

# 28L-am04S

PSMA を標的とした前立腺がん診断用放射性プローブの開発

○原田 直弥<sup>1</sup>, 木村 寛之<sup>1</sup>, 小野 正博<sup>1</sup>, 佐治 英郎<sup>1</sup>(<sup>1</sup>京大院薬)

【背景・目的】前立腺がんは男性で最も罹患者の多いがん種であり、非侵襲的な診断法の確立が期待されている。当研究室ではこれまでに前立腺がんの核医学診断用プローブとして $[^{123}\text{I}]\text{IGLCE}$  を設計、開発した。本化合物は前立腺がんにおいて発現量が特異的に上昇する prostate-specific membrane antigen (PSMA) を標的としたプローブで、PSMA に親和性を有する Cys-C(O)-Glu を母格とし、その Cys のチオール基に 3- $[^{123}\text{I}]\text{iodohippuril-N}^{\epsilon}\text{-maleoyl-Lys}$  ( $[^{123}\text{I}]\text{HML}$ ) を導入したものであり、PSMA に高い親和性を有することが認められた。そこで、より有効なプローブの開発のために、IGLCE の HML 部位の構造が PSMA との結合に与える影響を検討することを目的とし、種々の誘導体を合成し、その PSMA に対する親和性を評価した。

【方法】IGLCE の誘導体を合成し、ヒト前立腺がん細胞 (LNCaP) を用いた *in vitro* 結合阻害実験にて結合阻害定数 ( $K_i$ ) を求め、親和性を評価した。

【結果/考察】IGLCE の親和性 ( $K_i = 4.98 \text{ nM}$ ) は母格化合物 Cys-C(O)-Glu の親和性 ( $K_i = 376 \text{ nM}$ ) よりも高く、HML 骨格が親和性に寄与していることを認めた。また、HML 骨格に含まれるヨウ素を除去した誘導体 ( $K_i = 8.06 \text{ nM}$ )、およびカルボン酸を除去した誘導体 ( $K_i = 7.91 \text{ nM}$ ) では IGLCE と同等の親和性を認めた。一方、芳香環を除去した誘導体 ( $K_i = 94.8 \text{ nM}$ )、および HML の代わりに *N*-メチルマレイミドを導入した誘導体の親和性 ( $K_i = 62.1 \text{ nM}$ ) は IGLCE よりも低下したが、Cys-C(O)-Glu よりは高かった。これらの結果より、HML 骨格の中で、スクシミジル基と芳香環が高親和性に寄与することが示された。本研究成果は、今後の、PSMA プローブの開発において有効な情報を提供すると考えられる。