophen (^{14}C -AP) の結果と比較した。阻害剤には、メラニン合成原料の阻害剤として L-tyrosine、メラニン生合成の阻害剤 N-phenylthiourea (PTU) および DNA 合成の阻害剤として Thymidine の 3 種類を用いた。また、B16 メラノーマ担癌マウスにおける *in vivo* 体内分布を実施して、 ^{125}I -IAP の腫瘍と腫瘍周辺正常組織への集積を評価した。最後に、 ^{125}I -IAP の生体内安定性を確認するために、生体内に投与した ^{125}I -IAP の経時的安定性をマウス肝ホモジネートを用いて評価した。

結果： ^{125}I -IAP の標識率および放射化学的純度は、それぞれ 80% および 95% 以上であった。 ^{125}I -IAP の B16 メラノーマ細胞への集積は、投与後 60 分以降には、 ^{14}C -AP の集積を上回った。競合阻害実験の結果では、 ^{14}C -AP のメラノーマ細胞への集積は PTU および Thymidine によって有意に阻害されたことから、メラニン生合成および DNA 合成の関与が確認された。一方、 ^{125}I -IAP は L-tyrosine、PTU および Thymidine によって有意

に阻害されたことから、 ^{125}I -IAP のメラノーマ細胞内滞留機序には、 ^{14}C -AP と同様にメラニン生合成および DNA 合成の関与に加え、AP に対する放射性ヨウ素標識の影響により、メラニン合成原料の関与が認められた。

In vivo 体内分布実験の結果では、 ^{125}I -IAP は投与後早期にメラノーマに高く集積し、周辺組織と比べて滞留性も認められた。一方、正常組織からは速やかに排泄したことから、画像化する上で重要な ^{125}I -IAP の腫瘍対周辺組織集積比は経時的に増加し、特に対筋肉比は投与後 15 分以降には 3 以上の集積比を維持した。また、マウス肝ホモジネートにおける in vitro 代謝物分析実験において、 ^{125}I -IAP がマウスの肝臓で投与後 60 分まで代謝安定性を示したことから、SPECT 画像診断に適すると考えられた。以上の結果より、 ^{125}I -IAP におけるメラノーマ早期画像診断薬としての可能性を有していると考えられた。

結論：本研究で開発した ^{125}I -IAP は、チロシナーゼだけでなく DNA 合成およびメラニン合成原料に対しても優れた親和性を示した。 ^{14}C -AP と比較して、メラノーマ細胞へのより高い集積が認められた。さらに、マウスにおける in vivo 生体内分布実験では、 ^{125}I -IAP は腫瘍に投与後早期に特異的に集積し、in vitro 肝ホモジネートにおける投与後 60 分までの代謝安定性も確認された。したがって、I-IAP は、メラノーマの早期診断に適した SPECT 画像診断用放射性ヨウ素標識薬剤としての可能性を有していると考えられた。