

## 金属放射性同位元素の診断・治療への利用

佐治英郎

## Application of Radiometallic Compounds for Medical Diagnosis and Therapy

Hideo SAJI

*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, 46-29 Yoshida Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan*

(Received October 15, 2007)

The clinical use of radioactivity centered upon diagnosis and therapy constitutes one of the greatest advances in non-invasive medicine. This medical field is called nuclear medicine. The nuclides of metallic elements abound in radionuclides used in nuclear medicine. For the diagnostic application, pure gamma ray-emitting short-lived radionuclides, which possess low gamma energy emission, are useful due to high permeability in the body, and radiometals such as  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  and  $^{111}\text{In}$  have received great attention for diagnostic applications. Another clinical application of radionuclides is the therapeutic field. Since therapeutic nuclear medicine involving the use of internally administered radionuclides bases on the damage of radiation from the radionuclide to the target component in the cell, beta particle emitters, which provide high radiation dose, are useful for this purpose. Some compounds labeled with metallic radionuclides such as  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{89,90}\text{Sr}$ ,  $^{186,188}\text{Re}$  and  $^{67}\text{Cu}$  have received attention for therapy. These metallic radionuclides have received the most attention due not only to their nuclear physical characteristics, but also to their inherent capacity to coordinate with a great variety of ligands. This great versatility allows the rational design of radiometallic compounds that show high and specific localization in a target tissue, an essential requirement for nuclear medical use. This paper describe some examples of successful drug designing using radiometallic compounds for nuclear medicine. Better knowledge of physiology and a more rational use of bioinorganic chemical principles will contribute to the development of new radiometallic compounds for targeted diagnosis and therapy.

**Key words**—diagnosis; therapy; metallic radionuclide; targeting; bifunctional chelate

## 1. はじめに

金属元素の特徴の1つに多くの放射性同位体が存在することがある。この特徴を活かして、種々の性質を有する放射性金属化合物が合成され、多くの分野で利用されている。この利用分野の1つに医療分野があり、疾患の診断及び治療に多くの放射性金属化合物が用いられ、注目されている。<sup>1,2)</sup>

診断の分野においては、 $\gamma$ 線が物質を透過する能力を有することを利用して、 $\gamma$ 線を放出する放射性同位元素を構成元素とする化合物を合成し、それを体内に投与して、その放射性同位元素から放出されて体の外に出てきた $\gamma$ 線を体外で測定し、その情報

をコンピュータで処理することにより、その化合物の体内での分布挙動を画像として表すことが行われている（この分野を核医学画像診断分野という）(Fig. 1)。また、治療の分野においては、 $\beta^-$ 線のような粒子放射線は、物質透過性はないが、単位長さあたりに与えるエネルギーが極めて大きい、すなわち細胞に対して障害（致死作用）を与える能力が高いことから、 $\beta^-$ 線を放出する放射性同位元素を構成元素とする化合物を合成し、それを体内に投与して病変部位に分布させ、体内から病巣選択的に放射線照射を行って細胞を死滅させることによって治療することが行われている（この治療法を内用療法又は内部照射療法という）(Fig. 1)。

## 2. 核医学画像診断のための金属 RI 化合物

核医学画像診断は、前述したように、放射性同位元素 (RI) を構成元素として含む化合物（放射性医薬品）を体内に投与し、その RI から放出される

京都大学大学院薬学研究科（〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29）

e-mail: hsaji@pharm.kyoto-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第127年会シンポジウム S29 で発表したものを中心に記述したものである。

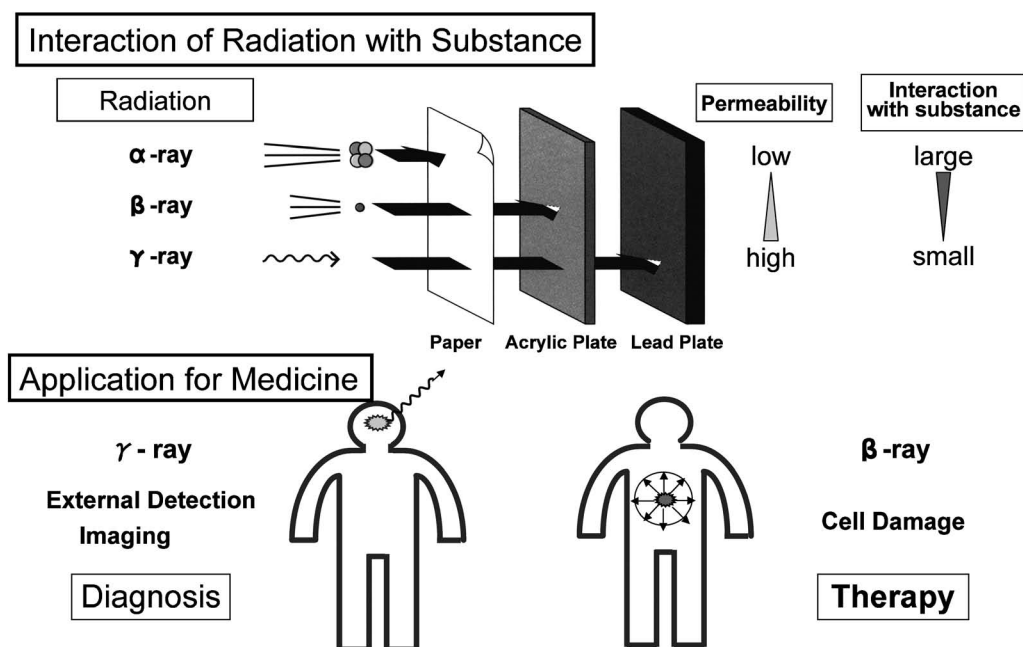


Fig. 1. Interaction of Radiation with Substance and Application of Radiolabeled Compounds for Clinical Field

放射線 ( $\gamma$  線) を指標に, 放射性医薬品の体内動態を体外から追跡し, そのデータに基づいて疾患の診断を行おうとするものである (Fig. 1). 本法は, 形態診断を中心とする X 線 CT, 核磁気共鳴画像診断法 (MRI) などの他の画像診断法とは異なり, 機能の変化を追うことが可能なこと, また全身を短時間内で診断できることなどから, 臨床画像診断上欠くことのできない方法の 1 つとなっている.<sup>1,2)</sup>

この核医学画像診断に用いられる放射性医薬品においては,  $^{99m}\text{Tc}$  を始め,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  などの金属放射性同位元素を分子内に含む化合物が大きなウエイトを占めている (Table 1 and 2). その理由は, これらの金属放射性同位元素が体内投与, 体外計測に適した放射能の性質 (物質透過性の高い  $\gamma$  線のみを放出すること, 短半減期 (汎用されている  $^{99m}\text{Tc}$  は 6 時間), 計測に適した放出放射線のエネルギー) を有するとともに, 配位子の設計や反応条件の設定により短時間内に定量的に目的とする化合物を得ることができるという金属錯体の特徴が, 半減期に相応しい短時間内の標識操作を要求する放射性医薬品の合成条件に適合しているからである.

この放射性医薬品には, 用いる放射性同位元素の半減期が短いことから, 短時間内に選択的に標的部に集積し, しかも病変部位を陽性像 (周辺組織に比べて, 高い標的組織の放射能集積比) として画像

化させるために, 標的部位での病態に伴う特異的な機能変化を定量的に画像化し得る体内挙動が要求される.

核医学診断に用いられている金属 RI 化合物の化学形には, イオン, 錯体, コロイドがある. イオンの場合には, 各イオンによって特徴的な体内動態を示すものがあるので, その性質が利用されている. 一方, 錯体の場合には, これまで, その体内での分布動態や生理反応への関与に関する系統的な研究は極めて少なかったが, 核医学診断の進展に伴って, 金属錯体の化学的性質と体内挙動及び生理, 生化学反応性との関係に関する研究が徐々に展開され始め, いくつかの機能性金属放射性医薬品が設計, 開発されてきている. また, コロイドに関しては, 粒子サイズと集積臓器との関係に関する検討結果を利用して, 粒子サイズに応じて特異的に分布する各臓器の核医学診断に用いられている.

ここでは, まず,  $^{99m}\text{Tc}$  が核医学診断に最も適した放射線を放出するために, その広範な利用を求めて研究が進展している, Tc の錯体化学に関する成果を示し, ついで, 化学的性質と体内挙動及び生理, 生化学反応性との関係を基盤に分子設計されて核医学診断, 治療に利用されている, 体系的な金属 RI 無機イオン, 錯体について示す.

## 2-1. Tc の化学と錯体 テクネチウム (Tc)

Table 1. Physical Characteristics of Metallic Radionuclides Used in Diagnostic Nuclear Medicine

Radionuclide	Decay Mode	Half Llife (hr)	Photon Energy (keV)
$^{67}\text{Ga}$	EC	78.3	93,185
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	IT	6.01	141
$^{111}\text{In}$	EC	67.9	171,245
$^{201}\text{Tl}$	EC	72.9	135,167 (Hg-Xray : 69,71,80)

EC : electric capture, IT : isometric.

Table 2. Radiometallic Compounds for Diagnostic Nuclear Medicine

Organ (Diagnostic Function)	Radiopharmaceutical
Brain	
Cerebral Blood Volume	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-human serum albumin (HAS)
Cerebral Blood Flow	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -[ <i>N,N'</i> -ethylene-di-L-cysteinate] diethyl ester (ECD) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -D,L-hexamethyl propylene amine oxime (HM-PAO)
Heart	
Pumping function	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -red blood cell, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-HAS
Myocardial Perfusion	$^{201}\text{Tl}^+$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexa-kis (2-methoxyisobutylisonitrile) (MIBI) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -1,2-bis [bis (2-ethoxyethyl) phosphino] ethane (tetrofosmin)
Bone	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate (MDP) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -methane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (HMDP)
Thyroid	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate
Kidney	
Glomerular Filtration Rate	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, $^{111}\text{In}$ -DTPA,
Renal Plasma Flow	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mercaptoacethylglycylglycylglycine ( $\text{MAG}_3$ ), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dimercaptosuccinic acid (DMSA)
Tumor	$^{67}\text{Ga}$ -citrate, $^{201}\text{Tl}^+$ , $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide

は原子番号 43 の第 VIIb 族に属する遷移金属元素である。Tc には同位体が 20 種類以上存在するが、いずれも放射能を放出し、安定な同位体は存在しない。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ はこの同位体の 1 つであり、6.01 時間の半減期で 141 keV の 1 本のガンマ線のみを放出するという核医学診断用核種として理想的な放射能の性質を有するとともに、 $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ジェネレータにより得られる入手の容易性、さらには様々な体内動態を示す多くの化合物に導くことができるという化学的性質の多様性のために、現在核医学診断に最も広く用いられている。一方、Tc の化学に関しては、Tc に安定同位体が存在しないことから研究が遅れていたが、錯体の化学構造を中心に、最近研究が大いに進展し、化学構造を考えた分子設計に基づいた、新しい  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  放射性医薬品の開発が進められるようになってきた。<sup>1,2)</sup>

Tc は +7 価から -1 価までの酸化数を取ることが

できるが、放射性医薬品として用いられている Tc 化合物の Tc の酸化数は +1, +3, +4, +5, +7 価が主である。ジェネレータなどから得られる  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の化学形は 7 価の過テクネチウム酸イオン  $\text{TcO}_4^-$  であり、これは Tc のイオンの中で最も安定なものである。この  $\text{TcO}_4^-$  の電荷や分子サイズは  $\text{I}^-$  や  $\text{ClO}_4^-$  などと類似していて、これらのイオンと同様に甲状腺、唾液腺、胃壁へ高く集積し、この性質を利用して  $\text{TcO}_4^-$  は甲状腺や唾液腺の核医学診断に利用されている。しかし、 $\text{TcO}_4^-$  は化学的反応性が乏しいため、このままでは他の化合物と結合することはできないが、より低い酸化数の状態にまで還元することによって、反応性が高くなり、種々の配位子と結合して、多くの錯体を形成することができる (Fig. 2).<sup>3)</sup>

5 価の Tc では  $[\text{Tc}=\text{O}]^{3+}$ ,  $[\text{O}=\text{Tc}=\text{O}]^{2+}$ , また 4 価の Tc では  $[\text{Tc}=\text{O}]^{2+}$  を中心とするオキソコ

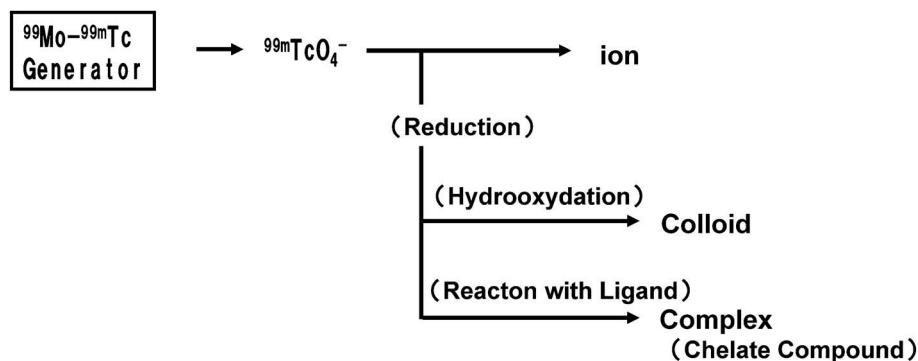


Fig. 2. Reaction Process of  $^{99m}\text{Tc}$  Labeled Compounds

ア錯体，1価又は3価の Tc ではそれぞれ  $\text{Tc}^+$ ， $\text{Tc}^{3+}$  を中心とする錯体が形成される。また，Tc に配位するドナー原子としてはイオウ (S)，窒素 (N)，さらには酸素 (O)，炭素 (C)，リン (P) などがある。代表的なモノオキソコア錯体としては，Fig. 3 に示すように，N 原子が2個，S 原子が2個の四座配位子が  $[\text{Tc}=\text{O}]^{3+}$  に配位する  $\text{N}_2\text{S}_2$  型錯体，N 原子が3個，S 原子が1個が配位する  $\text{N}_3\text{S}$  型錯体，N 原子が4個配位する  $\text{N}_4$  型錯体があり，これらの錯体の化学構造はいずれも四角錐型の5配位錯体である。脳血流測定剤エキサメタジウムテクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ ) ( $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO)，*N,N'*-エチレンジ-*L*-システイネート (3-) オキソテクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ )，ジエチルエステル ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD) (後述の 2-2-1. を参照)，腎血流測定剤メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシンテクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ ) ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3) などはこの型の錯体で，それらの電気的性質とコンパクトな分子サイズ，脂溶性 (水溶性) などがそれぞれの体内挙動に参与している。なお，配位子の種類により錯体の安定性は異なるが，この5配位錯体にはかなり安定性の高い化合物が多い。また，ジオキソコア錯体としては心筋血流シンチグラフィに用いられているテトロホスミン ( $^{99m}\text{Tc}$ ) ( $^{99m}\text{Tc}$ -テトロホスミン) (後述の 2-2-2. を参照) が代表的なものであり，これは  $[\text{O}=\text{Tc}=\text{O}]^{2+}$  に P 原子が4個配位する八面体型の錯体である。さらに，1価の  $\text{Tc}^+$  は軟い酸 (soft acid) としての性質が強くなり，電子が局在化しているような分子軌道を持つ配位子と共有結合性を持った安定な錯体を形成する。例えば，心筋血流シンチグラフィに用いられている，イソニトリル基を配位基とする単座配位子 2-メトキシイソブチルイソニトリルが6個配位し

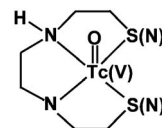


Fig. 3. Chemical Structure of  $\text{Tc}(\text{V})=\text{O}$  Complex

た八面体型の錯体，ヘキサキス (2-メトキシイソブチルイソニトリル) テクネチウム ( $^{99m}\text{Tc}$ ) ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI) (後述の 2-2-2. を参照) はその代表的なものである。ただし， $\text{Tc}^+$  の錯体の生成には強力な還元を必要とするため，標識条件に加熱などの過酷な条件が必要である。

また，ペプチドやタンパク質を含め，Tc と直接結合できない，あるいは安定に結合できない化合物に Tc を結合させるために，1つの分子内で生理活性には影響しない部位に Tc を安定に結合させるキレート部位を導入する，二官能性キレート化合物という分子設計法が考案されている (Fig. 4).<sup>4,5)</sup> これにはキレート部位としては，Tc との結合が穏和な条件で容易に起こり，かつ生成体は安定であることが要求されるため，前述した5価 Tc のモノオキソコア錯体を生成する配位子又は DTPA がそのキレート部位として導入されている (Fig. 5)。また，キレート部位として，単座配位子である 6-ヒドラジノピリジン-3-カルボン酸 (HYNIC) (ヒドラジル基の1級アミンの N が Tc に配位結合する) を用いる方法も検討されている。この場合は，残りの5つの配位座をトリスリンなどの配位子を配位させることにより満たしている (Fig. 5)。さらに， $\text{Tc}(\text{CO})_3$  に1個の3座配位子を配位させた化合物がサイズが小さく，コンパクトなキレートを形成するため，最近これを二官能性キレート化合物のキレー

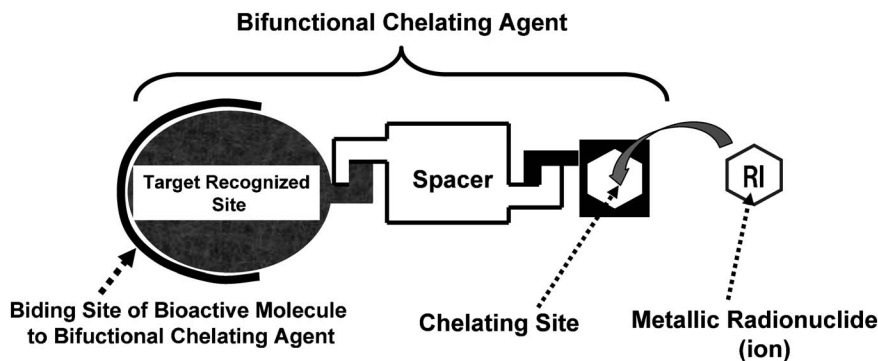
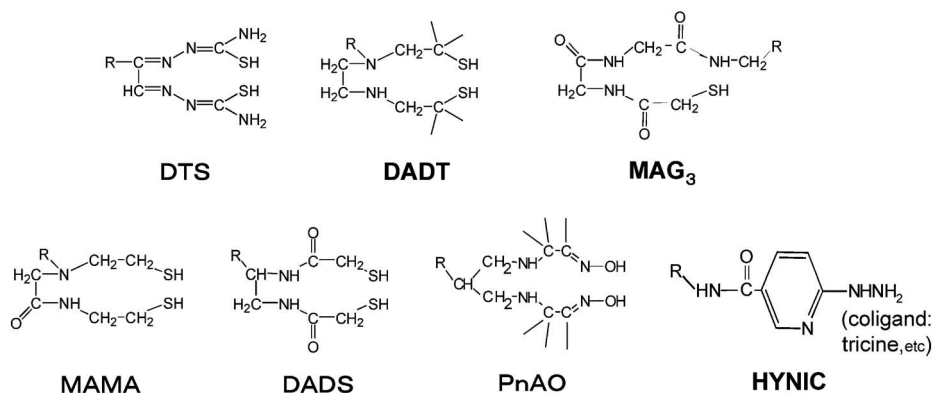


Fig. 4. Concept of Bifunctional Chelating Agent

Fig. 5. Chelating Site to <sup>99m</sup>Tc in Bifunctional Chelating Agent

DTS: dithiosemicarbazone, DADT: diaminedithiol, MAG<sub>3</sub>: mercaptoacetylglucylglycylglycine, MAMA: monoamidemonoaminedithiol, DADS: diamidedithiol, PnAO: propylene diamine dioxime, HYNIC: hydrazino nicotinamide.

ト部位として用いることも盛んに検討されている。<sup>6)</sup>

## 2-2. 標的部位への高い到達性, 優れた体内動態を達成する核医学画像診断用金属化合物の分子設計

従来金属錯体の体内での分布動態に関する系統的な研究は極めて少なかったが, 核医学診断の進展に伴って, これらの金属錯体の化学的性質及びその化学的性質と体内挙動との関係についての研究の重要性が認識され, またその成果を基盤に, 新しい機能性金属放射性医薬品を分子設計, 開発する研究が最近積極的に進められるようになってきた。すなわち, 金属放射性医薬品の開発に当たっては, 本医薬品は基本的に金属イオンと配位子との錯形成反応に基づくことから, 配位子の分子内に硫黄, 酸素, 窒素などの配位原子を錯生成が可能な位置に配置させる必要があり, これにより配位子の設計が大きな制約を受ける。そして, この制約を考慮しつつ, 対象病変部位で起こっている特異的な生理, 生化学, 薬理学的な変化に選択的に反応する機能を有し, かつ

その機能を反映した陽性画像を得ることのできる体内分布を半減期に応じた短時間内に達成する化合物を, 使用する金属同位元素の特性を積極的に活かして設計することが行われており, 多くの有効な化合物が開発されつつある。

### 2-2-1. 脳血流診断薬

脳血流量の測定は脳虚血疾患や種々の脳神経疾患の診断に有効な情報を与える。この脳血流量を測定するためには, 血液-脳関門 (BBB) を通過した後, 脳細胞内で捕捉され, そこから流出されることのない化合物を設計すれば, 脳内集積量は血流量に比例することになり, 血流量を測定することが可能となる (Fig. 6)。

錯体の BBB 通過性に関してはこれまでほとんど検討されていなかったが, 低分子量で脂溶性が高いビス (チオセミカルバゾン) (DTS) の<sup>99m</sup>Tc 錯体が BBB を透過することが見い出され, これをヒントに, 低分子量, 電気的に中性, コンパクトで安定な錯体構造を有する化合物の設計, 合成が検討された。その結果, DTS 骨格を基本とする Fig. 5 に示

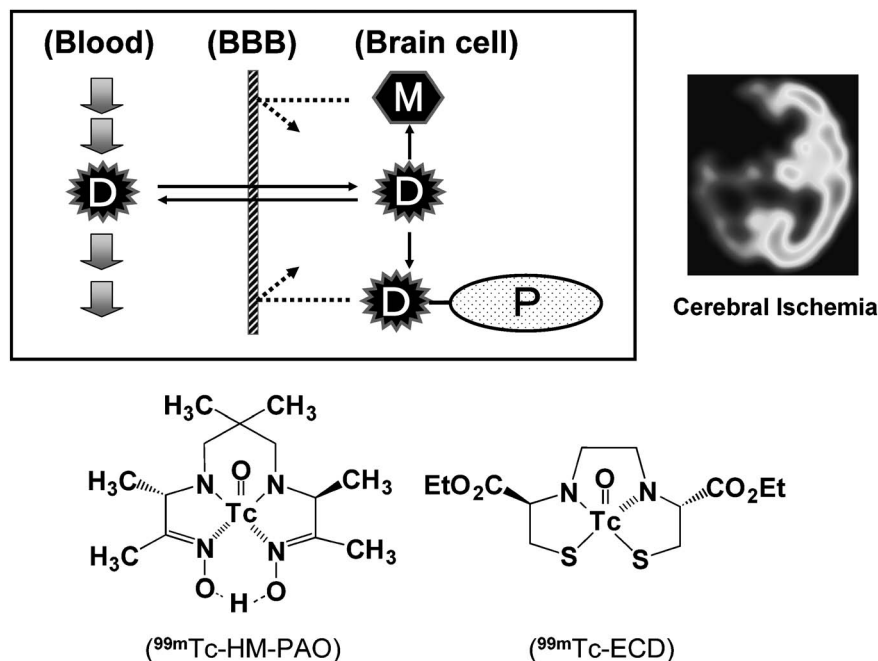


Fig. 6. Cerebral Blood Flow Imaging Agents Labeled with  $^{99m}\text{Tc}$

すような数種の  $\text{N}_2\text{S}_2$ ,  $\text{N}_4$  型などの配位子が開発された。さらに、これらの配位子との  $^{99m}\text{Tc}$  錯体の中から、 $^{99m}\text{Tc}$ -ヘキサメチレンアミノキシム (HM-PAO) と  $^{99m}\text{Tc}$ -エチレンジシステインジエチルエステル (ECD) が高い脳移行性と脳内滞留性を具備する化合物として開発され、脳血流診断剤として臨床で使用されている (Fig. 6).<sup>7-9)</sup> 両化合物においては、4 座配位子に 5 価 Tc の  $\text{TcO}^{3+}$  が配位した square pyramid 型の中性、コンパクト、化学的に高い安定性のキレート構造が BBB 透過に有効である。また、滞留性に関しては、 $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO ではグルタチオンによる還元反応などが関与する BBB 非通過性の水溶性化合物への分解 (6 個のメチル基の導入による錯体の不安定性がこの反応に有効に働く)、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD では脳内に存在するエステラーゼによる側鎖エステル基の BBB 非通過性カルボン酸基への加水分解が意図されている。

**2-2-2. 心筋血流診断薬** 心筋血流量の測定は虚血性心疾患などの心筋疾患の診断に有効な情報を与える。この心筋血流量を測定するためには、脳血流診断剤の場合と同様に、心筋に高く取り込まれ、そこに捕捉される化合物を設計することが有効である。

この分野では、 $^{201}\text{Tl}^+$  が広く用いられている。これは、 $^{201}\text{Tl}^+$  が心筋に高密度で存在する Na-K ポン

プの基質となるため、このポンプにより心筋に能動的に取り込まれることを利用したものである。 $^{201}\text{Tl}^+$  は虚血病変部位を精度高く診断できる (Fig. 7)。

放出放射線のエネルギーから、 $^{201}\text{Tl}^+$  より鮮明な画像を得ることの出来る  $^{99m}\text{Tc}$  の心筋血流診断薬の開発も積極的に進められ、1 価 Tc の錯体、 $^{99m}\text{Tc}$ -ヘキサキス (2-メトキシイソブチルイソニトリル) (MIBI) 及び、5 価 Tc 錯体、 $^{99m}\text{Tc}$ -テトロホスミンが実用的な心筋血流診断薬として開発されている (Fig. 7).<sup>10,11)</sup> これらの錯体は、 $^{201}\text{Tl}^+$  とは異なる機序、すなわち心筋の血漿膜の持つ負の膜電位に引かれて細胞膜を受動拡散により通過し、細胞上清のタンパク質あるいはミトコンドリアと結合して、心筋細胞内に滞留するものと考えられている。

**2-2-3. 腫瘍診断薬** 最近多くの腫瘍細胞での特異的なレセプターの発現が明らかとなってきており、このレセプターを標的とする腫瘍診断薬の開発が注目されている。これに適した金属放射性化合物を設計するためのドラッグデザインとして、構造-活性-分布相関に関する考察を基に、キレート部位 (上記の脳血流測定剤のキレート形成部位を基本構造とする) と生理活性部位とを同一分子内に独立に有する分子、すなわち二官能性キレート化合物を設計する方法が考案されている (Fig. 4).<sup>4,5)</sup>

例えば、ソマトスタチンレセプターへ結合するソ

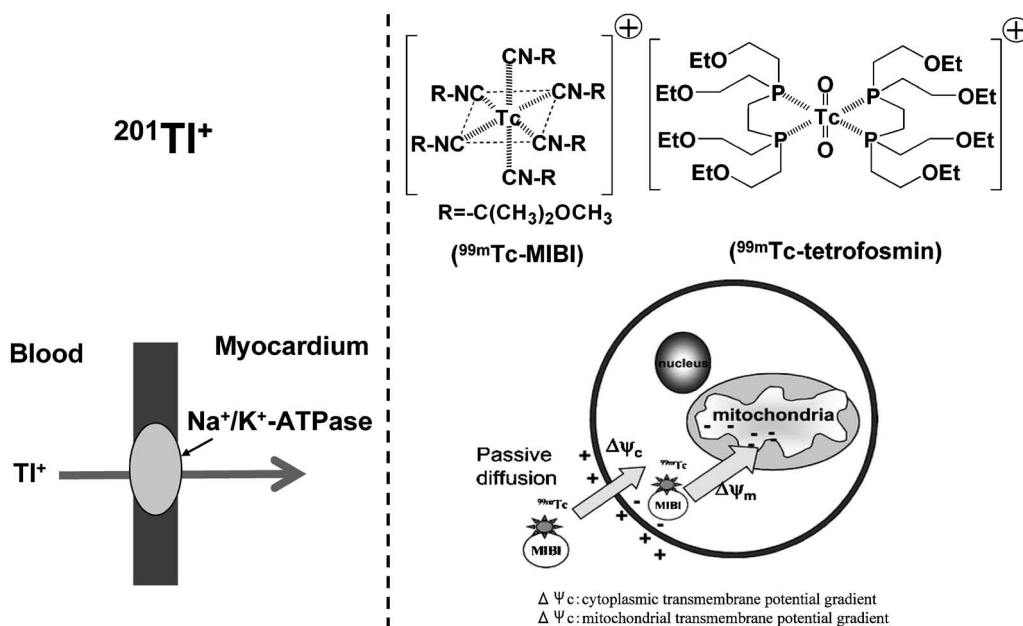


Fig. 7. Myocardial Blood Flow Imaging Agents

マトスタチン誘導体である 8 個のアミノ酸のペプチド、オクトレオチドに  $^{111}\text{In}$  を結合させるキレート部位として DTPA を導入した DTPA-オクトレオチドが合成され、これの DTPA 部位に  $^{111}\text{In}$  を結合させた  $^{111}\text{In}$ -DTPA-オクトレオチドが開発され、その有効性が認められている。また、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の標識体に対しては、上記の脳血流診断剤のキレート形成部位を基本構造とするものとともに、最近ではヒドラジニコチンアミド誘導体 (HYNIC) などの新しいキレート部位の設計も検討されている。<sup>12-18)</sup>

ソマトスタチンレセプターを対象としたもの以外に、卵巣、膀胱などの腫瘍の診断を目的とした血管作動性腸管ペプチド (VIP) レセプター結合ペプチドや、星細胞腫、甲状腺髄様癌、神経膠芽腫などの診断を目的としたサブスタンス P レセプター結合ペプチド、細胞膜接着因子関連のインテグリン  $\alpha_v\beta_3$ 、アポトーシスにより細胞外膜に出現するアネキシン V などの  $^{111}\text{In}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  標識化合物が検討されている。

この二官能性キレート化合物という設計概念は、生理活性ペプチドや抗体などのタンパク質だけでなく、アンチセンスなどの遺伝子関連化合物も対象として開発が進められている。例えば、細胞内のメッセンジャー RNA の一部と相補的な配列を持ち、これと特異的に結合する、アンチセンスオリゴヌクレオチドを対象とした  $^{111}\text{In}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  標識化合物が、

インビボで遺伝子レベルでの診断を行うことを目的として開発が進められている。<sup>19-22)</sup>

**2-2-4. 脳神経伝達機能診断薬** 受容体やトランスポータは極微量であり、また対象となる神経伝達物質に対する特異性が高いことから、受容体やトランスポータの機能を測定するために有効な放射性薬剤としては、脳への高い移行性に加え、対象となる受容体やトランスポータへ特異的、選択的に結合すること、高い精度での検出を可能とするために単位重量当たりの放射エネルギーが高いことなどの条件が要求される。この条件を満たす金属放射性化合物の開発は非常に難しいが、Kung らは種々の検討の結果、最近になって、ドパミン神経伝達系のシナプス前膜に存在するドパミントランスポータの画像化に成功した。<sup>23,24)</sup>

すなわち、ドパミントランスポータの画像化に関しては、ドパミントランスポータにコカインが高い親和性を有することから、コカインの構造-活性相関に基づいた検討から  $^{123}\text{I}$  標識の  $\beta\text{-CIT}$  などのコカイン誘導体が開発され、臨床での検討がなされている。そこで、これらの成果を基礎に、 $\beta\text{-CIT}$  の  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  錯体の開発が積極的に行われ、その結果、二官能性キレートの考えの基に、前述したジアミノエタンジチオール (DADT) を  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の結合部位とし、これを  $\beta\text{-CIT}$  の骨格に結合させた、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  -TRODAT-1 が開発された (Fig. 8)。この化合物は、ヒトにお

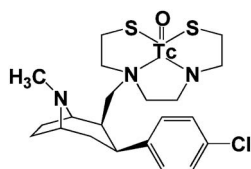


Fig. 8. Chemical Structure of Dopamine Transporter Imaging Agent Labeled with  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT1)

いても、ドパミントランスポータが高密度で存在する基底核部の明瞭な画像化に成功しており、現在ドパミン神経系の診断薬としての有効性が検討されているところである。この  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT1 の開発を基礎に、このような二官能性キレートのかえのもとに、現在ムスカリンアセチルコリン受容体やエストロゲン受容体などを対象とした化合物の開発も検討されている。<sup>25)</sup>

### 3. 治療のための金属 RI 化合物

内部照射療法(内用療法)とは、前述したように、非密封の放射性化合物を体内に投与し、これを効率よく標的部にターゲティングすることにより、その放射性核種から放出される放射線の持つ細胞致死作用を利用して治療を行うものである。これは、体内から病巣選択的に放射線照射を行おうとするものであり、新しい治療法として注目されている (Fig. 1)。<sup>26,27)</sup>

この内部照射療法に用いられる放射性同位元素には、組織破壊性の高い放射線を放出するものが必須であり、取扱の容易性などから、現在用いられているのは  $\beta^-$  線放出体である (Table 3)。 $\beta^-$  線放出体以外の条件としては、1) 目的部位以外への分布があるので、その部位への被曝を軽減するために半減期は比較的短いこと、2)  $\beta^-$  線のエネルギーは隣接部位への影響と対象組織での治療効果との関係から、0.6–2.3 MeV 程度のもの (組織によってエネルギーが吸収される距離にすると約 1–5 mm となる) が有効である。

この分野では  $^{131}\text{I}$  が最も汎用されているが、最近、欧米を中心に、いくつかの放射性金属同位元素が利用されている。例えば、 $^{89}\text{Sr}$  は、1)  $\beta^-$  線のエネルギーが 1.49 MeV と治療に適していること、2)  $^{89}\text{Sr}^{2+}$  は静注後、骨のヒドロキシアパタイトの  $\text{Ca}^{2+}$  結合部位に選択的に結合し、残りは速やかに尿排泄されること、3) 転移により骨形成の亢進した部位

Table 3. Physical Characteristics of Metallic Radionuclides Used in Therapeutic Nuclear Medicine

Radionuclide	Decay mode	Half-life (day)	Maximum range (mm)
$^{64}\text{Cu}$	$\beta^-$	2.58	1.9
$^{89}\text{Sr}$	$\beta^-$	50.5	7.0
$^{90}\text{Y}$	$\beta^-$	2.67	11.0
$^{186}\text{Re}$	$\beta^-$ , EC	3.78	4.5
$^{188}\text{Re}$	$\beta^-$	16.9	10.2

EC : electric capture.

には正常骨皮質よりも約 3 倍多く集積すること、4) 正常骨皮質からの生物学的半減期が約 2 週間であるのに対し、転移部位では生物学的半減期は 100 日以上であり、ほとんど消失しないため、標的部と非標的部での放射能比の選択性は極めて高いこと、などから、腫瘍の骨転移時に起こる癌性疼痛を緩和する目的で欧米では臨床使用されており、<sup>26,27)</sup> わが国でも最近使用可能となった。さらに、 $^{186}\text{Re}$  は治療に適している 0.93 MeV と 1.07 MeV のエネルギーの  $\beta^-$  線を放出すること、また 137 keV とシンチカメラに適したガンマ線を放出するためにイメージングが同時にできること、Re の元素としての性質が Tc と類似していることから、 $^{99m}\text{Tc}$  放射性薬剤の分子設計、合成、体内動態などに関するデータを利用できる可能性があることなどから、その利用が検討されている。

さらに、最近、二官能性キレートの概念の基に、抗腫瘍抗体に  $^{90}\text{Y}$  や  $^{186}\text{Re}$ 、 $^{64}\text{Cu}$  などの金属放射性同位元素を結合させ、これを抗原のあるがん細胞に運搬し、特異的に効率よく治療しようとする、免疫学的な抗原-抗体反応を利用した化合物の開発が欧米で進められており、その 1 つが近くわが国でも臨床使用が可能となる予定である。これはミサイル療法の一種であり、放射免疫治療法 radioimmunotherapy と呼ばれている。<sup>1,28)</sup>

これらの放射性化合物による内用療法は、1 回の投与で数十日-数ヶ月の間治療効果を期待することができるので、QOL (生活の質) の向上に有効な治療法として期待されている。

### 4. おわりに

$^{99m}\text{Tc}$  を始め、金属放射性核種を用いる核医学診断薬、内用治療薬の開発・進歩は、臨床での画像診断、治療の進歩をもたらしてきたが、これらの領域



の更なる発展のために、新しい金属放射性医薬品の開発が期待されている。そのため、金属放射性医薬品には、金属元素の特徴を十分にいかして、対象とする生体内分子と特異的に相互作用できる化合物となること、また目的部位に選択的に分布する化合物となることが要求される。そのため、生理活性を有し、かつ体内動態を制御できるドラッグデザインが必要であり、その概念の構築と具体的な化合物の開発が積極的に進められている。これらの結果は、有機化合物に比べて知見の少ない、金属錯体の構造-活性-体内動態の相関に多くの情報が蓄積されるものと期待される。さらに、これらの成果は、金属放射性医薬品が医学の特殊な領域で用いられる医薬品というだけでなく、金属含有医薬品の1つとして認識されることに結び付くとともに、さらに、これらの金属放射性医薬品の開発を通して、新しい金属含有医薬品の開発に活かされていくことが期待される。

#### REFERENCES

- 1) Saji H., Ohomo Y., Magata Y., "Radiochemistry and Radiopharmaceuticals," 2nd, eds. by Saji H., Maeda M., Kojima S., Nankoudou, Tokyo, 2006, pp. 127-189.
- 2) Abrams M. J., Murrer B. A., *Science*, **261**, 725-730 (1993).
- 3) Banerjee S. R., Maresca K. P., Francescon L., Valliant J., Babich J. W., Zubieta J., *Nucl. Med. Biol.*, **32**, 1-20 (2005).
- 4) Saji H., *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **16**, 209-244 (1999).
- 5) Verbruggen A. M., "Current Directions in Radiopharmaceutical Research and Development," ed. by Mather S. J., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1996, pp. 31-46.
- 6) Welch M. J., *Eur. J. Nucl. Med., Mol. Imaging*, **30**, 1299-1302 (2003).
- 7) Holman B. L., Hellman R. S., Goldsmith S. J., Mena I. G., Leveille J., Gherardi P. G., Moretti J. -L., Angelika B. -D., Hill T. C., Rigo P. M., Van Heertum R. L., Ell P. J., Buell U., De Roo M. C., Morgan R. A., *J. Nucl. Med.*, **30**, 1018-1023 (1989).
- 8) Walovitch R. C., Hill T. C., Garrity S. T., Cheesman E. H., Burgess B. A., O'Leary D. H., Watson A. D., Ganey M. V., Morgan R. A., Williams S. J., *J. Nuc. Med.*, **30**, 1892-1901 (1989).
- 9) Leveille J., Demonceau G., De Roo M., *J. Nucl. Med.*, **30**, 1902-1910 (1989).
- 10) Okada R. D., Glover D., Gaffney T., Williams S., *Circulation*, **77**, 491-498 (1988).
- 11) Kelly J. D., Forster A. M., Higley B., *J. Nucl. Med.*, **34**, 222-227 (1993).
- 12) Bakker W. H., Krenning E. P., Reubi J. C., *Life Sci.*, **49**, 1593-1601 (1991).
- 13) Abrams M. J., Juweid M., tenKate C. I., Schwartz D. A., Hauser M. M., Gaul F. E., Fucello A. J., Rubin R. H., Strauss H. W., Fischman A. J., *J. Nucl. Med.*, **31**, 2022-2028 (1990).
- 14) Larsen S. K., Solomon H. F., Caldwell G., Abrams M. J., *Bioconjugate Chem.*, **6**, 635-638 (1995).
- 15) Liu S., Edwards D. S., Harris A. R., *Bioconjug. Chem.*, **9**, 583-595 (1998).
- 16) Liu S., Edwards D. S., Looby R. J., Harris A. R., Poirier M. J., Barrett J. A., Heminway S. J., Carroll T. R., *Bioconjug. Chem.*, **7**, 63-71 (1996).
- 17) Edwards D. S., Liu S., Barrett J. A., Harris A. R., Looby R. J., Ziegler M. C., Heminway S. J., Carroll T. R., *Bioconjug. Chem.*, **8**, 146-154 (1997).
- 18) de Jong M., Bakker W. H., Bernard B. F., Valkema R., Kwekkeboom D. J., Reubi J. C., Srinivasan A., Schmidt M., Krenning E. P., *J. Nucl. Med.*, **40**, 2081-2087 (1999).
- 19) Dewanjee M. K., Ghafouripour A. K., Kapadvanjwala M., Mewanjee S., Serafini A. N., Lopez D. M., Sfakianakis G. N., *J. Nucl. Med.*, **35**, 1054-1063 (1994).
- 20) Hnatowich D. J., Winnard Jr. P., Virzi F., Fogarasi M., Sano T., Smith C. L., Cantor C. R., Rusckowski M., *J. Nucl. Med.*, **36**, 2306-2314 (1995).
- 21) Service R. F., *Science*, **280**, 1010-1011 (1998).
- 22) Hnatowich D. J., *J. Nucl. Med.*, **40**, 693-703 (1999).
- 23) Kung H. F., Kim H. J., Kung M. P., Meegalla S. K., Plossl K., Lee H. K., *Eur. J. Nucl. Med.*, **23**, 1527-1530 (1996).
- 24) Meegalla S. K., Plossl K., Kung M. P., Chumpradit S., Stevenson D. A., Kushner S. A., McElgin W. T., Mozley P. D., Kung H. F., *J. Med. Chem.*, **40**, 9-17 (1997).

- 
- 25) Hom R. K., Katzaellenbogen J. A., *Nucl. Med. Biol.*, **24**, 485–498 (1997).
- 26) Reubi J. C., Macke H. R., Krenning E. P., *J. Nucl. Med.*, **46**, 67S–75S (2005).
- 27) Lewington V. J., *J. Nucl. Med.*, **46** (Suppl. 1), 38S–47S (2005).
- 28) Watanabe T., Terui S., Itoh K., Terauchi T., Igarashi T., Usubuchi N., Nakata M., Nawano S., Sekiguchi N., Kusumoto S., Tanimoto K., Kobayashi Y., Endo K., Seriu T., Hasashi M., Tobinai K., *Cancer Sci.*, **96**, 903–910 (2005).