

令和元年6月17日現在

機関番号：34104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16491

研究課題名(和文)新規アミノ酸ATSMaaを利用した次世代Cu-64標識NET診断/治療薬の開発

研究課題名(英文) Development of radiotheranostic agents targeting neuroendocrine tumor:
Cu-64-labeled somatostatin derivatives containing a novel amino acid ATSMaa

研究代表者

藤澤 豊 (Fujisawa, Yutaka)

鈴鹿医療科学大学・薬学部・助手

研究者番号：30511993

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：神経内分泌腫瘍(NET)の診断/治療には、RI標識somatostatin (SST)誘導体が有益とされている。診断～治療を同一化合物で行うことができる薬剤開発を最終目標としてCu-64標識SST誘導体を基盤とした薬剤開発を行っている。本研究では、過去に合成した化合物の物性改善を行うため、Cuを結合可能な新規アミノ酸ATSMaaを開発し、これを導入したSST誘導体を新規合成した。本化合物は、これまでに合成した化合物群に比べ高い水溶性とNETに対する親和性を有していた。また、NETモデルマウスにおいて投与後長時間にわたり腫瘍に高い集積を示すと同時に、他臓器への残留が軽減することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本における神経内分泌腫瘍(NET)に対する放射性医薬品を用いた診断/治療は、欧州に比べ遅れており、薬剤の種類も不十分で薬剤選択の面で難を生じる可能性は否めず、次世代のNET診断/治療薬の開発が望まれる。本研究にて開発した新規アミノ酸ATSMaa含有SST誘導体は、NETモデルマウスを用いた検討において、過去に合成、評価した化合物に比べて良好な結果を示した。更なる構造最適化により、優れたSST誘導体開発につながると期待できる。また、ATSMaaは、悪性腫瘍を標的とした放射性Cu含有診断/治療用ペプチド性薬剤に対して広範囲に適用可能なアミノ酸として、本研究においてその有益性を示せたものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Radiolabeled somatostatin (SST) analogues targeting SST receptor-2 are useful for diagnosis and therapy of neuroendocrine tumor (NET). The aim of our study is to develop a novel theranostic agent which enables to perform both diagnosis and therapy of NET, we had previously synthesized novel Cu-64-labeled SST analogues. In this study, we designed ATSMaa, a Cu (II)-chelatable amino acid, and synthesized novel ATSMaa-containing SST derivatives with the purpose of improving the physical and biological properties of previous compounds. A novel ATSMaa-containing SST derivative possessed higher hydrophilicity and higher affinity with SST receptor-2 than previous compounds. Additionally, it was revealed that a novel derivative induced higher accumulation to target tumor over a prolonged period of time and lower accumulation to some of undesirable organs in NET model mice.

研究分野：創薬錯体化学

キーワード：神経内分泌腫瘍 次世代診断/治療薬開発 ATSMaa

1. 研究開始当初の背景

神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor: NET)は、日本国内で全悪性腫瘍の数%程度と稀な腫瘍ではあるものの、その罹患率は年々増加傾向にある。NETは、2017年WHO分類において、Ki 67指数および核分裂像数によってNET G1, NET G2, およびNET G3, (NEC G3)の3 (~ 4)種に大別され、このうち細胞分化能の高いNET G1 ~ G2では¹⁸F-FDGが低集積な場合が多く、¹⁸F-FDGを用いた診断は有益でないとされている。一方で、NETはsomatostatin receptor (SSTR) 2を高発現していることが多く、¹⁸F-FDGが低集積なNET G1においてもsomatostatin (SST)誘導体を利用した診断の有益性が認知されてきている。しかしながら、日本における神経内分泌腫瘍(NET)に対する放射性医薬品を用いた診断/治療は欧州に比べ遅れをとっており、日本ではようやく2016年1月に¹¹¹In-Pentetreotideを用いた神経内分泌腫瘍診断薬静注用キットが発売された。また、治療用放射性核種¹⁷⁷Luを含有した¹⁷⁷Lu-DOTATATEによるペプチド受容体放射性核種療法に対する準備も着実に進んでいるものの、こういった薬剤の種類が十分でないため薬剤選択の面で難を生じる可能性は否めず、次世代のNET診断/治療薬の開発が望まれるところである。

2. 研究の目的

欧州では、診断と治療で異なる薬剤が使用されているが、治療効果を正確に予測するには診断~治療までを同一化合物で行うことが望ましい。⁶⁴Cuは、β⁺線およびβ⁻線を放出する核種で、診断および治療に利用可能な核種として知られている。また、⁶⁷Cuはβ⁻線放出核種であり、治療用核種として注目されている。これらの放射性核種は、NETの診断/治療に用いる次世代薬剤開発を行ううえでも十分に応用が可能である。前研究において、SST誘導体のペプチド部位にTyr³-octreotate (TATE)を有し、そのペプチドN末端に⁶⁴Cu結合部位としてATSM [diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone)] を導入した化合物群を合成し評価してきた。そのうち、⁶⁴Cu-ToDBTTATEは、ラット膵腺がんAR42J細胞を移入したNETモデルマウスにおいて、対照化合物⁶⁴Cu-DOTATATEに比べ腫瘍に対して長時間にわたる高い集積を示すことを明らかにし、新規診断/治療薬剤として注目できる性質を有していた。一方で、前研究において合成した化合物群の大半で想定以上の脂溶性増大が生じ、⁶⁴Cu-ToDBTTATEについても腫瘍以外の組織に対しても残留しやすいなどの問題点も同時に明らかとなった。また、この問題を回避するため水溶性分子を導入した化合物ではSSTR2に対する親和性が大幅に低下した。すなわち、構造上の特性から物性最適化に困難が生じてしまうため、この問題点を解消するためには、新たな分子設計に基づく物性最適化が必要と考えられた。

そこで本研究では、前研究において合成・評価したSST誘導体HxBTTATEあるいはToDBTTATEをリードとした新たな分子設計を行い、新規分子の合成および各種評価を行うことを目的として研究を行った。新たな分子設計を可能とする分子としてATSM構造をアミノ酸側鎖に導入した新規アミノ酸ATSMaaを考案した。今回、新規アミノ酸ATSMaaのペプチドへの効率的な導入法の検討、ATSMaaを導入した新規SST誘導体の合成およびその化学的/生物学的物性の評価、放射性Cu標識実験とNETモデルマウスにおける体内動態評価を行い、リード化合物と比較検討した。

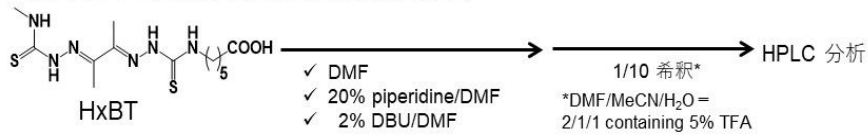
研究の方法

: Fmoc-k(BT)-OH の合成およびペプチドへの効率的導入法の検討

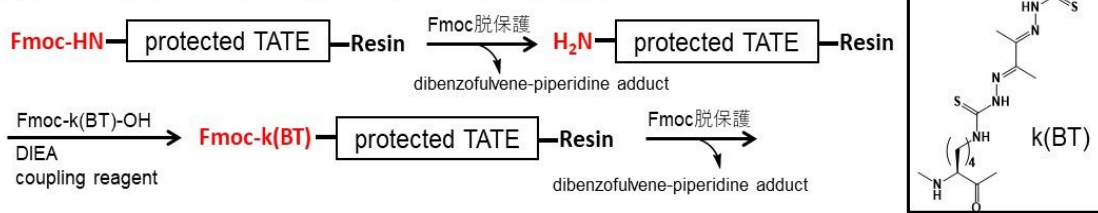
新規アミノ酸 Fmoc-ATSMaa-OH は、前研究で評価した SST 誘導体を基盤として Cu chelator 部位までの距離を設定し合成した。すなわち、Fmoc-dLys-OH を出発原料として Paterson らの方法[Inorg.Chem., 49, 1884-1893, 2010]を参考に合成し、ATSM 構造をアミノ酸側鎖に導入した新規 Fmoc アミノ酸 Fmoc-dLys(ATSM)-OH [以下、Fmoc-k(BT)-OH と記す]を合成した。

ATSM 構造は、ペプチド固相合成時における一般的な酸処理に対しては十分な耐性があることが前研究の結果からも見込めたが、一方で塩基処理やアミノ酸縮合反応における耐性が予測できなかった。そこで、合成した新規アミノ酸 Fmoc-k(BT)-OH の Fmoc ペプチド固相合成法に対する適応性を評価するため、ATSM 構造の Fmoc 脱保護下における塩基処理 (20% ピペリジン/DMF あるいは 2% DBU/DMF) に対する安定性、および固相上に構築した保護ペプチドに対して Fmoc-k(BT)-OH の縮合方法を検討した。具体的には、Scheme 1 に示すように、Fmoc 基を有さない ATSM 誘導体 HxBT を利用して、これを大過剰の 20% ピペリジン/DMF あるいは 2% DBU/DMF に曝露、経時的なサンプル採取後に酸処理を施し、HPLC にて HxBT の残存量を測定した。また、Fmoc-k(BT)-OH のペプチドへの導入方法については、以下の方法を用いて検証した。まず、Barlos resin 上に構築した側鎖保護 TATE ペプチドの Fmoc を脱保護した。次いで、生成した N 末端アミノ基に対して、各種縮合剤を用いて Fmoc-k(BT)-OH を導入後、再度 Fmoc を脱保護した。Fmoc-k(BT)-OH 導入前後の Fmoc 脱保護過程で生じる dibenzofulvene-piperidine adduct を 301 nm で吸光度測定し、新規アミノ酸 Fmoc-k(BT)-OH の導入率を算出することで、最適な縮合方法を検討した。

ATSM構造の塩基性条件下における安定性評価



新規アミノ酸Fmoc-k(BT)-OHのペプチドへの導入法検討



Scheme 1. ATSM構造の安定性評価およびFmoc-k(BT)-OHの導入法検討

-a: ATSMaa 導入新規 SST 誘導体の合成および非放射性 Cu (^{nat}Cu)複合体の合成

前述の検討にて、Fmoc-k(BT)-OH を最も効率的に導入できた方法を用いて k(BT)を導入し、脱樹脂、脱保護、ジスルフィド結合形成、および HPLC 精製過程を経て、新規 SST 誘導体 k(BT)-TATE を合成した。また、分子全体の水溶性増大および分子への陰電荷付与を目的として、k(BT)-TATE の N 末端に DGlu-ToU [ToU: 3, 6, 9- trioxaundecanedioic acid]を導入した新規 SST 誘導体 eToU- k(BT)-TATE を合成した。2 種の新規 SST 誘導体を非放射性 Cu (^{nat}Cu)と 1:1 比で反応し、それぞれ ^{nat}Cu 複合体 ^{nat}Cu-k(BT)-TATE および ^{nat}Cu-eToU- k(BT)-TATE へと誘導した。

-b: ATSMaa 導入新規 SST 誘導体の化学的 / 生物学的物性および SSTR に対する結合親和性・選択性の評価

上記 ^{nat}Cu 複合体を *n*-octanol と PBS (pH 7.4)にて分配し、各層に含まれる ^{nat}Cu 複合体濃度を測定し logD_{7.4} 値を算出した。また、これら ^{nat}Cu 複合体をマウス血清にスパイクした後に、超遠心法により血清タンパク非結合型画分を単離したうえで、血清中全濃度と非結合型画分濃度を測定し血清タンパク結合率 (PB%)を算出した。次に、血清タンパク中などの配位子置換による ^{nat}Cu 乖離を起こしやすい環境下における ^{nat}Cu 複合体の安定性を検証するため、50 μM penicillamine (Cu²⁺ chelator)添加マウス血清中に ^{nat}Cu 複合体を曝露し経時的に残存量を測定することで、新規 SST 誘導体の安定性を評価した。さらに、細胞内の高 glutathione 存在(還元環境)下での ^{nat}Cu 放出能を検証するため、5 mM glutathione 溶液中での安定性を経時的に測定するとともに、生成する ^{nat}Cu 乖離体(free peptide)も併せて測定し評価した。これら ^{nat}Cu 複合体および ^{nat}Cu 乖離体(free peptide)の測定には、LC-MS/MS (TripleQuad 5500, AB SICEX)を使用した。

最後に、Human recombinant SSTR2, SSTR3,および SSTR5 に対して、[¹²⁵I]-Tyr¹¹-somatostatin をトレーサーに用いた ^{nat}Cu 複合体との競合実験法によって、各種 SSTR に対する結合親和性を測定した。トレーサーの SSTR に対する結合を 50% 阻害する ^{nat}Cu 複合体濃度を IC₅₀ 値として算出し評価した。

-: ⁶⁴Cu 標識実験および NET モデルマウスにおける新規 SST 誘導体の体内動態評価

前研究において合成したSST誘導体の⁶⁴Cu標識実験において、十分な比放射能の⁶⁴Cu標識体は得られなかった(~ 1 MBq/nmol ligand程度)。診断精度および治療効果を上げるためには、より高い比放射能の⁶⁴Cu 標識SST 誘導体を合成する必要がある。⁶⁴Cuは、⁶⁴Ni (p,n) ⁶⁴Cu 反応により製造された後、イオン交換精製過程を経て調製される。今回、高比放射能の⁶⁴Cu 標識SST 誘導体を合成するにあたり、⁶⁴Cu製造時の不純物と考えられる原料の⁶⁴Ni を極力含まない高純度の⁶⁴Cuが必要となるため、イオン交換精製過程の後、更にキレート樹脂(Chelex 100 chelating resin)を用いて⁶⁴Cuの再精製を行った。再精製した⁶⁴Cuは、標識反応効率化のためmicrowave反応装置を用いてToDBTTATEと反応し⁶⁴Cu標識を試みた。しかしながら、比放射能は1.1 MBq/nmol ligand程度であり、わずかな改善はみられるものの十分な比放射能には至らなかった。今回、高純度⁶⁷Cuの提供を受けることができたため、本研究においては⁶⁷Cuを用いて新規ATSMaa導入SST誘導体を標識し、NETモデルマウス(ラット膵腺がんAR42J細胞移入マウス)における体内動態を評価した。

4. 研究成果

: Fmoc-k(BT)-OH の合成およびペプチドへの効率的導入法の検討

Fmoc-k(BT)-OHは、Fmoc-DLys-OHを出発原料として収率56.7%で得た。

ATSM構造の塩基性条件下での安定性を評価した結果、HxBTは20% piperidine/DMF中で10時間曝露後も98%の残存率を示した。一方で2% DBU/DMF中では10時間曝露によって70%以下まで残

存率が低下し、強塩基性下では不安定であることが分かった。この結果から、ATSM構造が一般にペプチド固相合成法に利用される20% piperidine/DMFを用いたFmoc脱保護過程に対して、十分な耐性を持つことが確認できた。

合成したFmoc-k(BT)-OHをベンゾトリアゾール系（ウロニウムあるいはホスホニウム型）、トリアジン系、カルボジイミド系、酸クロライド誘導化剤の各種縮合剤存在下で活性化した後に、Barlos resin上に構築した側鎖保護ペプチドTATEに対して反応し、ペプチドへの反応効率を算出したところ、Table 1に示す結果が得られた。

条件Aでは、長時間の反応にも関わらず、いずれの縮合剤においても導入効率は70%以下と低値を示した。条件Bのように、活性種が無水物あるいは酸クロライドを経由する縮合剤においては、その反応効率は5%前後であり反応が進行していないことが明らかになった。一方で、Fmoc-k(BT)-OHと縮合剤の接触後プレアクティベーションを行わなかった条件Cでは、いずれも高い導入率が得られた。以上の結果は、縮合剤との接触により誘導されたFmoc-k(BT)-OHの活性種が極めて短寿命であることを示唆している。また、ウロニウム型ベンゾトリアゾール系縮合剤では、副反応抑制のためプレアクティベーションの実施を推奨していることから、本新規アミノ酸Fmoc-k(BT)-OHの縮合時にはトリアジン系縮合剤DMT-MMの使用が適していることが明らかになった。

Table 1. 縮合剤および反応条件によるFmoc-k(BT)-OHのペプチドへの導入効率

coupling reagents	condensation efficiency (%)		
	A	B	C
HBTU/HOBt	68.1		94.4
HATU/HOAt	68.5		97.2
PyBOP/HOBt	52.7		88.7
DMT-MM	63.6		100.1

EDC		6.7	
oxalyl chloride		4.3	
thionyl chloride		3.2	

A: Fmoc-k(BT)-OH; 5 eq., activation; rt 10 min, reaction; 120 min × 3 times
 B: Fmoc-k(BT)-OH; 5 eq., activation; 0°C 60 min, reaction; 60 min × 4 times
 C: Fmoc-k(BT)-OH; 5 eq., activation; none, reaction; 60 min × 4 times

-a: ATSMaa 導入新規 SST 誘導体の合成および非放射性 Cu (^{nat}Cu)複合体の合成

DMT-MMを用いてFmoc-k(BT)-OHを導入した側鎖保護ペプチドTATEは、N末端のFmocを除去した後、各種反応、精製過程を経て、ATSMaa導入新規SST誘導体k(BT)-TATE (Figure 1: compound 3)を得た。精密質量分析の結果、m/z=703.7865 [M+2H]²⁺ (error: 0.62 mDa, 0.9 ppm)として観測され、目的物であることを確認した。また、H₂N-DGlu(OtBu)-OtBuにToU anhydride [ToU: 3, 6, 9-trioxaundecanedioic acidおよびDCCより調製]を反応しToU-DGlu(OtBu)-OtBuへと誘導した後に、固相上に構築したk(BT)導入側鎖保護ペプチドTATEとDMT-MM縮合剤存在下で反応し水溶性官能基を導入した。その後、各種反応、精製過程を経て、k(BT)-TATEのN末端に水溶性分子を付加した新規SST誘導体eToU-k(BT)-TATE (Figure 1: compound 4)を合成した。精密質量分析の結果、m/z=870.3379 [M+2H]²⁺ (error: 0.11 mDa, 0.1 ppm)として観測され目的物であることを確認した。Fmoc-k(BT)-OH導入からHPLC精製までの工程における収率は、k(BT)-TATEで17.8%、eToU-k(BT)-TATEで18.0%と同等であり、これは新規アミノ酸k(BT)導入ペプチドに対しても次の縮合反応が効率よく進行していることを示唆している。すなわち、この結果は考案したFmoc-k(BT)-OHが従来のFmocペプチド固相合成に十分に適応可能であることを示唆している。

次にATSMaa導入新規SST誘導体は、^{nat}Cuと1:1比でmicrowave反応装置を用いて反応し、それぞれの^{nat}Cu複合体^{nat}Cu-k(BT)-TATEおよび^{nat}Cu-eToU-k(BT)-TATEを得た。これらについても同様に精密質量分析を行い、^{nat}Cu-k(BT)-TATE: m/z=734.2412 [M+2H]²⁺ (error: 0.69 mDa, 0.9 ppm)、^{nat}Cu-k(BT)-TATE: m/z=900.7951 [M+2H]²⁺ (error: 0.28 mDa, 0.3 ppm)の結果を得た。また、MS/MS分析によるproduct ion解析の結果を踏まえ^{nat}Cuと1:1複合体を形成していることを確認した。

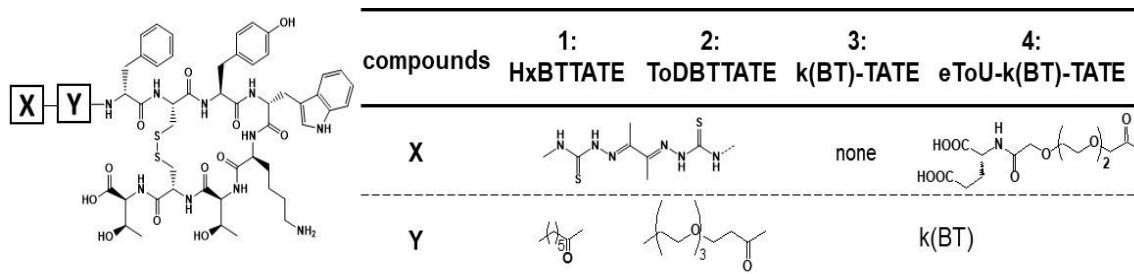


Figure 1. ATSM構造を含有するSST誘導体の構造および名称

-b: ATSMaa 導入新規 SST 誘導体の化学的 / 生物学的物性の評価

前研究で合成したSST誘導体(compound 1および2)およびATSMaa導入新規SST誘導体(compound 3および4)それぞれの^{nat}Cu複合体について、logD_{7.4}値、マウス血清におけるタンパク結合率、および各種SSTRに対する親和性を測定した結果をTable 2にまとめた。また、配位子交換反応が生じやすい環境下における^{nat}Cu複合体の安定性および高glutathione存在(還元環境)下での^{nat}Cu放出能の評価結果をTable 3にまとめた。

Table 2. ^{nat}Cu-SST複合体の化学的／生物学的物性

compounds	log D _{7.4}	protein binding (%) [*]	SSTR subtypes ^{**}		
			2	3	5
1	0.92 ± 0.10	98.90 ± 0.09	0.467	559	40.6
2	0.41 ± 0.05	97.49 ± 0.11	1.79	372	31.5
3	-0.13 ± 0.03	88.20 ± 0.83	0.138	165	3.57
4	-2.28 ± 0.05	82.72 ± 0.90	2.74	2240	62.7

^{*}This assay was performed by ultracentrifugation method, and these values indicate mean ± S.D. (n=5).

^{**}The binding affinities of ^{nat}Cu-SST derivatives with each SSTR were calculated as IC₅₀ values by using a competition method between radiotracer and ^{nat}Cu-SST derivatives.

Table 3. ^{nat}Cu-SST複合体の各種溶液中における残存率および^{nat}Cu放出能評価

solutions compound	serum + pen [*]				GSH solution ^{**}				ratio of free peptide ^{**}		
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	3	4
0.5 hr	100	94	103	107	92	88	86	103	2.0	3.4	4.9
1.0 hr	96	93	105	105	93	86	77	90	2.4	3.8	7.3
2.0 hr	98	95	106	106	91	83	75	80	2.7	5.1	8.4
4.0 hr	94	90	103	104	78	70	67	66	3.9	7.1	12.0

^{*} The stability was estimated in mouse serum containing 50 μM penicillamine at 37°C, and these values indicate mean of triplicate experiments.

^{**} The stability was examined in 5 mM glutathione solution at 37°C, and these values indicate mean of triplicate experiments.

^{***} These values indicate the ratio of free peptide generation at each time point to at 0 hr during incubation in 5 mM GSH solution at 37°C.

本研究にて新規にデザインしたATSMaa導入新規SST誘導体は、前研究で得た化合物に比べ水溶性が大きく向上し、また前研究の化合物で極めて高かった血清タンパク結合率についても、ATSMaa導入新規SST誘導体では大きく低下させることに成功した。Compound 3 (^{nat}Cu-k(BT)-TATE)では、前研究の化合物(compound 1および2)と比べて高いSSTR2親和性と選択性を有していること、また水溶性が大きく向上したcompound 4 (^{nat}Cu-eToU-k(BT)-TATE)では、SSTR2親和性や選択性の大きな低下を招くことなく物性を改善することに成功した。

また、ATSMaa導入新規SST誘導体の^{nat}Cu複合体は、配位子交換の生じやすい環境下においても^{nat}Cuを乖離することなく、極めて安定に存在することが確認できた。一方で、細胞内高glutathione存在(還元環境)下では、徐々に^{nat}Cuを乖離しfree peptideを生成することも併せて確認することができ、この^{nat}Cu放出能は前研究の化合物群を上回る結果であった。

⁶⁷Cu 標識体を用いた NET モデルマウスにおける新規 SST 誘導体の体内動態評価

Compound 2 ~ 4は、100 mM 酢酸緩衝液(pH 5.5)中にて50°C加温下で1 ~ 2時間反応して⁶⁷Cu標識体へと誘導した。今回、microwave反応装置による反応促進を行うことが出来なかったが、上記の反応条件にて比放射能は1.6 MBq/nmol ligandもしくはそれ以上の比放射能で⁶⁷Cu標識体が得られることを確認した。合成した⁶⁷Cu標識体をAR42J移入マウスに投与し、1、24、48時間経過後にマウスを屠殺して臓器を採取した。臓器の重量および放射能を測定し、各時間、各臓器における⁶⁷Cu分布を%dose/gとしてTable 4にまとめた。Compound 4では、腫瘍に対する集積はcompound 2とほぼ同程度であり、同等程度のSSTR2親和性であることを反映した結果であった。一方、compound 2に比べ高い水溶性と低いタンパク結合率を有していることから、他臓器での残留軽減が期待されたが、compound 2と同等程度の残留を示しており改善はみられなかった。

Compound 3は、SST誘導体の中で最も高いSSTR2親和性を示しており、体内分布においてもこれを反映した腫瘍への集積量増大が確認された。また、比較的長時間にわたり腫瘍に保持してお

Table 4. ⁶⁷Cu-SSTのAR42J移入マウスにおける体内分布

%dose / g	compound 2			compound 3			compound 4		
	1 hr	24 hr	48 hr	1 hr	24 hr	48 hr	1 hr	24 hr	48 hr
tumor	2.62	1.75	1.80	3.67	3.11	1.77	2.59	2.40	1.96
blood	1.91	1.32	0.96	1.65	1.38	0.76	1.90	1.26	1.45
intestine	9.63	3.12	2.24	6.00	2.60	1.58	7.78	3.00	2.12
liver	30.3	15.6	12.7	23.1	13.3	7.52	34.5	17.6	12.1
kidney	8.44	4.94	4.26	8.54	5.62	3.51	10.3	5.80	5.23

^{*} These values are expressed as percent injected dose per gram tissue (%dose/g, mean of n=3-5).

り、 $AUC_{\text{tumor}(0-48\text{hr})}$ はcompound 2の1.5倍程度に上昇した。さらに、肝臓や腸への残留はcompound 2に比べて、それぞれ30%、23%程度軽減することが明らかになった。Compound 4の水溶性上昇により、compound 2に比べ腸への初期集積が低下したこと、腎に対して初期集積が増大している点に注目すると、水溶性増大により一定の体内動態変化をもたらしたものと考えられるが、投与初期の集積にしか影響を及ぼしておらず、今回導入した水溶性官能基の構造が不適切であったものと考えられる。すなわち、SSTR2への親和性を維持したまま適切な水溶性官能基の導入が可能になれば、より体内動態の優れた化合物の創製が可能になると期待できる。

結論として、本研究にて考案・合成した新規ATSM含有アミノ酸ATSMaaは、Fmocペプチド固相合成法に対して応用可能なアミノ酸であり、悪性腫瘍を標的とした放射性Cuを含有する様々なペプチド性薬剤に対して応用可能な分子であることを確認することができた。また、本アミノ酸を利用したSST誘導体合成により、前研究で合成した化合物群と比べ、より体内動態の優れた分子の創製が可能となった。今後さらに体内動態の優れた化合物へと誘導する必要性はあるものの、これを可能にする分子として本研究で利用した新規アミノ酸ATSMaaは有益なアミノ酸であると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

藤澤豊、飯田靖彦

神経内分泌腫瘍診断 / 治療薬開発における新規非天然アミノ酸 ATSMaa を用いた somatostatin 誘導体の物性最適化

日本薬学会第 138 年会、2018 年 3 月 27 日、金沢

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。