

画像診断のための放射性標識の進歩

川崎医科大学 核医学

古川高子, 福永仁夫
大塚信昭, 森田陸司

同 放射線医学

西下 創 一

(昭和61年8月15日受付)

Developments in Radiolabeling for Diagnostic Imaging

Takako Furukawa, Masao Fukunaga
Nobuaki Otsuka and Rikushi Morita

Department of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical School

Soichi Nishishita

Department of Radiology, Kawasaki Medical School

(Accepted on August 15, 1986)

核医学の画像診断では、形態的な **imaging** に代わって、局所機能の **imaging** が行われるようになっており、それにはさらに、定量性が要求されてきている。近年の核医学の進歩は、高性能の描出機器と優れた放射性医薬品の開発に負うところが大きい。このような新しい放射性医薬品は、生理学、生化学などの根拠に基づいて、標的組織に対するより高い特異性を持つようデザインされている。目的とする組織に対する特異性の高い集積機構として、エネルギー代謝、**receptor** への結合、抗原抗体反応などの生物現象が利用されている。代謝基質、**receptor** 結合物質、抗体の標識を中心に、画像診断のための放射性医薬品の現況と将来について展望を加えた。

In the diagnostic imaging field of nuclear medicine, functional imaging has been taking the place of morphological imaging, and quantitative consideration has become more important. The rapid advance of nuclear medicine is mainly due to the development of high-performance instruments and excellent radiopharmaceuticals. These new radiopharmaceuticals have been designed on the basis of knowledge of physiology and biochemistry to achieve high specificity to target tissues. In elucidating the mechanism for specific accumulation of particular radiopharmaceuticals to target tissues, the application of cumulative knowledge of energy metabolism, receptor binding and antigen antibody reactions to functional imaging is now under extensive and active study. In this paper, we presented an overview of recent developments in radiopharmaceuticals for diagnostic imaging,

especially with regard to the labeling of metabolic sources, receptor binding substances and antibodies.

Key Words ① Radiolabeling ② Radiopharmaceuticals ③ Receptor imaging
④ Metabolic imaging ⑤ Radioimmuno-detection

1. はじめに

放射性同位元素 (RI) によって標識された物質を生体内に投与し、その体内挙動を放射能の計測により外部から捉える画像診断は、シンチグラフィとして従来から広く行われている。この目的に用いられる放射性標識化合物は in vivo 放射性医薬品 (in vivo radiopharmaceuticals) と呼ばれており、情報を伝える RI としての性状と共に、目的部位に集積する薬剤として、in vivo の使用に適した性質が要求される。

標識に使用される RI の性状としては、良質な画像を与えること、および、被曝が少ないことが必須である。このための物理的性状としては、1) α , β 線を含まない pure な γ 線核種であるか、またはポジロン核種であること、2) 撮像に適したエネルギー、すなわち 100~200 keV を持つこと、3) 短半減期であること (ただし、投与後の体内分布に見合う半減期は必要である) などの条件を満たすことが求められる。短半減期であることは、廃棄物の処理の点からも merit となる。

標的組織に分布する“薬剤”として備えるべき条件としては、標的部位への分布量が多いことが肝要であるが、それと同時に、imaging 時に background となる非標的部位に対する集積の小さいこと、つまり、特異性の高い分布を示すことが重要である。

また、この短半減期の放射性医薬品は、短時間に標識・合成が可能であり、しかも、投与後速やかに分布するものでなければならない。

2. 標識に用いられる核種

現在、in vivo 放射性医薬品に用いられている RI の主なものを Table 1 に挙げる。 γ 線核種では、 ^{99m}Tc は、半減期 6 時間、エネル

Table 1. Radionuclides used in radiopharmaceuticals.

γ -Emitter :	
(a)	^{99m}Tc , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{201}Tl
(b)	^{123}I , (^{131}I)
(c)	^{81m}Kr , ^{133}Xe
positron-Emitter :	
(a)	^{62}Zn , ^{62}Cu , ^{68}Ga , ^{82}Rb
(b)	^{11}C , ^{13}N , ^{18}F
(c)	^{11}C (CO_2 , CO), ^{15}O (O_2),
(a) Metal Compound, (b) Organic Compound	
(c) Gas	

ギーピーク 140 keV の pure な γ 線核種であるという放射能の性質に優れ、しかも、ジェネレーター・システムにより入手が容易であることより、in vivo 放射性医薬品の核種として非常に好ましい条件を備えている。半減期 68 時間、主たる γ 線のエネルギーが 171 keV の ^{111}In 、半減期 78 時間、93 keV の ^{67}Ga 、半減期 73.5 時間、167 keV の ^{201}Tl など臨床上広く使用し得る核種である。

放射性ハロゲン、特にヨウ素は、古くから広く標識に用いられている。放射性ヨウ素には ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I などの同位体が知られているが、それらの in vivo 診断薬としての物理的性状を比べると、半減期 16 時間、エネルギーピーク 159 keV の pure な γ 線核種である ^{123}I が最も優れているため、従来広く用いられてきた ^{131}I に代わって、近年では ^{123}I の使用が一般化している。

ポジロン核種のうち、 ^{62}Cu , ^{68}Ga はジェネレーターにより得ることができる。また、 ^{68}Ga は 68 分、 ^{18}F は 110 分と、ポジロン核種の間では比較的長い半減期を有する特徴をもつ。

^{11}C , ^{13}N , ^{15}O などは有機化合物の構成元素であるため、母体化合物の構造を変えずに標識し得るので、母体化合物自体の正確な代謝、動態

を画像化し得る特徴を有し、このことから生物現象の画像化が期待されるものである。しかし、それらの半減期は ^{14}C 20分、 ^{13}N 10分、 ^{15}O ではわずか2分と超短半減期核種であるため、その利用には院内サイクロトロンを設置を必要とする制約がある。

RIの入手法としては、原子炉またはサイクロトロンで生産されたRIを、日本アイソトープ協会を通して入手するのが通常であるが、目的核種の親核種のジェネレーター・システムを購入して目的核種を得る方法がある。先に挙げた $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{68}Ga 、 ^{62}Cu を始めとするいくつかの核種についてはジェネレーター・システムが確立されており、短半減期の核種やポジトロン核種を適当な場所で、必要に応じて、容易に溶出入手することが可能となっている。今後、新しいジェネレーター・システムの開発により、種々のRIの使用が、より容易になることが望まれる。

3. 放射性医薬品の体内分布機序

核医学の理解のためには、放射性医薬品の体内動態および分布機序に対する理解が重要である。in vivo 放射性医薬品の標的組織への集積機序として、現在臨床に应用されているものには、単純な拡散、心筋などに対する K^+ 類似の分布、肺、肝などでの微小血栓や食作用などの粒子捕捉、血管プール分布、腎・胆管排泄などの排泄機序など、その集積機序として臓器特異性の比較的乏しいものから、代謝や酵素反応、receptorへの結合、抗原抗体反応など、生化学、薬理学、免疫学的に組織特異性の高い反応を利用したものがある。現在新しい放射性医薬品開発の立場からは、生理学的、生化学的知見に基づいて、標的組織への特異的な集積機序を利用した放射性医薬品の開発が主流となってきている。このような放射性医薬品の開発に当たっては、標的組織の化合物に対する選択性が高いため、化学構造に厳密性が要求されることになる。特にハロゲンや金属による標識では、母体化合物そのものの標識体が得られる場合はほとんどなく、標識によって母体化合物の構造は変

化するため、いかに標識による影響を抑えるかという問題と共に、構造変化による metabolic trapping や receptor の blocker としての利用など、native な物質からの変化を積極的に利用しようとする drug design の検討も盛んに行われている。

i) metabolism を応用した imaging

心臓、脳などの分野では、非侵襲的に、機能診断が行い得る核医学への期待は大きい。近年、metabolism を応用した radiopharmaceuticals の開発も、研究が活発に行われている。

通常、心筋のエネルギー代謝には主に脂肪酸が用いられるが、生理状態の変化によっては、glucose が重要なエネルギー源となる。また、アミノ酸はタンパク合成に使われるだけでなく、aminotransferase によるアミノ基転移を受け、エネルギー代謝にも組み込まれる。これら代謝基質をRIにより標識したものは、エネルギー代謝状況の指標となる radiopharmaceuticals として、各種心機能疾患の診断に用いられている。

一方、脳では glucose の代謝が盛んであるので、glucose やその誘導体を用いた image は、 $^{15}\text{O}_2$ による酸素消費量や、脳血流量の image と共に、脳機能の解明に貴重な情報を与えてくれる。

これら代謝基質の標識には、ポジトロン核種の ^{11}C などを利用して、native なままの標識を行い、本来のその代謝をみようとする場合と、化合物の構造変化により、代謝過程が途中までしか進行しない、いわゆる metabolic trapping を利用しようとする場合の2つの試みがなされている。

native な脂肪酸では、1- ^{14}C palmitic acid¹⁾ が用いられ、PETによる imaging や kinetics の検討が進められている。また、これに代わり得るヨード標識脂肪酸としては、1- ^{14}C palmitic acid と類似の心筋への取り込みを示す、 ω 位を直接ヨードにより標識した、 ω - ^{123}I -heptadecanoic acid²⁾ や、ベンゼン環を介し

て標識した ω -(p-iodophenyl) pentaacetic acid³⁾ が注目されている。β酸化の進行により、前者ではフリーの ¹²³I が、後者では p-¹²³I 安息香酸が生じると考えられている。これらの ω -¹²³I 標識脂肪酸は、β酸化の最初の段階で ¹⁴CO₂ を生じる 1-[¹⁴C]palmitic acid に比べ、心筋への retention が長くなる傾向がある。

さらに、β位にメチル基を導入した β-methyl-[1-¹⁴C]-heptadecanoic acid⁴⁾ や、15(p-[¹²³I]iodophenyl)-3-methylpentadecanoic acid⁵⁾ では、脂肪酸として心筋に取り込まれるが、β酸化は進行しないため、標識体は長時間心筋に留まる特徴を有する。さらに、β、 ω 酸化だけでなく、α酸化をも受けない 15-(p-iodophenyl)-3, 3-dimethylpentadecanoic acid⁶⁾ も報告されている。この他にも、脂肪酸の炭素鎖の長さ、標識位置、標識核種などの影響についても詳細な研究がなされている。また、in vivo 放射性医薬品として優れた性質を有する ^{99m}Tc 標識についても、ヨード標識における結果を踏まえ、現在、 ω 位に ^{99m}Tc とのキレート形成部位をもつ脂肪酸 (Fig. 1) が合成されており、今後の発展が期待される。

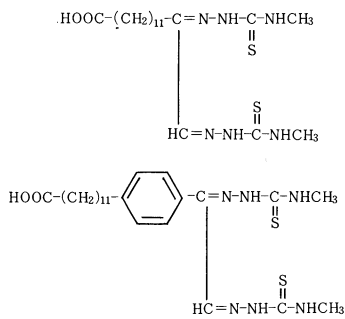


Fig. 1. Structure of fatty acid analogues.

一方、glucose としては、[¹⁴C]glucose,⁷⁾ [¹⁴C]-methylglucose,⁸⁾ [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose⁹⁾ (¹⁸F-FDG) が用いられている。なかでも最もよく用いられる ¹⁸F-FDG は、glucose と同様、細胞内に取り込まれ、hexokinase により ¹⁸F-DG-6P に変換されるが、

DG-6P の膜透過性は低く、さらに心筋、脳内では G6 phosphatase の活性が低いので FDG にも戻りにくいため、細胞内に trap される。このため、血中からの速い clearance と組織への速い取り込みがみられ、さらに、組織への長い retention が得られるので、imaging 上優れている。glucose についても、使用に当たっての制約の多いポジロン核種に代わって、 γ 線核種による標識体の開発が望まれる。ヨード標識については、影響が少ないと考えられる 2位の標識が試みられている (Fig. 2)。

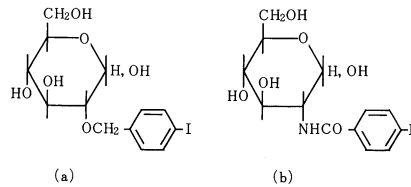


Fig. 2. Structure of sugar derivatives.

(a) 2-O-(p-iodo-benzyl)-glucose.

(b) N-(p-iodo-benzyl)-glucosamine.

アミノ酸については、¹¹C, ¹³N などのポジロン核種により、glutamate,¹⁰⁾ asparagin,¹¹⁾ alanine¹²⁾ など多種のアミノ酸の標識が行われている。アミノ酸は、タンパク合成に用いられる他、アミノ基転移を受けての相互変換など複雑な代謝を受ける。各アミノ酸は、それぞれ特徴ある挙動を示すため、放射性薬品に適した biodistribution を示す天然アミノ酸の選択と共に、ヨード標識体を始め、非天然標識アミノ酸についての検討も始められている。

ii) receptor への結合を利用した imaging receptor 描出の試みは、estrogen receptor、心筋の β-adrenergic, muscarinic receptor、脳内の dopamine, muscarine, benzodiazepine, opiate, serotonin など、種々の receptor について検討がなされている。特に脳内の receptor については、各種疾患の動態解析や薬物による治療効果の検討などが注目されている。

receptor の描出には、目的とする receptor に対し特異的かつ強い親和性を持つ放射性

医薬品が必要であるが、使用される ligand の量は薬理学的に安全な少量であるため、標識 ligand は高い specific activity を持たねばならない。

dopamine receptor の描出には、3-N-[¹¹C]-methyl spiroperidol (NMSP),¹³⁾ [¹⁸F]spiroperidol,¹⁴⁾ [¹¹C]spiroperidol¹⁵⁾ など、receptor の antagonist であるブチロフェノン系誘導体のうち、receptor への affinity が高い spiperon の標識が専ら用いられている。 [¹¹C]NMSP についてはヒトでの imaging も行われ、加齢との関係が報告されている。¹⁶⁾ これらの誘導体は、dopamine の D-2 receptor に結合すると共に、serotonin の S-2 receptor にも高い親和性を示す。 [¹¹C]spiroperidol は、D-2 receptor への結合を sulpiride により、S-2 receptor への結合を ketanserin により阻害されるため、これにより特異的な結合の kinetics を明らかにする試みもなされている。^{17),18)} これに対して、ベンザミド系の [¹¹C]racloprid¹⁹⁾ は D-2 receptor には高い親和性を示すが、S-2 等の他の receptor に対する親和性は低い。これもヒトでの imaging が試みられており、投薬治療中の分裂病患者での D-2 receptor の occupancy などについて検討されている。²⁰⁾

dopamine に関しては、¹⁸F-L-dopa による imaging も報告されているが、²¹⁾ これは receptor の描出というより、dopamine の代謝をみようとするものと考えられる。

muscarinic receptor の描出には、¹¹C-MQNB²²⁾ (the methiodide salt of quinuclidinyl benzilate), ¹²³I-QNB²³⁾ ((R)-3-quinuclidinyl-4-[¹²³I]iodobenzilate) が用いられている。後者では、SPECT による imaging が可能である。muscarinic receptor は、脳ばかりでなく、心筋にも高濃度に存在しており、心筋の imaging も試みられている。この他、心筋の receptor 描出として、 β -adrenergic receptor に対する ¹¹C-practol²⁴⁾ などが試みられている。

benzodiazepine receptor の描出は、¹¹C-flunitrazepam によって行われた。²⁵⁾ opiate receptor の描出には [¹¹C]carfentanil が用いられており、²⁶⁾ serotonin receptor については [¹¹C]ketanserin²⁷⁾ が報告されている。

receptor の描出のための標識 ligand の開発は、現在最も active に行われている分野である。これらの標識は、ほとんどが ¹¹C を用いたもので、そのためには院内サイクロロンが、また撮像には PET が必要とされる。他方、¹²³I などの single photon の核種による標識は、¹²³I-QNB が報告されている他、spiroperidol の ¹²³I 標識についても検討されているが未だ臨床利用には至らず、今後の発展が期待されている。

iii) radioimmunodetection

radioisotope により標識された抗体を投与し、その抗原を有する組織への集積を radioactivity の集積として捉え、診断に用いようとする方法は radioimmunodetection と呼ばれ、エネルギー代謝の応用、receptor の描出と並んで、大いに注目を集めている。特に、1974年、Köhler, Milstein によって monoclonal 抗体 (MoAb) 産生の手法²⁸⁾ が開発されて以来、この分野は精力的に研究が進められてきている。

radioimmunodetection を試みる際には、種々の検討が必要とされる。その主なものには、1) target とする抗原の選択、2) 使用する抗体およびフラグメントの選択、3) 標識核種とその標識方法の選択、4) 投与経路、投与量、投与後 imaging までの時間の設定などが挙げられる。

抗原については、心筋梗塞の診断には心筋の myosin を抗原とする抗体が用いられる他、悪性腫瘍に関しては、CEA や AFP などの癌胎児性抗原や、各種の癌の細胞膜抗原が利用されている。radioimmunodetection を行うには、標的組織における抗原の存在量および非標的組織に対する存在比が十分に大きいことが要求される。また血中に高濃度に分泌される抗原では、血中に存在する抗原と抗体の complex の

形成が、抗体の target への集積に影響を及ぼすことも考慮しなければならない。血中抗原については、その血中濃度の上昇に伴う血中での complex 形成や、complex の網内系への取り込みによる target 組織への集積低下などの問題が報告されている。しかし、血中抗原の存在にもかかわらず、target 組織への十分な集積を認めたとする報告も散見され、各々の抗原、抗体にはその特性に基づく差異があるものと考えられる。腫瘍関連抗原については近年の活発な研究により、多数の抗原の性質が詳しく調べられている。radioimmunodetection に理想的な真に癌特異抗原は、未だ発見されていないが、有効な radioimmunodetection には適切な抗原の選択は非常に重要である。

MoAb 作成法の開発は、微量の、あるいは同定されていない抗原に対しても抗体の作成を可能にし、さらに、単一の抗体の大量で永続的な入手を可能にするなど radioimmunodetection に対しても多くの利点をもたらした。Bリンパ球とミエロマ細胞のハイブリドーマにより産生される MoAb は IgG または IgM に属し、両者とも radioimmunodetection に用いられているが、IgG が用いられていることが多い。また、抗原認識に関与しない Fc 部分を除いた $F(ab')_2$ 、Fab などフラグメントの利用も進んでいる。IgG の分子量約 150,000 に対し、 $F(ab')_2$ 、Fab の分子量は各々約 100,000、50,000 と小さく、そのためフラグメント化により標識抗体の体内挙動は変化し、血中からの clearance は速くなる。標識 IgG は肝臓への分布が多いのに対し、標識 $F(ab')_2$ は腎臓への分布が増し、さらに標識 Fab ではその傾向が強い。これは各々の体内で受ける代謝の差を反映しているものと思われる。また、血中からの clearance の促進を反映し、標識フラグメントでは標識 IgG よりも早期に高い target/non-target 比が得られるので imaging に有利である。特に、半減期の短い核種による標識抗体の利用を考える際には早い clearance は重要な因子となる。ただし、腫瘍組織への絶対量としての取り込みをみると、 $IgG > F(ab')_2 >$

Fab の順となることが知られている。しかし、 $F(ab')_2$ 、Fab のいずれが imaging に適するかは議論があり、target にとってより好ましいものを選択する必要がある。

これまでに用いられている MoAb はほとんどマウスのものであるが、人間に投与した際には異種タンパクに対する生体反応を惹起させる恐れがある。現在、human-human hybridoma の作成や、遺伝子工学の手法を使つての検討が試みられており、ヒト抗体の利用も近い将来可能となろう。

抗体の標識には、抗体活性の保持と標識抗体の安定性とを同時に満足させることが必須である。標識は ^{125}I 、 ^{131}I の放射性ヨウ素または ^{111}In 、 ^{67}Ga 、 ^{99m}Tc などの金属核種によって行われている。抗体の分子量は大きいので、抗体の性質に大きな影響を与えずにこれらの異種元素による標識が行える。そのため低分子の標識に比べ、標識は比較的容易である。

タンパク質のヨード標識法としては chloramine-T $^{29)}$ (CT)、lactoperoxidase、 $^{30)}$ Iodogen 法、 $^{31)}$ などが知られている。これらの方法ではチロシン残基のベンゼン環に I が導入される。また Bolton-Hunter 試薬 $^{32)}$ によるヨード標識では、放射性ヨードを含む試薬とタンパク質のアミノ基-リジン残基のアミノ基-とを結合させる。ヨード標識法で最も一般的に行われているものは CT 法であり、CT の使用量を極力抑え、抗体 1 分子当たりの I 分子を 1 以下にコントロールできれば、抗体活性の保持をはかることができる。しかし、ヨード標識体は、標識後、標識抗体とフリーの I とをカラムクロマトグラフィ等で分離する煩雑さがあり、投与後は体内で dehalogenase による脱ヨード反応を受ける。以前は ^{131}I を用いる標識が中心であったが、核種の性質が imaging に適さず、他方、高品質の ^{125}I の入手が可能になったことから、現在では imaging を目的とする抗体のヨード標識には ^{125}I が専ら用いられている。

金属核種による標識は、それぞれに適した bifunctional chelating agent (BCA) を用いて行われる。BCA はタンパク質との結合部位

と金属とのキレート形成部位とを有し、両者を結びつける働きを持つ。BCAを用いる標識では、あらかじめBCAと抗体を結合させ、次いでRIによる標識を行うため、キット化など実用面での有利さを持つ。

BCAの多くは、抗体との結合部位にアミノ基またはカルボキシル基を有する。アミノ基を持つBCAと抗体との結合法のうち主なものは、抗体のアミノ基との結合を示すグルタルアルデヒド法、カルボキシル基との結合を示すカルボジイミド法などが挙げられる。一方、カルボキシル基を持つBCAでは、抗体のアミノ基との結合を示すmixed anhydride法がよく用いられる。

放射性金属核種のうち、抗体の標識には ^{111}In が最もよく研究され、臨床的にも応用されている。 ^{111}In による標識ではDTPAがBCAとして用いられる。³³⁾ まず抗体とDTPAとをcyclic DTPA anhydride法³⁴⁾ またはmixed anhydride法により結合させ、次いでこのDTPA-抗体 conjugateを未反応のDTPAと分離、精製する。このDTPA-抗体 conjugateは保存可能であり、使用に際して $^{111}\text{InCl}_3$ 溶液を加えて標識を行うが、標識率は100%に近い。DTPA/抗体結合比の増加は抗体活性の低下を招き、体内分布にも影響を与えることが知られているが、³⁵⁾ 抗体1分子当たり1分子のDTPAの結合ではこのような影響は認められない。

^{67}Ga による標識には、deferoxamine (DF)がBCAとして用いられる。³⁹⁾ DFと抗体との結合は2段階glutaraldehyde法により行われる。IgG 1分子当たり2分子以下のDF結合は抗体活性の低下をきたさず、標識抗体の安定性も満足される。DF-抗体 conjugateの作製、標識ともmildな条件で行われ、また、短時間に終了するので、短半減期の ^{68}Ga にも応用が可能と考えられる。この方法による ^{67}Ga 標識抗体のspecific activityは1 mCi/mg程度であり、 ^{131}I 標識時の10 mCi/mgに比べると低いが、imaging上必要とされる抗体投与量がかかり多い(10~20 mg程度)ことから判断する

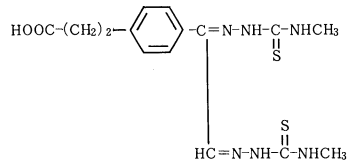


Fig. 3. Structure of CE-DTS.

とこのspecific activityでも十分であると言われている。

放射能の性質、ジェネレーター・システムによる入手の簡便さから、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識抗体の開発は大いに望まれており、以前より直接標識法、³⁷⁾ DTPAをBCAとする方法³⁸⁾などについて検討されてきた。Aranoらにより開発されたcarboxyethylphenylglyoxal-di (N-methylthiosemicarbazone)(CE-DTS)³⁹⁾(Fig. 3)は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と強いキレートを形成することが知られており、これをBCAに用いて抗体の良好な $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識を行うことができる。CE-DTSはキレート形成部としてDTS構造を持ち、抗体との結合は、カルボキシル基と抗体のアミノ基との間でDPPAアジド法により行われる。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ による標識には、ジェネレーターより溶出される7価の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を還元する必要があるが、この際、加水分解によるコロイドの生成などが起こることがある。これを避けるためには、還元剤、標識溶液等について詳細に検討せねばならない。例えばCE-DTSを用いる標識法では、CE-DTS-抗体 conjugate (CE-DTS/抗体結合比=1, 6 mg/ml)の酢酸 buffer 溶液が用いられ、還元剤として 10^{-4}M の SnCl_2 の酒石酸 buffer 溶液が用いられている。この条件での標識率は90%以上で、しかも標識抗体の安定性も満足されるものである。

放射性金属核種による標識抗体は、in vivoで脱ヨード化反応を受けるヨード標識抗体に比べて安定である。そのため、target組織への絶対的な集積量はヨード標識抗体よりも多くなるが、一方、clearanceは遅くなる傾向を示す。特に抗体の代謝に関与すると考えられる肝臓等の網内系や腎臓からのclearanceの遅延は、

体幹部の imaging には不利であり、この点の改善が金属標識抗体の課題と思われる。また、投与後 imaging までに 1 日以上時間を要しているが、血中、肝、腎からの clearance が早くなれば、より早期に、優れた image が得られるものと期待される。

文 献

- 1) Hoffman, E. J., Phelps, M. E., Weiss, E. S., Welch, M. J., Coleman, R. F., Sobel, B. E. and Ter-Pogossian, M. M.: Transaxial tomographic imaging of canine myocardium with ^{14}C -palmitic acid. *J. Nucl. Med.* 18: 57—61, 1977
- 2) Freundlieb, H., Hock, A., Vyska, K., Freundegen, L. E., Machulla, H. J. and Stocklin, G.: Myocardial imaging and metabolic studies with $[17\text{-}^{123}\text{I}]$ iodoheptadecanoic acid. *J. Nucl. Med.* 21: 1043—1050, 1980
- 3) Reske, S. N., Sauer, W., Machulla, H. J. and Winkler, C.: 15 (P- $[^{123}\text{I}]$ iodophenyl) pentadecanoic acid as tracer of lipid metabolism: comparison with $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ palmitic acid in murine tissues. *J. Nucl. Med.* 25: 1335—1342, 1984
- 4) Livni, E., Elmaleh, D. R., Levy, S., Brownell, G. L. and Strauss, W. H.: Beta-methyl $[1\text{-}^{14}\text{C}]$ heptadecanoic acid: a new myocardial metabolic tracer for positron emission tomography. *J. Nucl. Med.* 23: 169—175, 1982
- 5) Goodman, M. M., Kirsch, G. and Knapp, F. F., Jr.: Synthesis and evaluation of radioiodinated terminal p-iodophenyl-substituted α - and β -methyl-branched fatty acids. *J. med. Chem.* 27: 390—397, 1984
- 6) Knapp, F. F., Goodman, M. M., Callahan, A. P. and Kirsch, G.: Radioiodinated 15-(p-iodophenyl)-3, 3-dimethylpentadecanoic acid: a useful new agent to evaluate myocardial fatty acid uptake. *J. Nucl. Med.* 27: 521—531, 1986
- 7) Weiss, E. S., Hoffman, E. J., Phelps, M. E., Welch, M. J., Henry, P. D., Ter-Pogossian, M. M. and Sobel, B. E.: External detection and visualization of myocardial ischemia with ^{14}C -substrates in vitro and in vivo. *Circ. Res.* 39: 24—32, 1976
- 8) Kloster, G., Muller-Platz, C. and Lanfer, P.: 3- $[^{14}\text{C}]$ -methyl-D-glucose, a potential agent for regional cerebral glucose utilization studies: synthesis, chromatography and tissue distribution in mice. *J. labelled Comp. Radiopharm.* 18: 855—863, 1980
- 9) Ido, T., Wan, C.-N., Casella, V., Fowler, J. S., Wolf, A. P., Reivich, M. and Kuhl, D. E.: Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. ^{18}F -labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and ^{14}C -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J. labelled Comp. Radiopharm.* 14: 165—183, 1978
- 10) Lathrop, K. A., Harper, P. V., Rich, B. H., Dinwoodie, R., Krizek, H., Lambares, N. and Gloria, I.: Rapid incorporation of short-lived cyclotron-produced radionuclides into radiopharmaceuticals. *In Radiopharmaceuticals and labelled compounds. Vol. 1. IAEA, Vienna. 1973, pp. 471—483*
- 11) Gelbard, A. S., Clarke, L. P. and Laughlin, J. S.: Enzymatic synthesis and use of N-labeled L-asparagin for myocardial imaging. *J. Nucl. Med.* 15: 1223—1225, 1974
- 12) Cohen, M. B.: Synthesis and utilization of ^{13}N compounds for positron scanning. *Int. J. Nucl. Med. Biol. (Abstract)* 5: 201, 1978
- 13) Wagner, H. N., Jr., Burns, H. D., Dannals, R. F., Wong, D. F., Langstrom, B., Duelfer, T., Frost, J. J., Ravert, H. T., Links, J. M., Rosenbloom, S. B., Lukas, S. E., Kramer, A. V. and Kuhar, M. J.: Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* 221: 1264—1266, 1983

- 14) Welch, M. J., Kilbourn, M. R., Mathias, C. J., Mintus, M. A. and Raichle, M. E.: Comparison in animal models of ^{18}F -spiroperidol and ^{18}F -haloperidol: potential agent for imaging the dopamine receptor. *Life Sci.* 33: 1687—1693, 1983
- 15) Fowler, J. S., Arnett, C. D., Wolf, A. P., MacGregor, R. R., Norton, E. F. and Findley, A. M.: [^{14}C] spiroperidol: synthesis, specific activity determination, and biodistribution in mice. *J. Nucl. Med.* 23: 437—445, 1982
- 16) Wong, F. D., Wagner, H. N., Jr., Dannals, R. F., Links, J. M., Frost, J. J., Ravert, H. T., Wilson, A. A., Rosenbaum, A. E., Gjedde, A., Douglass, K. H., Petronis, J. D., Folstein, M. F., Toung, J. K. T., Burns, H. D. and Kuhar, M. J.: Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science* 226: 1393—1396, 1984
- 17) List, S. J. and Seeman, P.: Resolution of dopamine and serotonin receptor components of [^3H] spiperone binding to rat brain regions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 78: 2620—2624, 1981
- 18) Leysen, J. E., Awouters, F., Kennis, L., Laduron, P. M., Vandenberg, J. and Janssen, P. A. J.: Receptor binding profile of R 41 468, a novel antagonist at 5-HT₂ receptors. *Life Sci.* 28: 1015—1022, 1981
- 19) Farde, L., Ehrin, E., Eriksson, L., Greitz, T., Hall, H., Hedström, C. G., Litton, J. E. and Sedvall, G.: Substituted benzamides as ligands for visualization of dopamine receptor binding in the human brain by positron emission tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 82: 3863—3867, 1985
- 20) Farde, L., Hall, H., Ehrin, E. and Sedvall, G.: Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science* 231: 258—261, 1985
- 21) Garnett, E. S., Firnau, G. and Nahmias, C.: Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 305: 137—138, 1983
- 22) Maziere, M., Comar, D., Godot, J. M., Collard, Ph., Cepeda, C. and Naquet, R.: In vivo characterization of myocardium muscarinic receptors by positron emission tomography. *Life Sci.* 29: 2391—2397, 1981
- 23) Eckelman, W. C., Reba, R. C., Rzeszutarski, W. J., Gibson, R. E., Hill, T., Holman, B. L., Buidinger, T., Conklin, J. J., Eng, R. and Grissom, M. P.: External imaging of cerebral muscarinic acetylcholine receptors. *Science* 223: 291—293, 1983
- 24) Syrota, A., Dormont, D., Berger, J., Maziere, M., Prenant, C., Sastre, J., Davy, J. M., Aumant, M. C., Motte, J. and Gourgon, R.: C-11 ligand binding to adrenergic and muscarinic receptors of the human heart studied in vivo by PET. *J. Nucl. Med. (Abstract)* 24: 20, 1983
- 25) Comar, D., Maziere, M., Godot, J. M., Berger, G., Soussaline, F., Menin, Ch., Arfel, G. and Naquet, R.: Visualization of ^{14}C -flunitrazepam displacement in the brain of the live baboon. *Nature* 280: 329—336, 1979
- 26) Dannals, R. F., Ravert, H. T., Frost, J. J., Wilson, A. A., Burns, H. D. and Wagner, H. N., Jr.: Radiosynthesis of an opiate receptor binding radiotracer: [^{14}C] carfentanil. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 36: 303—306, 1985
- 27) Berridge, M., Comar, D., Crouzel, C. and Baron, J. C.: ^{14}C -labeled ketanserin: a selective serotonin S₂ antagonist. *J. labelled Comp. Radiopharm.* 20: 73—78, 1982
- 28) Köhler, G. and Milstein, C.: Continuous culture of fused cells secreting antibodies of pre-defined specificity. *Nature* 256: 495—497, 1975
- 29) Hunter, W. M. and Greenwood, F. C.: Preparation of iodine-131 labeled human growth hormones of high specific activity. *Nature* 194: 495—496, 1975

- 30) Marchalonis, J. J.: An enzymic method for the trace iodination of immunoglobulins and other proteins. *Biochem. J.* 113 : 299—305, 1969
- 31) Fraker, P. J. and Speak, J. C., Jr.: Protein and cell membrane iodination with a sparingly soluble chloroamide, 1, 3, 4, 6-tetrachloro-3a, 6a-diphenylglycoluril. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 80 : 849—857, 1978
- 32) Bolton, A. E. and Hunter, W. M.: The labeling of proteins to high specific radioactivities by conjugation to a ^{125}I -containing acylating agent. *Biochem. J.* 133 : 529—539, 1983
- 33) Krejcarek, G. E. and Tucker, K. L.: Covalent attachment of chelating groups to macromolecules. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 256 : 495—497, 1975
- 34) Hnatowich, D. J., Layne, W. W., Childs, R. L., Lanteigne, D., Davis, M. A., Griffin, T. W. and Doherty, P. W.: Radioactive labeling of antibody: a simple and efficient method. *Science* 220 : 613—615, 1983
- 35) Sakahara, H., Endo, K., Nakashima, T., Koizumi, M., Ohta, H., Torizuka, K., Furukawa, T., Ohmomo, Y., Yokoyama, A., Okada, K., Yoshida, D. and Nishi, S.: Effect of DTPA conjugation on the antigen binding activity and biodistribution of monoclonal antibodies against α -fetoprotein. *J. Nucl. Med.* 23 : 909—914, 1982
- 36) Yokoyama, A., Ohmomo, Y., Horiuchi, K., Tanaka, H., Yamamoto, K., Ishii, Y. and Torizuka, K.: Deferoxamine, a promising bifunctional chelating agent for labeling proteins with gallium: Ga-67 DF-HSA: concise communication. *J. Nucl. Med.* 23 : 909—914, 1982
- 37) Rhodes, B. A., Torvestad, D. A., Breslow, K., Reed, K. A. and Austin, R. K.: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeling and acceptance testing of radiolabeled antibodies and antibody fragments. *In* Tumor imaging, eds. by Burchiel, S. W. and Rhodes, B. A., New York, Masson Publishing, 1982, pp. 111—123
- 38) Childs, R. L. and Hnatowich, D. J.: Optimum conditions for labeling of DTPA-coupled antibodies with technetium-99m. *J. Nucl. Med.* 26 : 293—299, 1985
- 39) Arano, Y., Yokoyama, A., Magata, Y., Saji, H., Horiuchi, K. and Torizuka, K.: Synthesis and evaluation of a new bifunctional chelating agent for $^{99\text{m}}\text{Tc}$ labeling proteins, p-carboxyethylphenylglyoxal-di(N-methylthiosemicarbazone). *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 12 : 425—430, 1985