

平成 21 年度 がん特定領域研究 若手共同研究報告書

研究課題名：マルチメリック効果に基づく親和性向上を目指した放射性ガリウム標識 CXCR4 受容体イメージングプローブの開発

若手研究代表者（申請者）：佐野 紘平
所属研究機関：九州大学大学院薬学研究院
共同研究者：増田 亮
所属研究機関：京都大学大学院薬学研究科

研究成果概要

【研究目的】

ポジトロン放出放射性核種であるガリウム-68 (^{68}Ga) は、 ^{68}Ge - ^{68}Ga の放射平衡を利用したジェネレーターにより得られるため、汎用性が高く、今後の利用拡大が期待されている。この Ga と安定な錯体を形成する配位子の一つに 1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-四酢酸 (DOTA) があるが、最近の X 線構造解析の結果より、 Ga -DOTA 錯体では DOTA の 4 つの N 原子と 2 つの O 原子とが Ga に配位することが示された。即ち、 Ga -DOTA 錯体では、2 つの COOH 基は錯体形成に関与せずに余っていることになる。そこで本研究では、標的認識部位と放射性金属核種結合部位とを一分子内に独立して有する二官能性キレートという分子設計概念の基に、安定な Ga -DOTA 錯体において錯体形成に関与していない 2 つの COOH 基に、悪性腫瘍に発現する CXCR4 受容体のリガンドペプチド TZ14011 を導入した Ga 標識化合物の開発を計画した。本薬剤設計により、DOTA に 1 分子の標的認識部位のみを導入した従来の放射性ペプチド薬剤と比較して、マルチメリック効果に基づいた標的受容体への高い親和性による結合が予想され、また Ga 錯体の安定性も保障されることから、本標識体は、CXCR4 受容体の発現、すなわち腫瘍の悪性度を診断するための PET (positron emission tomography) プローブとして期待できる。

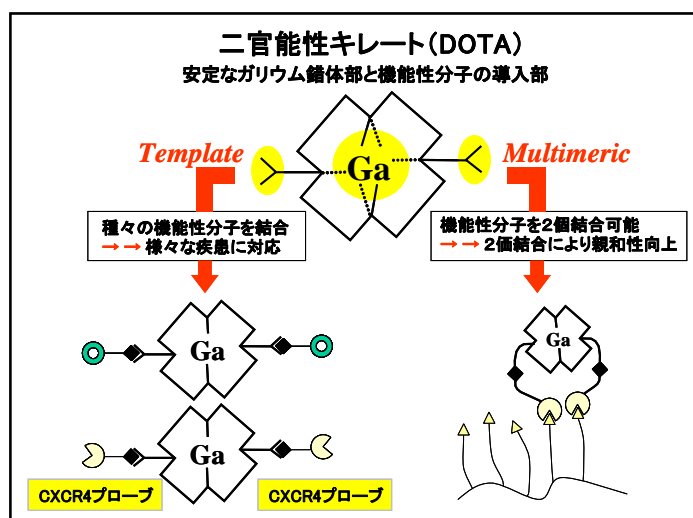
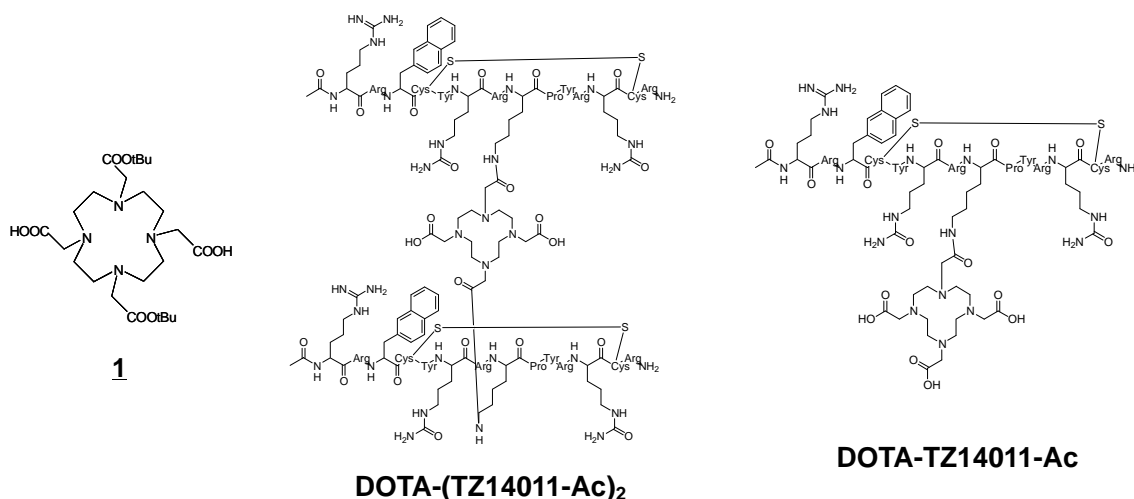


図 1 本研究の概念図

【研究結果】

DOTA の 1,7 位のカルボキシル基を選択的に保護した化合物 **1** を、既報に従い、合成した。DOTA-(TZ14011-Ac)₂ は、**1** とアセチル保護した TZ14011 (TZ14011-Ac) をジメチルホルムアミド中、室温で 24 時間反応させた後、HPLC にて精製することにより得た。比較対照として、ペプチドを 1 分子のみ導入した DOTA-TZ14011-Ac も併せて合成した。



次に、DOTA-(TZ14011-Ac)₂ および DOTA-TZ14011-Ac を、硝酸ガリウムと室温にて 3 日間反応させ、MALDI-TOF MS により Ga の配位を確認した (Ga-DOTA-(TZ14011-Ac)₂ ; 4649.24, Ga-DOTA-TZ14011-Ac ; 2561.18)。

続いて、得られた非標識体について、¹²⁵I-stromal cell derived factor-1 α を用いた競合ラジオアッセイ法により CXCR4 に対する阻害活性を算出した。その結果、Ga-DOTA-TZ14011-Ac と比較して、Ga-DOTA-(TZ14011-Ac)₂ は、約 100 倍以上高い阻害活性を有することが示され、所期の目的通り、マルチメリック効果に基づく親和性の向上が示唆された。

今後、DOTA-(TZ14011-Ac)₂ および DOTA-TZ14011-Ac について放射性 Ga 標識を行い、作製した標識体の注射液および血漿中における Ga 錯体安定性について評価するとともに、インビトロおよびインビボにて CXCR4 受容体イメージングプローブとしての可能性を追究していく予定である。