

Development of radioiodinated radiopharmaceuticals for function diagnosis of cerebral neuron and their molecular design

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-02-21 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/10.24517/00057062

This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0
International License.



KAKEN
2001
13

金 沢 大 学

脳内神経伝達機能の画像診断を可能にする 新規放射性診断薬の開発に関する研究

(課題番号：11470193)

平成11年度～平成13年度科学研究費補助金

基盤研究 (B) (2)

研究成果報告書

平成14年3月

金沢大学附属図書館



8011-05255-1

井 恵 一

(金沢大学医学部教授)

学

目 次

1. は し が き	2
2. 研 究 組 織	4
3. 研 究 経 費	4
4. 研 究 発 表	
(1) 学会誌等	5
(2) 口頭発表	7
(3) 出 版 物	15
5. 研 究 成 果	
(1) 高い脂溶性を示すプロドラッグモデル標識化合物の作成と 脳内移行性の評価	16
(2) アミノ酸膜輸送機構を利用した高い脳内移行性と代謝安定 性を具備する新規ヨウ素標識化合物の設計	20
(3) 脳内神経伝達物質生合成酵素に親和性を有する新規放射性 診断薬の開発	26
(4) アミノ酸膜輸送機構に親和性を有するヨウ素標識化合物の 腎排泄機序	36
(5) 血清蛋白結合により組織移行が妨げられている脳機能診断 薬の集積性の改善	46

1. は し が き

脳内神経伝達機能の核医学診断法の開発は、脳機能と精神疾患等の関連性を明らかにする上で極めて重要である。これまでに、脳内神経伝達物質の生合成前駆体であるL-tyrosine、L-DOPAの誘導体I-AMT、I-DOPAが、脳のアミノ酸膜輸送機能を選択的に測定し得る放射性診断薬として有用であることを明らかにした(課題番号06770731, 07770764)。また、脳内神経終末でチロシンを神経伝達物質に変換する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)活性測定を目的として、AADCの阻害剤であるDFMTを標識原料として、そのヨウ素標識体(I-DFMT)の評価を行った。I-DFMTの代謝安定性は高く、その脳集積はAADC活性に依存していたが、脳への集積量は低かった(08770750)。詳細な検討より、I-DFMTは生理的pHではアミノ基が十分に解離しておらず、カルボキシル基の荷電が膜透過性を低下させたと考えられた。そこで、脂溶性による脳移行性の向上と脳内での酵素的解裂によりI-DFMT生成が期待されるメチルエステル体(I-FTM)をプロドラッグとして応用した。I-FTMは予想通り高い脳移行性を示し、脳内で速やかに脱メチル化され、I-DFMTに変換されることが確認された。I-FTMの脳への集積はAADC阻害剤の前処理により有意に低下し、脳内神経終末のAADC活性診断薬として優れた性質を有すると考えられた(09557071)。

前述のように、既にI-DFMTの脂溶性プロドラッグとしてメチルエステル体I-FTMを開発し、脳移行性の向上が達成し得たことから、本研究ではまず、脳機能診断薬の設計戦略として、脂溶性プロドラッグに関する妥当性を評価するために、モデル化合物にてエステル化の効果を比較検討した。これらのヨウ素標識化合物では生理的pHでアミノ基の解離性が低下していると考えられたことから、 α -炭素を水素化した化合物をモデルとした。その結果、I-FTMの場合と同様にモデル化合物においても、メチルエステル化によって、エステル体の脂溶性は向上し、前駆体に比較して高い脳移行性が確認された。よって、カルボキシル基を有する脳機能診断薬開発におけるエステル化の有用性が示された。

つぎに、アミノ酸膜能動輸送機構により脳に高く集積する遊離のアミノ酸誘導体の利用を計画し、L-*meta*-tyrosine(L-*m*Tyr)が芳香環4位の水酸基を欠くDOPAの構造類似体であることから、そのヨウ素標識体(I-L-*m*Tyr)が脳内ドーパミン生合成機能を測定し得る可能性を有すると考えた。検討の結果、I-L-*m*Tyrはアミノ酸膜能動輸送機構によりアミノ酸代謝の盛んな脳や脾臓に高く集積することを見い出した。同時に、高い代謝安定性と体外排泄性を具備していることから、アミノ酸膜輸送機能診断薬として有用であることが示された。

一方、L-*m*Tyrを直接酸化法でヨウ素標識すると2種の位置異性体が生成することから、逆相系HPLCを用いて分取し、これらの体内挙動を比較した。6位標識体(6-I-L-*m*Tyr)ではマウス脳に滞留する傾向が見い出された。組織集積阻害実験の結果、両者の脳への集積は、立体選択的なエネルギー依存性能動輸送機構によるものであった。酵素阻害実験では、AADCの中枢性阻害剤NSD-1015により6-I-L-*m*Tyrの脳集積が有意に低下したが、チロシン水酸化酵素の阻害剤であるH22/54では影響が認められなかった。オートラジオグラフィーにおいても、NSD-1015前処理した場合のみに、6-I-L-*m*Tyrの中脳領域の集積が無処理群と比較して低下した。よって、6-I-L-*m*Tyrは脳内ドーパミン作動性神経終末機能診断薬として有用であると考えられた。

加えて、核医学機能診断に応用する放射性ヨウ素標識化合物は、標的組織に高く集積する一方で、速やかに尿中へと排泄されるものが望ましい。代謝安定性を具備する一連のヨウ素標識アミノ酸は、投与後早期から高い尿中排泄率を示すことから、これらが腎臓における通過機構によるものかを明らかにすることは、今後の薬剤設計上、非常に有益な情報をもたらすものと考えられる。そこで、数種のヨウ素標識アミノ酸を選択し、その腎排泄機序を詳しく検討した。その結果、多くは有機酸輸送系に関与していることが確認された。また、アミノ酸輸送蛋白の特定アイソフォームの発現系における輸送特性から、腎排泄速度が顕著なI-AMTは、特定トランスポーターに高親和性を示すことを見い出した。本研究成果は、特定の輸送蛋白に特異的に親和性を有する次世代アミノ酸輸送機能診断薬開発に分子構造-輸送機能相関に関する極めて重要な知見を与え得るものと考えられる。

さらに、脂溶性によって脳集積性を示す脳機能診断薬の中には、血清蛋白結合により組織移行性が妨げられているものがある。放射性医薬品の血清蛋白結合部位において置換効果を有する安全性の高い薬物を用い、当該診断薬の血中遊離濃度を増大させることにより、脳移行性の向上と体外排泄の促進を試みた。蛋白結合性の高い脳血流診断薬I-IMPに関して、血清蛋白上の結合部位を同定すると共に当該部位で競合阻害効果を示す安全性の高い置換薬を併用し、組織移行性の決定因子である血中遊離濃度を顕著に増加させ得ることを確認した。

本検討の結果、新規の脳神経機能診断薬の開発に成功したことに加え、薬剤設計における脂溶性プロドラッグの応用や蛋白結合性を示す放射性医薬品の体内動態制御の可能性が確認された。本研究成果は、脳内神経伝達機能の画像診断を可能にする新規放射性診断薬の開発研究に新しい方向性を与えるものと期待される。

2. 研究組織

研究代表者：川井 恵一（金沢大学医学部教授、福井医科大学客員教授、
元宮崎医科大学医学部助教授）

研究協力者：田村 正三（宮崎医科大学医学部教授）

有森 和彦（宮崎医科大学医学部附属病院教授、薬剤部長）

小田切優樹（熊本大学薬学部教授）

陣之内正史（宮崎医科大学医学部附属病院助教授）

長町 茂樹（宮崎医科大学医学部講師）

高村 徳人（宮崎医科大学医学部附属病院副薬剤部長）

鹿野 直人（茨城県立医療大学保健医療学部助手）

Leo G. Flores II（元日本学術振興会外国人特別研究員）

西井 龍一（野口病院放射線科、
元宮崎医科大学大学院医学研究科大学院生）

3. 研究経費

平成11年度 3,400 千円

平成12年度 1,600 千円

平成13年度 1,900 千円

計 6,900 千円

4. 研究発表

(1) 学会誌等

1. Brain Uptake of Iodinated L-*meta*-Tyrosine, A Metabolically Stable Amino Acid Derivative.
Kawai K., Flores II L.G., Nakagawa M., Shikano N., Jinnouchi S., Tamura S. and Kubodera A.
Nucl. Med. Commun., 20: 153-157, 1999.
2. Evaluation of DOPA Decarboxylase Activity in Presynaptic Dopaminergic Neuron with 6-Radioiodinated L-*meta*-Tyrosine.
Flores II L.G., Kawai K., Nakagawa M., Jinnouchi S., Tahara Y., Tamura S. and Kubodera A.
J. Labelled Compd. Radiopharm., 42, Suppl 1: S420-422, 1999.
3. Effect of Esterification on Cerebral Accumulation of Radiopharmaceuticals with Carboxylic Acid.
Kawai K., Flores II L.G., Nishii R., Jinnouchi S., Tamura S. and Kubodera A.
J. Labelled Compd. Radiopharm., 42, Suppl 1: S423-425, 1999.
4. Competitive Displacement of ^{99m}Tc -MAG3 Serum Protein Binding in *In-vitro* and *In-vivo*.
Kawai K., Nishii R., Takamura N., Jinnouchi S., Nagamachi S. and Tamura S.
J. Labelled Compd. Radiopharm., 42, Suppl 1: S584-586, 1999.
5. ^{99m}Tc -DTPA Accumulation in Rat Kidney Cortex Slices : A Method to Study Transport Mechanism of Renal Radiopharmaceuticals.
Shikano N., Kawai K., Flores II L.G., Nishii R., Takeda T., Ishikawa N., Itai Y., Tamura S., Koiso K. and Kubodera A.
J. Labelled Compd. Radiopharm., 42, Suppl 1: S649-651, 1999.
6. What Kind of Membrane Transport System does 3-[^{123}I]Iodo- α -methyl-L-tyrosine Mediate in Kidney Cortex? : A New Type Renal Radiopharmaceutical for Functional Imaging.
Kawai K., Shikano N., Nishii R., Flores II L.G., Tahara Y., Tamura S., Koiso K. and Kubodera A.
J. Labelled Compd. Radiopharm., 42, Suppl 1: S652-654, 1999.
7. A Novel Therapeutic Drug Monitoring System Based on the Individual Gastrointestinal Transit of Orally Administered Drugs by Gamma Scintigraphy.
Kawai K., Haruta S., Jinnouchi S., Higaki K., Tamura S. and Kimura T.
J. Labelled Compd. Radiopharm., 42, Suppl 1: S744-746, 1999.
8. Synthesis and Preliminary Biodistribution of 3-Iodo-4-hydroxyphenyl-L-cystein.
Nishii R., Kawai K., Flores II L.G., Jinnouchi S., Nagamachi S. and Tamura S.
J. Labelled Compd. Radiopharm., 42, Suppl 1: S795-797, 1999.

9. A New Approach to Retain Target Radioactivity Levels of Radioiodinated Antibodies : A Basic Study for the Chemical Design.
Kawai K., Nishii R., Yamazaki T., Uehara T., Arano Y., Saji H., Tamura S. and Kubodera A.
J. Labelled Compd. Radiopharm., 42, Suppl 1: S798-800, 1999.
10. ^{99m}Tc -MIBI による原発性肺癌の骨転移巣の評価 : ^{201}Tl との比較
 長町茂樹, 陣之内正史, 西井龍一, Leo G. Flores II, 二見繁美, 中原 浩, 川井恵二, 田村正三
日本画像医学雑誌, 18: 171-179, 1999.
11. 脳内神経伝達機能の核医学画像診断薬—前シナプス神経終末機能を中心として—
川井恵一
RADIOISOTOPES, 44 : 433-434, 1999.
12. A New Radiopharmaceutical for the Cerebral Dopaminergic Presynaptic Function: 6-Radioiodinated L-*meta*-Tyrosine.
 Flores II L.G., Kawai K., Nakagawa M., Shikano N., Jinnouchi S., Tamura S., Watanabe K. and Kubodera A.
J. Cereb. Blood Flow Metab., 20: 207-212, 2000.
13. 術後分化型甲状腺癌における ^{99m}Tc -MIBI シンチグラフィの転移病巣検出能の検討 — ^{131}I , ^{201}Tl との比較—
 長町茂樹, 陣之内正史, 西井龍一, Leo G. Flores II, 中原 浩, 二見繁美, 田村正三, 年森啓隆, 川井恵一
核医学, 37: 89-98, 2000.
14. Evaluation of Absorption Kinetics of Orally Administered Theophylline in Rats Based on Gastrointestinal Transit Monitoring by Gamma Scintigraphy.
 Haruta S., Kawai K., Jinnouchi S., Ogawara K., Higaki K., Tamura S., Arimori K. and Kimura T.
J. Pharm. Sci., 90: 464-473, 2001.
15. Biodistribution and Urinary Excretion of 4-Iodo-L-*meta*-tyrosine.
 Shikano N., Kawai K., Flores II L.G., Nishii R. and Kubodera A.
J. Labelled Compd. Radiopharm., 44, Suppl 1: S351-353, 2001.
16. 3- ^{123}I Iodo- α -methyl-L-tyrosine as a substrate of human L-type amino acid transporter-1.
 Shikano N., Kawai K., Ishikawa N. and Kubodera A.
J. Labelled Compd. Radiopharm., 44, Suppl 1: S354-356, 2001.

17. Regulation of ^{123}I -IMP cerebral accumulation by competitive displacement of serum protein binding.
Kawai K., Nishii R., Takamura N., Jinnouchi S., Nagamachi S., Tamura S., Arimori K. and Otagiri M.
J. Labelled Compd. Radiopharm., 44, Suppl 1: S462-464, 2001.
18. Potentialization mechanism of domino displacement on ^{123}I -IMP serum protein binding.
 Takamura N., Kawai K., Nishii R., Jinnouchi S., Nagamachi S., Tamura S., Arimori K. and Otagiri M.
J. Labelled Compd. Radiopharm., 44, Suppl 1: S465-467, 2001.
19. Technetium-99m-MAG3 as a transport substrate of rat renal organic anion transporter-1.
 Shikano N., Kawai K., Ishikawa N. and Kubodera A.
J. Labelled Compd. Radiopharm., 44, Suppl 1: S627-629, 2001.
20. 孤立性肺結節における ^{201}Tl -SPECT の診断能の再検討
 —生検、腫瘍マーカー検査との比較—
 長町茂樹，陣之内正史，西井龍一，二見繁美，田村正三，松崎泰憲，鬼塚敏男，
川井恵一
核医学, 38: 737-745, 2001.
21. Prediction of Plasma Concentration-time Curve of Orally Administered Theophylline Based on a Scintigraphic Monitoring of Gastrointestinal Transit in Human Volunteers.
 Haruta S., Kawai K., Nishii R., Jinnouchi S., Ogawara K., Higaki K., Tamura S., Arimori K. and Kimura T.
Int. J. Pharm., 233: 179-190, 2002.

(2) 口頭発表

1. Evaluation of Absorption Kinetics of Orally Administered Drugs Based on Gastrointestinal Transit Monitoring by Gamma Scintigraphy.
 Haruta S., Kawai K., Jinnouchi S., Ogawara K., Higaki K., Tamura S. and Kimura T.
 International Symposium on Strategies for Optimizing Oral Drug Delivery : Scientific to Regulatory Approaches, Apr. 19. 1999.
2. 腫瘍の診断・治療に用いる放射性医薬品（4）悪性黒色腫に特有の代謝により滞留性を示すアミノ酸薬剤の開発
 西井龍一，川井恵一，Leo G. Flores II，陣之内正史，長町茂樹，田村正三
 第27回腫瘍・免疫核医学研究会，1999年 5月22日

3. Evaluation of DOPA Decarboxylase Activity in Presynaptic Dopaminergic Neuron with 6-Radioiodinated L-*meta*-Tyrosine.
 Flores II L.G., Kawai K., Nakagawa M., Jinnouchi S., Tahara Y., Tamura S. and Kubodera A.
 13th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Jun. 28. 1999.
4. Effect of Esterification on Cerebral Accumulation of Radiopharmaceuticals with Carboxylic Acid.
Kawai K., Flores II L.G., Nishii R., Jinnouchi S., Tamura S. and Kubodera A.
 13th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Jun. 28. 1999.
5. Effect of Esterification on Cerebral Accumulation of Radiopharmaceuticals with Carboxylic Acid.
Kawai K., Flores II L.G., Nishii R., Jinnouchi S., Tamura S. and Kubodera A.
 13th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Jun. 28. 1999.
6. Competitive Displacement of ^{99m}Tc -MAG3 Serum Protein Binding in *In-vitro* and *In-vivo*.
Kawai K., Nishii R., Takamura N., Jinnouchi S. and Tamura S.
 13th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Jun. 28. 1999.
7. ^{99m}Tc -DTPA Accumulation in Rat Kidney Cortex Slices : A Method to Study Transport Mechanism of Renal Radiopharmaceuticals.
 Shikano N., Kawai K., Flores II L.G., Nishii R., Takeda T., Ishikawa N., Itai Y., Tamura S., Koiso K. and Kubodera A.
 13th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Jun. 30. 1999.
8. What Kind of Membrane Transport System Does 3- ^{123}I -iodo- α -methyl-L-tyrosine Mediate in Kidney Cortex? : A New Type Renal Radiopharmaceutical for Functional Imaging.
Kawai K., Shikano N., Nishii R., Flores II L.G., Tahara Y., Tamura S., Koiso K. and Kubodera A.
 13th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Jun. 30. 1999.
9. A Novel Therapeutic Drug Monitoring System Based on the Individual Gastrointestinal Transit of Orally Administered Drugs by Gamma Scintigraphy.
Kawai K., Haruta S., Jinnouchi S., Higaki K., Tamura S. and Kimura T.
 13th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Jun. 30. 1999.
10. Synthesis and Preliminary Biodistribution of 3-Iodo-4-hydroxyphenyl-L-cystein.
 Nishii R., Kawai K., Flores II L.G., Jinnouchi S., Nagamachi S. and Tamura S.
 13th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Jun. 30. 1999.

11. A New Approach to Retain Target Radioactivity Levels of Radioiodinated Antibodies : A Basic Study for the Chemical Design..
Kawai K., Nishii R., Yamazaki T., Uehara T., Arano Y., Saji H., Tamura S. and Kubodera A.
 13th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Jun. 30. 1999.
12. シンチグラム法を用いた経口薬剤の消化管内移行とその吸収の同時評価
 治田俊志, 川井恵一, 陣之内正史, 檜垣和孝, 田村正三, 木村聰城郎, 有森和彦
 第28回宮崎県核医学研究会, 1999年 7月16日
13. 蛋白結合の置換現象を利用した放射性医薬品の動態制御(3). ^{99m}Tc -MAG₃腎クリアランスに対する影響
川井恵一, 西井龍一, Leo G. Flores II, 陣之内正史, 長町茂樹, 田村正三
 第39回日本核医学会総会, 1999年10月 5日
14. Dopaminergic Presynaptic Function Evaluated with 6-Radioiodinated L-*meta*-Tyrosine.
 Flores II L.G., Kawai K., Jinnouchi S., Tamura S., Kubodera A. and Watanabe K.
 第39回日本核医学会総会, 1999年10月 5日
15. Glioma における ^{201}Tl , ^{99m}Tc -MIBI 集積と腫瘍増殖能との関連についての検討
 長町茂樹, 陣之内正史, 鍋島一樹, 西井龍一, 中原 浩, Leo G. Flores II, 二見繁美, 川井恵一, 田村正三
 第39回日本核医学会総会, 1999年10月 5日
16. Competitive Displacement of Serum Protein Binding to Control Pharmacokinetics in Tc- 99m -MAG₃ Renography.
 Nishii R., Kawai K., Takamura N., Jinnouchi S., Nagamachi S. and Tamura S.
 The European Association of Nuclear Medicine Congress 1999, Oct. 9. 1999.
17. A Method to Study Renal Radiopharmaceutical Transport in Rat Kidney Cortex Slices.
 Shikano N., Kawai K., Flores II L.G., Nishii R., Tamura S. and Kubodera A.
 The European Association of Nuclear Medicine Congress 1999, Oct. 9. 1999.
18. 蛋白結合置換による放射性医薬品の動態制御(4). 腎機能診断薬における腎排泄の促進
川井恵一, 高村徳人, 西井龍一, 陣之内正史, 長町茂樹, 田村正三
 第14回薬物動態学会年会, 1999年10月19日
19. シンチグラム法を用いた消化管内移行と吸収の同時評価: 食事による吸収動態の変化
 治田俊志, 川井恵一, 陣之内正史, 大河原賢一, 檜垣和孝, 田村正三, 有森和彦, 木村聰城郎
 第14回薬物動態学会年会, 1999年10月19日

20. 蛋白結合置換による放射性医薬品の動態制御(5). 腎機能診断薬 ^{99m}Tc -MAG₃ の動態制御
高村徳人, 川井恵一, 西井龍一, 陣之内正史, 長町茂樹, 有森和彦, 田村正三
第63回九州山口薬学大会, 1999年10月31日
21. 蛋白結合阻害薬ナブメトンの基礎的検討
横田 崇, 高村徳人, 川井恵一, 有森和彦
第63回九州山口薬学大会, 1999年10月31日
22. フィルムバッジの温度による測定値への影響
田原義弘, 川井恵一, 西井龍一, 後藤稔男, 田村正三
第29回宮崎県核医学研究会, 2000年 3月17日
23. シンチグラフィーによる経口薬剤の消化管内移行モニタリングと薬物吸収過程の予測
治田俊志, 川井恵一, 西井龍一, 陣之内正史, 長町茂樹, 田村正三, 木村聰城郎, 有森和彦
第29回宮崎県核医学研究会, 2000年 3月17日
24. 蛋白結合置換による放射性医薬品の動態制御(6). 脳機能診断薬 ^{123}I -IMP に関する検討
川井恵一, 高村徳人, 西井龍一, 横田 崇, 陣之内正史, 長町茂樹, 有森和彦, 田村正三, 小田切優樹
日本薬学会第120年会, 2000年 3月29日
25. 血液製剤アルブミン使用時の有害事象発現メカニズムの蛋白結合からの解明
日高宗明, 高村徳人, 奥村 学, 横田 崇, 西井龍一, 川井恵一, 田村正三, 有森和彦
日本薬学会第120年会, 2000年 3月29日
26. Evaluation of Absorption Kinetics of Orally Administered Drugs Based on Gastrointestinal Transit Monitoring by Gamma Scintigraphy.
Haruta S., Kawai K., Jinnouchi S., Ogawara K., Higaki K., Tamura S., Arimori K. and Kimura T.
Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, Apr. 16. 2000.
27. 放射性医薬品の薬剤学的臨床応用
川井恵一
福井医科大学高エネルギー医学研究センター講演会, 2000年 5月22日
28. 放射線利用のメリットとリスク
川井恵一
宮崎大学放射線業務従事者教育訓練講習会, 2000年 5月23日

29. Whether can Tumor Marker Assays be a Guide in the Ordering of Bone Scan for Breast Cancer? -Usefulness of Combined Assay of CA 15-3, NCC-ST-439 and BCA-225.
Nagamachi S., Jinnouchi S., Nishii R., Flores II L.G., Kawai K., Tamura S., Tanaka T., Setoguchi T., Onizuka T., Nakahara H. and Futami S.
The 47th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, Jun. 4. 2000.
30. Correlation between ^{99m}Tc -MIBI Uptake and Proliferative Activity of Malignant Transformation Potential in Glioma.
Nagamachi S., Jinnouchi S., Nabeshima K., Nishii R., Flores II L.G., Kawai K., Samejima T., Tamura S., Wakisaka S., Yokogami H., Futami S. and Nakahara H.
The 47th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, Jun. 5. 2000.
31. 消化管内移行速度のモニタリングとそれに基づいた血中薬物濃度推移の予測
治田俊志, 川井恵一, 檜垣和孝, 有森和彦, 木村聰城郎
第18回生物薬剤学研究会, 2000年 6月 9日
32. 高温環境下におけるカラーポジフィルム画像濃度の変化
田原義弘, 川井恵一, 西井龍一, 後藤稔男, 田村正三
日本医学写真学会第36回総会, 2000年 6月10日
33. 腫瘍の診断・治療に用いる放射性医薬品(5). 悪性黒色腫の特異的代謝亢進を利用した新規アミノ酸薬剤 I-L-PC
西井龍一, 川井恵一, Leo G. Flores II, 陣之内正史, 長町茂樹, 田村正三
第29回腫瘍・免疫核医学研究会, 2000年 6月24日
34. 蛋白結合置換による放射性医薬品の動態制御(7). ^{99m}Tc -MAG₃ への応用
西井龍一, 川井恵一, 高村徳人, 陣之内正史, 長町茂樹, 田村正三
第151回日本医学放射線学会九州地方会, 2000年 7月 1日
35. 放射性医薬品からみたもう一つの核医学
川井恵一
第13回海の中道R Iカンファランス, 2000年 7月 9日
36. 静注用 W/O/W型複合エマルションの粒子設計と体内動態
小野浩重, 川井恵一, 西井龍一, 柏木さつき, 緒方賢次, 有森和彦, 清水正高, 中島忠夫
第16回日本DDS学会, 2000年 7月28日
37. 核酸標識に用いる ^{32}P 使用時の被ばくの低減
後藤稔男, 川井恵一, 河南 洋
第18回国立大学附属実験実習機器センター長会議技術発表会, 2000年 9月 1日

38. 汎用型放射能計数装置による高精度多核種分離測定法の確立と環境モニタリングへの応用
後藤稔男, 川井恵一, 田原義弘
2000日本放射化学会年会, 2000年 9月14日
39. Improvement of ^{99m}Tc -MAG3 Renography by means of Competitive Displacement of Serum Protein Binding.
Kawai K., Takamura N., Nishii R., Jinnouchi S., Nagamachi S., Tamura S., Arimori K. and Otagiri M.
International Symposium on Serum Albumin & α_1 -Acid Glycoprotein, Oct. 4. 2000.
40. Competitive Displacement of Serum Protein Binding to Regulate ^{123}I -IMP Pharmacokinetics.
Nishii R., Kawai K., Takamura N., Jinnouchi S., Nagamachi S., Tamura S., Arimori K. and Otagiri M.
International Symposium on Serum Albumin & α_1 -Acid Glycoprotein, Oct. 4. 2000.
41. Displacement Mechanism of ^{123}I -IMP Serum Protein Binding.
Takamura N., Kawai K., Nishii R., Jinnouchi S., Nagamachi S., Ogata K., Tamura S., Arimori K. and Otagiri M.
International Symposium on Serum Albumin & α_1 -Acid Glycoprotein, Oct. 4. 2000.
42. シンチグラフィーによるヒト消化管内薬物移行性の評価とそれに基づいた血漿中薬物濃度推移の予測
治田俊志, 川井恵一, 西井龍一, 陣之内正史, 大河原賢一, 檜垣和孝, 田村正三, 有森和彦, 木村聰城郎
第15回薬物動態学会年会, 2000年10月11日
43. 蛋白結合置換による放射性医薬品の動態制御(8). 脳血流診断薬における体内動態変化
川井恵一, 高村徳人, 西井龍一, 陣之内正史, 長町茂樹, 田村正三, 有森和彦, 小田切優樹
第15回薬物動態学会年会, 2000年10月12日
44. Tc-99m-MIBIを用いた術後甲状腺癌の経過観察 -I-131との比較-
長町茂樹, 陣之内正史, 西井龍一, Leo G. Flores II, 二見繁美, 中原 浩, 田村正三, 川井恵一
第40回日本核医学会総会, 2000年11月 1日
45. 脳機能診断を目的とした放射性医薬品(18). 薬剤の脳移行性改善におけるエステル化の有用性
川井恵一, Leo G. Flores II, 西井龍一, 陣之内正史, 長町茂樹, 田村正三, 久保寺昭子
第40回日本核医学会総会, 2000年11月 2日

46. ^{99m}Tc -MAG₃の膜輸送に関する分子薬理学的方法による検討
鹿野直人, 畠山六郎, 石川演美, 川井恵一, 西井龍一, Leo G. Flores II, 久保寺昭子
第40回日本核医学会総会, 2000年11月 2日
47. 4-Iodo-L-*meta*-Tyrosineの尿排泄機序に関する検討
鹿野直人, 川井恵一, Leo G. Flores II, 西井龍一, 久保寺昭子
第40回日本核医学会総会, 2000年11月 2日
48. 痴呆の脳血流SPECT -SPMと3D-SSPを用いた診断の比較-
陣之内正史, 長町茂樹, 西井龍一, 二見繁美, 中原 浩, 田村正三, 川井恵一
第40回日本核医学会総会, 2000年11月 3日
49. 腫瘍の診断・治療に用いる放射性医薬品(6). 新規悪性黒色腫診断薬剤 I-L-PC
西井龍一, 川井恵一, Leo G. Flores II, 陣之内正史, 長町茂樹, 田村正三
第40回日本核医学会総会, 2000年11月 3日
50. New Strategies for Evaluation of Cerebral Dopaminergic Presynaptic Function: DOPA Decarboxylase Activity.
Kawai K., Flores II L.G., Nishii R., Jinnouchi S., Nagamachi S. and Tamura S.
Second Internatinal Workshop on Biomedical Imaging, Nov. 14. 2000.
51. Pharmacokinetic Control for Molecular Imaging: Competitive Displacement of Serum Protein Binding.
Kawai K., Takamura N., Nishii R., Jinnouchi S., Nagamachi S., Tamura S., Arimori K. and Otagiri M.
Second Internatinal Workshop on Biomedical Imaging, Nov. 14. 2000.
52. Competitive Displacement of Serum Protein Binding: Application to Tc-99m-MAG₃ Renogram.
Nishii R., Kawai K., Flores II L.G., Jinnouchi S., Nagamachi S., Tamura S., Takamura N. and Arimori K.
Radiological Society of North America 2000, 86th Scientific Assembly and Annual Meeting, Nov. 27. 2000.
53. Gastrointestinal Transit Monitoring by Gamma Scintigraphy to Evaluation of Absorption Kinetics of Orally Administered Drugs.
Nishii R., Kawai K., Flores II L.G., Jinnouchi S., Nagamachi S., Tamura S., Haruta S., Arimori K. and Kimura T.
Radiological Society of North America 2000, 86th Scientific Assembly and Annual Meeting, Nov. 28. 2000.

54. Biological Evaluation of 3-Iodo-4-hydroxyphenyl-L-cysteine for Detection of Malignant Melanoma Based on Melanin Formation.
Nishii R., Kawai K., Flores II L.G., Jinnouchi S., Nagamachi S., Tamura S., Uehara T. and Arano Y.
Radiological Society of North America 2000, 86th Scientific Assembly and Annual Meeting, Nov. 29. 2000.
55. 3-[I-125]Iodo-alpha-methyl-L-tyrosine([I-125]IMT)の腎臓での放射能滞留機序に関する検討
上原知也, 青木祐子, 中川美鈴, 川井恵一, 荒野 泰
日本薬学会第121年会, 2001年 3月28日
56. 個人被曝線量計の測定値に対する温度の影響
田原義弘, 川井恵一, 中村 貴, 後藤稔男, 田村正三
日本保健物理学会第35回研究発表会, 2001年 5月24日
57. Biodistribution and Urinary Excretion of 4-Iodo-L-*meta*-tyrosine.
Shikano N., Kawai K., Flores II L.G., Nishii R. and Kubodera A.
14th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Jun. 11. 2001.
58. 3-[¹²³I]Iodo- α -methyl-L-tyrosine as a Substrate of Human L-Type Amino Acid Transporter-1.
Shikano N., Kawai K., Ishikawa N. and Kubodera A.
14th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Jun. 11. 2001.
59. Regulation of ¹²³I-IMP Cerebral Accumulation by Competitive Displacement of Serum Protein Binding.
Kawai K., Nishii R., Takamura N., Jinnouchi S., Nagamachi S., Tamura S., Arimori K. and Otagiri M.
14th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Jun. 11. 2001.
60. Potentialization Mechanism of Domino Displacement on ¹²³I-IMP Serum Protein Binding.
Takamura N., Kawai K., Nishii R., Jinnouchi S., Nagamachi S., Tamura S., Arimori K. and Otagiri M.
14th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Jun. 11. 2001.
61. Technetium-99m-MAG₃ as a Transport Substrate of Rat Renal Organic Anion Transporter-1.
Shikano N., Kawai K., Ishikawa N. and Kubodera A.
14th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Jun. 12. 2001.

62. Three-dimensional SPECT Maximum Intensity Projections (MIP) of Tl-201 Scintigraphy:
A New Approach for Diagnosis of Differentiated Thyroid Carcinoma.
Nishii R., Noguchi S., Jinnouchi S., Nagamachi S., Kawai K. and Tamura S.
The European Association of Nuclear Medicine Congress 2001, Aug. 27. 2001.
63. 蛋白結合置換による放射性医薬品の動態制御(9). 脳血流診断薬¹²³I-IMPの脳
集積の促進
川井恵一, 西井龍一, 陣之内正史, 長町茂樹, 田村正三
第41回日本核医学会総会, 2001年10月18日
64. アフリカツメガエル卵母細胞によるアミノ酸取り込み実験系の検討
鹿野直人, 川井恵一, 畠山六郎, 石川演美, 久保寺昭子
第41回日本核医学会総会, 2001年10月19日
65. 癌の免疫核医学治療を目的とする腫瘍部位解裂性ヨウ素標識試薬の開発
川井恵一
平成13年度文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)企画研究 公開シンポジ
ウム, 2001年12月13日

(3) 出版 物

1. 放射性医薬品、R I 試料測定法
川井恵一、渡邊克司
放射性同位元素検査技術 第5版: 渡邊 克司 編著, pp9-45, 158-208, 南山堂,
2000.
2. Competitive Displacement of Serum Protein Binding to Regulate Pharmacokinetics.
Kawai K., Takamura H., Nishii R., Jinnouchi S., Nagamachi S., Tamura S., Arimori K.
and Otagiri M.
*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 J.P., pp181-192, 2001.

5. 研究 成 果

(1) 高い脂溶性を示すプロドラッグモデル標識化合物の作成と脳内移行性の評価

ドーパミン神経系をはじめとする脳内神経終末機能は、神経変性疾患などの病態との関わりが深いことから、脳内神経伝達機能の新規核医学診断薬の開発は、最も要望されているところである。研究代表者は、これまでに、脳内神経伝達物質の生合成前駆体として利用されるL-tyrosine、L-DOPAの誘導体I-AMT、I-DOPAが、脳のアミノ酸膜輸送機能を選択的に測定し得る優れた放射性診断薬であることを報告した(課題番号06770731, 07770764)。また、病態との関わりが深いドーパミン神経系をはじめとする脳内神経終末でチロシンを神経伝達物質に変換する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)活性測定を目的として、AADCの阻害剤であるDFMTのヨウ素標識体(I-DFMT)を評価した。前述のように、I-DFMTの代謝安定性は高く、その脳集積はAADC活性に依存していたものの、アミノ酸輸送系への親和性を有しておらず、脳への集積量は低かった(08770750)。詳細な検討より、I-DFMTは生理的pHではアミノ基が十分に解離しておらず、カルボキシル基の荷電が膜透過性を低下させたと考えられた。そこで、I-DFMTの脂溶性プロドラッグとして、脳移行性の向上と脳内での酵素的解裂によるI-DFMT生成が期待されるメチルエステル体I-FTMを開発し、その評価を行った。I-FTMは予想通り高い脳移行性を示し、脳内で速やかに脱メチル化され、I-DFMTに変換されることが確認された。AADC阻害剤の前処理によりI-FTMの脳スライスへの集積は有意に低下したことから、I-FTMは脳内AADC活性を反映するヨウ素標識化合物として、優れた性質を有していると考えられた(09557071)。

本研究ではまず、脳機能診断薬の設計戦略として、脂溶性プロドラッグに関する妥当性の評価を目的として、メチルエステル化の効果を検討するために、モデル化合物を用いて確認した。その結果、メチルエステル化によって、I-FTMの脂溶性はI-DFMTと比較して180倍に増加した。I-FTMのマウス脳への集積は向上し、脳対血液比はI-DFMTの3～5.3倍を維持した。I-FTMは脳内で速やかに脱メチル化され、AADCへの親和性を有するI-DFMTが生じていた。生理的pHではこれらのアミノ基の解離性が低下していると考えられたため、 α -炭素を水素化したモデル化合物にてエステル化の効果を比較検討したところ、同様にエステル体では脂溶性は向上し、前駆体に比較して高い脳移行性が確認されたことから、カルボキシル基を有する脳機能診断薬開発におけるエステル化の有用性が示された。