

○ プロジェクト研究 0634-1

研究課題 「生体内での物質輸送・代謝過程に関する基盤研究」 サブテーマ 「アミノ酸の輸送・代謝機構に親和性のある 人工アミノ酸の開発」

○研究リーダー 放射線技術科学科 助手 鹿野直人
○研究分担者 放射線技術科学科 嘱託助手 中島修一

○研究年度 平成18年度
(研究期間) 平成18年度～平成20年度(3年間)

1. 研究目的

^{125}I -6-I-L-meta-tyrosineは、能動輸送阻害剤と芳香族アミノ酸脱炭酸酵素阻害剤で阻害効果があるため、脳内ドパミン神経プレシナプス診断薬としての可能性が示唆されている。本サブテーマの目的は、神経伝達物質の生合成原料となる芳香族アミノ酸の膜輸送機能診断法の実現に向けて基礎的研究を行うことである。平成18年度は、アミノ酸輸送蛋白および代謝酵素に特異的親和性を有する放射性人工アミノ酸 ^{125}I -6-I-L-meta-tyrosineの、アミノ酸機能診断薬としての有用性を検討した。

2. 研究方法

以下の項目について、 ^{125}I -6-I-L-meta-tyrosineの分布・代謝・膜輸送などの特性を検討した。

- ①臓器内の局所放射能分布の把握：
バイオイメージングアナライザー(BAS)による定量的画像化(マウス)。
- ②膜輸送阻害剤(2-aminobicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid; BCH)が本化合物の体内分布に及ぼす効果(マウスin vivo)の検討。
- ③Chinese hamster ovary cell (CHO-K1)への取込におけるアミノ酸輸送系の寄与割合の測定。

3. 研究結果

- ①BASによる ^{125}I -6-I-L-meta-tyrosineの画像化では、主として排泄臓器である腎と次いで脾臓に集積を認め、脳への集積は低かった。
- ②輸送系Lの特異的阻害剤である、BCH(50mg/kg)を負荷すると、負荷しない場合と比べて排泄が促進される傾向があった。
- ③CHO-K1への取込におけるアミノ酸輸送系の寄与割合の測定では、L-tyrosineと比較した場合輸送系Lの寄与が増加し、輸送系Aの寄与は消失した。

4. 考察(結論)

これまでに検討してきた数種の人工アミノ酸は、天然のアミノ酸を修飾してヘテロ性を持たせ、膜輸送と特定の代謝酵素との親和性を反映するようにデザインしたものである。特定の代謝酵素に選択的親和性を有する人工アミノ酸が、その疾患の状態を探る上で重要な探査子となることから、脳などでの発現が報告されている中性アミノ酸輸送系および代謝酵素とその基質となる人工アミノ酸に注目し、PET・SPECT製剤として応用することを検討してきた。

今回、本サブテーマで検討した ^{125}I -6-I-L-meta-tyrosineの脳集積は低く、胃への放射能分布から脱ヨウ素化反応が起こっていると考えられた。また、CHO-K1細胞への取込におけるアミノ酸輸送系の寄与割合の測定から、 ^{125}I -6-I-L-meta-tyrosineがL-tyrosineと同様の機序で分布・集積するとは限らないことが明らかとなった。文献的に知られている ^{125}I -3-iodo-alpha-methyl-L-tyrosineと ^{125}I -6-I-L-meta-tyrosineの体内分布は異なっていた。

今後は、代謝安定性および脳内への移行性を高め、酵素活性測定(芳香族アミノ酸脱炭酸酵素活性)に応用するためのデザインを加えることが期待される。

5. 成果の発表

- 1) Shikano N, Okada A, Nakajima S, Kotani T, Ogura M, Kubota N, Ishikawa N, Iwamura Y. Membrane transport of radioiodinated 3-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine in Chinese hamster ovary cell. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress (Kyoto, Japan) 2006 6.
- 2) Okada A, Iwamura Y, Matsuda H, Suzuki H, Shikano N. Presence of class II HLA gene sequence in animals. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress (Kyoto, Japan) 2006 6.
- 3) 中島修一, 鹿野直人, 小倉正人, 小谷高志, 小林正和, 吉本光喜, 石川演美, 岩村幸雄 人工アミノ酸の腎への生理的集積低減を目的とした体内動態制御の検討 第6回放射性医薬品・画像診断薬研究会(京都) 2006年9月
- 4) Shikano N, Nakajima S, Kotani T, Ogura M, Yoshimoto M, Nishii R, Flores II LG, Ishikawa N, Kawai K. Radioiodinated 4-iodo-L-meta-tyrosine, A system L selective amino acid transport imaging agent. 9th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (Seoul, Korea) 2006 10.
- 5) Shikano N, Kotani T, Nakajima S, Ogura M, Yoshimoto M, Nishii R, Flores II LG, Ishikawa N, Kawai K. [I-125]-3-Iodo-alpha-methyl-L-tyrosine uptake in Chinese hamster ovary cells. 9th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (Seoul, Korea) 2006 10.
- 6) Shikano N, Nakajima S, Kotani T, Ogura M, Yoshimoto M, Nishii R, Flores II LG, Ishikawa N, Kawai K. Transcellular transport of radioioninated [I-125]-3-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine across monolayers of kidney epithelial cell line LLC-PK1. 9th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (Seoul, Korea) 2006 10.
- 7) Shikano N, Nakajima S, Kotani T, Ogura M, Kubota N, Iwamura Y, Ishikawa N, Kawai K. Detection of malate-induced Fanconi syndrome by decreasing accumulation of [I-125]-3-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine in the proximal tubule segment-1 region of renal cortex in mice. 9th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (Seoul, Korea) 2006 10.

6. 参考文献

Shikano N, Nakajima S, Kotani T, Itoh Y, Nishii R, Yoshimoto M, Flores II LG, Saji H, Ishikawa N, Kawai K. Detection of maleate-induced Fanconi syndrome by decreasing accumulation of ¹²⁵I-3-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine in the proximal tubule segment-1 region of renal cortex in mice: a trial of separate evaluation of reabsorption. Ann Nucl Med 2006; 20: 175-181.