

要 旨

アミノ酸病原菌イメージング薬剤の開発や感染症の鑑別診断を目指す上で、細菌におけるアミノ酸の輸送特性を明らかにすることは重要である。本研究では、細菌における標識アミノ酸の集積と Na^+ 依存性や光学異性体による阻害効果などからアミノ酸輸送特性を明らかにすることを目的とした。

大腸菌の標準株である K-12 株と、臨床株であり病原性を有する EC-14 株を用いて、 ^3H 標識 L-methionine (L-Met), D-methionine (D-Met), L-alanine (L-Ala), D-alanine (D-Ala) の細菌集積と各阻害剤による阻害効果から、アミノ酸輸送系の寄与率を評価した。その結果、ヒト腫瘍細胞評価に用いられるアミノ酸輸送系の特異的阻害剤による顕著な阻害効果が認められなかったことから、大腸菌はヒト腫瘍細胞とは異なるアミノ酸輸送系を有することが明らかとなった。加えて、各アミノ酸による集積阻害実験の結果から、Met の輸送系に Na^+ 非依存的 L 体選択的輸送系、また Ala の輸送系に Na^+ 依存性 L 体選択的輸送系の存在を明らかにした。さらに K-12 株と EC-14 株において輸送特性に相違が見られたことから、他の病原性細菌においてもこれらの輸送特性を利用することで、アミノ酸を基本骨格とする病原菌イメージング薬剤の設計戦略に有用な情報を与えると同時に、これらの相違を検出することにより細菌の鑑別診断に利用できる可能性が示された。

新規 SPECT 用病原菌イメージング薬剤開発を目指し、 ^{125}I 標識 tyrosine 誘導体を合成し評価した。その結果、大腸菌 K-12 株および EC-14 株において、生体に利用される L 体アミノ酸ではなく D-tyrosine (D-Tyr) の放射性ヨウ素標識体である 3-[^{125}I]iodo-D-tyrosine (^{125}I -D-MIT) のみが特異的に集積していることを確認した。また、その輸送特性を評価した結果、 ^{125}I -D-MIT と [ring-3, 5- ^3H]-L-tyrosine (^3H -L-Tyr) にはそれぞれ異なる輸送系が関与することが示された。D 体アミノ酸はヒト細胞で利用されず、加えて D-MIT は脱ヨウ素化に対する代謝安定性があることから、医療用核種 ^{123}I 標識体 ^{123}I -D-MIT の感染症イメージング薬剤への有用性が見出された。