

## 腫瘍内低酸素領域を *in vivo* 可視化する新規 $^{99m}\text{Tc}$ 標識分子プローブの開発 ○梅田 泉<sup>1</sup>, 木村 禎亮<sup>1</sup>, 藤井 博史<sup>1</sup>(<sup>1</sup>国立がん研セ)

【目的】固形腫瘍内低酸素領域は、放射線治療や化学療法への抵抗性と密接な関係にあり、低酸素領域可視化はがん画像診断の重要な課題である。従来開発品は放射線増感剤を土台としたニトロイミダゾール含有化合物が主で、またその大半は PET プローブである。本研究では、汎用性を高めるため SPECT 核種を用い、かつ従来とは全く異なる機序で低酸素領域を可視化するプローブ開発を目指した。

【方法】構造内に  $^{99m}\text{Tc}$  結合部位とニトロベンジル基等の脱離基をもつコンパクトな分子を分子設計の土台とした。酸素供給不足に由来する還元反応によって脱離基が脱離し、低酸素環境でのみ構造変化を起こして細胞に蓄積させる事を企画した。また、 $^{99m}\text{Tc}$  結合部位の構造を検討することで、体内動態を最適化を図った。プローブ候補を液相合成し、培養細胞ならびに担がんマウスを用いて評価した。

【結果】培養細胞での検討で、新規プローブは低酸素状態に依存した集積を示し、HPLC-MS の解析より想定した還元代謝による代謝物生成が確認された。従って分子設計は妥当と考えられた。一方で初期の合成化合物は、動物投与時にクリアランスが早すぎ、腫瘍集積が困難であった。そこでプローブ構造設計で  $^{99m}\text{Tc}$  に対する配位原子、構造内のカルボニル基の位置や数、脱離基の構造等を変化させ、プローブの物理的性質を調整して腫瘍集積の最適化を図った。その結果、良好な腫瘍集積、腫瘍/正常組織比を得ることに成功し、*in vivo* イメージングも可能となった。摘出腫瘍薄切切片によるオートラジオグラフィと低酸素領域免疫染色領域には良好な相関が認められ、低酸素領域が *in vivo* で可視化できたと考えられた。

【結論】腫瘍内低酸素領域を *in vivo* 可視化する新しい概念に基づく新規  $^{99m}\text{Tc}$  標識分子プローブの開発に成功した。