

# 27PA-am404

神経内分泌腫瘍診断／治療薬開発における新規非天然アミノ酸 ATSMaa を用いた somatostatin 誘導体の物性最適化  
○藤澤 豊<sup>1</sup>, 飯田 靖彦<sup>1</sup> (<sup>1</sup>鈴鹿医療大薬)

【目的】我々は神経内分泌腫瘍(NET)に対する次世代診断／治療薬の開発を進めており、somatostatin(SST)誘導体 octreotate (TATE)をファーマコフォアとし、<sup>64</sup>Cu chelator に ATSM 誘導体を有する <sup>64</sup>Cu 標識 ToDBT-TATE が、NET 診断薬として有用であることを見出してきた。しかしながら、<sup>64</sup>Cu 標識 ToDBT-TATE は脂溶性が高く(logD<sub>7.4</sub>=0.41)、それに伴い腫瘍以外の組織に対する <sup>64</sup>Cu 集積も同時に確認された。今回、化合物の物性最適化を行うため ATSM 構造を側鎖に有する非天然アミノ酸 ATSMaa を新規考案し、これを用いた SST 誘導体の合成法を確立するとともに、物性調整における ATSMaa の有用性について検証した。

【方法】Cl-Trt resin 上に構築した SST peptide に対し、新規に合成した Fmoc 保護アミノ酸 Fmoc-ATSMaa-OH を各種縮合剤を用いて反応し、反応効率の良い縮合方法を検討した。ATSMaa 導入後、水溶性化合物を用いて分子修飾を施し、その後3工程を経て最終構造へと誘導した。合成した2種の新規化合物は、<sup>nat</sup>Cu との反応性を確認後 <sup>nat</sup>Cu 複合体へと誘導し、これらの血清中安定性、logD<sub>7.4</sub> 値、および血清タンパク結合率(PB%)を評価し、既存の化合物群と比較した。

【結果および考察】Fmoc-ATSMaa は、DMT-MM 縮合剤存在下で SST peptide に対し効率的に導入可能であった。新規化合物群は、<sup>nat</sup>Cu との反応において既存化合物群と同等の反応性を示した。新規化合物群の <sup>nat</sup>Cu 複合体は、血清中において4時間後も95%以上が安定であった。また、logD<sub>7.4</sub> 値は-0.13、-2.28 (既存化合物群: 0.41~1.40)、PB%は88.2、82.7% (既存化合物群: 97.5~99.3%)を示し、大幅な物性改善に成功した。以上の結果は、ATSMaa が既存化合物の化学的性質を維持したまま物性調整に利用できるツールとして有益であることを示している。