

28AB-am403

次世代 NET 診断／治療用薬剤の開発を目的とした ATSM-SST 誘導体の物性評価
○藤澤 豊¹, 沖 活也¹, 有松 冴¹, 石川 敬祐¹, 赤塚 栄作¹, 飯田 靖彦¹ (鈴鹿医療大薬)

【目的】近年、欧州では神経内分泌腫瘍(NET)に高発現する somatostatin (SST) receptor 2 (SSTR2)を標的とした放射性 SST 誘導体を用いた NET の診断および内用療法(PRRT)が盛んになされている。しかしながら、PRRT に使用される ¹⁷⁷Lu-DOTATATE は、その物性から NET 組織以外に腎へも蓄積しやすく、腎における放射線被ばくが問題視されている。今回、この問題を解決する次世代 NET 診断／治療薬の開発を目的として新規 ATSM-SST 誘導体を考案・合成し、それらの物理的・生物学的物性ならびにレセプター親和性を評価した。

【方法】今回、¹⁷⁷Lu 同様に診断および治療効果が期待できる放射性核種として ⁶⁴Cu の利用を想定した。腎再吸収後に生じる腎蓄積を抑制するため、化合物全体の物性調整を目的として、DOTA より高脂溶性金属キレーターである ATSM 誘導体を [Tyr³]-octreotate に導入した 4 種 ATSM-SST 誘導体を合成した。これらを非放射性銅(^{nat}Cu)と反応し ^{nat}Cu 複合体へと誘導した。^{nat}Cu 複合体の *n*-octanol/PBS 分配係数(logD_{7.4})、マウス血清中における安定性、タンパク結合率(PB %)および SSTR2 への親和性について ^{nat}Cu-DOTATATE と比較評価した。

【結果および考察】^{nat}Cu-DOTATATE は logD_{7.4}<-3.0 であったのに対し、^{nat}Cu-ATSM-SST 誘導体は-2.56~1.41 を示し、より高脂溶性の化合物であった。^{nat}Cu-ATSM-SST 誘導体は、血清中において 2 時間経過後も安定であることがわかった。また、^{nat}Cu-DOTATATE は PB=27.7%であったのに対し、^{nat}Cu-ATSM-SST 誘導体では 97.3~99.3%と高値を示した。今回、キレーター部位を ATSM 誘導体に変換し、安定な Cu(II)錯体を形成する物性の異なる誘導体合成に成功した。本発表では、これら結果に加え SSTR2 への親和性について報告する。