

28T-pm08S

標的への集積向上を目的とした多価⁶⁸Ga 標識薬剤の設計

○根本 創紀¹, 上原 知也¹, 六川 武美¹, Guerra GOMEZ FRANCISCO LAZARO¹,
花岡 宏史¹, 荒野 泰¹(¹千葉大院薬)

[目的]⁶⁸Ga は ⁶⁸Ge を用いたジェネレータから溶出される陽電子放出核種であり、サイクロトロンを必要としない PET 核種として、その応用が期待されている。⁶⁸Ga 標識薬剤は短時間で収率良く標識体を得るために、⁶⁸Ga に対して大過剰の配位子を用いて反応を行う。そのため、未精製のまま投与すると非標識配位子が標識体と競合し、標的への集積低下を招く。一方、ペプチドなどの標的分子認識素子を複数個有する多価化合物は標的への集積が向上することが多価効果として知られている。本研究では、1 価配位子と Ga との錯形成後に安定な 3 価 Ga 錯体を形成する薬剤設計を考案し、その有用性を評価した。

[方法] シッフ塩基を介して結合したトリアミン化合物 (TAMEol) と標的分子認識素子 [c(RGDfK)] 結合サリチルアルデヒド [(RGD-sal)₃TAMEol] との ⁶⁷Ga 錯体を設計、合成した。本 ⁶⁷Ga 錯体のアポトランスフェリン (apo-Tf) 溶液中の安定性、標的分子であるインテグリン $\alpha_v\beta_3$ に対する親和性、正常マウスを用いた体内動態の評価及び担癌マウスにおける SPECT 撮像を行った。

[結果・考察] TAMEol と RGD-sal は水溶液中ではシッフ塩基が開裂するため 3 価配位子を形成せず、⁶⁷Ga と混合することによってのみ安定な 3 価錯体を形成した。Apo-Tf 溶液中では 6 時間後まで安定に存在し、標的への親和性は一価化合物である RGDyV と比較して 10 倍以上高値を示した。正常マウスを用いた検討では、主に腎臓から尿中へと排泄された。また、SPECT において、 10^{-4} M の配位子存在下においても明瞭に腫瘍を画像化した。以上のことから、シッフ塩基を用いる本薬剤設計は、標的への集積向上を目的とする 3 価 ⁶⁸Ga 標識薬剤の設計として有用と考えられる。