

悪性腫瘍に対する診断／治療薬剤の開発研究 —放射性銅標識薬剤によるラジオセラノスティクス—

薬学部 物理系薬学 藤澤 豊

セラノスティクス (theranostics) は、治療 (therapeutics) と診断 (diagnostics) を合わせた造語で、患者が使用する医薬品に適するかどうか、病変位置や性質を事前に検査し、治療に移ることで、安全かつ効果的な医療を行う手法である。ラジオセラノスティクスは、診断に利用可能な放射性同位体 (RI) で標識した薬剤を用いて画像診断を行い、投与量や治療方針を決定後、診断に利用可能な RI 標識薬剤による治療を行う。ここで、診断および治療に同一薬剤 (同元素 RI) を利用すれば、診断および治療において近似した動態が得られることが予想され、治療効果や副作用予測がしやすいと考えられる。

神経内分泌腫瘍 NET は、ソマトスタチノーマなどホルモンやペプチドを分泌する神経内分泌細胞由来の腫瘍で、NET G1~NET G3 や NEC に分類される。 ^{18}F -FDG を用いた PET (positron emission tomography) は、グルコース代謝の活発な腫瘍に対して利用され、全身スキャンが可能のため転移巣の検出にも有効な診断法であるが、高分化型の NET G1, G2 などでは検出困難なケースが多い。一方、NET は somatostatin receptor-2 (SSTR2) を高発現することから、診断や治療には somatostatin 誘導体 (SST) が有益とされている。NET を含め、診断と治療で異なる薬剤 (異なる RI) を利用することも多い。 ^{64}Cu は β^+ , β^- 線放出核種、 ^{67}Cu は β^- , γ 線放出核種であり、いずれも診断や治療に利用可能な RI であることから、 $^{64/67}\text{Cu}$ を標識可能な NET の診断／治療用薬剤の開発を進めている。

$^{64/67}\text{Cu}$ のキレート部位に ATSM 構造 [腫瘍など低酸素環境下で Cu を放出し腫瘍細胞内に Cu を蓄積するユニークな性質をもつ] を有する SST を合成し、物性や SSTR 親和性を評価した。一連の化合物は、血清タンパクに対する高い結合率と、高い SSTR2 親和性・選択性を示すことが分かった。そのうち、有望な SST の ^{64}Cu 標識体は、モデル動物において腫瘍に対し長時間にわたる高い集積を示すこと、また、20 MBq 程度の ^{67}Cu 標識体が、有意に腫瘍の成長抑制を示すことが分かった。新規合成した非天然アミノ酸 ATSMaa により、一連の SST の物性改善が容易となったため、今後は更なる構造最適化を進めたい。

また、ここで新規合成した非天然アミノ酸 ATSMaa が、単独で腫瘍細胞に高発現する L-type amino acid transporter-1 (LAT1) の基質となる可能性を見出した。そこで、有望な LAT1 基質を見出すことを目的として、側鎖サイズのことなる 5 種の ATSMaa を合成し MCF7 細胞を用いて種々の検討を行った。わずかな側鎖サイズの違いが、MCF7 細胞への取り込みや細胞からの排泄の挙動に影響を与えることが明らかとなり、5 種のうち LAT1 基質として有望な ATSMaa を見出すことができた。

本セミナーでは、これらの実験結果について紹介する。