



| | |
|--------------|---|
| Title | Interaction of halogenated tyrosine/phenylalanine-derivatives with Organic Anion Transporter (OAT) 1 in the renal handling of tumor imaging probes |
| Author(s) | 金, 春奂 |
| Citation | 大阪大学, 2020, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/81871 |
| rights | |
| Note | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について ご参照ください 。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

| | |
|--|--|
| 氏名 Name | JIN CHUNHUAN (金 春奂) |
| 論文題名 Title | Interaction of halogenated tyrosine/phenylalanine-derivatives with Organic Anion Transporter (OAT) 1 in the renal handling of tumor imaging probes (腫瘍イメージングプローブの腎処理におけるハロゲン化チロシン/フェニルアラニン誘導体と有機アニオントランスポーターOAT1との相互作用) |
| 論文内容の要旨 | |
| 〔目的(Purpose)〕 | |
| <p>Halogenated tyrosine/phenylalanine derivatives have been developed for use in tumor imaging and targeted alpha therapy. 3-Fluoro-α-methyl-L-tyrosine (FAMT), targeting amino acid transporter LAT1 (SLC7A5), is a cancer-specific positron-emission-tomography probe yet exhibits high renal accumulation supposed to be mediated by organic anion transporter OAT1 (SLC22A6). In the present study, to optimize the halogenated compounds that exhibit low interaction with OAT1 and high specificity for LAT1-mediated transport, we investigated the structural requirements of FAMT for interaction with OAT1.</p> | |
| 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 | |
| <p>We investigated the structural requirements of FAMT essential for interaction with OAT1. OAT1 transported FAMT with a K_m of 171.9 μM. In structure-activity relationship analyses, removal of either the 3-halogen or 4-hydroxyl group from FAMT or its structural analog 3-iodo-α-methyl-L-tyrosine greatly decreased the interaction with OAT1, reducing the 14C-<i>p</i>-aminohyppurate uptake inhibition and the efflux induction. By contrast, the α-methyl group, which is essential for LAT1-specificity, contributed to a lesser degree. In fluorinated tyrosine derivatives, fluorine at any position was accepted by OAT1 when there was a hydroxyl group at the <i>ortho</i>-position, whereas <i>ortho</i>-fluorine was less interactive when a hydroxyl group was at <i>meta</i>- or <i>para</i>-position. The replacement of the <i>ortho</i>-fluorine with a bulky iodine atom greatly increased the interaction. In <i>in vivo</i> studies, probenecid decreased the renal accumulation ($p < 0.001$) and urinary excretion ($p = 0.0012$) of FAMT, whereas the plasma concentration was increased, suggesting the involvement of OAT1-mediated trans-epithelial organic anion excretion. LAT1-specific 2-fluoro-α-methyl-tyrosine, which had lower affinity for OAT1, exhibited lower renal accumulation ($p = 0.0142$) and higher tumor uptake ($p = 0.0192$) compared with FAMT.</p> | |
| 〔総括(Conclusion)〕 | |
| <p>We revealed the structural characteristics of halogenated tyrosine derivatives used as tumor-imaging probes essential for interaction with the organic anion transporter responsible for their renal accumulation. We have confirmed that such interactions are important for renal handling and tumor uptake. The critical contribution of hydroxyl and halogen groups and their positions, as well as the role of α-methyl group found in the present study would provide a basis to design tumor specific compounds that can avoid renal accumulation for tumor imaging and targeted alpha therapy.</p> | |

論文審査の結果の要旨及び担当者

| | |
|---|--------------------|
| (申請者氏名) JIN CHUNHUAN (金 春兎) | |
| 論文審査担当者 | (職) 氏 名 |
| | 主 査 大阪大学教授 金 井 好 克 |
| | 副 査 大阪大学教授 島 田 昌 一 |
| | 副 査 大阪大学教授 奥 田 真 弘 |
| <p>論文審査の結果の要旨</p> <p>悪性腫瘍の画像診断において、正常組織の高集積や非がん病変の偽陽性といった現行の陽電子断層撮像法 (PET) の問題点を解決するプローブとして、ハロゲン化チロシン/フェニルアラニン誘導体が開発されている。そのなかで、アミノ酸トランスポーターLAT1 (SLC7A5) を標的とする3-フルオロ-α-メチル-L-チロシン (FAMT) は、高度ながん特異性を示すが腎臓集積が高く、これを低減する方法が求められている。本研究は、FAMTの腎集積の機序を明らかにする目的で、腎尿細管トランスポーターとの相互作用を検討した。その結果、FAMTの腎集積が有機アニオントランスポーターOAT1 (SLC22A6) によって行われることが示され、さらにハロゲン化チロシン誘導体のOAT1との相互作用の構造基盤が明らかになった。本研究は、腫瘍イメージングプローブの薬理学に新たな視点を導入し、その広い応用の可能性を提示したものであり、学位に値するものと認める。</p> | |