

## <sup>14</sup>C-標識アミノ酸, 糖類似物質および 核酸前駆物質の腫瘍親和性

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

1984年2月24日 受理

<sup>14</sup>C-標識アミノ酸 (1-aminocyclopentane-1-carboxylic acid,  $\alpha$ -amino isobutyric acid, L-leucine, DL-leucine), 糖類似物質 (2-deoxy-2-fluoro-D-glucose), 核酸前駆物質 (thymidine) をエールリッヒ担がんマウスおよび肝がん AH109A 担がんラットに投与し, 臓器摘出法および全身オートラジオグラフィにて腫瘍親和性について比較検討した。その結果, 短半減期ポジトロン核種を用いたポジトロン放射型コンピュータ断層撮影(ECT)用には, 胸部領域を除いて糖類似物質, single photon ECT 用には, 脾臓, 肝臓を除いて非天然アミノ酸が優れていることが示唆された。

Key Words: tumor seeking agents, tissue distribution, whole-body autoradiography, carbon-14-deoxy-2-fluoro-D-glucose, carbon-14-1-aminocyclopentane carboxylic acid

### 1. 緒 言

現在, 腫瘍イメージング剤として <sup>67</sup>Ga-citrate が広く臨床的に利用されているが, 腸管, 肝臓, 脾臓, 骨等の正常臓器や炎症部位にも多く集積し, 腫瘍特異性が優れているとはいえない。したがって <sup>67</sup>Ga-citrate に代わるポジトロン核種を用いた腫瘍イメージング剤の開発が望まれている。現在, 糖類似物質<sup>1)</sup>, 非天然アミノ酸<sup>2)~4)</sup>, 天然アミノ酸<sup>5)</sup>, ポリアミン<sup>6)</sup>, 核酸前駆物質<sup>7)</sup>, 核酸合成阻害剤<sup>8)</sup>等が報告されているが, いずれも決定的なものとはいえないように思われる。そこでわれわれは, より優れた新しい腫瘍親和性物質を開発するための基礎研究として <sup>14</sup>C-標識したこれらの物質を同じ条件下で実験を行い, それぞれの腫瘍集積性や特徴を比較検討した。

### 2. 材料と方法

#### 2.1 実験材料

##### 2.1.1 エールリッヒ担がんマウス

体重31~36 g の ddY 系雄マウスの左大腿部皮下にエールリッヒがん腹水細胞 (約  $1 \times 10^7$  個) を移植し, 直経約 1 cm の結節となった時期に使用した。

##### 2.1.2 肝がん AH109A 担がんラット

体重180~220 g のドンリュウ系ラットの左大腿部皮下に肝がん AH109A 腹水細胞 (約  $2 \times 10^7$  個) を移植し, 直経約 2 cm の結節となった時期に使用した。

##### 2.1.3 <sup>14</sup>C-標識化合物

糖類似物質として 2-[<sup>14</sup>C(U)]-deoxy-2-fluoro-D-glucose (<sup>14</sup>C-FDG) (New England Nuclear 社製), 非天然アミノ酸として 1-aminocyclopentane-1-[<sup>14</sup>C]carboxylic acid (<sup>14</sup>C-ACPC),  $\alpha$ -[1-<sup>14</sup>C]amino isobutyric acid (<sup>14</sup>C- $\alpha$ -AIB), 天然アミノ酸として L-[1-<sup>14</sup>C]leucine (<sup>14</sup>C-L-leucine), DL-[1-<sup>14</sup>C]leucine (<sup>14</sup>C-DL-leucine), 核酸前駆物質として [methyl-<sup>14</sup>C]thymidine (<sup>14</sup>C-thymidine) (以上, Amersham 社製) を使用した。

#### 2.2 実験方法

##### 2.2.1 腫瘍集積率と腫瘍/臓器比の経時的変化

上述のエールリッヒ担がんマウス, および肝がん AH109A 担がんラットにそれぞれ上記 6 種および 3 種 (エールリッヒ担がんマウスでよい腫瘍集積性を示した <sup>14</sup>C-FDG, <sup>14</sup>C-ACPC, <sup>14</sup>C- $\alpha$ -AIB) の <sup>14</sup>C-標識化合物を 1 匹当たり 74 kBq (2  $\mu$ Ci) ずつ尾静脈より投与した。投与後 10 分, 30 分, 60 分, 120 分に各群 4~5 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, 1 晩低温暗所で放置後, 組織燃焼装置 (Aloka ASC-113) にて燃焼し, <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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。これらの測定値から投与量に対する臓器組織 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, 集積率は体重をマウスは 25 g, ラットは 250 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

オートラジオグラフィにより視覚的な点からも比較した。後背部に移植したエールリッヒ担がんマウスにおのおの  $^{14}\text{C}$ -標識化合物を 111 kBq ( $3 \mu\text{Ci}$ ) 投与後 60 分で屠殺し, 3% 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  $30 \mu\text{m}$  の試料切片を作成し, X線フィルムに 3 週間密着させた後, 現像した。

## 3. 結 果

## 3.1 腫瘍集積率と腫瘍/臓器比の経時的变化

エールリッヒ担がんマウスにおける 6 種の  $^{14}\text{C}$ -標識化合物の経時的腫瘍集積率および腫瘍/臓器比を Table 1~6 に示した。腫瘍集積率は放射性同位元素 (RI) 投与後 10 分と, 早期では  $^{14}\text{C}$ -FDG が最も高いが, 30 分以後は,  $^{14}\text{C}$ -ACPC,  $^{14}\text{C}$ - $\alpha$ -AIB のような一般に代謝されにくいと考えられている非天然アミノ酸が高く, また経時的に他臓器 (脾臓を除く) への集積率が減少傾向なのに対し, 腫瘍への集積率が増加傾向を示した。とくに  $^{14}\text{C}$ -ACPC は投与後 30 分で 14.43%

Table 1 Tissue distribution of  $^{14}\text{C}$ -1-aminocyclopentane carboxylic acid ( $^{14}\text{C}$ -ACPC) in tumor bearing mice (Ehrlich tumor)

Tissue	10 min*	30 min**	60 min**	120 min**
	%dose/g <sup>†</sup>			
Tumor	3.74 ± 0.73	14.43 ± 4.3	19.16 ± 1.62	28.46 ± 1.94
	Tumor to tissue concentration ratio			
Blood	1.1 ± 0.3	4.6 ± 1.4	7.3 ± 1.3	11.7 ± 1.6
Muscle	1.8 ± 0.7	4.6 ± 1.5	5.5 ± 1.1	8.6 ± 1.4
Liver	0.7 ± 0.2	2.9 ± 1.0	3.9 ± 0.8	5.0 ± 1.0
Spleen	0.6 ± 0.2	3.1 ± 1.0	5.1 ± 1.1	7.9 ± 1.1
Kidney	1.0 ± 0.4	4.3 ± 1.2	6.9 ± 1.1	10.7 ± 1.1
Lung	0.9 ± 0.3	4.3 ± 1.3	6.9 ± 1.5	11.4 ± 2.1
Stomach	0.6 ± 0.3	3.1 ± 1.0	4.8 ± 0.9	7.2 ± 1.1
Pancreas	0.1 ± 0.0	0.5 ± 0.2	0.9 ± 0.3	1.1 ± 0.3
Heart	1.0 ± 0.3	2.7 ± 0.6	3.5 ± 0.8	6.5 ± 0.7
Brain	2.3 ± 0.6	7.0 ± 1.8	8.6 ± 1.9	11.3 ± 1.4

\* Mean of four animals \*\* Mean of five animals

† Normalized to body weight of 25 g

Table 2 Tissue distribution of  $^{14}\text{C}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose ( $^{14}\text{C}$ -FDG) in tumor bearing mice (Ehrlich tumor)

Tissue	10 min*	30 min**	60 min**	120 min**
	%dose/g <sup>†</sup>			
Tumor	6.44 ± 0.40	8.01 ± 2.56	7.17 ± 1.39	6.32 ± 1.71
	Tumor to tissue concentration ratio			
Blood	2.1 ± 0.2	6.2 ± 1.5	15.9 ± 2.0	23.3 ± 6.2
Muscle	4.9 ± 0.3	2.4 ± 0.5	2.7 ± 0.6	2.2 ± 0.7
Liver	2.0 ± 0.1	4.2 ± 0.9	5.5 ± 1.0	5.9 ± 1.6
Spleen	2.5 ± 0.2	2.5 ± 0.5	2.8 ± 0.3	2.7 ± 0.5
Kidney	1.4 ± 0.1	2.7 ± 0.7	4.8 ± 0.9	7.5 ± 2.2
Lung	2.5 ± 0.1	2.8 ± 0.6	3.0 ± 1.0	2.8 ± 0.4
Stomach	3.0 ± 0.2	1.4 ± 0.6	2.2 ± 1.3	1.5 ± 0.3
Pancreas	3.6 ± 0.6	4.2 ± 1.1	4.0 ± 1.1	3.5 ± 0.9
Heart	0.6 ± 0.3	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.2 ± 0.1
Brain	1.1 ± 0.0	1.0 ± 0.2	1.2 ± 0.3	1.5 ± 0.3

\* Mean of four animals \*\* Mean of five animals

† Normalized to body weight of 25 g

Table 3 Tissue distribution of  $^{14}\text{C}$ - $\alpha$ -aminoisobutyric acid ( $^{14}\text{C}$ - $\alpha$ -AIB) in tumor bearing mice (Ehrlich tumor)

Tissue	10 min *	30 min **	60 min **	120 min **
	%dose/g†			
Tumor	3.55±0.39	11.54±1.62	13.91±2.72	13.96±3.93
	Tumor to tissue concentration ratio			
Blood	1.4 ±0.3	6.5 ±0.8	12.0 ±2.1	14.5 ±0.8
Muscle	3.0 ±0.6	9.7 ±3.0	12.0 ±1.2	15.8 ±3.4
Liver	0.8 ±0.1	1.5 ±0.3	1.7 ±0.4	1.7 ±0.2
Spleen	0.5 ±0.1	1.1 ±0.1	1.7 ±0.3	1.9 ±0.2
Kidney	0.1 ±0.0	0.3 ±0.1	0.5 ±0.1	0.6 ±0.1
Lung	0.8 ±0.0	2.7 ±0.2	5.8 ±0.8	5.8 ±0.7
Stomach	0.6 ±0.1	1.2 ±0.1	2.3 ±0.4	2.5 ±0.3
Pancreas	0.1 ±0.0	0.3 ±0.0	0.5 ±0.1	0.7 ±0.0
Heart	1.0 ±0.1	2.7 ±0.9	3.0 ±0.6	2.8 ±0.4
Brain	5.4 ±0.7	11.5 ±2.7	14.7 ±2.9	12.2 ±1.7

\* Mean of four animals \*\* Mean of five animals

† Normalized to body weight of 25 g

Table 4 Tissue distribution of  $^{14}\text{C}$ -thymidine in tumor bearing mice (Ehrlich tumor)

Tissue	30 min	60 min	120 min
	%dose/g*†		
Tumor	8.96±1.31	8.28±1.78	7.94±2.94
	Tumor to tissue concentration ratio		
Blood	4.5 ±0.5	6.0 ±1.5	8.4 ±3.1
Muscle	9.1 ±1.3	10.4 ±2.4	11.7 ±2.2
Liver	1.4 ±0.2	1.5 ±0.3	2.0 ±1.2
Spleen	0.7 ±0.3	0.6 ±0.2	0.5 ±0.2
Kidney	2.4 ±0.7	2.9 ±0.9	3.8 ±1.6
Lung	4.5 ±0.7	4.4 ±1.1	6.3 ±2.9
Stomach	2.3 ±0.5	1.9 ±0.3	2.5 ±0.9
Pancreas	3.7 ±1.0	2.4 ±0.5	4.5 ±1.2
Heart	4.9 ±0.8	5.8 ±1.8	8.6 ±3.8
Brain	4.2 ±1.0	3.8 ±1.2	9.3 ±3.9
Small intestine	1.0 ±0.3	0.7 ±0.2	0.8 ±0.3

\* Mean of five animals

† Normalized to body weight of 25 g

dose/g, 120分で28.46%dose/gと2倍にまで増加した。 $^{14}\text{C}$ -DL-leucineの腫瘍集積率は、若干、経時的に増加傾向を示しており、 $^{14}\text{C}$ -L-leucineの腫瘍集積率と合わせ算定するとD型leucineも腫瘍集積性が高いと考えられる。 $^{14}\text{C}$ -thymidine,  $^{14}\text{C}$ -FDG,  $^{14}\text{C}$ -L-leucineの腫瘍集積率はとくにRI投与30分以後は、前3者に比べ低く、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、腫瘍/血液および肝臓比は投与後10分から120分まで $^{14}\text{C}$ -FDGが最も高値を示した。 $^{14}\text{C}$ -FDGの腫瘍/血液比が高く、また経時的に

Table 5 Tissue distribution of  $^{14}\text{C}$ -DL-leucine in tumor bearing mice (Ehrlich tumor)

Tissue	30 min	60 min	120 min
	%dose/g*†		
Tumor	7.78±1.63	8.07±1.02	8.42±3.00
	Tumor to tissue concentration ratio		
Blood	2.6 ±0.7	2.6 ±0.5	2.9 ±0.9
Muscle	3.1 ±0.7	3.5 ±0.3	3.6 ±1.0
Liver	1.2 ±0.3	1.4 ±0.3	1.7 ±0.6
Spleen	1.1 ±0.3	1.1 ±0.2	1.2 ±0.4
Kidney	1.1 ±0.3	1.0 ±0.2	1.5 ±0.7
Lung	2.0 ±0.3	2.2 ±0.2	2.5 ±0.7
Stomach	1.1 ±0.4	1.2 ±0.2	1.4 ±0.5
Pancreas	0.2 ±0.0	0.3 ±0.0	0.3 ±0.1
Heart	2.4 ±0.6	2.7 ±0.1	2.9 ±0.8
Brain	4.0 ±0.8	4.2 ±0.4	4.8 ±1.4

\* Mean of five animals

† Normalized to body weight 25 g

著明に増加していくのは、血中クリアランスが早いと認められる。その他の臓器の腫瘍/臓器比は、RI投与後10分では心臓、脳を除いて $^{14}\text{C}$ -FDGが最も高値を示した。RI投与30分以後で比較すると腫瘍/筋肉比は $^{14}\text{C}$ - $\alpha$ -AIBが最も高く、 $^{14}\text{C}$ -thymidineも比較的高値を示した。腫瘍/胃比は $^{14}\text{C}$ -ACPCが最も高く時間経過とともに増加し、投与後120分で7.2倍と高値を示したのに対し、他の化合物はいずれも3倍以下であった。

一方、肝がん AH109A 担がんラットは、RI投与後10分のみならず30分でも、 $^{14}\text{C}$ -FDGが腫瘍集積率、

Table 6 Tissue distribution of <sup>14</sup>C-L-leucine in tumor bearing mice (Ehrlich tumor)

Tissue	30 min	60 min	120 min
	%dose/g*†		
Tumor	5.48±1.23	4.87±0.69	4.49±1.38
	Tumor to tissue concentration ratio		
Blood	3.3 ±1.6	2.1 ±0.5	1.7 ±0.5
Muscle	3.6 ±1.2	4.3 ±0.8	4.0 ±1.5
Liver	0.7 ±0.2	0.7 ±0.1	0.6 ±0.2
Spleen	0.7 ±0.1	0.6 ±0.1	0.5 ±0.2
Kidney	0.7 ±0.1	0.7 ±0.2	0.6 ±0.2
Lung	2.2 ±1.0	1.4 ±0.1	1.3 ±0.4
Stomach	0.6 ±0.1	0.6 ±0.1	0.6 ±0.2
Pancreas	0.2 ±0.0	0.2 ±0.1	0.3 ±0.1
Heart	2.2 ±0.5	2.2 ±0.4	1.9 ±0.7
Brain	3.6 ±0.8	3.5 ±0.3	3.3 ±1.2

\* Mean of five animals

† Normalized to body weight of 25 g

腫瘍/臓器比(心臓および脳をのぞく)ともに最も高値を示した(Table 7~9)。しかし時間的経過はエールリッヒ担がんマウスと同様に<sup>14</sup>C-FDGが経時的に腫瘍集積率が減少傾向を示したのに対し,<sup>14</sup>C-ACPC,<sup>14</sup>C-α-AIBは増加傾向を示した。RI投与後120分では,<sup>14</sup>C-ACPCは腫瘍集積率が最も高く,腫瘍/血液,筋肉,肝臓,膵臓,腎臓比が<sup>14</sup>C-FDGよりやや低値を示したが,膵臓を除いて腫瘍/臓器比が6~10倍と一律に高く腫瘍/膵臓,肺臓,胃,小腸,心臓,脳比が<sup>14</sup>C-FDGより高値を示した。

### 3.2 全身マクロオートラジオグラフィ

Fig. 1 におおの6種の<sup>14</sup>C-標識化合物を用いて,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。<sup>14</sup>C-FDGは,脳,心臓に強く,その他,胃,小腸等にも集積しているが,腫瘍の像が最も鮮明であった。<sup>14</sup>C-ACPCは腫瘍の像が鮮明であり,他臓器(膵臓以外)の黒化度は一律に低かった。その他の<sup>14</sup>C-α-AIB,<sup>14</sup>C-thymidine,<sup>14</sup>C-L-leucine,<sup>14</sup>C-DL-leucineは腫瘍への集積も見られるが,肝臓,小腸,胃等の腹部全体に多くの集積が見られた。

### 4. 考察ならびに結論

最近ポジトロン核種標識化合物を用いて,より優れた腫瘍親和性物質の開発が試みられている。すなわち,真の生理学的トレーサとして生体内のすべての物質を標識できる可能性を有し,またポジトロンECTを使用することにより定量的評価が得られるため,悪性腫瘍と正常組織との生化学的,薬理学的相違に基づいて悪性腫瘍の診断ならびに治療指針に利用しようという試みが行われている。天然アミノ酸のうち一般的にD型の方がL型より腫瘍集積性がよいといわれている<sup>9)</sup>。その理由として両者ともアミノ酸代謝が活発な腫瘍に取り込まれるが,①L型アミノ酸は代謝されるのに対し,D型アミノ酸は代謝されない。②細胞膜よりの排泄に関し,立体特異性を有し,D型アミノ酸は排泄が遅延するため,その結果としてD型アミノ酸

Table 7 Tissue distribution of <sup>14</sup>C-L-aminocyclopentane carboxylic acid (<sup>14</sup>C-ACPC) in tumor bearing rats (Hepatoma AH109A)

Tissue	10 min	30 min	60 min	120 min
	%dose/g*†			
Tumor	1.43±0.20	1.86±0.06	2.30±0.23	3.04±0.26
	Tumor to tissue concentration ratio			
Blood	3.5 ±0.6	5.5 ±0.2	7.3 ±1.0	10.6 ±1.5
Muscle	4.9 ±0.7	4.9 ±0.3	5.5 ±0.6	7.5 ±0.9
Liver	2.5 ±0.3	3.8 ±0.3	5.4 ±1.0	8.0 ±1.4
Spleen	2.2 ±0.4	3.4 ±0.2	4.6 ±0.8	6.8 ±0.7
Kidney	2.8 ±0.3	3.8 ±0.0	4.7 ±0.5	6.6 ±0.8
Lung	2.8 ±0.4	4.6 ±0.1	5.8 ±0.8	8.3 ±0.8
Stomach	2.3 ±0.3	3.9 ±0.2	4.9 ±0.8	7.0 ±0.6
Pancreas	0.4 ±0.1	0.7 ±0.1	0.9 ±0.2	1.1 ±0.3
Heart	3.6 ±0.4	3.0 ±0.1	4.2 ±0.3	6.2 ±0.5
Brain	6.1 ±0.3	6.5 ±0.4	7.4 ±0.2	9.6 ±1.1
Small intestine	2.4 ±0.3	4.7 ±0.4	5.9 ±1.8	8.4 ±1.2

\* Mean of four animals

† Normalized to body weight of 250 g

Table 8 Tissue distribution of  $^{14}\text{C}$ -deoxy-2-fluoro-D-glucose ( $^{14}\text{C}$ -FDG) in tumor bearing rats (Hepatoma AH109A)

Tissue	10 min	30 min	60 min	120 min
	%dose/g*†			
Tumor	1.69±0.09	2.49±0.34	2.34±0.21	2.19±0.44
	Tumor to tissue concentration ratio			
Blood	3.0 ±0.3	8.7 ±1.9	15.0 ±2.0	21.2 ±4.3
Muscle	12.4 ±2.7	17.2 ±6.7	16.1 ±2.4	15.7 ±6.9
Liver	2.8 ±0.4	6.5 ±0.8	9.3 ±0.1	10.8 ±1.8
Spleen	3.7 ±0.5	4.5 ±0.7	3.6 ±0.5	3.5 ±0.4
Kidney	1.5 ±0.2	3.9 ±0.9	6.4 ±1.0	8.0 ±1.7
Lung	3.9 ±0.6	6.7 ±0.9	5.8 ±0.6	5.4 ±1.1
Stomach	4.6 ±1.0	8.0 ±0.9	6.1 ±1.1	5.1 ±1.6
Pancreas	8.3 ±0.5	14.4 ±1.6	11.4 ±0.9	11.7 ±3.4
Heart	1.3 ±0.3	1.4 ±0.3	0.7 ±0.2	0.7 ±0.1
Brain	1.5 ±0.1	1.6 ±0.2	1.7 ±0.2	1.5 ±0.3
Small intestine	2.5 ±0.2	3.4 ±0.8	3.1 ±0.3	3.3 ±0.7

\* Mean of four animals

† Normalized to body weight of 250 g

Table 9 Tissue distribution of  $^{14}\text{C}$ - $\alpha$ -aminoisobutyric acid ( $^{14}\text{C}$ - $\alpha$ -AIB) in tumor bearing rats (Hepatoma AH109A)

Tissue	10 min	30 min	60 min	120 min
	%dose/g*†			
Tumor	1.10±0.20	1.67±0.23	2.13±0.16	2.64±0.47
	Tumor to tissue concentration ratio			
Blood	3.7 ±0.7	8.0 ±1.6	14.1 ±2.5	19.4 ±4.3
Muscle	9.1 ±2.9	12.3 ±1.5	10.8 ±1.5	13.0 ±4.2
Liver	2.4 ±0.4	2.2 ±0.5	3.0 ±0.6	3.4 ±0.7
Spleen	1.6 ±0.3	2.2 ±0.2	2.6 ±0.3	4.1 ±1.1
Kidney	0.2 ±0.0	0.2 ±0.0	0.4 ±0.1	0.5 ±0.1
Lung	2.1 ±0.4	4.4 ±0.8	6.4 ±1.2	8.1 ±2.2
Stomach	1.0 ±0.1	1.5 ±0.4	2.4 ±0.4	3.6 ±0.9
Pancreas	0.4 ±0.2	0.6 ±0.2	1.1 ±0.4	2.1 ±0.3
Heart	5.6 ±2.1	4.3 ±1.0	4.6 ±0.5	5.5 ±1.3
Brain	18.6 ±3.5	22.3 ±5.1	29.6 ±6.1	29.0 ±6.7
Small intestine	1.1 ±0.3	1.6 ±0.2	2.2 ±0.6	3.7 ±0.8

\* Mean of four animals

† Normalized to body weight of 250 g

の腫瘍特異性が高いと考えられている。同様に合成アミノ酸である ACPC や ACBC (1-aminocyclobutane carboxylic acid) が腫瘍親和性物質として、動物実験ならびに臨床の評価が行われている<sup>21~4)</sup>。グルコース類似物質は、解糖の第1段階でリン酸化を受け6-リン酸になるがそれ以上代謝を受けず、また膜透過性が低いため結果として細胞内に蓄積する。したがって、グルコース代謝が亢進した悪性腫瘍には正常組織よりも高率に集積する<sup>1)</sup>。グルコース類似物質のうち FDG が最も有望と考えられ、<sup>18</sup>F で標識した FDG がす

に臨床的に用いられている。また悪性腫瘍の成長速度と核酸代謝、とくに DNA が相関するため、核酸前駆物質 (thymidine) を RI 標識して腫瘍親和性として利用しようとする試みもある。このようにいくつかのアプローチが試みられているが、まだ決定的なものはないと思われる。そこで本研究ではこれらを同一条件で比較し、その腫瘍集積性や特徴を調べ、新しいより優れた腫瘍親和性物質の開発のための基礎とする目的で行った。

腫瘍親和性に関しては、腫瘍集積率と腫瘍臓器比の

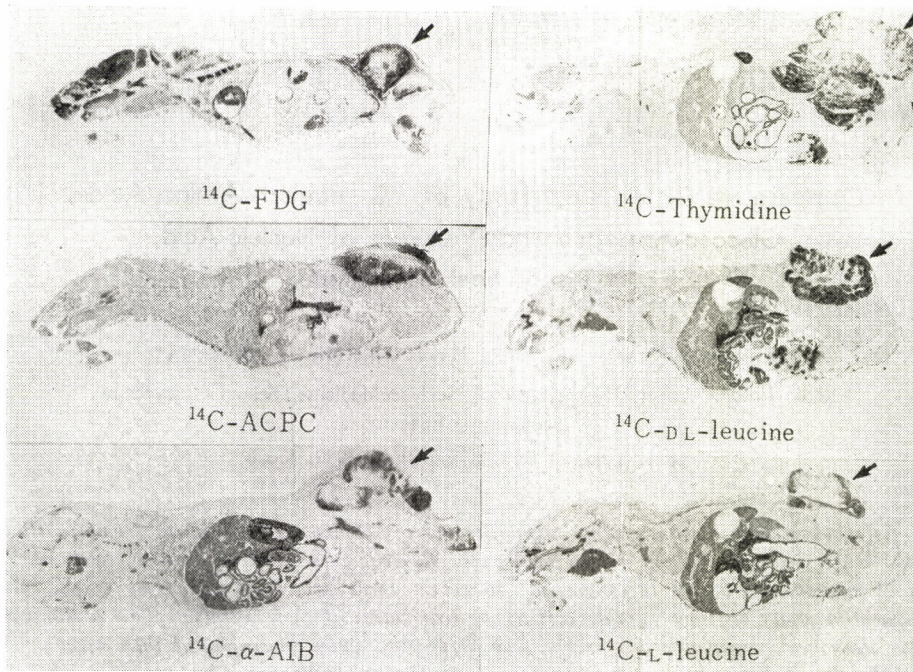


Fig. 1 Autoradiograms of Ehrlich tumor (arrows) bearing mice 60 min after intravenous injection of  $^{14}\text{C}$ -labeled compounds (FDG, ACPC,  $\alpha$ -AIB, thymidine, DL-leucine, L-leucine).

両方が優れていることが望まれる。しかし、動物種、時間的因子（投与後の時間）、目的とする臓器（腫瘍/臓器比）によって異なり、また腫瘍親和性の優劣の評価法が確立していない現時点では、優劣を比較することは必ずしも容易ではない。 $^{14}\text{C}$ 等の半減期の短いポジトロン核種標識化合物を目標とする場合は時間的制約（しかも動物は、人間よりも代謝が早い）を受けるため、RI投与後10分あるいは30分で比較すると、FDGが腫瘍集積率、腫瘍/臓器比（心臓、脳を除く）ともに最も高く、ポジトロン ECT 用としては総合的に FDG が優れていると考えられる。しかし胸部領域に限定すると、FDG より ACPC のような非天然アミノ酸、あるいは thymidine のような核酸前駆物質の方がよいように考えられる。

一方、 $^{125}\text{I}$ のような比較的半減期の長い単一光子 (single photon) 標識化合物を対象とする場合には、ポジトロン標識化合物のような厳しい時間的制約を受けない。ACPC,  $\alpha$ -AIB のような  $\alpha$  位に水素を持たない非天然アミノ酸は腫瘍集積率が高く、また FDG, L-leucine, thymidine と異なって時間的経過とともに腫瘍への取り込みが著明に増加し、腫瘍親和性が優れていると考えられる。RI 投与後120分で比較すると、ACPC

は FDG より腫瘍集積率が高く、オートラジオグラムで見られるように脾臓を除いて他臓器への RI 集積が一律に少ないため（臓器特異性が少ない）、とくに病巣部位不明の場合の検索に優れていると考えられる。さらに腫瘍と他臓器との時間的集積パターンの相違を利用して、パターン解析をすることにより検出率が向上することが推測される。また、ACPC と  $\alpha$ -AIB では体内分布が異なり、両者の利点を兼ね備えた非天然アミノ酸の存在が期待され、今後さらに研究する必要があると思われる。

## 文 献

- 1) Som, P., et al.: *J. Nucl. Med.*, **21**, 670 (1980)
- 2) Hüber, K.F., et al.: *ibid.*, **18**, 1215 (1977)
- 3) Washburn, L.C., et al.: *Cancer Res.*, **38**, 2271 (1978)
- 4) Washburn, L.C., et al.: *J. Nucl. Med.*, **20**, 1055 (1979)
- 5) Tamemasa, O., et al.: *Gann*, **73**, 147 (1982)
- 6) Welch, M.J., et al.: *J. Nucl. Med.*, **18**, 74 (1977)
- 7) Larson, S.M., et al.: *ibid.*, **22**, 869 (1981)

8) Abe, Y., et al.: *Eur. J. Nucl. Med.*, 8, 258 (1983)

### Abstract

## Comparative Distribution Study of $^{14}\text{C}$ Labeled Amino Acids, Glucose-Analogue and Precursor of Nucleic Acid, as Tumor Seeking Agents

Kazuhiro SHIBA, Hirofumi MORI and Kinichi HISADA\*

Radio Isotope Center, \*Department of Nuclear Medicine, School of Medicine,  
Kanazawa University

13-1, Takara-machi, Kanazawa-shi 920, Japan

*As tumor-seeking agents, glucose analogues, natural amino acids, synthetic nonmetabolized amino acids, and precursor of nucleic acids, etc., labeled with positron emitter, such as  $^{14}\text{C}$  and  $^{18}\text{F}$  have been recently investigated. However, there are very few reports concerning comparative study of tumor uptake and tissue distribution of these agents. This preliminary paper describes comparative distribution and whole-body autoradiography of these agents.  $^{14}\text{C}$  labeled deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG), L-, DL-leucine, 1-aminocyclopentane carboxylic acid (ACPC),  $\alpha$ -amino isobutyric acid ( $\alpha$ -AIB), and thymidine were intravenously injected through tail vein into separate groups of the experimental animals. As the experimental animals, the mice with Ehrlich tumor and the rats with Hepatoma AH109A were used.*

*Within 30 min after injection, FDG had the highest tumor uptake and tumor to tissue ratios, although FDG was inferior to ACPC and thymidine in related to tumor to heart, lung and brain ratios. However, the time course study indicated that tumor uptake of ACPC,  $\alpha$ -AIB and D-leucine increased with time, whereas those of other agents decreased with time or reached a plateau. Thus, at 120 min after injection, ACPC had the highest tumor uptake and tumor to tissue ratios, although ACPC was inferior to FDG in related to tumor to blood, liver and pancreas ratios. Autoradiogram of ACPC showed very clear tumor image as well as that of FDG. The above data suggest that synthetic nonmetabolized amino acids, such as ACPC may be promising as tumor-seeking agents, when used with a single photon emission computed tomography, while glucose analogue such as FDG, are the best tumor-seeking agent, when used with a positron emission computed tomography.*

(Received February 24, 1984)