

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16732

研究課題名（和文）新規PSMA標的放射性薬剤の開発-18Fと211Atとの生物学的同等性の攻略

研究課題名（英文）Development of a Novel PSMA-Targeted Radiopharmaceutical - Strategy for Bioequivalence between 18F and 211At

研究代表者

城寶 大輝（Joho, Taiki）

福島県立医科大学・公私立大学の部局等・助手

研究者番号：40848876

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：初年度は設計した18F（211At）-BzGKP-PSMAの標識合成前駆体であるNH-GKP-PSMAおよびB(pin)-Ph-COOt-Buと、ヨウ素体化合物であるI-BzGKP-PSMAの合成を達成した。次年度はB(pin)-Ph-COOt-Buの脱保護条件の検討とBzGKP-PSMAの効率的合成法の開発を達成した。最終年度では、I-BzGKP-PSMAの収率の向上を達成した。また、標識前駆体B(pin)-BzGKP-PSMA-Resinを合成し211Atによる標識の検討を行った。結果Resin残基を残したままだと標識反応が起こらないことが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、PSMA発現腫瘍に特異的に集積する新規放射性薬剤(211At-BzGKP-PSMA)を設計し、その類似化合物であるI-BzGKP-PSMAの合成を達成した。さらにB(pin)-BzGKP-PSMA-Resinの合成を達成し、それにアルファ線放出核種である211Atの標識検討を行った。いずれも標識反応は進行しなかったため、今後更なる検討を行い、難治性であり、QOLの悪い転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)の患者への新規治療薬を開発する。

研究成果の概要（英文）：In the first year, I achieved the synthesis of NH-GKP-PSMA and B(pin)-Ph-COOt-Bu, which are the synthetic precursors for labeling 18F (211At)-BzGKP-PSMA, and I-BzGKP-PSMA, which is an iodide compound. In the next year, I achieved the investigation of deprotection conditions for B(pin)-Ph-COOt-Bu and the development of an efficient synthetic method for BzGKP-PSMA. In the final year, improvement of the yield of I-BzGKP-PSMA was achieved. The labeled precursor B(pin)-BzGKP-PSMA-Resin was also synthesized and the labeling with 211At was investigated. The labeling reaction did not occur if the Resin residue was left intact.

研究分野：ラジオセラノスティクス

キーワード：PSMA アスタチン211

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌の罹患率は、国内外において著しく増加している。さらに、前立腺癌は転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC)へ移行すると患者の QOL は急激に低下する。この mCRPC の診断は難しく、治療においても外科および化学療法に抵抗性であるが、前立腺特異的膜抗原 (PSMA)を標的とした薬剤 (PSMA-617)を用いたラジオセラノスティクス (同一の化学構造を有する薬剤において放射性核種を入れ替えることで診断と治療を行う)が有用と報告された。すなわち、PSMA-617 の核種導入部位 (キレート構造)に陽電子放出核種 ^{68}Ga を導入し診断を、 β 線放出核種 ^{177}Lu や α 線放出核種 ^{225}Ac を導入し核医学治療を行う。しかし、本邦においては ^{68}Ga 、 ^{177}Lu および ^{225}Ac の使用は困難である。一方 α 線放出核種 ^{211}At は、サイクロトロンで製造可能であり、申請者が所属する施設において *meta*- ^{211}At]Astato-benzylguanidine (^{211}At]MABG)の臨床研究を目指した ^{211}At の製造実験および標識実験が行われており、安定供給を可能としている。核医学治療を行うにあたり、事前の診断用の薬剤を用いた画像動態解析により、治療用薬剤の各組織吸収量の予測、すなわち治療効果や副作用の予測や必要投与量の設定が可能となる。 ^{211}At に対する診断用核種となり得るものとして同じ放射性ハロゲン族である ^{18}F 、 ^{76}Br 、 ^{123}I 、および ^{124}I が挙げられる。申請者は診断用核種として、本邦において製造が容易なため安定供給が可能であり、臨床での汎用性の高い ^{18}F を選択した。しかしながら、 ^{18}F および ^{211}At は芳香族化合物の置換基になった場合、かさ高さおよび疎水性といった化学的性質が異なるため、 ^{18}F および ^{211}At 標識薬剤は体内動態が異なる可能性がある。また、 ^{211}At は安定同位体が存在しない α 線放出核種であり、 ^{211}At 標識薬剤の体内動態を検証するのは困難である。そこで申請者は、 ^{18}F および ^{211}At 標識薬剤の体内動態の同等性の評価において、 ^{18}F イオンからの合成が可能である $\text{HCF}_2^{18}\text{F}$ を、芳香環化合物の置換基になった場合の化学的性質がヨウ素と似ている $\text{SCF}_2^{18}\text{F}$ 基として薬剤に導入し、 $\text{SCF}_2^{18}\text{F}$ 標識薬剤の体内動態を評価することで、 ^{211}At 標識薬剤の治療効果および副作用予測が可能と考えた。

また、PSMA-617 は腎臓への集積が高く、腎機能低下者での治療が困難である。薬剤設計では、薬剤構造中に腎臓での代謝を促す化学構造を導入する。すなわち、腎臓の酵素により放射性化合物の尿排泄を促進させることにより腎臓への集積の改善をはかる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、診断用核種 ^{18}F および治療用核種 ^{211}At を標識可能な PSMA 発現腫瘍に特異的に集積する新規薬剤 (BzGKP-PSMA)の開発し、 ^{211}At と化学的に異なる ^{18}F との細胞および生体内での同等性を検証することである。そこで下図に示す、Lys-CO-Glu 構造 (A)、フェニル基 (B)および Gly-Lys-Pro (C)を有する新規化合物 BzGKP-PSMA (1)を設計した (図 1)。

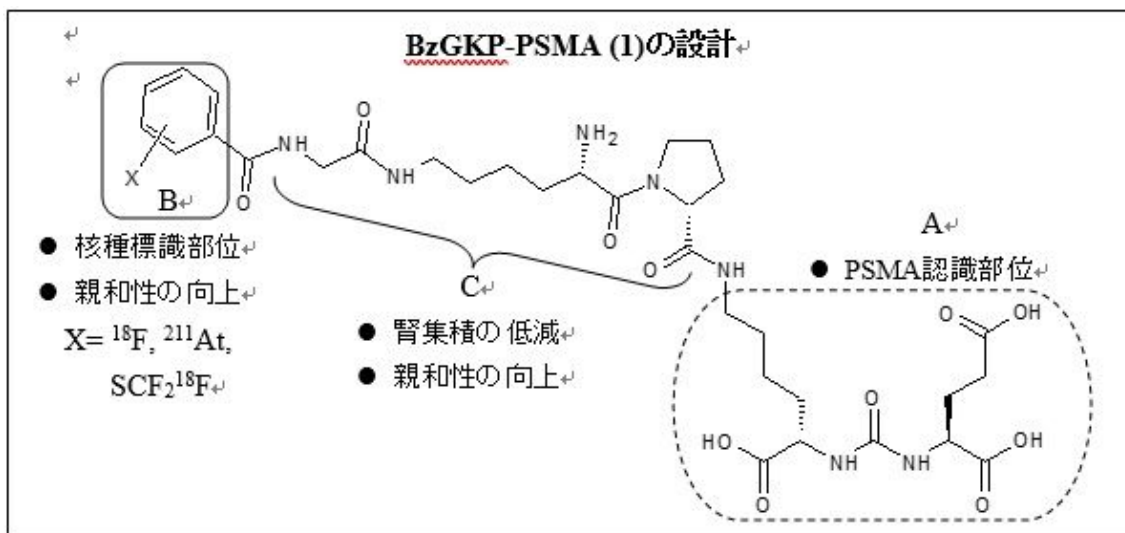


図 1

3. 研究の方法

BzGKP-PSMA の標準品として、アミノ酸の縮合反応により、非放射性フッ素化およびヨウ素化安息香酸誘導体 (非放射性 BzGKP-PSMA)を合成する。さらに ^{211}At の標識のためボロン酸を有する安息香酸誘導体の合成を行い、それに対し ^{211}At の標識合成を行う。合成した ^{211}At の標識の細胞への親和性を、LNCaP 細胞 (PSMA 高発現腫瘍細胞)および PC-3 細胞 (PSMA 低発現腫瘍細胞)などに対する取り込み量を PSMA に集積する薬剤である 2-PMPA との競合阻害実験により評価する。標準品の PSMA 発現腫瘍に対する親和性が低い場合は、構造 (B)が Arene-binding site との疎水性相互作用に寄与できるように構造 (C)中の Lys のアミド結合する窒素の

変更 (Lys の主鎖を変更)、アミノ酸の導入 (構造 (C)の長さが約 20 Å になるように調整)および S1 accessory site との疎水性相互作用の向上のため、プロリン 4 位に疎水性置換基の導入などの検討を行う。

4. 研究成果

当初は液相合成法により保護 Glu から(1)を合成する予定であったが、Cbz-Pro-R を脱保護し Boc-Lys (Cbz)-OH を縮合する反応の収率が 2 工程で 20%以下と非常に悪かった。そのため合成法を液相法から固相合成法に変更した。変更した方法により保護 Glu からヨウ素標識体である I-BzGKP-PSMA (2)の合成を行い LC/MS で分析した (図 2, 図 3)。さらに ^{211}At を標識可能なボロン酸を有する B(pin)-BzGKP-PSMA (3)の合成を行った。この化合物を脱保護し LCMS で分析を行ったが、ボロン酸部分が強酸による脱保護条件に耐えられないことがわかった。また、全ての保護基や Resin 樹脂を残したまま銅触媒による ^{211}At の標識反応を行えるか検証した。結果 ^{211}At 標識は進行しなかった。進行しなかった理由としては、残した Resin 樹脂が標識反応に悪影響を与えている可能性や、固相合成では簡便な精製しか行えないため、夾雑物が混ざり、標識反応のカギになる銅触媒の活性が低下したことが挙げられる。そのため、現在は固相合成での反応条件を検討している。

今後は最適な標識前駆体や ^{211}At の効率的な標識合成法の模索を行い、PSMA 発現細胞への取り込みを評価していく。

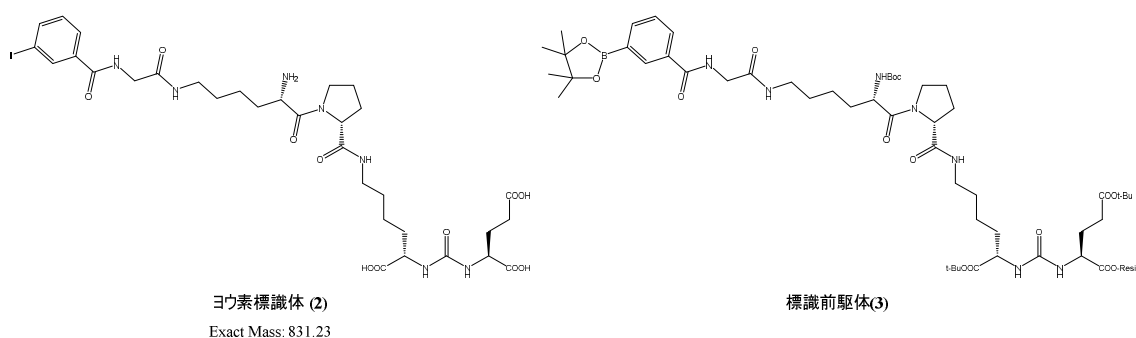


図 2

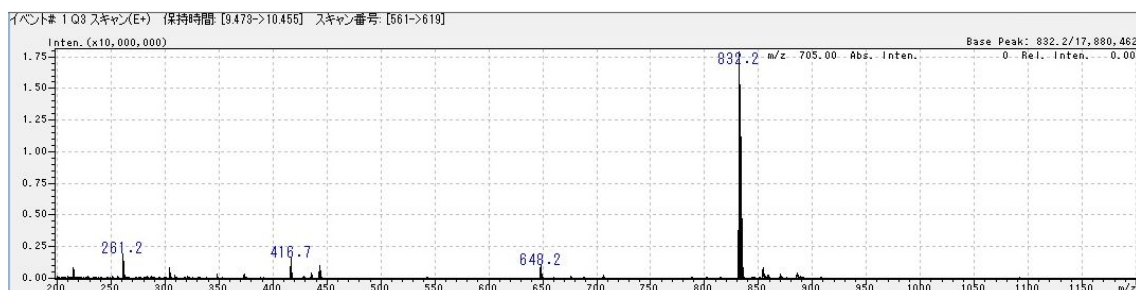
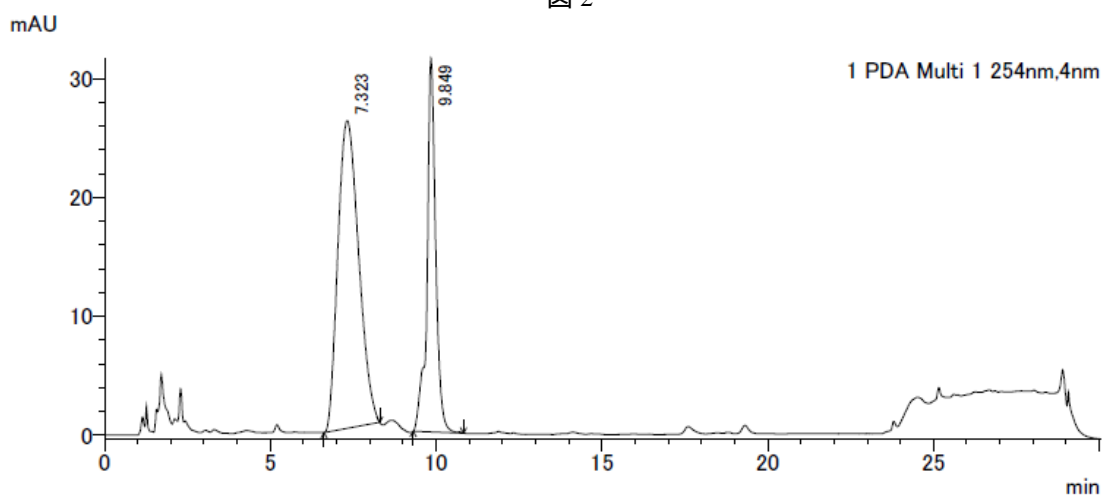


図 3

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------