

30TH-am10

ペプチドトランスポーターによる取込みを介した新規 F-18 標識ペプチド性腫瘍イメージングプローブの合成と評価

利川 香衣¹, ○河嶋 秀和^{2,1}, 森 大輔¹, 木村 寛之¹, 小野 正博¹, 佐治 英郎¹
(¹京大院薬, ²京大病院)

【目的】ペプチドトランスポーター1 (PEPT1) は種々の腫瘍細胞における高い発現が報告されており、腫瘍選択的な分子送達の標的となることが期待される。そこで我々は、phenylalanine を含むジペプチドが PEPT1 に基質として強く認識されることに着目し、phenylalanine にペプチド結合を介して 2-[¹⁸F]fluoronicotinic acid を導入した化合物 (2-[¹⁸F]FNA-Phe) を合成した。さらに、その細胞内取込み、および体内動態を基礎的に評価することで、本化合物の腫瘍イメージングプローブとしての可能性を検討した。

【方法】2-[¹⁸F]FNA-Phe は 2-[¹⁸F]fluoronicotinic acid と phenylalanine 誘導体との縮合反応を基盤とし、全 4 工程で合成した。そこで、まず PEPT1 が多く発現しているヒト膵臓癌細胞 (AsPC-1) を使い、2-[¹⁸F]FNA-Phe の取込みを評価した。さらに、AsPC-1 を BALB/c マウスに接種し、作製した腫瘍モデル動物における体内動態を測定した。

【結果・考察】2-[¹⁸F]FNA-Phe は減衰補正後、放射化学的収率 19%、放射化学的純度 99% 以上で得た。37°C、pH 6 の条件下、PEPT1 への取込みは経時的に増加し、インキュベーション開始 60 分後の値は 11.0%/mg protein であった。また、この取込みは PEPT1 の基質である glycylsarcosine の同時添加によって有意に阻害された。一方、pH 5.5 の条件下では 26%/mg protein にまで上昇したことから、2-[¹⁸F]FNA-Phe が基質の輸送にプロトン勾配を利用する PEPT1 を介し、AsPC-1 に取り込まれたことが示唆された。さらに、本化合物はマウス体内で安定に存在し、放射能集積の腫瘍/血液比は、投与 30 分後では 2.1、60 分後では 2.5 に上昇した。これらはテレピン油にて同時に作製した炎症性組織への集積よりも有意に高値であり、本プローブによる腫瘍と炎症の鑑別の可能性が示された。

【結論】2-[¹⁸F]FNA-Phe が PEPT1 を介する腫瘍選択的イメージングプローブとして有用な性質を有していることが示された。