

核医学分子イメージング：薬物動態・代謝の可視化と感染症画像診断

| | |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 公開日: 2025-02-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Kawai Keiichi メールアドレス: 所属: |
| URL | https://doi.org/10.24517/0002002216 |

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.



核医学分子イメージング： 薬物動態・代謝の可視化と感染症画像診断

川井 恵一

要 旨

核医学画像診断は、生体内の分子レベルの挙動を可視化する分子イメージングに基づく生体機能診断法として、通常の病態診断や治療効果のフォローアップのみならず、近年注目されている核医学治療薬の治療効果や副作用を患者個々に予測するセラノスティクス (theranostics) などへ応用されている¹⁾。一方、核医学分子イメージングは、放射性医薬品の体内動態を経時的に追跡し得ることから、薬物の体内動態を可視的に解析することが可能である。本稿では、核医学分子イメージングに基づく薬物動態モニタリングへの応用について概説する。薬物の体内動態に大きく影響する腎尿細管の分泌阻害や血清タンパク結合置換による医薬品の体内動態制御法について、放射性医薬品をモデル薬剤として実証する。さらに、核医学分子イメージングの新たな応用領域として、新規に構築した薬物代謝酵素活性測定や細菌感染症の感染部位・鑑別診断の可能性を紹介する。

KEY WORDS

nuclear medicine, molecular imaging, pharmacokinetics, drug metabolism, bacterial infection imaging

腎尿細管分泌阻害による放射性医薬品の体内動態制御

核医学画像診断に応用する放射性医薬品は、組織内で代謝を受けて細胞内に滞留する 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG) などの代謝トラッピング剤は例外として、投与後の一定時間内に血中に存在するものは代謝変化を受けていないことが原則とされる。加えて、投与後早期から画像化に必要なコントラストを得るために、標的組織に高く集積するとともに、体内に残存している放射能は速やかに尿中へと体外排泄されるものが望ましい。一方、生体内で必須の栄養素として利用されるブドウ糖やアミノ酸は、腎糸球体濾過後も管腔側からほぼ完全に再吸収されるが、そのハロゲン標識体は速やかな尿中排泄を示すことがある。例えば、¹⁸F-FDG は Na⁺-グルコース共輸送体 (sodium glucose co-transporter; SGLT) への親和性を有していないことから、母体化合物のブドウ糖とは異なり、腎尿細管での再吸収を受けずに速やかに尿中排泄される²⁾。同様に、特定のアミノ酸も尿細管細胞の血管側と管腔側それぞれに発現している複数のアミノ酸輸送系が細胞内集積と細胞外排出を司っている結果、尿細管分泌

あるいは再吸収といった腎尿細管経細胞輸送の influx と efflux を複雑に制御している。脳神経終末のアミノ酸トランスポーター機能画像診断薬として筆者らが開発した 3-[¹²³I]iodo- α -methyl-L-tyrosine (¹²³I-IAMT, 図 1)³⁻⁵⁾ についても尿細管機序を検討した結果、その腎尿細管輸送にはアミノ酸輸送系などの多くの輸送タンパクが関与していることが確認された⁶⁾。

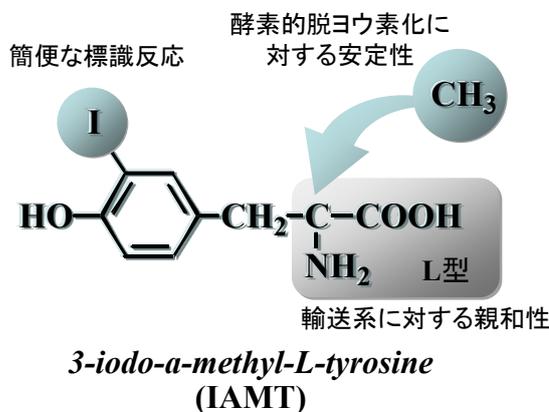


図 1. IAMT の分子デザイン

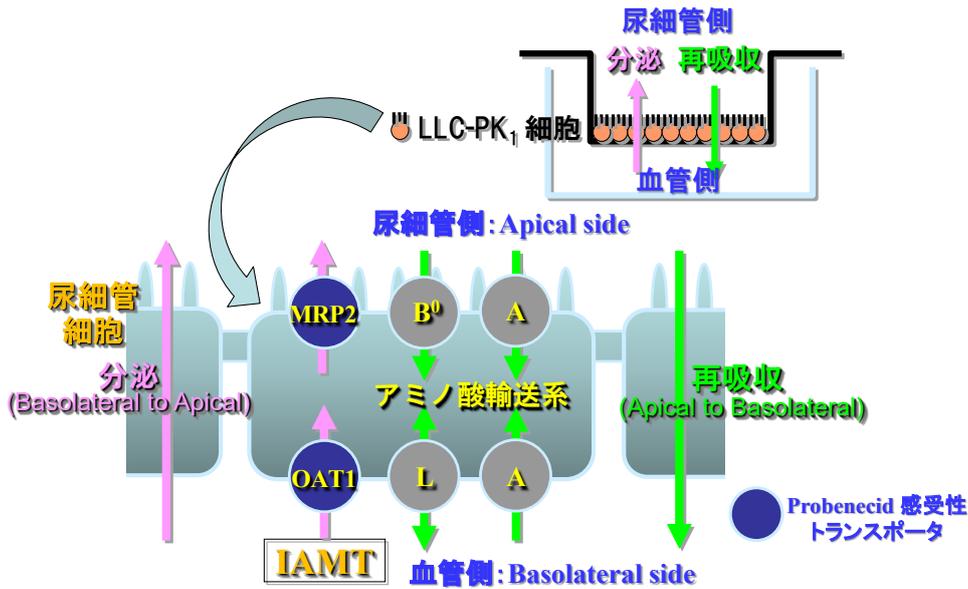


図 2. 腎尿細管単層培養細胞 LLC-PK₁ における ¹²⁵I-IAMT の輸送機構

また、腎尿細管上皮細胞の単層培養細胞系を用いて ¹²⁵I-IAMT の尿細管分泌および再吸収に関する輸送機構を詳細に検討したところ、特に、¹²⁵I-IAMT の尿細管分泌において血管側細胞膜に発現している有機酸輸送系 (organic anion transporter; OAT) などの probenecid (PBC) 感受性のトランスポーターが寄与していることが確認された (図 2)⁷⁻⁹⁾。

放射性医薬品の標的組織への集積率は血中濃度に依存するが、この血中濃度は腎排泄によって経時的に低下していく。尿排泄性の高い医薬品は、腎尿細管の能動輸送系、特に OAT を介して尿中に分泌されるものも多い。そこで、OAT を介して輸送される放射性医薬品に OAT 阻害剤を併用し、競合阻害作用による腎排泄抑制を試みた。その一例として、OAT-1 により腎尿細管から速やかに分泌される腎機能診断薬 [^{99m}Tc]mercaptoacetyltriglycine (^{99m}Tc-MAG₃)⁹⁾ において、OAT 阻害剤の併用が尿中排泄遅延効果を有することを確認した。さらに、標的組織への集積性向上を評価するため、特異的輸送系により脳や脾臓に高く集積する一方で、腎尿細管分泌における OAT の関与が確認された ¹²⁵I-IAMT のマウス体内分布を検討した結果、数種の OAT 競合阻害剤負荷時に血中濃度が大きく向上し、投与後早期の腎排泄抑制効果が確認された。特に、PBC 負荷群では、OAT 阻害剤無負荷の control 群と比較して脳で 2 倍、脾臓で 3 倍以上と ¹²⁵I-IAMT の標的組織への集積率が向上した。

以上の成果を応用し、腎尿細管細胞の OAT を特異的に阻害することで ¹²⁵I-IAMT の投与後早期の尿細管分泌を一過性に低下させ、腫瘍イメージングにおいて重

要な「腫瘍／正常組織」集積比を向上させる ¹²⁵I-IAMT の薬物動態制御法の検討を行った。ヌードマウスにヒト大腸がん細胞 DLD-1 を移植した腫瘍モデルマウスに ¹²⁵I-IAMT を投与し、5-30 分後に全身オートラジオグラフィを作成して、control 群と PBC を前投与した OAT 阻害剤負荷群の ¹²⁵I-IAMT の生体内挙動を比較した。PBC 投与群では腎集積が有意に低下し、かつ腫瘍集積が ¹²⁵I-IAMT 投与後 5 分で 1.5 倍、15 分後には 3.9 倍、30 分後では 2.9 倍と顕著に増加した結果、¹²⁵I-IAMT 投与後 30 分における「腫瘍／筋肉」集積比は、control 群の約 5 から PBC 投与群では約 7 に向上した (図 3)¹⁰⁾。

本検討の結果、OAT 阻害剤の併用により腎排泄を抑制し、医薬品の投与直後の血中濃度低下を遅延させて標的組織への集積率を向上させる新しい薬物動態制御法を開発し、その結果として、新規の薬剤設計における組織移行性の向上を製剤化によって達成し得ることが示された。

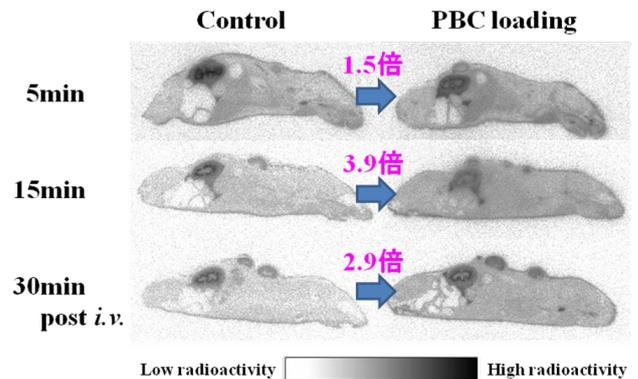


図 3. ヒト大腸がん DLD-1 移植ヌードマウスにおける ¹²⁵I-IAMT の体内動態制御

血清タンパク結合置換による放射性医薬品の体内動態制御

生体に投与された薬物は血中に移行した後、血清タンパクとの結合が強いために組織移行性が損なわれているものがあり、これらの薬物の結合タンパク上の結合部位に競合して結合性を示す薬物の併用によってその作用が増大することは、特に副作用の観点からよく知られている。血清タンパク分子上の共通する特定の結合サイトに対して、二つの薬物が競合的に結合する結果、結合阻害された薬物のタンパク結合率は低下し、組織移行性に影響する血中遊離濃度は上昇する。従って、結合阻害薬の併用による人為的な血清タンパク結合置換を利用した薬物投与設計は、薬物の投与量を増すことなく薬効を高めるために有用な手段である。

そこで、薬物の組織移行性の向上と排泄促進による副作用軽減を目的として、この安全性の高い薬物の併用による血清タンパク結合置換を薬物動態制御法として積極的に活用することを計画した。また、放射性画像診断薬をモデル化合物として、血清タンパク結合置換によるタンパク結合率の変化が医薬品の体内動態に与える影響を核医学分子イメージング法により定量的に検証した。その結果、血清タンパク結合性が高いために標的組織への移行が妨げられている放射性医薬品に対して、血清タンパク上の特異的結合部位を同定するとともに、当該特異的結合部位に結合して競合置換効果を示す安全性の高いタンパク結合置換薬または栄養素を併用することにより、組織移行性の決定因子である放射性医薬品の血中遊離濃度が増加し、標的組織への集積性を向上させ、同時に体外排泄を促進させ得ることを実証した¹¹⁾。さらに、健康人ボランティアやサルにおける薬物動態変化を検討した結果、排泄促進作用および組織集積性の顕著な向上が認められた¹²⁾。

中でも、脳血流診断薬である *N*-isopropyl-*p*-[¹²³I]iodoamphetamine (¹²³I-IMP) は、血清タンパク結合性が高いため脳への移行が妨げられている。そこで¹²³I-IMP の脳集積率向上を目的として、ヒト血清にお

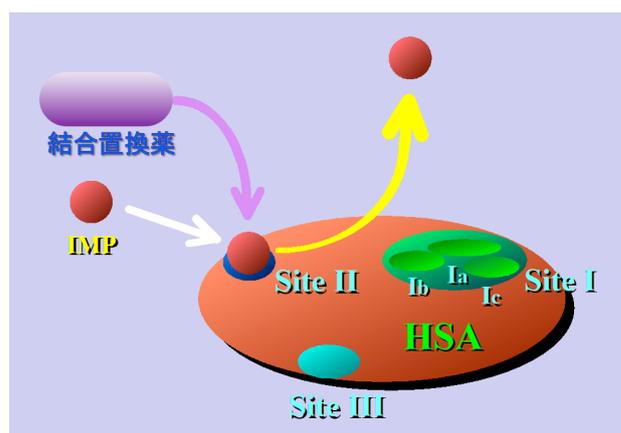


図 4. ¹²³I-IMP のヒト血清アルブミン (HSA) への特異的結合に対する結合置換

る ¹²³I-IMP の結合タンパク種を同定したところ、ヒト血清アルブミン (HSA) および α_1 -酸性糖タンパク (AGP) に選択的に結合していることが確認された。また、HSA サイト II および AGP の特異的結合部位において ¹²³I-IMP と競合する安全性の高く臨床応用の可能な結合置換薬を検索し、それらの置換薬の添加によるタンパク結合置換効果を検証したところ、¹²³I-IMP の血中遊離率が顕著に上昇した (図 4)¹³⁾。さらに、より人体に安全かつ効果的に投与できる置換薬として、栄養素であるアミノ酸輸液製剤に着目し、その血清タンパク結合置換薬としての有用性を評価した。結合サイトマーカーを用いてアミノ酸輸液成分の特異的結合置換部位を検索したところ、アミノ酸輸液製剤は HSA サイト II および AGP の結合置換薬として用い得ることが確認された¹⁴⁾。事実、ヒト血清にアミノ酸輸液製剤を負荷した場合、¹²³I-IMP の血中遊離率が上昇し、顕著な置換率が得られたことから、¹²³I-IMP のタンパク結合置換による経時的体内動態変化に関する検討を行った。サル脳シンチグラフィにおいて、血清タンパク結合置換薬としてアミノ酸輸液 Proteamin を負荷した場合、無負荷時と比較して SPECT 画像上の脳内局在には変化を与えずに ¹²³I-IMP の同一サルの脳集積を 1.3 ~ 1.5 倍と顕著に向上させた (図 5)¹⁵⁾。

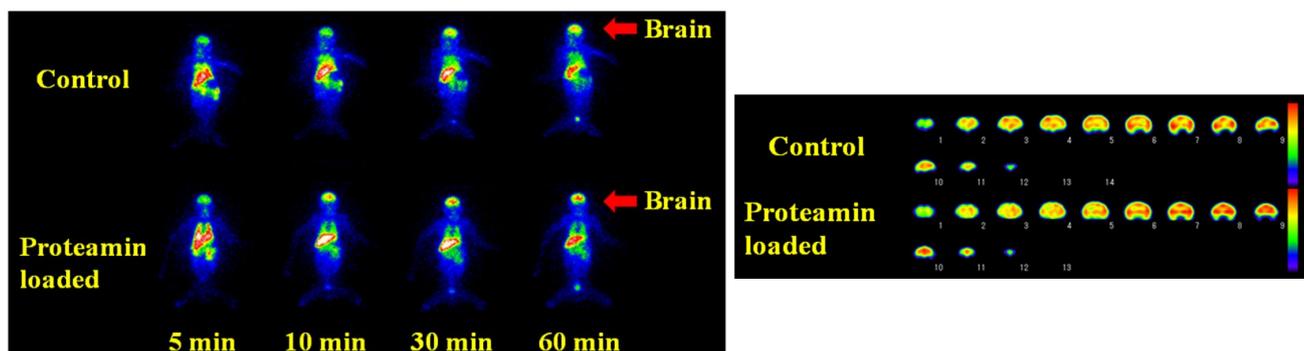


図 5. サル ¹²³I-IMP シンチグラフィにおけるアミノ酸輸液 Proteamin 負荷による体内動態制御

この動態制御法は即座にヒトへの応用が可能であり、放射性医薬品の投与量や被曝の低減、また検査時間の短縮や診断画像の画質改善が期待される。本研究論文が掲載された *J. Nucl. Med.* 50 巻 8 号には “The Importance of Kinetic Enhancement” と題する Invited Perspective が併載され、本研究結果が医薬品開発研究の新たな方向性をもたらすものであると推奨された¹⁶⁾。

これらの薬物動態制御法を一般の治療薬の投与設計へ応用するため、患者血清に添加したサイトプローブ化合物の遊離濃度を測定することにより HSA および AGP 分子上の各結合サイトの結合能をモニターするとともに、HSA、AGP などの血清タンパク量および HSA サイト II への薬物結合を強く阻害する遊離脂肪酸 (free fatty acids; FFA) 濃度などの臨床検査値を加味することで血清内の微視的变化を把握し得る診断法を考案した。本法は、血清タンパク結合性の高い注射薬や坐薬の効果的な投与タイミングを見出すことにも利用できる。たとえば、関節リウマチ患者の疼痛緩和に効果的な投与方法として考案したジクロフェナク坐剤- FFA 療法やジクロフェナク坐剤- ナブメトン錠療法において、上記診断法で HSA サイト II を効果的に阻害できるタイミングを確認することで鎮痛効果が大幅に改善し、患者の QOL 向上に役立つことが確認された^{17,18)}。また、この血清タンパク結合率は個人差もあり、特に病態による変動が大きいことから、そのモニタリングが重要である。HSA サイト II は多くの場合、透析による血液濃縮と尿毒症物質濃度の低下により透析後に結合能が増大するが、反対に透析前に阻害が減少し透析後は増大する場合もある。これは、サイト II に強い競合阻害を示す血中 FFA が透析後に増大することが原因であり、腎不全透析患者の HSA サイト II 結合能をモニターすることは血清タンパク結合阻害を利用した効果的な薬物投与設計において重要であることを示した¹⁹⁾。これらの医薬品の体内動態制御については、拙著の総説で紹介した²⁰⁾。

このように、タンパク結合置換による画像診断薬の血中遊離濃度の上昇は、薬

剤の標的組織への移行性、集積性を高めるとともに、非集積性放射能の体外排泄を促進させて、画像のコントラストを向上させる。タンパク結合置換と腎排泄阻害の併用は、それぞれの欠点を補うものであり、特に、投与後早期の動態変化に対する大きな相乗効果が期待される。

放射性医薬品の標識部位による機能診断情報の変化

放射性核種標識化合物を生体に投与すると代謝を受けるが、特に、血中に投与された栄養素などは速やかに代謝を受けて化学形が変化するため、投与した標識化合物とは異なる挙動を示すことに注意が必要である。投与した放射性薬剤と代謝で生じた放射性代謝物は、同じ放射線を放出するため、画像上では鑑別できないことから、核医学画像診断においても標的組織以外では代謝変化を受けない放射性医薬品が望ましい。

[S-methyl-¹¹C]-L-methionine (¹¹C-L-Met) は、正常脳への集積が ¹⁸F-FDG と比較して少ないことから、脳腫瘍の診断、治療効果判定などに利用されてきた¹⁾。しかし、天然アミノ酸である ¹¹C-L-Met は、栄養素としてアミノ酸トランスポータ LAT を介して細胞内に高く取り込まれ、多様な酵素の基質として数分レベルで代謝変化を受ける。従来、標識アミノ酸の細胞集積はタンパク合成を反映しているとされてきたが、¹¹C-L-Met の標識部位である S-メチル基はメチル基転移を受けて別の代謝物に ¹¹C が移行するなど、種々の代謝物が細胞内に残留する。同じ L-Met でも 1 位カルボン酸標識体 [1-¹¹C]-L-Met であれば同じ代謝を受けた結果、分解代謝物は最終的に ¹¹CO₂ となって細胞外に排出されるため細胞内残留放射能はほぼタンパク合成を表すことになる (図 6)²¹⁾。一方、アミノ酸には L-体、D-体

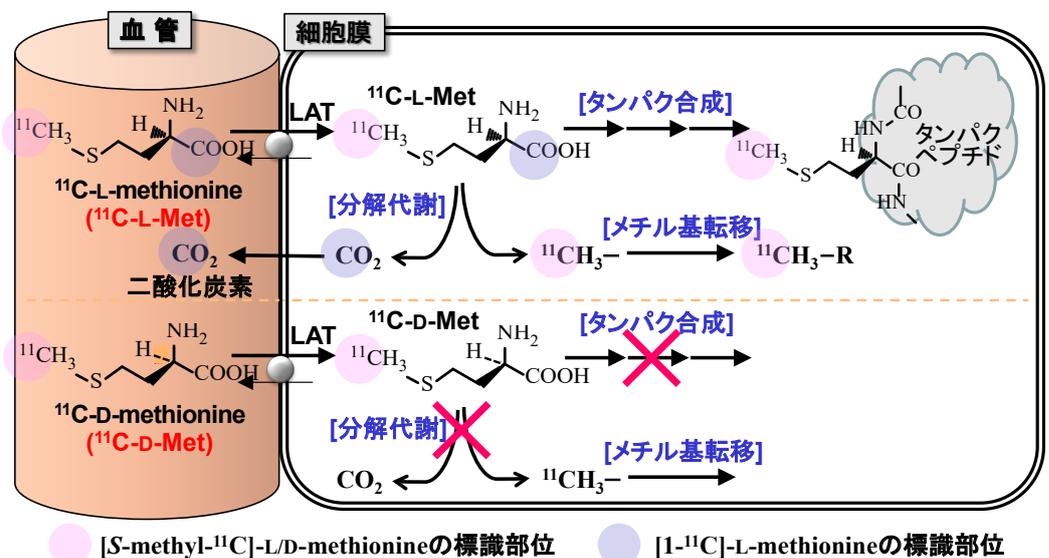


図 6. ¹¹C-L/D-Met の細胞内代謝

といった光学異性体が存在し、一部のアミノ酸トランスポーターはD-体アミノ酸も輸送することから、筆者らは代謝の影響を受けないD-異性体¹¹C-D-Metを腫瘍で発現が亢進するトランスポーターにより輸送されるがん画像診断薬として提唱してきた^{22, 23)}。

薬物療法の個別化に寄与する新規薬物代謝酵素活性評価法の確立

生体内に投与された薬物は吸収、分布、代謝、排泄という一連の体内動態をとるが、中でも薬物代謝は生体異物である医薬品を体外に排泄しやすくする重要な機能である。ヒトに投与された医薬品の多くは代表的な薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) によって代謝されるが、その酵素活性には個人差が大きく、薬物療法の最適化には、CYP 活性が薬効や副作用発現の個体差要因となっている点で重要である(表1)²⁴⁾。遺伝子検査で判定できる薬物代謝酵素の欠損や機能低下は、個人が生来持っている個体差のみであるが、薬物代謝酵素活性は、多剤併用による薬物相互作用をはじめとする環境的な要因にも大きく左右される²⁵⁾ため、それらの要因も反映した包括的な薬物代謝酵素活性を定量できる診断法として、新たな核医学画像診断法を確立することは意義深い(図7)。患者個々の薬物代謝酵素の活性を定量評価した上で医薬品の投与量を決定することは、薬物療法の個別化において、根拠に基づいた医療(evidence-based medicine)の観点からも有用である。

そこで、薬効の個体差要因である肝臓などの薬物代謝酵素活性を非侵襲的に測定し得る画像診断法を確立する目的で、新たに薬物代謝酵素活性評価法を考案し

表1 主なヒト肝薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) の特性²⁴⁾

| P450分子種 | 個人差(倍) | 肝発現量(%) | 代謝薬物(%) | 遺伝子多型(数) |
|---------|--------|---------|---------|----------|
| CYP1A2 | 40 | >10 | 4 | 36 |
| CYP2A6 | 30 | ~10 | 2 | 70 |
| CYP2B6 | 50 | <5 | 2 | 54 |
| CYP2C8 | 20 | ~5 | 10 | 16 |
| CYP2C9 | | >15 | 25 | 41 |
| CYP2C19 | ~100 | <5 | 2 | 31 |
| CYP2D6 | >1000 | <5 | 30 | 123 |
| CYP2E1 | 20 | ~15 | 2 | 13 |
| CYP3A4 | 20 | >35 | 50 | 40 |
| CYP3A5 | >100 | ~8 | | 24 |

遺伝子多型については、2009年4月時点のデータベースに基づく

薬物代謝酵素活性の個人差要因

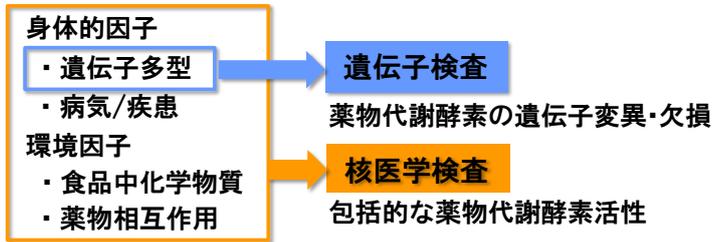


図7. 薬物代謝酵素活性の個人差要因と包括的核医学検査

た。前述したように、投与した放射性薬剤と体内で生じた放射性代謝物が同一組織内に混在している状態では、画像装置で検出する放射線からは両者を鑑別できないことから、従来の核医学画像診断薬は代謝変化を受けないことを前提にしていた。しかし、生じた放射性代謝物のみが特定の排泄経路で排泄される場合、その排泄組織に集積した放射能の経時的排泄量から放射性代謝物の生成量を評価できることを明らかにした(図8)²⁶⁾。この新規薬物代謝酵素活性画像診断法に適する画像診断薬は、

- ① 肝臓等の代謝系組織へ集積し、
- ② 未代謝状態では組織から排出を受けず、
- ③ 特定の薬物代謝酵素によって代謝され、
- ④ 生成した放射性代謝物が速やかに特定の排泄経路に排泄される

のすべてを満たすことが必須条件となる。例えば肝臓に集積した放射性薬剤が肝細胞内の特定のCYP分子種によって代謝され、生じた放射性代謝物が排出型薬物トランスポーターにより速やかに胆汁中に排泄される場合、胆汁排泄の律速段階は酵素反応であるため、胆嚢への放射能移行量をダイナミックイメージングで経時的に定量することにより、その代謝酵素活性を体外測定することができる(図8A, B)。

まずは、現在臨床使用されている放射性医薬品の応用が本評価法の普及には重要であると考え、末梢での放射性代謝物の存在が報告されている脳血流測定剤 *N*-isopropyl-*p*-[¹²³I]iodoamphetamine (¹²³I-IMP) のヒト肝ミクロゾームおよび組み換えヒトCYPによって生じる放射性代謝物を解析した結果、¹²³I-IMPの肝臓における第一反応代謝酵素はCYP2C19であることを明らかにし²⁷⁾、血中代謝物分析による酵素活性測定法を考案した²⁸⁾。加えて、代謝されずに未変化体のまま肝臓から速やかに胆汁排泄される肝胆道系シンチグラフィ製剤 [^{99m}Tc]-*N*-pyridoxyl-5-methyltryptophan

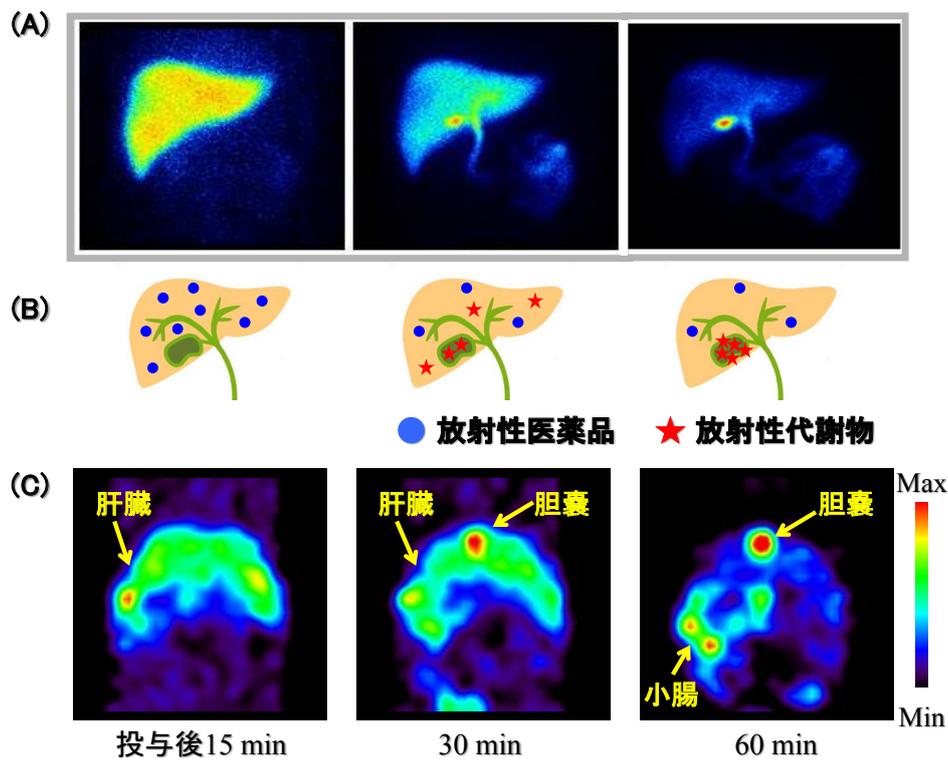


図 8. 薬物代謝酵素活性画像診断の経時的画像イメージ (A), 測定原理 (B) と ^{123}I -IMZ 投与正常マウスの経時的 SPECT イメージング (C)
 (A): ^{99m}Tc -PMT によるヒト肝胆道シンチグラフィより改変

(^{99m}Tc -PMT) の胆汁排泄機序を薬物トランスポータの単一発現ベシクルを用いて評価した結果、胆管側膜に発現している排出型薬物トランスポータのうち MDR1 (multidrug resistance protein 1) および MRP2 (multi-drug resistance protein 2) によって輸送されていることを確認した評価法²⁹⁾を応用し、上記条件④の肝臓で生じた放射性代謝物の胆汁排泄に関与する薬物トランスポータ同定法を確立した。

さらに、中枢性ベンゾジアゼピン受容体シンチグラフィ剤 [^{123}I]iomazenil (^{123}I -IMZ) が、体内で代謝を受け肝胆道排泄および腎尿路排泄されることが報告されている³⁰⁾ことから、薬物代謝酵素活性の定量解析の可能性を検討した。マウス肝ホモジネート中では、 ^{123}I -IMZ は CYP により酸化物 ^{123}I -R- CH_2COOH に代謝される一方で、carboxylesterase により脱エステル体 ^{123}I -R-COOH に代謝されることが明らかとなり、種々検討の結果、 ^{123}I -IMZ 投与後の SPECT イメージングにおいて、放射性代謝物が排泄される胆嚢や膀胱などの排泄臓器の経時的集積曲線からこれらの薬物代謝酵素活性を定量解析できる可能性を示した (図 8 C)³¹⁾。

これらの成果に基づき、特定の薬物代謝酵素活性を画像診断により個別に測定し得る新規核医学画像

診断薬の開発を試みた。多数ある CYP 分子種の中でも約半数の医薬品の代謝に寄与している CYP3A4 (表 1) の活性定量を目指し、その代謝基質である *O*-desmethylvenlafaxine (ODV) の放射性ヨウ素標識体 ^{125}I -ODV を新規薬物代謝酵素活性画像診断薬の候補標識化合物として合成し、その画像診断薬としての有用性を評価した。マウス肝ホモジネートを用いた CYP 分子種特異的阻害剤負荷実験の結果、 ^{125}I -ODV の代謝には CYP に特有の NADPH 依存性があり、CYP2D6 と CYP3A4 のみが強く関与していることが明らかとなった。マウス体内動態では、投与した ^{125}I -ODV は速やかに肝臓へと集積するが、未変化体の ^{125}I -ODV はほとんど胆汁へと移行しておらず、放射性代謝物のみが選択的に胆汁へと排泄されることから、上記 ①~④ の条件をみたくことを確認した。正常マウスと比較し、CYP2D6、CYP3A4 阻害モデルマウスでは ^{125}I -ODV の胆汁排泄量が減少した。 ^{125}I -ODV 投与マウスの SPECT イメージングでは、画像上で胆嚢とその周辺組織である肝臓が投与後早期から明瞭に描出され、胆嚢の集積率を経時的に評価できることが確認された。従って、 ^{125}I -ODV 静脈投与後の SPECT イメージングから胆嚢の経時的胆汁排泄動態を解析することで、患

表 2 CYP2D6 の多型を考慮した薬物投与量補正³³⁾

| 抗うつ薬 | PM | IM | EM | UM |
|---------------|----|----|-----|-----|
| Imipramine | 30 | 75 | 130 | 180 |
| Trimipramine | 37 | 83 | 125 | 175 |
| Desipramine | 40 | 76 | 117 | 165 |
| Nortriptyline | 48 | 90 | 115 | 155 |
| Clomipramine | 60 | 85 | 112 | 145 |
| Paroxetine | 65 | 90 | 108 | 143 |
| Amitriptyline | 70 | 90 | 105 | 135 |
| Mianserin | 70 | 87 | 110 | 135 |

| 抗精神病薬 | PM | IM | EM | UM |
|--------------|----|-----|-----|-----|
| Perphenazine | 30 | 80 | 130 | 170 |
| Thioridazine | 37 | 82 | 127 | 165 |
| Olanzapine | 50 | 100 | 120 | 155 |
| Flupentixol | 68 | 80 | 117 | 135 |
| Haloperidol | 67 | 90 | 108 | 126 |

PM; poor metabolizer
IM; intermediate metabolizer
EM; extensive metabolizer
UM; ultra rapid metabolizer

CYP2D6多型に対する投与量補正については、*Mol. Psychiatry* 9; 442–473, 2004の推奨投与量に基づく

者個々の薬物代謝酵素 CYP2D6, CYP3A4 活性を定量評価できる可能性が示された³²⁾。

一方、症状が多様であり、薬の効果にも個人差が大きい精神神経疾患に対する治療方針の根拠となり得る診断情報の確立および薬物療法の個別化・最適化が強く望まれている。特に、抗うつ薬や抗精神病薬の多くは共通して CYP2D6 の基質であり、例えばイミプラミンのように CYP2D6 の多型によって投与量に 6 倍の補正が必要なものも存在する (表 2)³³⁾。このように CYP2D6 活性は、精神神経疾患に対する薬物療法において共通性の高い個体差要因である。特に精神的依存から当初の投薬を継続したまま新たな処方開始されるなど、長期療養に伴う多剤併用が多くなる精神神経疾患に対する薬物療法に対しては、併用薬等の競合による酵素活性の見かけの変動も含めて、CYP2D6 の代謝酵素活性は薬物療法の個別化・最適化に大きく寄与する (図 7)。

そこで、新規 CYP2D6 活性放射性画像診断薬の開発を目的として、CYP2D6 の代謝基質である抗ヒスタミン剤 mequitazine (MQ) の放射性ヨウ素標識を試みた。MQ は、CYP2D6 によりフェノチアジン 3 位の水酸化体または S-酸化体に代謝されることから、フェノチアジン環は分子修飾せずにキノクリジン環の窒素をアルキル化する構造が CYP 親和性に有利であると考え、MQ に導入した 4-iodobenzyl bromide を放射性ヨウ素標識した ¹²⁵I-BMQ を新たに合成した。この ¹²⁵I-BMQ が、生体内で薬物代謝酵素によって代謝されることを確認するため、マウス肝マイクロゾームを用いて代謝物分析を行ったところ、¹²⁵I-BMQ が CYP2D6 によって代謝変化を受けていることが確認できた。マウス体内動態実験では、¹²⁵I-BMQ は投与後早期に肝臓

に集積し、代謝された後に速やかに胆汁に排泄されていた。また、胆汁中の放射性化合物を分析したところ、未変化の ¹²⁵I-BMQ はほぼ検出されず、ほとんどが放射性代謝物であることが確認され、¹²⁵I-BMQ は肝臓で代謝され、放射性代謝物のみが選択的に胆汁排泄されていると考えられた。さらに、¹²⁵I-BMQ 投与マウスを小動物用 SPECT 装置にて撮像した結果、時間経過に従って胆嚢への集積が高くなるとともにその後の消化管への排泄が確認された (図 9)。以上のことから、今回開発した ¹²⁵I-BMQ は、肝臓中で CYP2D6 による代謝を受け、その放射性代謝物のみが選択的に胆汁中に排泄されることが明らかとなり、¹²⁵I-BMQ 投与後のダイナミックイメージングから得られる胆嚢の経時的集積曲線から CYP2D6 の活性を定量評価できる可能性を示した^{34,35)}。

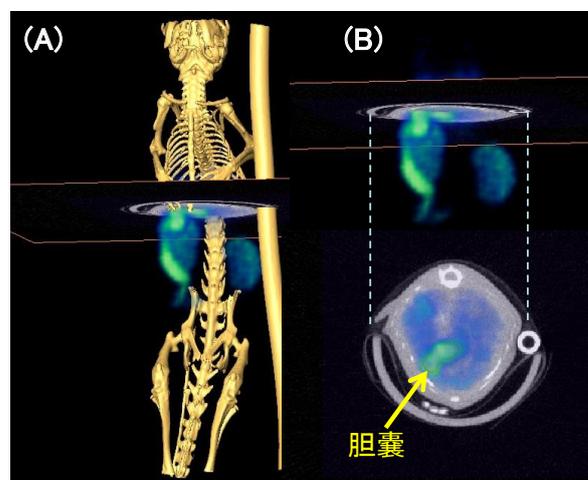


図 9. ¹²⁵I-BMQ 投与マウス 3D-SPECT/CT (投与後 65-95 分) の融合画像 (A) と断層像 (B)

感染症画像診断への展開

近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌や多剤耐性緑膿菌をはじめとする様々な病原菌の薬剤耐性菌の出現^{36,37)}により、細菌感染症に対する危機感がより一層高まっている。世界保健機構 WHO によると、2013 年には既に薬剤耐性菌により世界中で年間 70 万人以上が細菌感染症で死亡しているが、2050 年には死亡者数が年間 1000 万人に急増する可能性がある³⁸⁾と推定されている。現在、細菌感染症の診断には細菌培養法が用いられているが、細菌培養では患者から検体を採取するため侵襲的で、検査の判定まで時間を要する。そこで、細菌培養法に代わる新たな診断法として、短時間に感染の有無のみならず感染部位も特定でき、加えて治療後のフォローアップにも応用できる細菌感染症画像診断法の開発を目指してきた。

現在、がんの診断などに使用されている¹⁸F-FDG の細菌感染症画像診断への応用研究も行われている³⁹⁾が、ブドウ糖 (D-glucose) の構造類似体である¹⁸F-FDG はエネルギー代謝の盛んな組織など生理的集積部位が多いことに加え、炎症や腫瘍にも集積するため細菌感染症の感染部位を特異的に判別することが困難である⁴⁰⁾。細菌の増殖活性とアミノ酸集積との関連性を評価した初期検討では、PET 撮影に用いられる標識天然アミノ酸 [S-methyl-¹¹C]-L-methionine が大腸菌の増殖活性に伴い高い集積を示すことを報告した^{41,42)}。しかし、¹¹C-標識天然アミノ酸を利用するには、超短半減期の PET 核種製造のために、院内に医療用サイクロトロンを設置する必要がある。

そこで、まず企業供給が可能で臨床で使用されている SPECT 用放射性医薬品の細菌感染症画像診断への応用を検討した。筆者らはこれまでに、心筋脂肪酸



図 10. 世界保健機構 WHO による薬剤耐性菌感染死亡者数の予測

代謝シンチグラフィ製剤である 15-(4-[¹²³I]iodophenyl)-3 (R,S)-methylpentadecanoic acid (¹²³I-BMIPP) が大腸菌などの細菌へ集積することを見出し、大腿筋感染モデルマウスにおいても感染部位への¹²³I-BMIPP の集積を確認した⁴³⁾。

また、薬剤で容易に治療できる大腸菌とは異なり、難治性感染症であり、一度発症すると慢性化することが多い緑膿菌感染症⁴⁴⁾への応用を検討した。感染症画像診断薬として¹²³I-BMIPP を用いた SPECT 撮影により、難治性の緑膿菌感染症における感染部位や細菌数等の感染レベルを確認することにより、感染状況を考慮した適切な治療薬や投与方法を個別に選択し、予後を改善することができる。図 11 は、緑膿菌 SR24 大腿感染モデルマウス下半身の SPECT-MIP (最大値投影 maximum intensity projection) 画像である。感染部位 (左大腿部) には非感染部位と比較して¹²³I-BMIPP が顕著に蓄積し、投与 1 時間後には明瞭に描出された⁴⁵⁾。

さらに、事前の集積検討において細菌へ高い集積が認められ、筋肉への生理的集積の低い SPECT 製剤である [^{99m}Tc]DTPA-galactosyl human serum albumin (^{99m}Tc-GSA)⁴⁶⁾ を選択し、病原菌には薬剤耐性が問題となっている黄色ブドウ球菌⁴⁷⁾の中からメチシリン感受性菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MSSA) およびメチシリン耐性菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus*

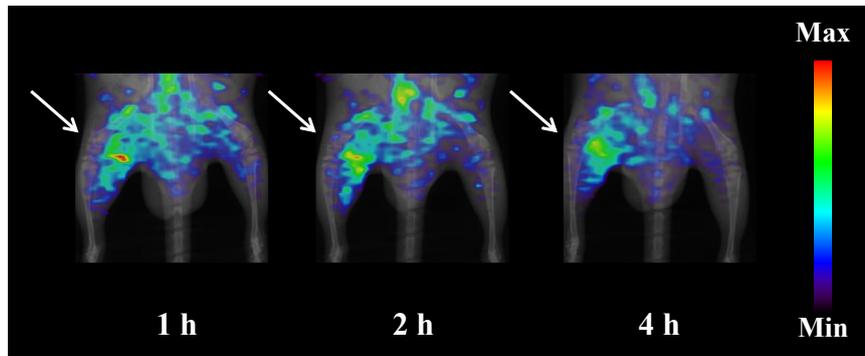


図 11. 緑膿菌 SR24 大腿部感染モデルマウスにおける¹²³I-BMIPP の SPECT-MIP 画像 (左大腿部 (矢印) に感染、感染 1 時間後に¹²³I-BMIPP 投与)

aureus; MRSA) を用いて薬剤耐性の有無による集積傾向の違いを比較検討して、薬剤耐性菌感染症画像診断の可能性を評価した。

^{99m}Tc -GSA の黄色ブドウ球菌への集積機序を検討した結果、 ^{99m}Tc -GSA の集積は代謝活性には依存しないものの、生命活動を反映していることが明らかとなった。また、 ^{99m}Tc -GSA のヒト肝細胞貯留機構であるヒトアシアロ糖タンパク受容体 (human asialoglycoprotein receptor; h-ASGP-R) に対する競合阻害剤を負荷したところ、検討したすべての株で ^{99m}Tc -GSA 集積が阻害されたことから、薬剤耐性の有無によらず黄色ブドウ球菌にはヒトの h-ASGP-R に類似した結合部位が存在することが示された。さらに、MRSA の臨床分離株による黄色ブドウ球菌大腿筋感染モデルマウスに ^{99m}Tc -GSA を投与して撮像したところ、投与後早期から感染大腿筋と非感染大腿筋に高いコントラストが得られ、イメージングによって感染部位が容易に可視化できた (図 12)。以上から、薬剤耐性菌も含めた黄色ブドウ球菌感染症画像診断薬として ^{99m}Tc -GSA を応用できる可能性が示された。

このように、いくつかの放射性医薬品が、病原性細菌の増殖活性増加の検出や感染部位の特定が可能な細菌感染症早期診断法として臨床応用できる可能性が見出された。臨床上問題となっている病原菌に対する感染症画像診断薬が、既に他の診断目的で使用されている放射性医薬品から見出されたことは、適用変更で即座にヒトへの応用が可能であることから意義深いものと考えている。

以上、核医学画像診断は、病態診断や治療効果のフォローアップに留まらず、がんの核医学治療効果や副作用の個別化予測を可能にするセラノスティックスも含めて、今後ますます発展していくものと期待されている。加えて、核医学分子イメージングは、放射性医薬品の体内動態を経時的に追跡でき、薬物の体内動態制御効果を可視化できることから、本稿で紹介した医薬品の体内動態制御法の検証方法としても有用である。さらに、核医学分子イメージングに基づき新規に開始した薬物代謝酵素活性測定および細菌感染症の感染部位画像診断への応用性も紹介した。

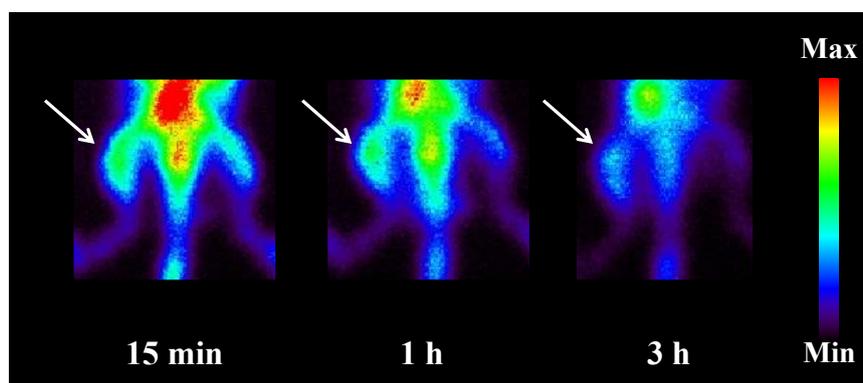


図 12. 黄色ブドウ球菌 SR3637 大腿部感染モデルマウスにおける ^{99m}Tc -GSA の Planar 画像
左大腿部 (矢印) に感染、感染 1 時間後に ^{99m}Tc -GSA 投与

参考文献

- 1) 川井恵一 (2024): 核医学：分子イメージングと個別化医療. *J. Wellness Health Care*, 48(1): 1-10.
- 2) Kobayashi M, Shikano N, Nishii R, *et al.* (2010): Comparison of the transcellular transport of FDG and D-glucose by the kidney epithelial cell line LLC-PK₁. *Nucl. Med. Commun.*, 31(2): 141-146.
- 3) Kawai K, Fujibayashi Y, Saji H, *et al.* (1991): A strategy for the study of cerebral amino acid transport using ^{123}I -labeled amino acid radiopharmaceutical: 3-Iodo- α -methyl-L-tyrosine. *J. Nucl. Med.*, 32(5): 819-824.
- 4) Kawai K, Fujibayashi Y, Yonekura Y, *et al.* (1992): An artificial amino acid radiopharmaceutical for single photon emission computed tomographic study of pancreatic amino acid transports: ^{123}I -3-iodo- α -methyl-L-tyrosine. *Ann. Nucl. Med.*, 6(3): 169-175.
- 5) Kawai K, Fujibayashi Y, Yonekura Y, *et al.* (1995): Canine SPECT studies for cerebral amino acid transport by means of ^{123}I -3-iodo- α -methyl-L-tyrosine and preliminary kinetic analysis. *Ann. Nucl. Med.*, 9(1): 47-50.

- 6) Shikano N, Kawai K, Flores II LG, *et al.* (2003): An artificial amino acid, 4-iodo-L-*meta*-tyrosine: Biodistribution and excretion via kidney. *J. Nucl. Med.*, 44(4): 625-631.
- 7) Shikano N, Kawai K, Nakajima S, *et al.* (2004): Transcellular transport of radioiodinated 3-iodo- α -methyl-L-tyrosine across monolayers of kidney epithelial cell line LLC-PK₁. *Ann. Nucl. Med.*, 18(3): 227-234.
- 8) Shikano N, Kawai K, Nakajima S, *et al.* (2004): Renal accumulation and excretion of radioiodinated 3-iodo- α -methyl-L-tyrosine. *Ann. Nucl. Med.*, 18(3): 263-270.
- 9) Shikano N, Kanai Y, Kawai K, *et al.* (2004): Transport of ^{99m}Tc-MAG₃ via rat renal organic anion transporter 1. *J. Nucl. Med.*, 45(1): 80-85.
- 10) Nakajima S, Shikano N, Kotani T, *et al.* (2007): Pharmacokinetics of 3-[¹²⁵I]iodo- α -methyl-L-tyrosine, a tumor imaging agent, after probenecid loading in mice implanted with colon cancer DLD-1 cells. *Nucl. Med. Biol.*, 34(8): 1003-1008.
- 11) Kawai K, Nishii R, Takamura N. (2006): Method of the administration of drugs having binding affinity with plasma protein and preparation to be used in the method. *US Pat.*. US 7029653; *Euro Pat.*, EP 1197227; *Canada Pat.*, CA 2376159.
- 12) Kawai K, Takamura N, Nishii R, *et al.* (2003): Competitive displacement of serum protein binding to regulate pharmacokinetics. In *Proceedings of International Symposium on Serum Albumin and α_1 -Acid Glycoprotein from Basic Sciences to Clinical Applications*: Eds. Otagiri M, Sugiyama Y, Testa B, Tillement JP, pp181-192.
- 13) Kawai K, Nishii R, Shikano N, *et al.* (2009): Serum protein binding displacement: theoretical analysis using a hypothetical radiopharmaceutical and experimental analysis with ¹²³I-*N*-isopropyl-*p*-iodoamphetamine. *Nucl. Med. Biol.*, 36(1): 99-106.
- 14) Yamasaki N, Kuga N, Takamura N, *et al.* (2005): Inhibitory effects of amino-acid fluids on drug binding to site II of human serum albumin in vitro. *Biol. Pharm. Bull.*, 28(3): 549-552.
- 15) Kuga N, Shikano N, Takamura N, *et al.* (2009): Competitive displacement of serum protein binding of radiopharmaceuticals with amino acid infusion investigated with *N*-isopropyl-*p*-¹²³I-iodoamphetamine. *J. Nucl. Med.*, 50(8): 1378-1383.
- 16) Berridge MS (2009): The importance of kinetic enhancement. *J. Nucl. Med.*, 50(8): 1203-1204.
- 17) 高村徳人, 帖佐悦男, 奥村 学, 他 (2003): 関節リウマチ (RA) 患者に対する鎮痛薬ナブメトンの効果的な投与方法. *医薬ジャーナル*, 39(3): 1041-1046.
- 18) 高村徳人, 徳永 仁, 帖佐悦男, 他 (2007): 薬剤師に必要なタンパク結合置換術. *薬学雑誌*, 127(11): 1805-1811.
- 19) Nishio T, Takamura N, Nishii R, *et al.* (2008): Influence of haemodialysis on the binding sites of human serum albumin; possibility of an efficacious administration plan using binding inhibition. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 23(7): 2304-2310.
- 20) 川井恵一 (2011): 分子イメージング薬剤の標的選択的動態制御. 低分子医薬品の体内動態制御. *Drug Delivery System*, 26(4): 373-385.
- 21) Fujibayashi Y, Kawai K, Yonekura Y, *et al.* (1990): Problems of [S-methyl-¹¹C]-L-methionine as a protein synthesis marker in the pancreas. *Ann. Nucl. Med.*, 4(1): 29-33.
- 22) Kobayashi M, Hashimoto F, Ohe K, *et al.* (2012): Transport mechanism of ¹¹C-labeled L- and D-methionine in human-derived tumor cells. *Nucl. Med. Biol.*, 39(8): 1213-1218.
- 23) Kobayashi M, Mizutani A, Nishi K, *et al.* (2017): Difference in accumulation and the transport mechanism of L- and D-methionine in high- and low-grade human glioma cells. *Nucl. Med. Biol.*, 44(1): 78-82.
- 24) 永田 清 (2009): チトクロム P-450 を介した薬物代謝. *Folia Pharmacol. Jpn*, 134(3): 146-148.
- 25) Lee KS, Kim SK. (2013): Direct and metabolism-dependent cytochrome P450 inhibition assays for evaluating drug-drug interactions. *J Appl Toxicol.* 33(2): 100-108.
- 26) 川井恵一, 玉井郁巳, 国嶋崇隆, 他 (2017): 分子イメージングにより代謝機能を測定するための検査薬. 日本国特許, 特許第 6124273 号.
- 27) Fujita K, Sugiyama M, Akiyama Y, *et al.* (2012): *N*-Isopropyl-*p*-iodoamphetamine hydrochloride (IMP) is predominantly metabolized by CYP2C19. *Drug Metab. Dispos.*, 40(5): 843-846.
- 28) Nishi K, Mizutani A, Shikano N, *et al.* (2015): In vivo radioactive metabolite analysis for individualized medicine: a basic study of a new method of CYP activity assay using ¹²³I-IMP. *Nucl. Med. Biol.*, 42(2): 171-176.
- 29) Kobayashi M, Nakanishi T, Nishi K, *et al.* (2014): Transport mechanisms of hepatic uptake and bile excretion in clinical hepatobiliary scintigraphy with ^{99m}Tc-*N*-pyridoxyl-5-methyltryptophan. *Nucl. Med. Biol.*, 41(4): 338-342.
- 30) Yoshimura H, Yanai A, Matsumoto H, *et al.* (1995): Pharmacokinetics of ¹²³I-iomazenil, a benzodiazepine receptor seeker. *Kaku Igaku* 32(9): 1037-1043.
- 31) Mizutani A, Kobayashi M, Fujita K, *et al.* (2018): ¹²³I-Iomazenil whole-body imaging to detect hepatic carboxylesterase drug-metabolizing enzyme activity. *Nucl. Med. Commun.*, 39(9): 825-833.

- 32) Mizutani A, Kobayashi M, Aibe R, *et al.* (2022): Measurement of hepatic CYP3A4 and 2D6 activity using radioiodine-labeled *O*-desmethylvenlafaxine. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(19): 11458.
- 33) 横井 毅. (2010): 薬物動態関連遺伝子の多型と薬物相互作用. *臨床検査*, 54(10):1107-1113.
- 34) 川井恵一, 国嶋崇隆, 北村正典, 他 (2018): 薬物代謝機能を測定するための検査薬. *日本国特許*, 特許第 6410351 号.
- 35) Mizutani A, Kobayashi M, Nishi K, *et al.* (2024): Development of radioiodine-labeled mequitazine for evaluation of hepatic CYP2D activity. *Front. Pharmacol.* 15: 1397288.
- 36) van Oosten M, Hahn M, Crane LMA, *et al.* (2015): Targeted imaging of bacterial infections: advances, hurdles and hopes. *FEMS Microbiol Rev.* 39(6): 892-916.
- 37) Horcajada JP, Montero M, Oliver A, *et al.* (2019): Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Microbiol Rev.* 32(4): e00031-19.
- 38) McCulloch TR, Wells TJ, Souza-Fonseca-Guimaraes F. (2021): Towards efficient immunotherapy for bacterial infection. *Trends Microbiol.* 30(2): 158-169.
- 39) Love C, Tomas MB, Tronco GG, *et al.* (2005): FDG PET of infection and inflammation. *Radiographics.* 25(5): 1357-1368.
- 40) Signore A, Glaudemans AW. (2011): The molecular imaging approach to image infections and inflammation by nuclear medicine techniques. *Ann Nucl Med.* 25(10): 681-700.
- 41) Muranaka Y, Mizutani A, Kobayashi M, *et al.* (2022): Comparison of L- and D-amino acids for bacterial imaging in lung infection mouse model. *Int J Mol Sci.* 23(5): 2467.
- 42) 川井恵一, 岡本成史, 小林正和, 他 (2023): 細菌感染症の放射性診断薬. *日本国特許*, 特許第 7262747 号.
- 43) Muranaka Y, Mizutani A, Kobayashi M, *et al.* (2022): ¹²³I-BMIPP, a radiopharmaceutical for myocardial fatty acid metabolism scintigraphy, could be utilized in bacterial infection imaging. *Pharmaceutics.* 14(5): 1008.
- 44) Maisonneuve E, Gerdes K. (2014): Molecular mechanisms underlying bacterial persisters. *Cell* 157(3): 539-548.
- 45) Nishiyama Y, Mizutani A, Kobayashi M, *et al.* (2024): SPECT Imaging of *P. Aeruginosa* Infection in Mice using ¹²³I-BMIPP. *Pharmaceutics.* 16(5): 656.
- 46) 川井恵一, 岡本成史, 小林正和, 他 (2021): 細菌又は細胞の分類方法, アミノ酸の輸送特性の分類方法, 菌感染の診断補助方法並びに癌の診断補助方法. *日本国特許*, 特開 2021-094023.
- 47) Cheung GYC, Bae JS, Otto M. (2021): Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence.* 12(1): 547-569.

Nuclear medicine molecular imaging: Visualization of pharmacokinetics / drug metabolism, and bacterial infection imaging

Keiichi Kawai