

脂環式合成アミノ酸

—その構造と腫瘍親和性の相関性—

柴 和弘, 森 厚文, 久田欣一*

金沢大学アイソトープ総合センター, *同大学医学部核医学教室

920 金沢市宝町13-1

1987年12月25日 受理

腫瘍親和性に優れている α 位に水素を有しない脂環式合成アミノ酸である 1-aminocyclopentane-carboxylic acid (ACPC) と 9 種の類似化合物を ^{14}C で標識合成し, これらをエールリッヒ担がんマウスに投与し, 臓器摘出法および全身オートラジオグラフィにて脂環式合成アミノ酸の構造変化 (環の大きさ, 側鎖の種類および位置) による腫瘍親和性の影響についてその相関性を検討した。その結果, 1-amino-3-methyl cyclopentanecarboxylic acid (3-MeACPC) のような比較的環の大きさが小さくまたアミノ酸の官能基 ($-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$) から離れた位置にメチル基を有する脂環式合成アミノ酸が優れた腫瘍親和性物質としての可能性が示唆された。

Key Words: alicyclic- α -amino acid, modified Bücherer synthesis, tissue distribution, tumor uptake, 1-aminocyclopentanecarboxylic acid (ACPC), 1-amino-3-methylcyclopentanecarboxylic acid (3-MeACPC), carbon-14

1. はじめに

脂環式合成アミノ酸である 1-aminocyclopentane-carboxylic acid (ACPC) は動物実験において悪性腫瘍に対して成長を阻害する作用があることが報告^{1),2)} され, また ^{14}C -標識 ACPC によるオートラジオグラフィ研究³⁾ より腫瘍に選択的に集積することが報告された。その後, ポジトロン核種である ^{11}C で標識した ^{11}C -ACPC が合成され, 腫瘍イメージング剤として動物実験⁴⁾ ならびに臨床の評価^{5),6)} が行われてきた。筆者らも ACPC の特異性について検討してきた⁷⁾。しかし ACPC は投与後短時間での腫瘍-臓器比があまり高くなく ^{11}C 等の半減期の短いポジトロン核種標識を目標とする場合その利用は困難なように思われる。そこで今回, より優れた腫瘍特異性を有する化合物を見つけるため脂環式合成アミノ酸である ACPC およびその類似化合物 9 種を ^{14}C で標識合成し, その構造変化すなわち環の大きさ, 側鎖の種類および位置の違いによる腫瘍親和性を比較検討した。

2. 方 法

2.1 ^{14}C -標識脂環式合成アミノ酸の合成および分析

合成した脂環式合成アミノ酸は以下の 10 種類である。

^{14}C -1-Aminocyclobutane-1-carboxylic acid
(^{14}C -ACBC) (a)

^{14}C -1-Aminocyclopentane-1-carboxylic acid
(^{14}C -ACPC) (b)

^{14}C -1-Aminocyclohexane-1-carboxylic acid
(^{14}C -ACHC) (c)

^{14}C -1-Aminocycloheptane-1-carboxylic acid
(^{14}C -ACHPC) (d)

^{14}C -1-Aminocyclooctane-1-carboxylic acid
(^{14}C -ACOC) (e)

^{14}C -1-Amino-3-methylcyclopentane-1-carboxylic acid
(^{14}C -3-MeACPC) (f)

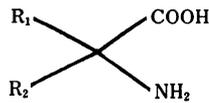
^{14}C -1-Amino-2-methylcyclohexane-1-carboxylic acid
(^{14}C -2-MeACHC) (g)

^{14}C -1-Amino-3-methylcyclohexane-1-carboxylic acid
(^{14}C -3-MeACHC) (h)

^{14}C -1-Amino-4-methylcyclohexane-1-carboxylic acid
(^{14}C -4-MeACHC) (i)

^{14}C -1-Amino-4-phenylcyclohexane-1-carboxylic acid
(^{14}C -4-PhACHC) (j)

これらの ^{14}C -標識合成は筆者らが以前報告した Bücherer 変法⁸⁾ により行った。すなわち高温密封条件下で低放射能 (100 μCi) の ^{14}C -シアン化カリウム (^{14}C -KCN) より 2 行程で合成した。放射化学的純度は薄層クロマトグラフィ (Kieselgel 60 F₂₅₄, アルミニウムシ



		R ₁	R ₂			R ₁	R ₂
a	ACBC			f	3-MeACPC		
b	ACPC			g	2-MeACHC		
c	ACHC			h	3-MeACHC		
d	ACHPC			i	4-MeACHC		
e	ACOC			j	4-PhACHC		

Fig. 1 ¹⁴C-Alicyclic- α -amino acids (a-j)

ート, 厚さ0.2 mm, 展開溶媒: *n*-ブタノール: 酢酸: 水=25:6:25 v/v) により求めた。なお10種の ¹⁴C-標識脂環式合成アミノ酸の構造式を Fig. 1 に示す。

2.2 動物実験

2.2.1 腫瘍集積率と腫瘍-臓器比の経時間的变化

ddY 系雄マウスの大腿部皮下にエールリッヒ腹水がんを移植し, 直径約 1 cm の結節となる 8 日ないし 9 日目に実験に用いた。投与方法はエーテル麻酔下マウスにそれぞれ上記10種の ¹⁴C-標識アミノ酸を 1 匹当たり 18.5 kBq (0.5 μ Ci) ずつ尾静脈より投与した。投与後10分 (f-j を除く), 30分, 60分, 120分に各群 4 匹ずつ頸動脈より脱血した後屠殺し, 各臓器組織を摘出した。摘出臓器はただちに重量を測定し, 一晩低

温暗所で放置後, 組織燃焼装置 (Aloka ASC-113) にて燃焼し, ¹⁴CO₂ を捕集しその放射能強度を液体シンチレーションカウンタにて測定した。これらの測定結果より全投与量を 100% とした場合における臓器組織 1 g 当たりの集積率 (% dose/g) および腫瘍-臓器比を求めた。なお臓器集積率はマウスの体重差による相違を補正するためマウスの体重を 25 g に基準化した値で示した。

2.2.2 全身マクロオートラジオグラフィ

エールリッヒ腹水がんを後背部に移植した ddY 系雄マウスにおおの ¹⁴C-標識アミノ酸を 74 kBq (2 μ Ci) 投与後 60 分で屠殺し, ドライアイス-ヘキサン (-78 $^{\circ}$ C) 中, 5% カルボキシメチルセルロースで包埋して試料ブロックを作成した。クライオミクロトーム (LKB 社製 PMV 2258) で厚さ 30 μ m の試料切片を作成し, X 線フィルムに 4 週間密着させた後現像した。

3. 結果

3.1 ¹⁴C-標識脂環式合成アミノ酸の合成および分析

合成した ¹⁴C-標識脂環式アミノ酸 (a-j) の放射化学的収率, 放射化学的純度および比放射能を Table 1 に示す。放射化学的純度は薄層クロマトグラフィより求めたところ10種の ¹⁴C-標識アミノ酸とも 99% 以上であった。また比放射能は筆者らが先に報告した方法⁹⁾,

Table 1 Radiochemical yield, radiochemical purity and specific activity of ¹⁴C-alicyclic- α -amino acids (a-j)

		Radiochemical yield (%)	Radiochemical purity (%)	Specific activity (mCi/mmol)
a	¹⁴ C-ACBC	91.2	>99	5.93
b	¹⁴ C-ACPC	90.2	>99	6.02
c	¹⁴ C-ACHC	82.1	>99	6.00
d	¹⁴ C-ACHPC	76.2	>99	5.96
e	¹⁴ C-ACOC	69.5	>99	5.90
f	¹⁴ C-3-MeACPC	93.2	>99	5.66
g	¹⁴ C-2-MeACHC	71.2	>99	6.02
h	¹⁴ C-3-MeACHC	76.4	>99	6.12
i	¹⁴ C-4-MeACHC	75.5	>99	6.75
j	¹⁴ C-4-PhACHC	55.6	>99	5.90

すなわち高速液体クロマトグラフィ装置(HPLC)を用いて *o*-フタルアルデヒド(OPA)によるアミノ酸の蛍光発色法により求めた。その結果、いずれも 6.0 mCi/mmol 前後と目的とする計算値とほぼ一致した。

3・2 動物実験

3・2・1 腫瘍集積率と腫瘍-臓器比の経時的变化

合成した10種の ¹⁴C-標識脂環式合成アミノ酸(a-j)のエールリッヒ担がんマウスにおける体内分布(経時的腫瘍集積率および腫瘍-臓器比)を Table 2-5 に示す。まず、4員環から8員環(a-e)の環の大きさの異なる脂環式合成アミノ酸を比較した。腫瘍集積率は投与後10分と早期では8員環である ACOC(e) がいくぶん低い以外あまり差は見られなかった。投与後30分以後は ACBC(a) - ACOC(e) のいずれも経時的に腫瘍への集積率が増加傾向を示した。とくに ACBC(a) や ACPC(b) が著しい増加傾向を示し ACBC(a) が投与後30分で 17.76% dose/g, 120分で 28.59% dose/g, ACPC(b) が投与後30分で 15.43% dose/g, 120分で 26.23% dose/g と高い腫瘍集積を示した。腫瘍-臓器比は ACBC(a) が肝臓を除く他臓器, すなわち血液,

筋肉, 肺, 胃, 小腸等いずれも高値を示し, 次いで ACPC(b), ACHC(c) の順であった。このことから環が小さくなるほど腫瘍-臓器比(肝臓を除く)が高くなる傾向を示した。つぎに, 脂環式合成アミノ酸の側鎖の影響について検討した。6員環である ACHC(c) とそれにそれぞれ2位, 3位および4位の位置にメチル基を持つ 2-MeACHC(g), 3-MeACHC(h), 4-MeACHC(i) および4位の位置にフェニル基を持つ 4-PhACHC(j) を用いて比較した。腫瘍集積率は 3-MeACHC(h) と 4-MeACHC(i) についてはほぼ ACHC(c) と同じか若干低い程度で同じように高い腫瘍集積性を保持していた。一方, 2-MeACHC(g) と 4-PhACHC(j) の腫瘍集積率は ACHC(c) に比べ極端に低く, また経時的に減少傾向を示した。腫瘍-臓器比を比較すると 3-MeACHC(h) と 4-MeACHC(i) は一般臓器への集積が ACHC(c) より低いためすべての臓器において腫瘍-臓器比は ACHC(c) より高い値を示した。同様に5員環である ACPC(b) と3位の位置にメチル基を持つ 3-MeACPC(f) を比較した結果, 腫瘍集積率については 3-MeACPC(f) が投与後30分, 60分, 120分でそれぞれ 16.32% dose/g, 21.48% dose/g, 21.54% dose/g と

Table 2 Tumor concentration of ¹⁴C-alicyclic amino acids (a-e) in tumor bearing mice (Ehrlich tumor)

		% dose/g			
		10 min	30 min	60 min	120 min
ACBC	a	10.83±0.53	17.76±4.35	22.95±4.32	28.59±4.50
ACPC	b	12.82±1.41	15.43±5.88	17.49±3.75	26.23±4.26
ACHC	c	11.28±3.07	14.08±2.32	18.34±2.84	20.65±1.06
ACHPC	d	9.21±1.46	10.73±2.01	14.17±1.55	16.44±2.70
ACOC	e	6.19±0.12	10.99±1.60	12.65±1.37	14.60±3.74

* Mean of four animals

Normalized to body weight of 25 g

Table 3 Tumor concentration of ¹⁴C-alicyclic amino acids (f-j) in tumor bearing mice (Ehrlich tumor)

		% dose/g		
		30 min	60 min	120 min
3-MeACPC	f	16.32±2.45	21.48±5.52	21.54±1.86
2-MeACHC	g	6.50±0.81	5.30±0.77	3.93±0.64
3-MeACHC	h	14.68±0.32	17.01±2.80	18.44±1.32
4-MeACHC	i	11.04±4.33	20.44±3.60	18.73±2.56
4-PhACHC	j	3.98±0.65	4.36±0.26	2.69±0.15

* Mean of four animals

Normalized to body weight of 25g

高い値を示し、ACPC(**b**)と同様に高い腫瘍集積性を保持していた。腫瘍-臓器比については3-MeACPC(**f**)は一般臓器への集積が低く、とくに投与後30分と早期においてもほとんどの腫瘍-臓器比(肺=4.7を除く)が5倍以上と高値を示した。

3・2・2 全身マクロオートラジオグラフィ

Fig. 2に6種の脂環式合成アミノ酸(**a, b, c, f, h, i**)を用いて投与後60分に屠殺したエールリッヒ担がんマウスのオートラジオグラムを示した。6種の脂環式合成アミノ酸はいずれも腫瘍像が鮮明で他臓器との区別

Table 4 Tumor to tissue concentration ratio of ^{14}C -alicyclic amino acids (**a-e**) in mice (Ehrlich tumor)

			Tumor to tissue concentration ratio			
			10 min	30 min	60 min	120 min
Blood	ACBC	a	3.3±1.2	7.1±1.4	10.5±1.2	14.9±3.8
	ACPC	b	3.4±0.6	4.2±1.6	6.9±2.9	9.7±1.7
	ACHC	c	2.0±0.4	3.6±0.6	5.2±0.7	6.2±0.3
	ACHPC	d	2.1±0.3	3.5±0.6	5.2±0.5	5.9±0.8
	ACOC	e	1.9±0.1	3.7±0.5	4.8±0.5	5.9±1.4
Muscle	ACBC	a	5.7±1.5	8.0±1.5	9.3±1.0	12.8±3.4
	ACPC	b	5.1±0.8	3.8±1.9	4.8±1.7	7.7±1.4
	ACHC	c	3.0±0.8	3.6±0.6	5.1±0.5	6.1±0.3
	ACHPC	d	2.4±0.3	2.8±0.5	4.0±0.3	4.6±0.5
	ACOC	e	1.6±0.1	2.9±0.4	3.7±0.3	4.5±1.0
Liver	ACBC	a	3.4±1.1	3.9±0.6	5.2±0.9	4.4±0.7
	ACPC	b	1.6±0.1	2.0±0.6	3.0±0.4	4.8±0.9
	ACHC	c	2.0±0.5	3.8±0.7	5.6±0.8	6.4±0.1
	ACHPC	d	2.3±0.3	3.4±0.6	4.9±0.5	5.6±0.6
	ACOC	e	1.6±0.1	3.3±0.6	4.1±0.6	5.0±1.5
Lung	ACBC	a	2.2±0.8	4.5±1.1	6.6±0.8	10.0±2.7
	ACPC	b	3.0±0.5	3.9±1.6	6.0±2.2	9.0±1.7
	ACHC	c	2.1±0.5	3.9±0.6	5.8±0.6	6.6±0.3
	ACHPC	d	2.5±0.3	4.0±0.6	5.8±0.7	6.6±0.7
	ACOC	e	2.1±0.1	4.1±0.6	5.3±0.4	6.6±1.8
Stomach	ACBC	a	1.7±0.7	3.4±0.8	4.6±0.7	7.2±2.8
	ACPC	b	2.1±0.5	3.1±1.4	4.3±1.4	6.6±1.0
	ACHC	c	1.6±0.5	3.3±0.3	4.5±0.5	5.2±0.6
	ACHPC	d	1.8±0.3	2.8±0.6	4.4±0.3	4.9±0.7
	ACOC	e	1.6±0.2	3.2±0.4	4.3±0.4	4.9±0.5
Small intestine	ACBC	a	1.5±0.1	4.4±0.9	7.3±1.5	8.4±3.3
	ACPC	b	2.6±0.5	4.1±1.9	5.6±2.8	8.0±2.4
	ACHC	c	2.0±0.5	4.4±0.6	5.2±0.8	6.0±0.3
	ACHPC	d	2.1±0.4	3.4±0.7	4.4±0.6	5.6±0.7
	ACOC	e	1.8±0.3	3.4±0.4	4.4±0.5	5.2±0.8

Table 5 Tumor to tissue concentration ratio of ^{14}C -alicyclic amino acids (f-j) in mice (Ehrlich tumor)

			Tumor to tissue concentration ratio		
			30 min	60 min	120 min
Blood					
	3-MeACPC	f	5.9±1.1	7.9±1.1	7.9±0.6
	2-MeACHC	g	2.8±0.1	3.2±0.5	3.7±0.2
	3-MeACHC	h	4.6±0.6	6.0±1.3	7.3±1.0
	4-MeACHC	i	3.6±1.7	7.7±1.0	7.1±0.5
	4-PhACHC	j	1.9±0.5	2.9±0.4	2.6±0.2
Muscle					
	3-MeACPC	f	4.7±0.7	6.4±1.2	6.2±0.6
	2-MeACHC	g	3.0±0.2	3.0±0.5	3.6±0.9
	3-MeACHC	h	5.1±0.2	6.6±1.2	7.8±1.0
	4-MeACHC	i	3.4±1.4	6.4±0.9	6.2±0.4
	4-PhACHC	j	1.9±0.3	2.6±0.3	2.2±0.1
Liver					
	3-MeACPC	f	5.5±1.0	7.6±1.0	7.8±0.8
	2-MeACHC	g	2.5±0.2	2.8±0.3	3.1±0.2
	3-MeACHC	h	4.9±0.6	5.7±1.3	7.3±0.9
	4-MeACHC	i	3.8±1.9	7.5±1.2	7.1±0.6
	4-PhACHC	j	1.3±0.3	1.8±0.1	1.6±0.1
Lung					
	3-MeACPC	f	6.1±0.9	8.8±1.0	9.0±0.7
	2-MeACHC	g	2.9±0.1	3.3±0.6	3.8±0.2
	3-MeACHC	h	5.3±0.4	7.2±1.4	8.4±1.0
	4-MeACHC	i	4.3±2.2	8.6±1.0	8.3±1.5
	4-PhACHC	j	1.8±0.3	2.4±0.3	2.3±0.2
Stomach					
	3-MeACPC	f	5.1±0.8	6.8±1.1	7.8±0.5
	2-MeACHC	g	3.1±0.3	3.4±0.5	3.4±0.7
	3-MeACHC	h	5.2±0.1	6.1±1.4	8.3±1.5
	4-MeACHC	i	3.2±1.5	7.1±0.6	7.7±0.5
	4-PhACHC	j	2.3±0.4	3.2±0.2	2.7±0.2
Small intestine					
	3-MeACPC	f	5.6±1.0	7.5±1.0	7.8±0.7
	2-MeACHC	g	2.9±0.2	2.9±0.5	3.3±0.4
	3-MeACHC	h	5.1±0.5	6.3±1.3	7.9±1.2
	4-MeACHC	i	3.8±1.8	7.9±0.7	7.4±0.4
	4-PhACHC	j	2.1±0.4	2.9±0.3	2.5±0.2

が容易であった。

4. 考 察

腫瘍核医学分野において早くから ^{67}Ga -citrate に変わる新しい悪性腫瘍診断薬の開発が望まれており、数多くの研究がなされてきた。しかし、悪性腫瘍のよう

にその本質がよく分からないものを標的とした診断薬の開発は非常に困難であると思われる。サイクロトロン核医学では生体内構成元素のポジトロン核種である ^{11}C や ^{13}N を使うことにより生理的なアミノ酸、糖および核酸前駆物質などを合成し、悪性腫瘍と正常組織のアミノ酸代謝、糖代謝、核酸代謝などの相違に基づ

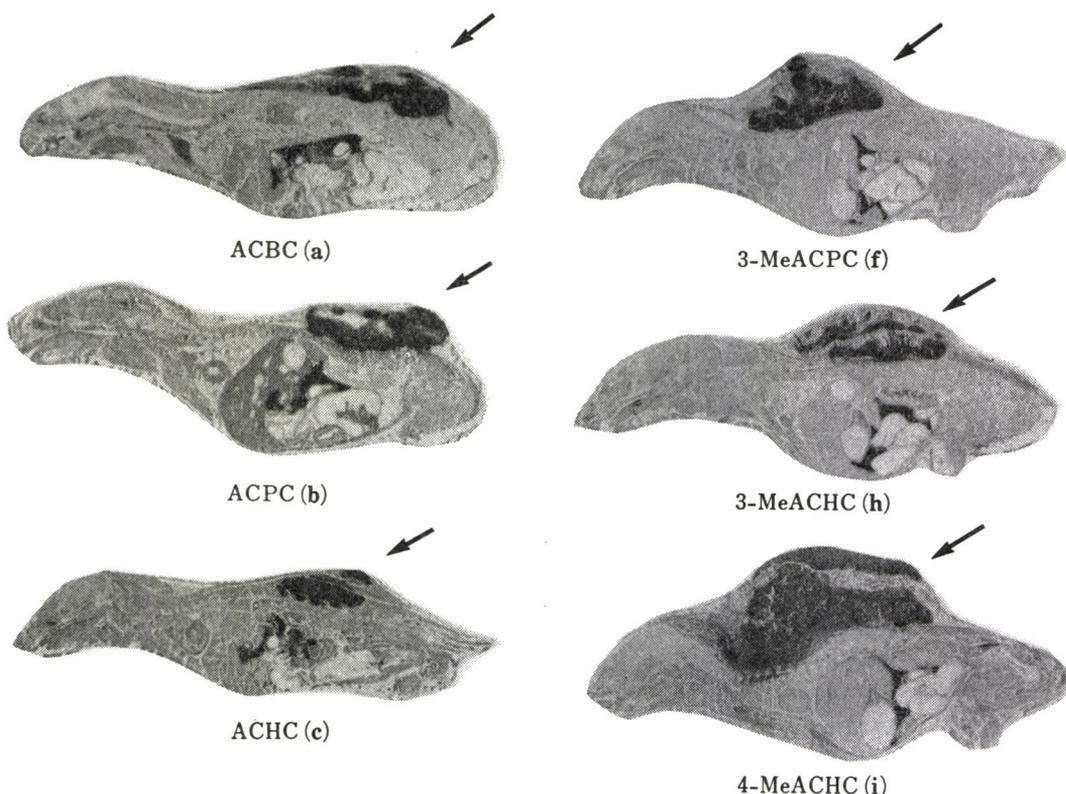


Fig. 2 Autoradiograms of Ehrlich tumor (arrows) bearing mice at 60 min after being injected with ^{14}C -labeled compounds. (ACBC, ACPC, ACHC, 3-MeACPC, 3-MeACHC, 4-MeACHC)

いて悪性腫瘍の診断や治療効果の評価に利用する試みがなされている。アミノ酸による悪性腫瘍診断の試みの中で α 位に水素を有しない脂環式合成アミノ酸である 1-aminocyclopentanecarboxylic acid (ACPC) は腫瘍親和性に優れているとされている。しかし、ポジトロン ECT への応用を考えた場合、投与後短時間での腫瘍-臓器比があまり良くなかつた十分とはいえない。そこでポジトロン標識化合物および単一光子 (single photon) 標識化合物への応用が可能な優れた腫瘍親和性化合物の開発を目的として ACPC のように α 位に水素を有しない脂環式合成アミノ酸の構造 (環の大きさ, 側鎖の種類および位置) と腫瘍親和性の相関性を調べた。

脂環式合成アミノ酸は環の大きさが小さいほど腫瘍集積性が高くまた経時的に著しい増加傾向を示した。側鎖の種類および位置による影響は 6 員環である ACHC(c) と 5 員環である ACPC(b) を用いて調べた結果、アミノ酸の官能基 ($-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$) のついた α 炭

素に隣接する炭素上に側鎖 (メチル基) が存在する場合やフェニル基のような大きな置換基が存在する場合、脂環式合成アミノ酸の腫瘍特異性がなくなり腫瘍集積性が著しく減少した。また 3-MeACHC(h) や 4-MeACHC(i) のようなアミノ酸の炭素から離れた位置にメチル基を持つものは脂環式合成アミノ酸 (ACHC) の優れた腫瘍集積性を保持し、さらに一般臓器への集積が減少し、腫瘍-臓器比が良くなった。とくに 3-MeACPC(f) は投与後 30 分と早期において他の 9 種の脂環式合成アミノ酸よりも腫瘍集積性および腫瘍-臓器比も優れ、ポジトロン ECT 用として総合的に優れていると考えられた。

一般に細胞の悪性腫瘍化に伴いアミノ酸⁹⁾⁻¹¹⁾、糖¹²⁾⁻¹⁴⁾のような栄養素などの取込みが増加することが数多く報告されている。この場合、細胞膜に存在する機能的なアミノ酸キャリアの数が増加し^{9), 10), 15)}、その性質も変化¹⁶⁾していると考えられる。3-MeACPC(f), 3-MeACHC(h) や 4-MeACHC(i) のようにアミ

ノ酸の α 炭素から離れた位置に比較的小さな側鎖(メチル基)が存在しても腫瘍への取込みはACPC(**b**), A-CHC(**c**)とあまり差はないが, 一般臓器(正常組織)では取込みがかなり減少している。これは腫瘍細胞膜のアミノ酸キャリアのアミノ酸認識能力が低下し, アミノ酸との結合の特異性が減少しているためではないかと思われる。一方, 一般臓器の細胞膜ではアミノ酸キャリアの変化が起こっていないためアミノ酸の構造の違いを認識できるためではないかと考えられる。同じように2-MeACHC(**g**)や4-PhACHC(**j**)のようにアミノ酸の特徴であるアミノ基やカルボキシル基のついた α 炭素の近隣に側鎖(メチル基)がある場合や大きな置換基がある場合は腫瘍のように結合特異性の減少したアミノ酸キャリアでもアミノ酸の構造の違いを認識できるため腫瘍への取込みが著しく減少したものと考えられる。

以上のように脂環式アミノ酸は, ①環が小さいほど腫瘍集積性が高い, ②側鎖(メチル基)の位置により腫瘍以外の一般臓器への取込みが一様に低下する。このことから4員環であるACBC(**a**)の3位にメチル基を持つ化合物がさらにより腫瘍親和性物質である可能性が考えられる。一方, 脂環式合成アミノ酸(とくに, ACBC(**a**), ACPC(**b**))は腫瘍への集積が多くまた経時的に著しく増加傾向を示し投与後120分では腫瘍集積率, 腫瘍-臓器比とも高い値である。そこで ^{125}I のような比較的半減期の長い単一光子(single photon)核種でアミノ酸の α 炭素から離れた位置に標識することにより優れた腫瘍診断薬としての可能性が示唆される。

文 献

- 1) Martel, F. and Berlingnet, L.: *Can. J. Biochem. Physiol.*, **37**, 433-439 (1954)
- 2) Connors, T.A., Elson, L.A., Haddow, A. et al.: *Biochem. Pharmacol.*, **5**, 108-129 (1960)
- 3) Berlingnet, L., Begin, N. and Babinean, L.M.: *Can. J. Biochem.*, **40**, 1111-1114 (1962)
- 4) Hayes, R.L., Washburn, L.C., Wieland, B.W. et al.: *J. Nucl. Med.*, **17**, 748-751 (1976)
- 5) Hubner, K.F., Andrews, G.A., Washburn, L.C. et al.: *ibid.*, **18**, 1215-1221 (1977)
- 6) Hubner, K.F., Krauss, S., Washburn, L.C. et al.: *Clin. Nucl. Med.*, **6**, 249-252 (1981)
- 7) Shiba, K., Mori, H. and Hisada, K.: *Radioisotopes*, **33**, 526-532 (1984)
- 8) Shiba, K., Mori, H. and Hisada, K.: *ibid.*, **35**, 361-366 (1986)
- 9) Foster, D.O. and Pardee, A.B.: *J. Biol. Chem.*, **144**, 2675-2681 (1969)
- 10) Isselbacher, K.L.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **69**, 585-589 (1972)
- 11) Lever, J.E.: *J. Cell. Physiol.*, **89**, 779-788 (1976)
- 12) Hatanaka, M., Augl, C. and Gilden, R.: *J. Biol. Chem.*, **245**, 714-717 (1970)
- 13) Kletztzen, R.F. and Perdue, J.F.: *J. Cell. Physiol.*, **89**, 723-728 (1976)
- 14) Inui, K., Moller, D.E., Tillotson, L.G. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 3972-3976 (1979)
- 15) Robinson, J.H.: *J. Cell. Physiol.*, **89**, 101-109 (1976)
- 16) Cecchini, G., Lee, M. and Oxender, D.L.: *J. Supramol. Struct.*, **4**, 441-447 (1976)

Abstract

Analogs of Alicyclic α -Amino Acids
—Effect of ringsize and side chain on tumor accumulation—

Kazuhiro SHIBA, Hirofumi MORI and Kinichi HISADA*

Radioisotope Center, Kanazawa University,

*Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University of Medicine
13-1, Takara-machi, Kanazawa-shi 920, Japan

We studied the tumor-localizing characteristics of alicyclic α -amino acid analogs (α -j) without α -hydrogen, because of the selective affinity of synthetic nonmetabolizing amino acids such as 1-aminocyclopentanecarboxylic acid (ACPC) and α -aminoisobutyric acid (α -AIB) to tumor tissues. Ten different alicyclic α -amino acids (α -j) were labeled with ^{14}C using a modified Bücherer synthesis for amino acids. The tissue distributions and whole-body autoradiographic study of these ^{14}C -labeled alicyclic α -amino acid analogs (α -j) were investigated in mice bearing Ehrlich tumor. These results showed that the tumor uptakes and tumor to tissue concentration ratios increased with decreasing ringsize in homologous series (8- through 4-membered ring systems) and alicyclic α -amino acid analogs containing 3- or 4-methyl group had the higher tumor to tissue concentration ratios. On the other hand, alicyclic α -amino acid analogs containing 2-methyl group and 4-phenyl group showed the lower tumor uptakes and the lower tumor to tissue concentration ratios. These results suggest that the small ringsize alicyclic α -amino acid analogs containing 3-methyl group such as 3-methyl-1-aminocyclopentanecarboxylic acid (3-MeACPC) may be effective for the early detection of tumors.

(Received December 25, 1987)