

氏 名	お 小 川 かず ま
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 737 号
学位授与の日付	平 成 19 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	転移性骨腫瘍の内部照射療法を目的とした放射性薬剤の開発に関する研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 佐 治 英 郎	教 授 橋 田 充	教 授 富 岡 清
--------	----------------------	-----------	-----------

論 文 内 容 の 要 旨

前立腺癌、乳癌などの癌は骨に転移し易く、その多くは激しい痛みを伴うために患者の quality of life は著しく損なわれる。この疼痛の緩和のための治療法として、転移部位が限局されている場合は放射線外部照射が有効であるが、全身に多発した骨転移に対しては放射線外部照射の適応は困難である。そこで、全身に多発している場合を中心に、副作用が少なく、一回の投与で複数の部位に長期間の効果が期待できる、放射性薬剤を用いた内部照射療法（内用療法）が期待されている。この内用療法に用いる放射性薬剤としていくつかの化合物が検討されているが、中でも rhenium-186 (^{186}Re , 半減期91時間)の標識化合物は、 ^{186}Re が治療に適した β^- 線と診断に適した γ 線を同時に放出することから、腫瘍への放射能の分布を確認しながら治療することができ、その利用が注目されている。実際、これまでに、造骨部位に高い親和性を有するビスホスホネートの一つである 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonate (HEDP) と ^{186}Re とが直接配位した錯体 ^{186}Re -HEDP が開発され、臨床研究が進められている。しかしながら、 ^{186}Re -HEDP は錯体の安定性が乏しく、生体内で解離して過レニウム酸イオン ($^{186}\text{ReO}_4^-$) が生成するため、血液クリアランスの遅延、胃への放射能集積が起り、問題となっている。そのため、本研究では、転移性骨腫瘍の内用療法を目的として、生体内で安定で、骨腫瘍部位に高く集積する ^{186}Re 標識薬剤の開発を計画した。

そこで、標的分子への親和性に関与する部位と、それとは独立して放射性核種を安定に保持する部位とを具備する二官能性放射性薬剤の概念に基づき、造骨部位に高い親和性を有することが期待される 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonate (alendronate) を母体化合物として、この化合物の標的分子への親和性に関与する部位とは独立して、 ^{186}Re と電荷が中性で安定な錯体を形成する monoaminemonoamidedithiols (MAMA) を導入した $[N\text{-}[2\text{-}[[4\text{-}(4\text{-hydroxy-4,4-diphosphonobutyl) amino}]\text{-4-oxobutyl}]\text{-(2-thioethyl) amino}]\text{acetyl}]\text{-2-aminoethanethiolate}]\text{oxorhenium(V)}$ (^{186}Re -MAMA-HBP) を合成した。合成は、MAMA 誘導体、 $N\text{-}[2\text{-(tritylthio)ethylaminocarbonylmethyl}]\text{-N-[2-(tritylthio)ethyl]}\text{-4-aminobutyric acid}$ を合成後、これに alendronate を結合させ、 $N^2\text{-}[4\text{-}[[4\text{-hydroxy-4,4-diphosphonobutyl) amino}]\text{-4-oxobutyl}]\text{-N}^1\text{-bis[2-(tritylthio)ethyl]}\text{-glycinamide}$ (Tr-MAMA-HBP) を生成した。得られた Tr-MAMA-HBP に、トリチル基脱保護後、 $^{186}\text{ReO}_4^-$ を加え、 Sn^{2+} で還元することによって ^{186}Re を配位させた後、HPLC で精製することにより、 ^{186}Re -MAMA-HBP を放射化学的収率54%、放射化学的純度95%以上で得た。

得られた ^{186}Re -MAMA-HBP のハイドロキシアパタイトへの結合親和性およびマウスでの体内分布について、P-C-P 部位の炭素に水酸基を有さない類似体 $[N\text{-}[2\text{-}[[3\text{-(3,3-diphosphonopropylcarbamoyl) propyl}]\text{-(2-thioethyl) amino}]\text{acetyl}]\text{aminoethane-thiolate}]\text{oxorhenium(V)}$ (^{186}Re -MAMA-BP) および ^{186}Re -HEDP と比較したところ、ハイドロキシアパタイトへの結合親和性、体内分布実験での骨への集積量、胃への集積の低さ、血液クリアランスの速さはともに ^{186}Re -MAMA-HBP, ^{186}Re -MAMA-BP, ^{186}Re -HEDP の順となった。これらの結果から、二官能性放射性薬剤の考え方は安定な ^{186}Re 化合物の生成に有効であること、また P-C-P 部位の炭素への水酸基の導入は骨への集積増加に有効であることが示された。し

かし一方で、 ^{186}Re -MAMA-HBPは ^{186}Re -MAMA-BPとともに非標的組織、特に肝臓において ^{186}Re -HEDPと比較して高い放射能集積を認めた。一般に肝臓への移行性には脂溶性が関与していることから、 ^{186}Re -MAMA-HBPの高い肝臓への分布は、 ^{186}Re -MAMA部位に由来する脂溶性の高さが影響していると考えられた。

そこで、 ^{186}Re 錯体形成部位として ^{186}Re -MAMA錯体より水溶性が高い ^{186}Re -mercaptoacetylglycylglycylglycine (MAG3)錯体を用いた[[[(4-hydroxy-4,4-diphosphonobutyl)carbamoylmethyl]carbamoylmethyl]carbamoylmethyl]-carbamoylmethanethiolate]oxorhenium(V) (^{186}Re -MAG3-HBP)を設計、合成した。その結果、所期の通り、 ^{186}Re -MAG3-HBPは、 ^{186}Re -MAMA-HBPよりも低いオクタノール/水分分配係数を示し、マウス体内分布実験においても、肝臓などの非標的組織への放射能集積を低減させ、骨への分布の選択性を高めることに成功した。

次いで、得られた ^{186}Re -MAG3-HBPの転移性骨腫瘍に対する治療効果を評価するため、乳癌細胞MRMT-1をラットの脛骨に注入して転移性骨腫瘍モデルを作製し、それに ^{186}Re -MAG3-HBPを投与して、経時的に腫瘍の大きさを測定した。その結果、 ^{186}Re -MAG3-HBP投与群では、非治療群と比較して有意な癌の増殖抑制作用が認められた。また、von Frey filament testによる痛み検定の結果、 ^{186}Re -MAG3-HBP投与群は、非投与群に対して有意な疼痛緩和効果を示した。

以上、本研究は、転移性骨腫瘍の内用療法を目的とした ^{186}Re 標識放射性薬剤の開発に基礎的な成果をおさめたものであり、今後の内用療法の研究に有益な情報を提供するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

前立腺癌、乳癌などの癌は骨に転移し易く、その多くは激しい痛みを伴うために患者のquality of lifeは著しく損なわれる。この癌性疼痛に対して、一回の投与で長期間の効果が期待できる、放射性薬剤を用いた内用放射線治療が注目されており、これまでに、造骨部位への高い親和性を有する1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonate(HEDP)に、内用放射線治療に適した放射線を放出する ^{186}Re を直接配位させた ^{186}Re -HEDPが開発され、臨床研究が進められている。しかし、本化合物は生体内での安定性が乏しいため、血液クリアランスの遅延、胃への放射能集積が起こることから、本論文は、この問題を克服した、転移性骨腫瘍の内用治療に適する ^{186}Re 標識薬剤を開発することを計画したものである。

そこで、著者は、ひとつの分子内に、標的分子への親和性に関与する部位と、それとは独立して ^{186}Re を安定に保持する部位を具備する、二官能性放射性薬剤の概念に基づき、造骨部位に高い親和性を有する4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonateを母体化合物として、これに、電荷が中性で安定なRe錯体を形成するキレート部位を導入した[N-[2-[[4-[(4-hydroxy-4,4-diphosphonobutyl)amino]-4-oxobutyl]-(2-thioethyl)amino]acetyl]-2-aminoethanethiolate]oxorhenium(V) (^{186}Re -MAMA-HBP)を設計、合成した。

得られた ^{186}Re -MAMA-HBPのハイドロキシアパタイトへの結合親和性およびマウスでの体内分布について、 ^{186}Re -MAMA-HBPのビスホスホナート(BP)部位のP-C-P構造の炭素に水酸基を有さない化合物(^{186}Re -MAMA-BP)および ^{186}Re -HEDPと比較したところ、ハイドロキシアパタイトへの結合親和性、体内分布実験での骨への集積量、胃への集積の低さ、血液クリアランスの速さはともに ^{186}Re -MAMA-HBP、 ^{186}Re -MAMA-BP、 ^{186}Re -HEDPの順となった。これらの結果から、二官能性放射性薬剤の考え方は安定な ^{186}Re 化合物の生成に有効であること、またBP部位のP-C-P構造の炭素への水酸基の導入は骨への集積増加に有効であることが示された。しかし一方で、 ^{186}Re -MAMA-HBPは ^{186}Re -MAMA-BPとともに非標的組織、特に肝臓において ^{186}Re -HEDPよりかなり高い放射能集積を認めた。一般に肝臓への移行性には脂溶性が関与していることから、著者は ^{186}Re -MAMA-HBPの高い肝臓への分布は、 ^{186}Re -MAMA部位に由来する脂溶性の高さが影響していると考え、 ^{186}Re 錯体形成部位としてより水溶性が高いキレート部位を用いた[[[(4-hydroxy-4,4-diphosphonobutyl)carbamoylmethyl]carbamoylmethyl]carbamoylmethyl]-carbamoylmethanethiolate]oxorhenium(V) (^{186}Re -MAG3-HBP)を設計、合成した。得られた ^{186}Re -MAG3-HBPのマウスでの体内分布を検討した結果、本化合物は ^{186}Re -MAMA-HBPよりも肝臓などの非標的組織への放射能集積が低く、骨への分布の選択性が高いことを認めた。

この結果に基づいて、著者は、次に乳癌細胞MRMT-1をラットの脛骨に注入して転移性骨腫瘍モデルを作成、それに ^{186}Re -MAG3-HBPを投与して、 ^{186}Re -MAG3-HBPの転移性骨腫瘍に対する治療効果を評価した。その結果、 ^{186}Re -MAG3-HBP投与群では、非治療群と比較して有意な腫瘍の縮小が認められた。さらに、von Frey filament testによる痛み検定の

結果、 ^{186}Re -MAG3-HBPは有意な疼痛緩和効果を示した。

以上、本研究は、 ^{186}Re で標識された転移性骨腫瘍の内用放射線治療薬剤の開発に基礎的な成果をおさめたものであり、今後の内用放射線治療研究に有益な情報を提供するものと評価される。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成19年5月24日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。