

2023 年度年次報告書
生命現象と機能性物質
2022 年度採択研究代表者

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
研究員

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

腫瘍標的性・血中安定性を改善するような、 ^{191}Pt 標識用配位子の開発を行った。

まず、チオール基数について検討を行った結果、3 つのチオール基をもつ Trithiol 配位子は、前駆体と ^{191}Pt 標識体は疎水性が大きく異なり、HPLC で分離することができることが判った。これにより、標識前駆体を含まない ^{191}Pt 標識体を製品として得ることに成功した。そこで、Trithiol 配位子に前立腺がん特異膜抗原 (PSMA) の標的リガンドを導入した Trithiol-PSMA の ^{191}Pt 標識体を合成し、腫瘍マウスを用いて動態を調べたところ、タンパク質結合率も低く (尾静注後 2 分: $43 \pm 8\%$)、クリアランスが速いことが判り、正常組織への集積が大幅に低減する結果となった。PSMA 高発現腫瘍での薬剤取り込み率は低発現腫瘍よりも 20 倍以上高く、リガンドの特異性が十分に保たれていた。以上より、Trithiol 配位子が ^{191}Pt 化合物における標識用配位子として適することが示された。

次に、腫瘍膜抗原と DNA の両方を標的とする候補標識化合物として、PSMA 標的リガンドと DNA 結合分子 (Hoechst) の両方をもたせた、Trithiol-PSMA-Hoechst について前駆体を合成し、 ^{191}Pt 標識体を得た。細胞実験の結果、Hoechst を導入しても ^{191}Pt -Trithiol-PSMA-Hoechst は ^{191}Pt -Trithiol-PSMA と同等の特異性を有し、PSMA 高発現細胞に高効率で取り込まれることが判った。また、Hoechst 導入により 1 桁程度 DNA 結合率が高くなり、DNA 結合性と腫瘍への特異性両方を有していることが示された。そこで、腫瘍マウスを用いて動態を調べたところ、タンパク質結合率は低かったが (尾静注後 2 分: $25 \pm 3\%$)、肝臓や脾臓、腎臓等の正常組織に高集積する結果となった。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Obata H., Tsuji AB, Sudo H, Sugyo A, Hashiya K, Ikeda H, Itoh M, Minegishi K, Nagatsu K, Ogawa M, Bando T, Sugiyama H, Zhang MR. Novel Auger-Electron-Emitting ^{191}Pt -Labeled Pyrrole-Imidazole Polyamide Targeting MYCN Increases Cytotoxicity and Cytosolic dsDNA Granules in MYCN-Amplified Neuroblastoma. *Pharmaceutics* 2023, 16, 1526. 2.
- 2) Obata H., Ogawa M, Zalutsky MR. DNA Repair Inhibitors: Potential Targets and Partners for Targeted Radionuclide Therapy. *Pharmaceutics* 2023, 15(7), 1926.