

28M-pm04

[¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹-Asp⁰-D-Phe¹]-オクトレオチドの体内動態評価: 放射能の腎集積性低減と腫瘍集積性の向上

○大島 伸宏¹, 秋澤 宏行^{1,2}, 河嶋 秀和¹, 趙 松吉³, 趙 芫³, 西嶋 剣一^{3,6}, 北村 陽二⁴, 荒野 泰⁵, 久下 裕司^{3,6}, 大倉 一枝¹ (¹北医療大薬, ²昭和薬大, ³北大院医, ⁴金沢大学際科学セ, ⁵千葉大院薬, ⁶北大アイソトープ)

【目的】これまで、我々はマウスを用いる実験で、¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹-オクトレオチド(1)と比べ、**1** に Asp を導入し負電荷を付与した ¹¹¹In-DTPA-Asp⁰-D-Phe¹-オクトレオチド(2)が、腫瘍集積性を損なうことなく投与後早期の正常腎臓への集積を低減することを認めた。しかし、**2** の投与後 24 時間の腎放射能は **1** よりも高かった。そこで本研究では、**2** の腎滞留性低減を目的とした。腎細胞内で生成する最終放射性代謝物 ¹¹¹In-DTPA-N 末端アミノ酸の細胞内滞留性が腎滞留性に影響していると考え、**1** と同じ代謝物を与えると考えられる ¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹-Asp⁰-D-Phe¹-オクトレオチド(3) を新規に合成し、担がんマウスでの体内分布および *in vitro* 腫瘍集積性を評価した。

【方法】固相法により合成した標識前駆体ペプチドを、常法に従い ¹¹¹In で標識した。得られた放射性ペプチド **1** および **3** を、ソマトスタチン受容体を高発現する AR42J 細胞移植マウスに尾静脈から投与し、0.5、1、3、24 時間後の体内分布を測定した。また、**1** および **3** を AR42J 細胞と 37 °C でインキュベートし、4 時間後の取込み量を求めた。

【結果・考察】担がんマウス投与後の腎集積は、期待通り全ての時間点で **1** よりも **3** のほうが低く、24 時間後の **1**、**3** の集積量はそれぞれ 2.85、1.78%dose/g であり、腎滞留性の低減を認めた。また、驚くことに、**3** の腫瘍集積量は **1** と比べ、0.5 および 1 時間後では約 2 倍、3 時間後では 3.4 倍、24 時間後では 4.4 倍と高く、腫瘍集積性が向上した。*In vitro* での AR42J 細胞による **3** の取込み量も、**1** と比べて 4 倍高かった。以上の結果は、**3** の N 末端に導入された D-Phe は、Asp 導入に基づく負電荷付与による投与後早期の腎集積低減に加え、腎滞留性を軽減しただけでなく、腫瘍集積性の増大にも寄与したことを示す。したがって、**1** のペプチド鎖 N 末端における適切な化学修飾は、診断と治療により適した体内挙動を示す放射性標識オクトレオチド誘導体の開発に有用と考える。