

27PA-am399

$^{111}\text{In-DTPA-L-Phe}^{-1}\text{-Asp}^0\text{-D-Phe}^1\text{-octreotide}$ の正常マウスでの体内動態および *in vitro* 腫瘍集積性の評価
○大島 伸宏¹, 亀山 裕司¹, 鹿内 浩樹¹, 北浦 廣剛¹, 秋澤 宏行², 大倉 一枝¹ (¹北医療大薬, ²昭和薬大)

【目的】我々は $^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1\text{-octreotide}$ (**1**) のマウス腎集積に比べ、**1** に Asp を導入し負電荷を付与した誘導体で腎集積が低減することを報告した。**1** のペプチド鎖 N 末端に D-Phe-Asp の 2 残基を伸長付加した $^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^{-1}\text{-Asp}^0\text{-D-Phe}^1\text{-octreotide}$ (**2**) は、マウス腎集積の半減に加え腫瘍集積を約 4 倍に増大した。腫瘍集積の顕著な増大は Asp を 1 残基だけ伸長した誘導体では認められず、-1 位 D-Phe が腫瘍集積の増大に寄与したと考えられる。そこで本研究では -1 位アミノ酸の立体化学が体内分布および腫瘍集積に与える影響を調べるため -1 位に L-Phe を伸長付加した $^{111}\text{In-DTPA-L-Phe}^{-1}\text{-Asp}^0\text{-D-Phe}^1\text{-octreotide}$ (**3**) を新たに合成し正常マウスおよび培養細胞を用いて体内分布および *in vitro* 腫瘍集積性を評価した。

【方法】固相合成と ^{111}In 標識を経て得られた **1**、**2** および **3** を ddY マウスに尾静脈より投与し、1、3、24 時間の体内分布を測定した。また、**1-3** をソマトスタチン受容体 (sstr) を高発現する AR42J 細胞と 37 °C でインキュベートし、4 時間までの取込量を評価した。

【結果・考察】マウス投与後 1 時間の腎集積は **1** に比べて **2** と **3** が有意に低かった (25.36 vs 16.02, 15.50 %dose/g)。3 時間では化合物間で有意差は認められないものの **1** よりも **2** と **3** の腎集積が低い傾向を示した (14.73 vs 11.17, 12.72 %dose/g)。24 時間では **2** の腎集積 (0.76 %dose/g) が **1** および **3** (1.81, 1.58 %dose/g) に比べて有意に低かった。また、sstr を高発現する脾臓に加えて肺で **2** および **3** の集積が **1** よりも有意に高かった。*In vitro* 腫瘍集積は、**1** と比べ、**2**、**3** で約 4 倍、10 倍高かった。本結果は、**1** でのアミノ酸 2 残基の伸長と -1 位アミノ酸の立体化学が、体内分布および腫瘍集積に影響を与えることを示し、N 末端の化学修飾によって腫瘍集積を顕著に増大する RI 標識 octreotide 誘導体が開発可能なことを示唆する。