

## 22R-pm08

前立腺がんの標的  $\alpha$  線治療を目的とする新規標識薬剤の開発に対する基礎的検討  
平山 瑞希<sup>1</sup>, 上原 知也<sup>1</sup>, 高橋 詩織<sup>1</sup>, 鈴木 博元<sup>1</sup>, ○荒野 泰<sup>1</sup> (千葉大院薬)

【目的】ホルモン療法や化学療法では治療効果が得られない去勢抵抗性前立腺癌は、予後が非常に悪く新たな治療薬剤の開発が求められている。近年、前立腺癌に高発現する前立腺特異的膜抗原 (PSMA) を標的としたアイソトープ治療が注目されており、特にアクチニウム-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ) 標識薬剤を用いた  $\alpha$  線放出核種による高い治療効果が報告された。しかし  $^{225}\text{Ac}$  は汎用性が問題となっている。一方、アスタチン-211 ( $^{211}\text{At}$ ) は中型サイクロトロンにより製造可能で、本邦においても製造実績のある  $\alpha$  線放出核種である。本検討では、生体内で安定な [ $^{211}\text{At}$ ]-4-astato- $\alpha$ -methylphenylalanine を標識部位とする新規前立腺がん治療薬剤の開発を目的とし、アスタチンと同族であるヨウ素-125 ( $^{125}\text{I}$ ) 標識化合物 4-iodo- $\alpha$ -methylphenylalanine (4-IAMP) を用いて評価した。

【結果および考察】PSMA 認識部位として L-2-Naphthylalanine-Lys-CO-Glu を用い、ヨウ素導入部位である 4-IAMP のアミノ基よりコハク酸を介して結合した P1、また 2 分子の L-グルタミン酸を介して結合した P2 を設計・合成した。P1 および P2 の  $^{125}\text{I}$  標識体は、いずれも 99%以上の放射化学的純度で得られた。LNCaP 担癌モデルマウスを用いて投与 1 時間後における P1, P2 の体内動態を評価したところ、腫瘍への集積はそれぞれ  $2.02 \pm 0.48 \% \text{ID/g}$ ,  $23.9 \pm 6.2 \% \text{ID/g}$  となり、P2 は P1 と比較して 10 倍以上高い腫瘍集積を示した。また、投与 1 時間後の P2 の血液中の放射活性は、 $1.24 \pm 0.17 \% \text{ID/g}$  と P1 の  $0.03 \pm 0.02 \% \text{ID/g}$  に比べ有意に高く、血中滞留性の向上より腫瘍への集積が向上したと考えられた。以上の結果より、腫瘍への高い集積を示した P2 の構造を  $^{211}\text{At}$  に展開することで、前立腺癌を標的とした  $\alpha$  線治療薬剤への展開が期待される。