

29P2-pm111

新規 ^{99m}Tc 標識 EGF 受容体イメージング剤の合成と癌診断薬としての基礎的検討
○平田 雅彦¹, 吉本 光喜², 小川 美香子³, 間賀田 泰寛³, 大桃 善朗¹(¹大阪薬大,²国立がんセ,³浜医大メディフォト研セ)

【目的】 ^{99m}Tc はインビボ診断用核種として理想的な物理的性質を有し、経済性、汎用性に優れることから、新たな ^{99m}Tc 標識診断薬剤の開発が望まれている。今回、EGF 受容体チロシンキナーゼ (EGFR-TK) を標的とした ^{99m}Tc 標識癌診断薬剤の開発を計画した。

【方法】構造活性相関に基づき新規キナゾリン誘導体(^{99m}Tc]KND、 ^{99m}Tc]KOB)をドラッグデザインした。まず、標識前駆体である KND、KOB を合成した。続いて、 ^{99m}Tc には安定同位体が存在しないため、 ^{99m}Tc と類似した性質を持つ同族元素 Re と標識前駆体を用い、 $[\text{Re}]$ KND、KOB を合成し、これら Re 錯体の EGFR-TK 阻害活性を測定した。続いて、 ^{99m}Tc]KND、KOB を合成後、EGFR-TK に対する選択性、体内動態を調べた。さらに、胆癌マウスを用いて癌集積性を調べた。

【結果・考察】 $[\text{Re}]$ KND、KOB は、良好な EGFR-TK 阻害活性を示したことから、 ^{99m}Tc]KND、KOB も癌診断薬剤として十分な阻害活性を有すると予測された。KND、KOB の ^{99m}Tc 標識条件を詳細に検討し、短時間かつ高収率で目的の ^{99m}Tc]KND、KOB を得ることができた。 ^{99m}Tc]KND、KOB はインビトロにおいて EGFR-TK に対する選択的結合性を示した。これらの ^{99m}Tc 誘導体は、正常マウスを用いた、体内分布実験において、各組織に集積後、血液、筋肉ならびに関心組織である肺から速やかに排泄されたが、肝、消化管では、蓄積傾向が認められた。また、胆癌モデルマウスを用いた検討では、良好な癌集積性と癌対組織比を示した。さらに、EGFR-TK 変異株 PC9 を用いて癌集積性を検討した結果、 ^{99m}Tc 誘導体は変異株により高く集積し、ゲフィチニブの薬効予測の可能性が示唆された。以上、新規 ^{99m}Tc 誘導体は癌診断薬剤として基本的性質を有することが確認された。