

大腸がん治療薬を母体化合物とした新規 SPECT 用画像診断薬の開発

本田 剣仁

要 旨

本邦において早期大腸がんの 5 年生存率は 93.6 % と非常に高いものの、大腸がんは 1985 年頃から死亡率が男女ともに増加している。これは早期大腸がんには自覚症状がほとんど無いため、症状を自覚し、大腸がんが発覚した頃には進行が進んでいるからだと考えられる。そこで本研究では大腸がんの早期画像診断を目的として、近年の研究で大腸がんの治療薬として注目を集めている 2-ethyl-3-(4-hydroxybenzoyl)benzofuran (benzarone) を母体化合物とし、大腸がんへの集積を期待した新たな核医学画像診断薬の開発を試みた。様々な標識・精製条件を検討した結果、標識率 $62.1 \pm 1.6\%$ 、放射化学的純度 $97.3 \pm 0.5\%$ で ^{125}I -benzarone を得た。また、分取後 7 日の時点でも放射化学的純度が僅かに低下したものの充分安定であることを確認した。この ^{125}I -benzarone の腫瘍細胞への取り込み機序を SLC トランスポーターを強制発現させた human embryonic kidney (HEK) 細胞及び Flp 細胞を用いて検討を行った。その結果、 ^{125}I -benzarone の取り込みには organic anion transporter1 (OAT1) が関与していることが明らかとなった。

^{125}I -benzarone が腫瘍細胞へ集積することを確認するため、OAT1 遺伝子が高発現のヒト由来結腸腺がん細胞腫培養細胞株 DLD-1、ヒト由来肺腺がん培養細胞株 H441、ヒト由来肺腺がん培養細胞株 PC-14、OAT1 遺伝子が低発現のヒト由来結腸腺がん細胞腫培養細胞株 LS180 の 4 種のがん培養細胞株を用いて集積検討を行った。その結果、LS180, H441, PC-14 の 3 種のヒトがん培養細胞株において高い集積が確認された。また、当研究室で過去に行った 2- ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG) 及び ^3H -L-methionine (^3H -L-Met) を用いた集積実験と比較検討した結果、3 種のがん培養細胞株において集積が顕著であることを確認した。

以上の結果から、放射性ヨウ素標識 benzarone は大腸がん及び肺腺がんの新規 SPECT 用画像診断薬として利用できる可能性が示された。