

23PO-pm110

CXCR4 陽性腫瘍に対するイメージング及び RI 内用療法を目的とした DOTA 導入 CXCR4 拮抗薬の合成と生物学的評価

○鈴木 健太郎^{1,2}, 宇井 貴士³, 長埜 朗夫¹, 日野 明弘¹, 荒野 泰² (¹富士フイルム富山化学 RI 研, ²千葉大院薬, ³富士フイルム RI ファーマ研)

【目的】C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) は、胎生期の循環器系、中枢神経系、免疫系及び造血系形成に重要な役割を果たしているケモカイン受容体である。多くの腫瘍で高発現し、腫瘍の成長、血管新生、転移及び治療抵抗性への関与が報告されており、腫瘍に対する診断及び治療標的として注目される。我々は CXCR4 を標的とする新規放射性薬剤を合成し、その性能を評価した。

【方法】CXCR4 拮抗薬として機能する環状ペプチドの C 末端に、システインを介して maleimido-mono-amide-DOTA を導入することで FRM001 を合成した。CXCR4 の発現が確認されている CCRF-CEM (ヒト急性 T リンパ芽球性白血病由来細胞株) を用いて、FRM001 及びその ^{67/68}Ga 標識体の *in vitro* 及び *in vivo* 評価を行った。

【結果】FRM001 は CXCR4 に対して高い結合親和性を示した。金属キレーターである DOTA の導入及び ^{nat}Ga、^{nat}Lu、^{nat}Y との錯体形成は、CXCR4 結合親和性に大きな影響を与えなかった。CCRF-CEM 移植担癌マウスの静脈内に ^{67/68}Ga-FRM001 を単回投与したところ、放射性物質は腫瘍と肝臓に高集積し、positron emission tomography (PET) イメージングで腫瘍を明瞭に描出した。CXCR4 拮抗薬である AMD3100 との同時投与は、放射性物質の腫瘍及び肝臓集積を有意に低下させたが、肝臓でより大きい阻害効果を示した。

【考察】FRM001 は CXCR4 発現腫瘍に対して良好な標的性能を発揮した。CXCR4 結合親和性に大きな影響を与えることなく ^{nat}Ga、^{nat}Lu 及び ^{nat}Y との錯体形成が可能であり、FRM001 は ⁶⁸Ga 標識体による PET 診断のみならず ¹⁷⁷Lu 及び ⁹⁰Y 標識体による RI 内用療法への応用も期待される。AMD3100 との併用は腫瘍/肝臓比を向上させ、高い肝集積を低減する可能性を示した。