

# 28TG-am07

インテグリン  $\alpha_v\beta_3$  を標的とする腫瘍選択的ボロンキャリアの開発

○木村 禎亮<sup>1</sup>, 原田 友宏<sup>1</sup>, 河村 泰男<sup>1</sup>, 上田 聡<sup>1</sup>, 奥田 健介<sup>1</sup>, 永澤 秀子<sup>1</sup>, 増永 慎一郎<sup>2</sup>(<sup>1</sup>岐阜薬大, <sup>2</sup>京大原子炉)

【目的】硼素中性子捕捉療法(BNCT)において、効率的な<sup>10</sup>B原子の腫瘍選択的送達を可能にするボロンキャリアの開発が必須である。そこで、接着タンパク質の一つであるインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 受容体が腫瘍細胞や新生血管内皮細胞に高発現していることに着目し、これを分子標的とする腫瘍選択的ボロンキャリアの開発を行った。すなわち、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ の選択的アンタゴニストであるArg-Gly-Asp (RGD)モチーフを有するcyclic peptideとボロンクラスタ分子を結合させたボロンキャリアを設計・合成し (Fig.1)、in vitro 及びin vivo評価を行った。

【方法と結果】Fmoc固相合成法を用いて合成した環状RGDペプチドを、種々のリンカーと結合させた後、carborane及びmercaptopundecahydro-closo-dodecaborate (BSH)等のホウ素クラスタと結合させ、RF-HPLCにて精製、ESI-MSにて同定した。インテグリン $\alpha_v\beta_3$ との親和性を評価する目的で、U87MG、SCCVIIを用いてvitronectin細胞接着阻害試験を行ったところ、 $IC_{50} = 0.35-2.60 \mu M$ と強い親和性を示した。次に、SCCVIIを皮下移植した担がんマウスにおける体内動態を調べた。組織内ホウ素含量の測定はICP-AESを用いて行った。0.075  $\mu M$  /g of miceを尾静脈投与したところ、carborane 誘導体のGPU-201 においてBSHに匹敵する腫瘍内濃度が認められ、さらに腫瘍滞留性においてBSHよりも優れていることが明らかになった。

Figure 1. Molecular design of boron carrier

