

AL08 診断と治療の一体化を目指すラジオセラノスティクスのための体内動態制御型プローブの開発  
Development of type of probes with controlled pharmacokinetics for radiotheranostics aiming integration between diagnosis and therapy

小川 数馬 (Kazuma OGAWA)

金沢大学 新学術創成研究機構 (Institute for Frontier Science Initiative, Kanazawa University)

セラノスティクス (Theranostics) は、もともと治療 (Therapeutics) と診断 (Diagnostics) を組み合わせた造語であり、診断と治療の融合により安全に効果的に医療を行う手法として近年注目されている。このセラノスティクスシステムを確立するための一つの手段として、放射性同位元素 (RI) で標識した放射性プローブを用いたラジオセラノスティクス (Radiotheranostics) が有効である。

放射性プローブを用いる核医学診断は、生体機能を Positron Emission Tomography (PET) や Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) で画像化、定量化可能な手法である。RI には、診断に適した放射線 (透過性の高い  $\gamma$  線) を放出する核種のみならず、治療に適した放射線 (細胞殺傷性の高い  $\beta^-$  線や  $\alpha$  線) を放出する核種が多数存在し、化学的性質が類似した診断用 RI と治療用 RI も存在する。これら診断用 RI と治療用 RI を同じ化学構造の標識前駆体に導入することにより、診断と治療の一体化を目指すラジオセラノスティクス用のプローブ開発を効率よく推進することができる。つまり、この診断用 RI 標識プローブと治療用 RI 標識プローブが同等の体内動態を示すことが期待できるため、診断用 RI 標識プローブ投与後の PET もしくは SPECT による定量解析により、治療用 RI 標識プローブの体内動態予測に基づく標的組織を含めた各組織放射線吸収線量 (治療効果や副作用) を推測することが可能となる。つまり、ラジオセラノスティクスでは、治療前の診断 (イメージング) により、患者の層別化、投与量の最適化が可能となるため、個別化医療を実現する手法であるといえる。

演者は、「標的認識ユニット」、「RI 結合ユニット」、そして必要に応じて両ユニットを繋ぐ「リンカーユニット」を組み合わせた分子設計概念により、ラジオセラノスティクス用プローブ開発を行ってきた。転移性骨腫瘍に対するプローブとしては、標的認識ユニットに骨腫瘍への輸送担体としてのビスホスホネート (BP) を、RI 結合ユニットにジェネレータシステムにより臨床現場で容易に入手可能な  $^{99m}\text{Tc}$ 、 $^{68}\text{Ga}$  と安定な錯体を形成する適切な配位子を各々選択、両者をリンカーで繋いだプローブを開発した。すなわち、「RI 結合ユニット」として、 $^{99m}\text{Tc}$  に対しては治療用 RI の  $^{186/188}\text{Re}$  と安定な錯体を形成する MAG3、 $^{68}\text{Ga}$  に対しては治療用 RI の  $^{90}\text{Y}$  や  $^{177}\text{Lu}$  と安定な錯体を形成する DOTA を各々 BP の側鎖に結合した化合物を設計、合成することに成功した。両化合物はいずれも、マウス体内動態評価で現在臨床使用されている  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP に匹敵する優れた結果を示すことを見出し、プローブの有効性と本分子設計法の妥当性を示した。次いで、対応する治療用分子プローブとして  $^{186}\text{Re}$ -MAG3 結合 BP、 $^{90}\text{Y}$ -DOTA 結合 BP を合成、評価することにより、研究戦略の正当性を示した。

シグマ-1 受容体標的プローブ開発では、シグマ-1 受容体に高い親和性を示す vesamicol をリード化合物として、放射性ハロゲンを導入したプローブの合成、評価を行い、がん診断・治療用プローブとしての有用性を示した。最近、高い治療効果が期待できる  $\alpha$  線の利用が注目されているが、 $\alpha$  線放出核種  $^{211}\text{At}$  標識シグマ-1 受容体標的プローブの合成にも成功し、 $\alpha$  線放出核種を用いたラジオセラノスティクスとの可能性も見出した。

本講演では、ラジオセラノスティクスの概念に基づいて、演者がこれまでに開発した放射性プローブについて、上述のプローブを中心に紹介する。