

標的 α 線治療（TAT）を目的とした ^{211}At 標識薬剤開発とその体内動態制御



越後 拓亮
Echigo Hiroaki



小川 数馬
Ogawa Kazuma

1 はじめに

セラノスティクス（Theranostics）とは、治療（Therapeutics）と診断（Diagnostics）を組み合わせた造語であり、画像診断と標的治療により、がんの診断・治療を包括的かつ効率的に行う手法である¹⁾。特に、放射性同位元素（Radioisotope: RI）で標識された薬剤を用いてがんの診断・治療を行う核医学でのセラノスティクスはラジオセラノスティクス（Radiotheranostics）と呼ばれる。核医学診断では透過性の高い放射線を放出する RI で標識した薬剤を投与し、体外から専用のカメラを用いて、薬剤の分布を画像化する（図 1）。一方、核医学治療は細胞殺傷性が高い α 線や β^- 線を放出する RI で標識した薬剤を投与し、体内から放出される放射線によりがん細胞を照射し、殺傷する。この際、診断用薬剤と同等の体内分布を示す治療用薬剤を用いれば、診断画像から治療時の各組織の吸収線量、すなわち治療

効果や副作用を事前に予測することが可能となる。また、診断用薬剤は核医学治療後の治療効果判定にも使用することができるため、ラジオセラノスティクスはがんの個別化医療を可能とする手法として高い注目を集めている。

2 標的 α 線治療

α 線は β^- 線より飛程が短く、線エネルギー付与（Linear Energy Transfer: LET）が大きいため、少ない副作用で高い治療効果を得られることが知られている。 α 線を放出する薬剤としては、 $^{223}\text{Ra}[\text{RaCl}_2$ （ゾーフイゴ[®]）が、骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対し、2013年に α 線放出核種を用いた世界初の治療用放射性薬剤としてアメリカ食品医薬品局に承認された（わが国では2016年）。また、前立腺特異的膜抗原（Prostate Specific Membrane Antigen: PSMA）を標的とした α 線放出核種 ^{225}Ac 標識リガンドである $^{225}\text{Ac}[\text{Ac-PSMA-617}$ が臨床研究で顕著な治療効果を示した²⁾ことで、標的 α 線治療（Targeted Alpha Therapy: TAT）は大きく注目され、 ^{225}Ac 等を用いた TAT 研究が世界的に進められている。しかし、 ^{223}Ra には安定に配位するキレート配位子がほとんど存在しないため、標識化合物への応用は進んでいない。また ^{225}Ac は世界的に供給不足のため、入手が容易ではない状況である³⁾。

このような状況下、 α 線放出核種としてアスタチン-211(^{211}At)が注目されている。 ^{211}At は、中型サ

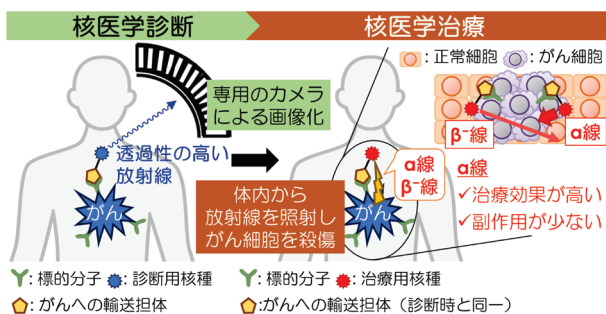


図 1 ラジオセラノスティクスの概念図

イクロトロンを使用した $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ 反応で製造可能であり、わが国ではその製造方法が確立され、安定に製造されている。また、アスタチンは周期表においてヨウ素の下段に位置するハロゲン元素であることから、核医学診断・治療で頻用されている放射性ヨウ素と同様の標識反応が使用できる可能性があること、また元素の類似性により、放射性ヨウ素標識薬剤と ^{211}At 標識薬剤を組み合わせたラジオセラノスティクスが期待されており、現在様々な ^{211}At 標識腫瘍指向性化合物が研究されている。一方、 ^{211}At の半減期は7.2時間と治療用RIとしては比較的短いため、組織への移行が速いペプチドが ^{211}At のがんへの輸送担体として有用であり、 ^{211}At 標識ペプチド開発が望まれていた。

本稿では、筆者が行ってきた ^{211}At 標識腫瘍指向性ペプチドを用いたラジオセラノスティクス用薬剤開発について紹介する。

3 ラジオセラノスティクス用 RI 標識 RGD ペプチド開発

RGD ペプチドは、アルギニン(R)-グリシン(G)-アスパラギン酸(D)配列を含むペプチドで、特にRGD配列を含む環状ペプチドが $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに高い親和性を有することが知られている⁴⁾。インテグリンは細胞膜表面に発現する細胞接着分子であり、 α 鎖と β 鎖の2つのサブユニットから形成されるヘテロダイマーである。特に $\alpha_v\beta_3$ インテグリンは、血管新生中の内皮細胞やある種のがん細胞に過剰発現しているため、RGDペプチドはがんへの輸送担体として用いられてきた^{5,6)}。そこで、RGDペプチドをモデルペプチドとして、 ^{211}At 標識RGDペプチドを作製し、放射性ヨウ素と組み合わせたラジオセラノスティクス用化合物としての有用性を評価することとした。

抗体等を放射性ヨウ素で直接標識する場合、クロラミンT等の酸化剤を用いて放射性ヨウ素をチロシン残基のフェノール性水酸基の隣に導入する方法がある。しかし、この方法は ^{211}At には適用できないことが知られている⁷⁾。そこで、抗体等を放射性ヨウ素や ^{211}At で間接標識する場合に用いられているトリブチルスズ基を含む化合物を標識前駆体として用いることとした。環状RGDペプチドの一種で

あるc(RGDfK)のD-フェニルアラニンのベンゼン環のp位にトリブチルスズ基を導入したc[RGDf(4-SnBu₃)K] (1)を合成し、次いで標識反応を行い、 ^{125}I c[RGDf(4-I)K] (^{125}I 2)と ^{211}At c[RGDf(4-At)K] (^{211}At 3)の合成に成功した(図2)。 ^{125}I 2と ^{211}At 3の担がんマウス体内放射能分布を評価した結果、腫瘍への高い取込みと同等の体内放射能分布を示し、放射性ヨウ素と ^{211}At とを組み合わせたラジオセラノスティクス用化合物としての有用性が示された⁸⁾。

また、一般的にラジオセラノスティクスでは、同じ標識前駆体に対して化学的性質が類似した診断・治療用RIを導入することにより、診断用と治療用放射性薬剤が同等の体内動態を示すことを利用して行うため、使用可能なRIの組み合わせには制限がある。RIの組み合わせの選択性が高まれば、施設的环境や患者の状況に即した診断・治療が可能となる。そこで、RGDペプチドに放射性金属標識部位と放射性ハロゲン標識部位とを導入した多核種ラジオセラノスティクスを可能とするプローブ開発を目指し、 ^{67}Ga Ga-DOTA-c[RGDf(4-I)K] (^{67}Ga 4)、Ga-DOTA- ^{125}I c[RGDf(4-I)K] (^{125}I 4)、及びGa-DOTA- ^{211}At c[RGDf(4-At)K] (^{211}At 5)を合成した(図2)。これら化合物の担がんマウス体内放射能分布を評価した結果、腫瘍への高い取込みと同等の体内放射能分布を示した。すなわち、本薬剤設計により、放射性金属と放射性ハロゲンを組み合わせたラジオセラノ

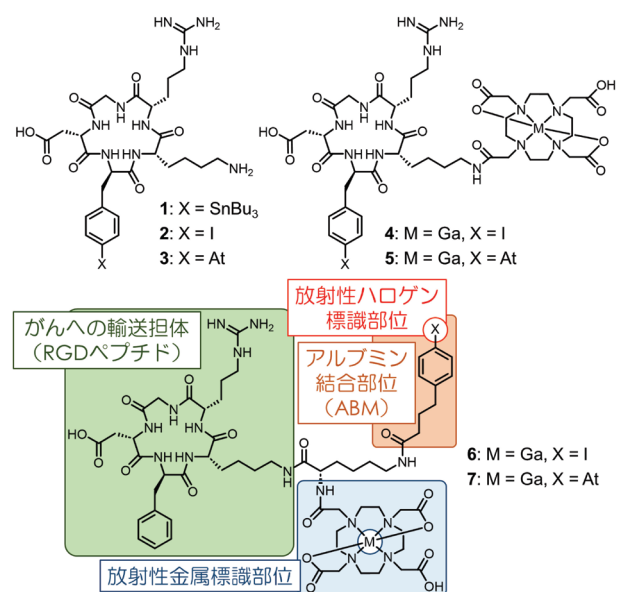


図2 開発したRI標識RGDペプチドの構造式

ティクスを可能とする多核種ラジオセラノスティクス用化合物の有用性を示した⁹⁾。

前述のラジオセラノスティクス用 RI 標識 RGD ペプチドはいずれも腫瘍選択的に高く集積したが、より効率的に高い治療効果を得るためには、より高く腫瘍に集積、保持させることが必要と考えられた。近年、治療用放射性化合物にアルブミン結合部位 (Albumin Binding Moiety: ABM) を導入し、血中のアルブミンと可逆的に結合させることにより、血液クリアランスを遅延させ、腫瘍集積を増加させて治療効果を向上させる試みがなされている¹⁰⁾。そこで、がんへの集積増加を目的に、ABM を導入した Ga-DOTA-K([¹²⁵I]IPBA)-c(RGDfK) ([¹²⁵I]6)、及び Ga-DOTA-K([²¹¹At]APBA)-c(RGDfK) ([²¹¹At]7) を合成し、評価を行った (図 2)。これらは ABM を導入していない RI 標識 RGD ペプチドと比較して血液クリアランスが顕著に遅延し、がんへの集積・保持は増加した。本化合物設計では、ABM を ²¹¹At 標識部位としても利用している。At は I と比べて生体内安定性が低く、脱離しやすいことが知られているため¹¹⁾、脱 ²¹¹At 化とアルブミンへの親和性低下が懸念されたが、[²¹¹At]7 は高い生体内安定性を示し、アルブミンとの親和性も保持された¹²⁾。

4 ABM 含有 ²¹¹At 標識 RGD ペプチドの体内分布の最適化

ABM を導入した ²¹¹At 標識 RGD ペプチドである [²¹¹At]7 は、ABM 非含有の化合物と比較して血液クリアランスが遅延し、腫瘍への高い集積・保持を示したが、逆に高すぎる血中滞留性やこれに基づく非標的組織への高集積による副作用が懸念された。そこで体内分布を改善するために、[²¹¹At]7 を投与し、

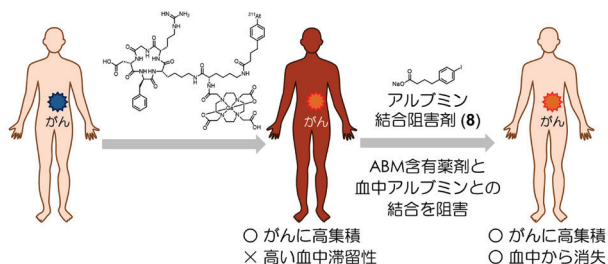


図 3 ABM 含有 RI 標識 RGD ペプチドの体内分布改善の概念図

がんにも十分量集積させた後、ABM を含有する [²¹¹At]7 と血中アルブミンとの結合を阻害する化合物 8 (アルブミン結合阻害剤, 図 3) を投与することで、がんへの高集積を維持したまま、[²¹¹At]7 の血液クリアランスを促進することができないか検討を行うこととした¹³⁾。

担がんマウスを用いて、[²¹¹At]7 を投与した後に化合物 8 の投与の有無で体内分布の比較を行った (図 4)。化合物 8 を投与することで血液や、肝臓、肺、心臓といった非標的組織から [²¹¹At]7 は速やかにクリアランスされた。腎臓においてはクリアランスが促進されたことで、一時的に集積が増大したものの、速やかに低下した。一方、腫瘍への集積は化合物 8 を投与した 3 時間後までは低下せず、以降は他の臓器と比較して緩やかに集積が低下した。

次いで、担がんマウスを用い化合物 8 の投与の有無での ABM を含有する ⁶⁷Ga 標識 RGD ペプチドである [⁶⁷Ga]Ga-DOTA-K(IPBA)-c(RGDfK) ([⁶⁷Ga]6) における SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) イメージングを行った (図 5)。化合物 8 投与により、非標的組織への放射能集積が顕著に低下し、がん組織が明瞭化された。

担がんマウスを用いて化合物 8 を併用した [²¹¹At]7 の治療実験を行った (図 6)。[²¹¹At]7 1.85 MBq と化合物 8 を投与した治療群はコントロール群と比較して有意な腫瘍の増殖抑制効果を示し、生存期間を延長した。一方、[²¹¹At]7 1.85 MBq のみを投与した群は、腫瘍の増殖抑制効果を示したものの、投与後に急激な体重減少を認め、投与 2 日目から 9 日目にかけて

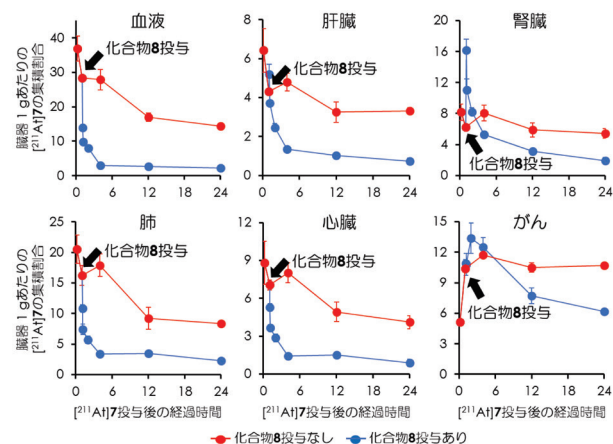


図 4 担がんマウスにおける化合物 8 の投与の有無での [²¹¹At]7 の体内放射能分布の比較 (参考文献 13 より引用)

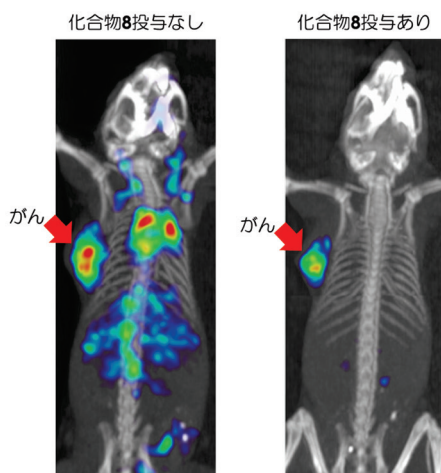


図5 担がんマウスにおける化合物8の投与の有無での ^{67}Ga 6投与3時間後におけるSPECT/CT画像の比較(参考文献13より引用)

すべてのマウスが死亡した。この結果から、 ^{211}At 7と化合物8を組み合わせることで、 ^{211}At 7の治療効果を維持しつつ、副作用が低減できる可能性が示された。

5 まとめ

^{211}At 等の治療用RIと診断用RIを組み合わせた多核種ラジオセラノスティクス用薬剤を開発した。その ^{211}At 治療を効率的に行うために、ABMを導入した ^{211}At 標識RGDペプチドである ^{211}At 7を開発し、腫瘍への集積・保持を増加させることに成功したが、逆に高すぎる血中滞留性問題となった。そこで、 ^{211}At 7と血中アルブミンとの結合を阻害する化合物を投与することで、体内分布を改善させる手法を提案した。 ^{211}At 7とこれに対応する ^{68}Ga 6(^{68}Ga はPET用核種で本研究では ^{67}Ga を ^{68}Ga の代替核種として用いた)等の診断用薬剤と化合物8を組み合わせることでラジオセラノスティクスに適用可能と考えられる。本手法を他のアルブミン結合部位を含有した薬剤に応用することにより、がん選択的な集

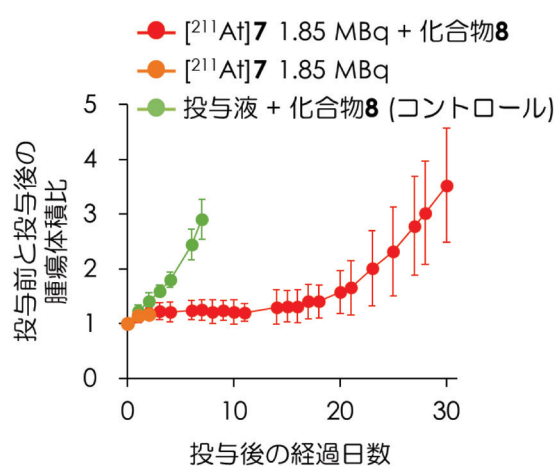


図6 担がんマウスにおける化合物8の投与による ^{211}At 7の治療実験(参考文献13より引用)

積性、治療効果を維持しつつ、副作用を低下させることが可能と期待される。

参考文献

- 1) Kelkar S. S., Reineke T. M., *Bioconjug Chem.*, **22**, 1879-1903 (2011)
- 2) Kratochwil C., *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **57**, 1941-1944 (2016)
- 3) Johnson J. D., *et al.*, *Sci. Rep.*, **13**, 1347 (2023)
- 4) Haubner R., *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **40**, 1061-1071 (1999)
- 5) Yoshimoto M., *et al.*, *Int. J. Cancer*, **123**, 709-715 (2008)
- 6) Mishiro K., *et al.*, *Coord. Chem. Rev.*, **383**, 104-131 (2019)
- 7) Ogawa K., *et al.*, *Chem Pharm Bull.*, **66**, 651-659 (2018)
- 8) Ogawa K., *et al.*, *ACS Omega*, **4**, 4584-4591 (2019)
- 9) Ogawa K., *et al.*, *Mol. Pharm.*, **18**, 3553-3562 (2021)
- 10) Tsuchihashi S., *et al.*, *J. Med. Chem.*, **66**, 8043-8053 (2023)
- 11) Teze D., *et al.*, *Sci. Rep.*, **7**, 2579 (2017)
- 12) Echigo H., *et al.*, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, **51**, 412-421 (2024)
- 13) Echigo H., *et al.*, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, **51**, 2663-2671 (2024)

(金沢大学大学院医薬保健総合研究科)