

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：12501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20845

研究課題名（和文）チェレンコフ光を反応駆動力とした新奇分子送達法の開発とがんの核医学治療への応用

研究課題名（英文）Development of a novel radio-labeled probe activated by Cherenkov luminescence

研究代表者

甘中 健登（Kannaka, Kento）

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：60963577

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：がんの核医学治療では、放射性標識プローブのがん特異的な送達と滞留が治療効果の向上と副作用の軽減の点で重要となる。本研究では、分子設計に光親和性標識技術を参考にし、さらに生体深部での適用を考え、荷電粒子線由来のチェレンコフ光を光源として利用した薬剤戦略を立てた。チェレンコフ光領域と同様のUV光を照射した場合は、光反応の進行は確認できたが、FDGと混合させたチェレンコフ光照射下では、光反応の進行はほとんど確認できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんに対する放射性標識プローブの分子設計は、高い親和性を示す標的リガンドを利用することが多いが、標的に対して共有結合性を示す分子設計を施すことができれば、長期間の滞留性を示す可能性が非常に高い。本研究では、光に反応し分子変換される放射性標識プローブの設計に対する検討結果を示した。これらの結果は、今後の光応答性薬剤開発の参考になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In radio-therapy of cancer, cancer-specific accumulation and retention of radio-labeled probe are important in terms of therapeutic efficiency and side effects. In this study, we designed the molecules with reference of photo-affinity labeling technology. In consideration of the application of deep biological systems, we used Cherenkov luminescence derived from charged particles as a light source. As a result, the progresses of photoreaction were observed under ultraviolet light irradiation, but the progression of photoreaction could hardly be confirmed under Cherenkov luminescence irradiation mixed with FDG.

研究分野：分子イメージング

キーワード：核医学治療 チェレンコフ光 光化学反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

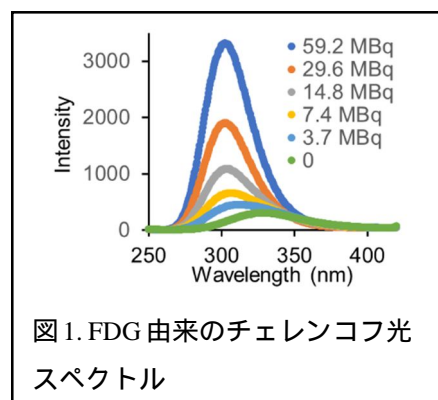
1. 研究開始当初の背景

がんの核医学治療では、治療効果を示す高エネルギー放射線(線、線)が常に放出され続けるため、放射性標識プローブのがん特異的な送達と滞留が治療効果の向上と副作用の軽減の点で重要となる。これまでに、がんを高発現するL型アミノ酸トランスポーター(LAT1)を標的とした放射性標識薬剤が報告されているが、がん特異的な集積を示すものの滞留時間が短いことから、がんの核医学治療への応用に向けて、がん滞留性を改善させる新たな分子送達法が求められている。

一方で、光親和性標識技術は、光照射により高反応性化学種に変換される化合物とタンパク質等の生体分子とを不可逆的に共有結合で架橋させて標識する技術であり、医薬品と標的分子の探索やその相互作用解明に利用されている。しかしながら、本技術に用いられる光源は短波長の紫外可視光領域の光であるため、生体透過性の観点からインビトロでの利用にとどまっている。ここで、光親和性標識技術の利用をインビボに拡大させ、放射性標識プローブの分子設計要素として利用することができれば、がんへの特異性と滞留性を有する新たな分子送達法となり、効果的ながんの核医学治療につながる可能性が考えられた。

2. 研究の目的

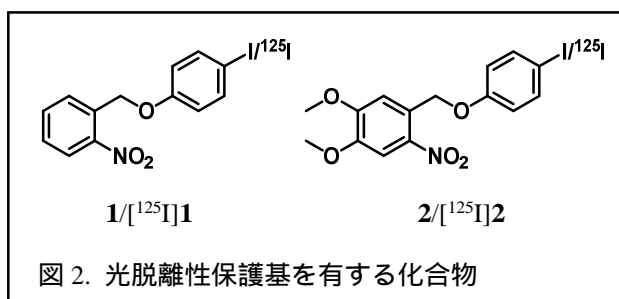
本研究では、光親和性標識技術を利用したがん滞留型放射性標識プローブを開発することを目的とした。短波長光を利用した光親和性標識技術をインビボで利用するために、PET診断に用いられるポジトロン放出核種より生じるチェレンコフ光が紫外可視領域にエネルギースペクトルを有することに着目した。すなわち、光反応性官能基を有する放射性標識プローブをPET薬剤由来のチェレンコフ光により活性化できれば、生体分子と不可逆的な共有結合で架橋されることで、がんへの滞留性を獲得できるのではないかと考えた。



3. 研究の方法

(1) 光反応性官能基を有する放射性標識プローブの合成

まず、光活性化後に生体分子と共有結合性を示すプローブ開発の前に、光脱離性保護基を有する化合物を設計、合成した(図2、化合物1,2)。ヨードフェノールと2種の光脱離基(ニトロベンジルブロミド、ジメトキシベンジルブロミド)を反応させた。放射性ヨウ素標識するためにスズ置換基を導入した(標識前駆体)。既知手法であるスズ-ヨウ素交換反応により放射性ヨウ素にて標識し、分離精製を行った([¹²⁵I]1, [¹²⁵I]2)。得られた標識化合物は、非放射性標識体との同時分析により同定した。



(2) 吸収スペクトル評価

1 および 2 を水/アセトニトリル溶液 (1/9、0.7~2.7 mM) で調製し、吸光分光光度計で吸収スペクトルを測定した。

(3) 光反応性評価

1 および 2 を水/アセトニトリル溶液 (1/9、1 mg/mL) で調製し、254 nm と 365 nm の UV 光をそれぞれ 1~15 分間照射後に HPLC を用いて評価した。また、調製した 1 および 2 溶液を FDG 溶液と混合させ (終濃度 1 g/mL) 経時的に HPLC で分析した。 $[^{125}\text{I}]1$ および $[^{125}\text{I}]2$ (148 kBq/mL) についても同様に評価した。

4. 研究成果

(1) 光反応性官能基を有する放射性標識プローブの合成

$[^{125}\text{I}]1$ および $[^{125}\text{I}]2$ は、放射化学的収率 53.4%、46.3% でそれぞれ得た。精製後、これらの化合物はいずれも放射化学的純度 99% であることを確認し、以降の評価に用いた。また、これらの化合物の室温保存下、24 時間後の放射化学的純度は 99% 以上であることを確認した。

(2) 吸収スペクトル評価

吸収スペクトルを測定した結果、1 は 260 nm 付近、2 は 345 nm 付近に吸収ピークを有し、既報の類似構造化合物と同様であった。

(3) 光反応性評価

まず、非放射性標識体である 1 および 2 について UV 光照射時と FDG と混合時で光分解性について評価した。その結果、両化合物ともに 254 nm および 365 nm の光照射により化合物の消失と分解物の生成を確認した。1 および 2 の分解性は、それぞれの吸光特性に基づいており、1 は 254 nm 光照射の方が 365 nm 光照射よりも速く分解し、2 は 365 nm 光照射の方が 254 nm 光照射よりも速くに分解した。一方で、FDG と混合させた場合は、両化合物ともに分解物の生成はほとんど認められなかった。本結果に対し、放射性標識化合物であれば非放射性標識化合物の評価濃度よりも格段に低い濃度で評価でき、チェレンコフ効果により発生する少ない光子数でも化合物の励起を達成できると考え、放射性標識化合物について同様の評価を行った。

その結果、いずれの化合物も UV 光照射下では、照射時間 1~5 分で化合物がほとんど分解され、非放射性標識体を用いた場合よりも分子数が少ないことに起因した結果であると考えられた。一方で、FDG 溶液と混合させた場合には、TLC や HPLC の分析では化合物の分解や分解物の生成はほとんど認められなかった。混合する FDG の放射活性を高めた場合においても結果は改善しなかった。

以上、本研究では、光反応性官能基を有する非放射性/放射性標識プローブを合成し、ポジトロン放出核種由来のチェレンコフ光による光化学反応について検討したが、光エネルギーの弱さから効率的な反応の進行は確認できなかった。今後は、本光脱離機構を利用した薬剤開発や酵素等の別の反応駆動力を利用した生体分子標識技術を適用させた分子送達法の達成を目指す予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 甘中健登、鈴木博元、高橋和弘、上原知也
2. 発表標題 短飛程放射線の簡便かつ高効率な光検出技術の開発に向けた基礎的評価
3. 学会等名 第6回日本核医学会分科会放射性薬品科学研究会 / 第22回放射性医薬品・画像診断薬研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 甘中健登、鈴木博元、高橋和弘、上原知也
2. 発表標題 簡便かつ高効率な 線放出核種標識薬剤の分析法の開発
3. 学会等名 第63回日本核医学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 甘中健登、鈴木博元、高橋和弘、上原知也
2. 発表標題 短飛程放射線の簡便な光検出を目指した基礎的評価
3. 学会等名 第71回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2023年

〔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
---------	---------