

標識アミノ酸の経口投与による消化管吸収機能の選択的測定法の検討

井原 正明

要 旨

小腸のアミノ酸吸収機能が低下している場合には、栄養素や一部の経口薬が体内に十分に吸収されないため、消化管吸収機能測定は重要な役割を持つ。現在、血液分析により消化管吸収機能の評価を行うことは可能であるが、この分析結果は消化管吸収のみならず、代謝を含む全身動態の様々な影響を受けた結果を反映している。また、分析にあたり採血を必要とするため被検者にとって侵襲的であり、経時的には評価できないという欠点も存在する。そこで本研究では、標識アミノ酸経口薬を用いた非侵襲的なイメージング検査による消化管吸収機能の選択的測定法の開発を目指した。

標識アミノ酸には、ヨウ素標識を行った際にもアミノ酸トランスポーターに親和性が高いアミノ酸の L-tyrosine とその光学異性体である D-tyrosine を標識母体化合物とした 3-[¹²⁵I]-L-tyrosine (¹²⁵I-L-MIT) 及び 3-[¹²⁵I]-D-tyrosine (¹²⁵I-D-MIT) を選択した。放射性ヨウ素 ¹²⁵I 標識には、簡易的かつ高い標識率の観点から chloramine-T 法を採用し、¹²⁵I-L-MIT 及び ¹²⁵I-D-MIT を標識率 90 % 以上で得た。また、標識後 HPLC を用いて分離精製を行い、放射化学的純度 99 % 以上の ¹²⁵I-L-MIT 及び ¹²⁵I-D-MIT を得た。

これらの標識体と購入した ¹²⁵I-NaI を用いてマウス体内分布実験、アミノ酸輸送系阻害体内分布実験及びホモジネートを用いた代謝物分析実験を行い、経口投与後の体内動態を評価した。マウス体内分布実験の結果、¹²⁵I-L-MIT と ¹²⁵I-NaI は甲状腺に対して経時的に集積が増加しており、類似した集積動態が観察された。これは ¹²⁵I-L-MIT が経口投与後に代謝され、遊離ヨウ素 ¹²⁵I を生じたことが原因であると考えられ、体内における脱ヨウ素化が推測された。そこで、アミノ酸輸送系阻害体内分布実験及び代謝物分析実験を行ったところ、¹²⁵I-L-MIT は未変化体として吸収されていることが確認された。また、投与後早期から肝臓における放射能の 80 % 以上が ¹²⁵I として検出されたことから、¹²⁵I-L-MIT は消化管吸収後、肝臓で速やかに脱ヨウ素化され、遊離ヨウ素 ¹²⁵I として特異的に甲状腺へ集積したことが示された。一方、¹²⁵I-D-MIT は、経口投与後早期に脾臓と腎臓に集積し、その後、迅速に排泄された。

これは、ヨウ素標識アミノ酸に特徴的な動態を反映しており、脱ヨウ素化も含めて代謝の影響を受けないことが示唆された。さらに、アミノ酸輸送系阻害体内分布実験及び代謝物分析実験の結果、 $^{125}\text{I-D-MIT}$ は構造を維持したまま吸収されており、投与後 30 min までの小腸、肝臓、血液、脾臓、腎臓において放射能の 80 % 以上が未変化体として存在していることが確認された。したがって、 $^{125}\text{I-D-MIT}$ の体内における高い代謝安定性が示された。

標識アミノ酸を用いたイメージングによる消化管吸収機能評価の予備検討として、既存の放射性医薬品のうち $^{125}\text{I-D-MIT}$ と同様に代謝安定性の高い $^{123}\text{I-MIBG}$ を経口投与することにより、SLC トランスポーターを介した消化管吸収機能の評価を目指した。ヒト型 SLC トランスポーター高発現細胞を用いた細胞取り込み実験の結果、 $^{123}\text{I-MIBG}$ は OAT2, OCT1, OCT2 に親和性を有していることが確認され、小腸における $^{123}\text{I-MIBG}$ の吸収には OCT1 が関与していることが示唆された。そこで、 $^{123}\text{I-MIBG}$ 経口投与時の *in vivo* イメージングにより OCT1 を介した消化管吸収機能の評価したところ、 $^{123}\text{I-MIBG}$ の吸収に伴い、肝臓、心臓への集積が経時的に増加する傾向にあることが確認された。集積の経時変化に個体差が見られたことから、OCT1 を介した消化管吸収機能が低下している場合には一層顕著な変化が生じると推測され、 $^{123}\text{I-MIBG}$ を用いた経口投与イメージングの有用性が示唆された。また、 $^{125}\text{I-D-MIT}$ と同じ構造を持ち、放射性ヨウ素を ^{123}I に置換した $^{123}\text{I-D-MIT}$ を用いたイメージングにおいても、同種の体内動態が得られることが十分に期待できる。

以上のことから、 $^{125}\text{I-L-MIT}$ では、脱ヨウ素化により生じた遊離ヨウ素 $^{125}\text{I}^-$ の特異的な甲状腺集積を利用することにより、消化管吸収機能を選択的に測定できる可能性が見出された。一方、 $^{125}\text{I-D-MIT}$ では、体内における高い代謝安定性を利用し、 $^{123}\text{I-D-MIT}$ を経口投与後の脾臓、腎臓への集積を経時的に測定することにより、消化管吸収機能の評価できる可能性が示された。