

# 細菌感染症早期診断を目的とした核医学画像診断薬の細菌集積性の検討

村中 由佳

## 要 旨

本研究では、現在の感染症の診断法に代わる手法として感染早期での感染部位特定が行える画像診断法の可能性を検討した。当研究室の先行研究において、L-methionine などの<sup>3</sup>H 標識天然アミノ酸が、大腸菌の増殖活性が極めて急速に増大する対数増殖期において高い集積を示すことから、細菌感染症早期画像診断に有用であることを提唱してきた。これらの背景から本研究では、標識アミノ酸の対数増殖期における細菌への集積とヒト細胞への集積性の違いを調べるために比較検討を行った。

まず感染症の原因細菌の増殖活動が盛んな対数増殖期におけるアミノ酸の細菌とヒト細胞への集積を比較するために、モデル細菌として非病原性大腸菌 *Escherichia coli* (*E. coli*) K-12 株および病原性を持つ大腸菌 EC-14 株を、モデル細胞にはヒト表皮角化細胞 HaCaT 細胞を用いて集積比較実験を行った。標識体には、対数増殖期で高集積を示し、光学活性を保持したまま短時間合成が可能という利点を持つ陽電子放出断層撮影 positron emission tomography (PET) 診断に用いられている <sup>11</sup>C-L-Met と標識部位が同じである[S-methyl-<sup>3</sup>H]-L-methionine (<sup>3</sup>H-L-Met), およびその光学異性体である[S-methyl-<sup>3</sup>H]-D-methionine (<sup>3</sup>H-D-Met) を選択した。集積実験の結果、<sup>3</sup>H-L-Met は投与後早期から大腸菌への高集積を示したものの、HaCaT 細胞への集積も経時的に増加したため、投与後 60 分において大腸菌と細胞間で集積差が僅かとなった。一方、<sup>3</sup>H-D-Met は大腸菌への集積が経時的に増加したのに対し、HaCaT 細胞への集積はほとんど認められず、投与後 60 分において HaCaT 細胞への集積量の 10 倍以上の集積を示した。<sup>3</sup>H-D-Met において、非病原性大腸菌と病原性大腸菌ともに、HaCaT 細胞との間で集積量と蛋白組み込み率に大きな差が見られたことにより、細菌の増殖活性が亢進している対数増殖期の<sup>3</sup>H-D-Met 大腸菌と HaCaT 細胞間の高いコントラストを期待できるため、これを利用した細菌感染症の感染早期での画像診断が有用である可能性が示された。

上記で提唱したように、天然アミノ酸を放射性医薬品として画像診断に利用するには、アミノ酸構成元素である短半減期ポジトロン放出核種で標識を行うことが必須であり、加速器による核種の製造や有機標識合成を迅速に行う必要があるなど、臨床応用の観点から汎用性が限定される。一方、2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose (<sup>18</sup>F-FDG) は既に細菌感染症早期画像診断への応用研究が行われているものの、生理的集積部位が多く、炎症にも集積するために、細菌感染症による集積かどうかを判別することが難しいと考えられる。そこで本研究では汎用性の高い単光子放射断層撮影 single photon emission computed tomography (SPECT) 用放射性医薬品を細菌感染症早期画像診断薬へと応用できないか検討を行った。21 種類の放射性医薬品を用いた集積比較実験の結果、数種類の SPECT 用放射性医薬品が非病原性大腸菌 K-12 株と病原性大腸菌 EC-14 株に高く集積し、それぞれの薬剤に特徴的な集積傾向を示すことが明らかになった。特に高集積を示した製剤においては、菌株による集積性に顕著な差が確認できたことから、特定病原菌の鑑別診断の可能性が示された。

以上から、細菌特異的に集積する D-Met をベースとした画像診断薬や、複数の SPECT 製剤を核医学画像診断薬として用いることで、細菌感染症早期診断法を臨床利用できる可能性が見出された。