

生命現象と機能性物質  
2022 年度採択研究代表者

2022 年度  
年次報告書

尾幡 穂乃香

量子科学技術研究開発機構  
量子生命・医学部門  
実習生

ゲノムの異常機構を狙い撃つ放射性白金化合物の開発

## 研究成果の概要

本研究では、がんゲノムの異常機構に深く関わる遺伝子やタンパク質複合体に直接結合する<sup>191</sup>Pt 薬剤を合成し、その DNA 損傷応答反応、治療効果を評価すると共に、免疫活性化に関する効果をモデル検証することを目標としている。2022 年度は、腫瘍標的化分子として RGD ペプチド、DNA 結合分子として MYCN 遺伝子標的 PI ポリアミド(MYCN-PIP)を組み合わせたコンジュゲートを想定し、<sup>191</sup>Pt-MYCN-PIP の標識体の細胞評価、<sup>191</sup>Pt-RGD ペプチド標識体の動物評価をそれぞれ分けて実施した。

まず、<sup>191</sup>Pt-MYCN-PIP は MYCN 遺伝子やその発現に影響を与え、MYCN 遺伝子が増幅している細胞株へ障害性を示すことが判った。その一方で、標的遺伝子以外の箇所にも多く結合していることが判り、<sup>191</sup>Pt の高い反応性によるオフターゲットのリスクが示唆された。また、<sup>191</sup>Pt-RGD ペプチドの体内動態を調べた結果、リガンド特異性のある程度保って腫瘍にデリバリーされることが示されたが、<sup>191</sup>Pt と血中タンパク質の結合率が高く、肝臓や脾臓への集積が多くなる問題が浮き彫りになった。したがって、thiol が 1 つの Cys を配位子として標識した標識体は <sup>191</sup>Pt の反応性が高く、標的外の DNA や血中タンパク質と結合してしまうため、薬剤には適していないことが判った。そこで、<sup>191</sup>Pt を安定化させるために、配位数を増やしてチオールを 3 つもった Trithiol 配位子について検討を行ったところ、<sup>191</sup>Pt-Trithiol はタンパク質結合率が非常に低く、高い安定性を示すことが明らかになった。

これらの得られた知見を踏まえた上で、今後腫瘍標的性・血中安定性を改善するような、<sup>191</sup>Pt 標識リガンドの最適化を行い、適したリガンドをベースとする化合物開発・評価を行う必要性が示唆された。

### 【代表的な原著論文情報】

1. **Obata H**, Kurimasa A, Muraoka T, Tsuji AB, Kondo K, Kuwahara Y, Minegishi K, Nagatsu K, Ogawa M, Zhang MR. Dynamic imaging analysis reveals Auger electron-emitting radio-cisplatin induces DNA damage depending on the cell cycle. *BBRC* **2022**, 637, 286–293.
2. **Obata H**, Tsuji AB, Sudo H, Sugyo A, Minegishi K, Nagatsu K, Ogawa M, Zhang MR. Precise quantitative evaluation of pharmacokinetics of cisplatin using a radio-platinum tracer in tumor-bearing mice. *Nucl Med Commun* **2022**, 43(11), 1121–1127.