

Melanocortin receptor 標的ペプチドを利用した  
メラノーマ特異的放射性薬剤の開発と  $^{225}\text{Ac}$  標識法の検討  
加藤 俊貴

要 旨

メラノーマは皮膚がんの一種で、転移巣が化学療法と放射線治療への抵抗性を示す極めて予後不良な悪性腫瘍であるが、 $\alpha$ 線放出核種を用いた内用療法であればその治療効果が期待できる。

そこで本研究ではまず、メラノーマ細胞に過剰発現している melanocortin type 1 receptor (MC1R) に特異的に結合するペプチド  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) に、放射性同位元素を標識するためのキレート剤を導入した。導入するキレート剤は、 $\alpha$ 線放出核種の中でも最も効果の高いとされる  $^{225}\text{Ac}$  を唯一標識可能な DOTA を選択した。DOTA を  $\alpha$ -MSH に導入する際に、4つのカルボキシ基をもつ 4arm-DOTA の状態と、3つのカルボキシ基をもつ 3arm-DOTA の状態と 2種類の DOTA- $\alpha$ -MSH を合成した。これらをそれぞれ 4arm-DOTA- $\alpha$ -MSH, 3arm-DOTA- $\alpha$ -MSH として、この2つの DOTA-ペプチドに PET 用核種  $^{68}\text{Ga}$  と SPECT 用核種  $^{111}\text{In}$  をそれぞれ標識した。

これらの標識体を用いて、MC1R 高発現メラノーマ細胞への経時的集積実験を行った結果、 $^{68}\text{Ga}$  標識体では 4arm-DOTA- $\alpha$ -MSH と 3arm-DOTA- $\alpha$ -MSH で同様の高集積を示したが、 $^{111}\text{In}$  標識体では 4arm-DOTA- $\alpha$ -MSH が 3arm-DOTA- $\alpha$ -MSH より早期に高く集積した。 $\alpha$ -MSH 負荷による MC1R 結合阻害実験の結果、 $^{68}\text{Ga}$  標識体では 4arm-DOTA- $\alpha$ -MSH, 3arm-DOTA- $\alpha$ -MSH で同程度の顕著な阻害効果が確認されたが、 $^{111}\text{In}$  標識 3arm-DOTA- $\alpha$ -MSH は 4arm-DOTA- $\alpha$ -MSH に比べて阻害効果が高くより特異的であった。以上より 4arm/3arm-DOTA- $\alpha$ -MSH はメラノーマに MC1R 特異的に集積することが新たに明らかとなった。また、導入する DOTA の種類や標識核種によって異なる集積性、特異性を示し、特に  $^{111}\text{In}$  標識体では 3arm-DOTA- $\alpha$ -MSH がより MC1R に特異的であることが確認された。

続いて、 $^{225}\text{Ac}$  の標識方法の検討を行った。 $^{225}\text{Ac}$  は治療効果が高いとされるものの、その標識が困難であり、最適な標識方法を明らかにすることで、今後の研究や臨床での使用に

において、希少である  $^{225}\text{Ac}$  を有効に活用できると考えられる。

まずは、 $^{225}\text{Ac}$  と DOTA の標識条件を pH, 温度, 反応時間, DOTA の濃度を変化させて、ペーパクロマトグラフィによって標識率を求め、最適であると考えられる標識条件を求めた。また、DOTA と DOTA 化合物である *p*-SCN-Bn-DOTA と DOTA-NSH-ester の 3 つの標識率を比較した。その結果、pH は塩基性で、温度は高く、反応時間は長いほうが標識率は高いことがわかった。また、DOTA の濃度は一定を下回ると全く標識できなかった。また、DOTA とその化合物の比較では、DOTA が最も標識率が高く、続いて DOTA-NSH-ester, *p*-SCN-Bn-DOTA の順に標識率が高かったが、これらの標識率の違いは大きなものではなかった。

次に、 $^{225}\text{Ac}$  と DOTA- $\alpha$ -MSH の最適な標識条件を TLC 分析によって求めた。DOTA のみの場合と同様に、塩基性の pH で、高い温度、長い反応時間でより高い標識率となった。また、4arm-DOTA- $\alpha$ -MSH と 3arm-DOTA- $\alpha$ -MSH を比較した場合、4arm-DOTA- $\alpha$ -MSH の方がより低い pH で標識可能となり、pH11 にてほぼ同程度の標識率となった。そこで、標識率のより高かった 4arm-DOTA- $\alpha$ -MSH を用いて、HPLC での精製を試みた。HPLC の精製では、 $\gamma$  ディテクタで得られるクロマトグラムが Free の娘・孫核種の影響を大きく受けてしまうことがわかった。