

News Release



HaKaSe+



公立大学法人
福島県立医科大学

令和7年1月15日

各報道機関文教担当記者 様

構造修飾により ^{211}At を安定に保持する技術を開発

—核医学治療薬開発における重要課題を克服—

金沢大学新学術創成研究機構の小川数馬教授、三代憲司准教授、大学院医薬保健学総合研究科薬学専攻／日本学術振興会特別研究員（DC1）（次世代精鋭人材創発プロジェクト令和4年度採用選抜学生）の平田咲（博士課程2年）、医薬保健研究域薬学系の淵上剛志准教授、宗兼将之助教、医薬保健研究域医学系（附属病院核医学診療科）の絹谷清剛教授、福島県立医科大学の高橋和弘教授、鷲山幸信准教授、千葉大学の荒野泰名誉教授らの共同研究グループは、**生体内において芳香環（※1）上のアスタチン-211 (^{211}At)（※2）を安定に保持する新規標識部位の開発**を行いました。

α 線は非常に高い細胞傷害性を持ち、その飛程（※3）が短い特徴があります。そこで、 α 線放出核種（※4）を持つ薬剤をがん細胞にのみに届けることで、副作用を抑えながら高い治療効果を得ることができます。特に ^{211}At は、国内で製造が可能なほぼ唯一の α 線放出核種であり、近年その医療応用が注目されています。これまでの研究では、芳香環上に ^{211}At を導入した薬剤が多く開発されてきましたが、芳香環上の ^{211}At は生体内における安定性が低く、薬剤構造から ^{211}At が脱離することにより正常組織に意図せず集積することが課題となっていました。本研究では、芳香環上の ^{211}At 周辺の構造修飾により、 ^{211}At の脱離を抑制する技術を開発しました。異なる性質を持つ種々の置換基（※5）を導入した構造を検討した結果、 ^{211}At を生体内で安定に保持できる標識技術の確立に成功しました。この技術は、より効果的で副作用の少ない核医学治療の実現につながることで期待されます。

本研究成果は、2025年1月5日アメリカ化学会が出版する国際誌『*Journal of Medicinal Chemistry*』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

核医学治療とは、放射性核種（※6）を導入した薬剤を患者さんに投与し、薬剤から放出される放射線で体内からがんを殺傷する治療法です。治療に用いられる放射線のうち、特にα線は高い細胞傷害性を持ち、その飛程は細胞1個程度と非常に短いことから、α線を放出する放射性核種を導入した薬剤をがんを選択的に送達することができれば、少ない副作用で高い治療効果を得ることができます。特に ^{211}At は、国内での製造方法が確立しているほぼ唯一のα線放出核種です。また、 ^{211}At はハロゲン元素（※7）の1つであり、現在臨床で用いられている同族元素の放射性ヨウ素と類似した性質を持つことから、既存の放射性ヨウ素標識薬剤の薬剤設計を適用することができます。さらに、放射性ヨウ素を用いた核医学診断と ^{211}At を用いた治療とを組み合わせたラジオセラノスティクス（※8）が可能であるなど多くの利点を有することから、近年、臨床応用に向けた ^{211}At 標識薬剤の開発が盛んに行われています。

しかし、これまでに開発された ^{211}At 標識薬剤の中には、生体における安定性が低いものが多く、薬剤構造からの ^{211}At 脱離が懸念されていました。脱離した ^{211}At は、胃や甲状腺、脾臓などの正常組織に集積してしまうため、選択的に標的部位へと送達することができず、副作用の発現や治療効果の減弱につながる可能性があります。このことから、生体内で ^{211}At を安定して保持できる標識部位の開発が課題となっていました。

【研究成果の概要】

これまでの研究では、 ^{211}At 標識部位として芳香環を採用した薬剤が多く開発されている一方、芳香環 ^{211}At 脱離が多く報告されていました。そこで本研究では、芳香環上の ^{211}At の安定性向上を目指しました（図1）。生体内で不安定であることが既知されている ^{211}At 1aを対照として、 ^{211}At に隣接した部分に性質の異なる構造を導入した化合物(^{211}At 2a-4a)を合成し、各々の生体内における安定性を評価しました。 ^{211}At 2a- ^{211}At 4aは、 ^{211}At 1aと比較して胃や甲状腺、脾臓などの正常組織における集積は低く、特にジメチルカルバモイル基を2つ導入した ^{211}At 4aが顕著な脱離抑制効果を示し、対応する安定な放射性ヨウ素標識体 ^{125}I 4bと類似した体内動態を示しました（図2）。 ^{211}At に隣接する2つのジメチルカルバモイル基は、立体的および電子的な効果により、生体内における ^{211}At の安定性向上に寄与していると考えられます。

【今後の展開】

本研究では、芳香環上の ^{211}At に隣接する2つのジメチルカルバモイル基を導入した標識部位が、生体内で ^{211}At を安定に保持することを実証しました。今後、この標識部位を、これまで生体内での安定性が課題となっていたさまざまな ^{211}At 標識薬剤に適用することで、より効果的で副作用の少ない核医学治療薬剤の開発につながることを期待されます。また、本研究で得られた知見は、 ^{211}At の生体内での詳細な脱離メカニズム等の解明に寄与することが期待されます。

本研究は、日本学術振興会 科研費 (JP24K02394、JP24KJ1196)、放射線災害・医科学研究拠点における共同研究、創発的研究支援事業 (JPMJFR2225)、JST SPRING (JPMJSP2135)、金沢大学先魁プロジェクト2024の支援を受けて実施されました。

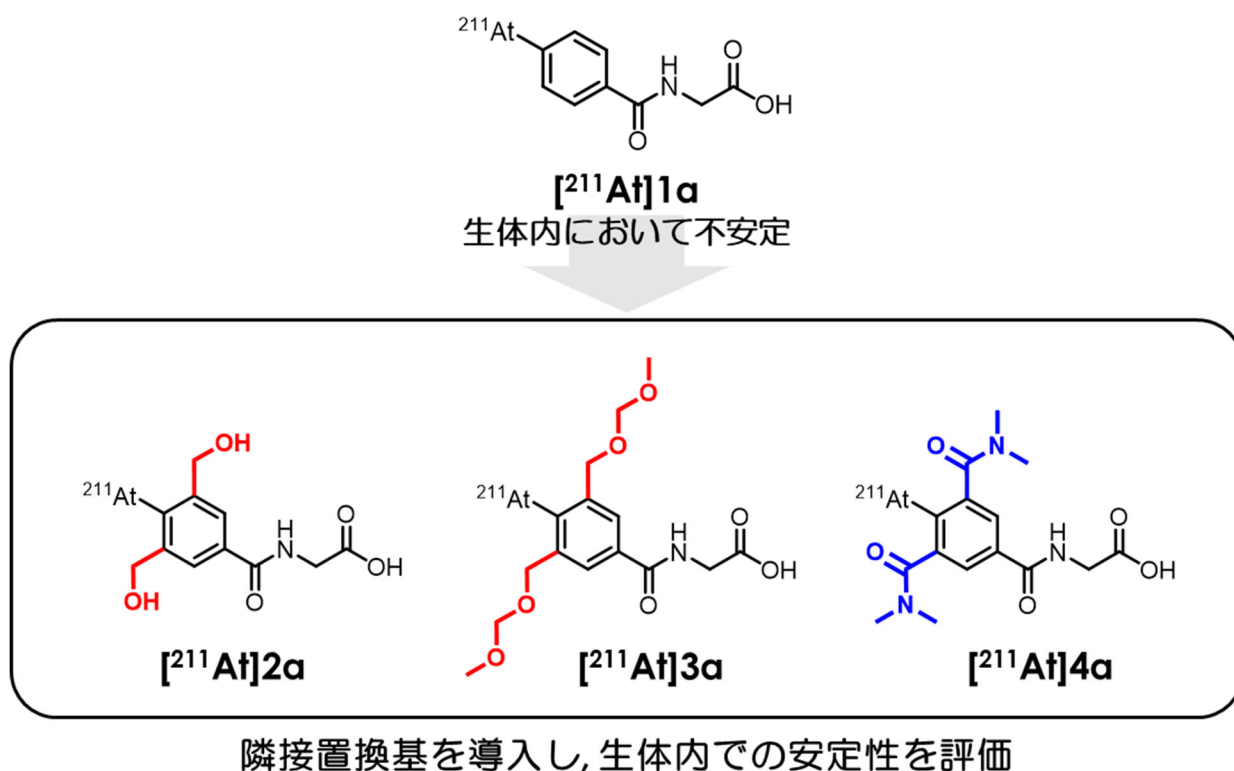


図 1 : 本研究の概念図

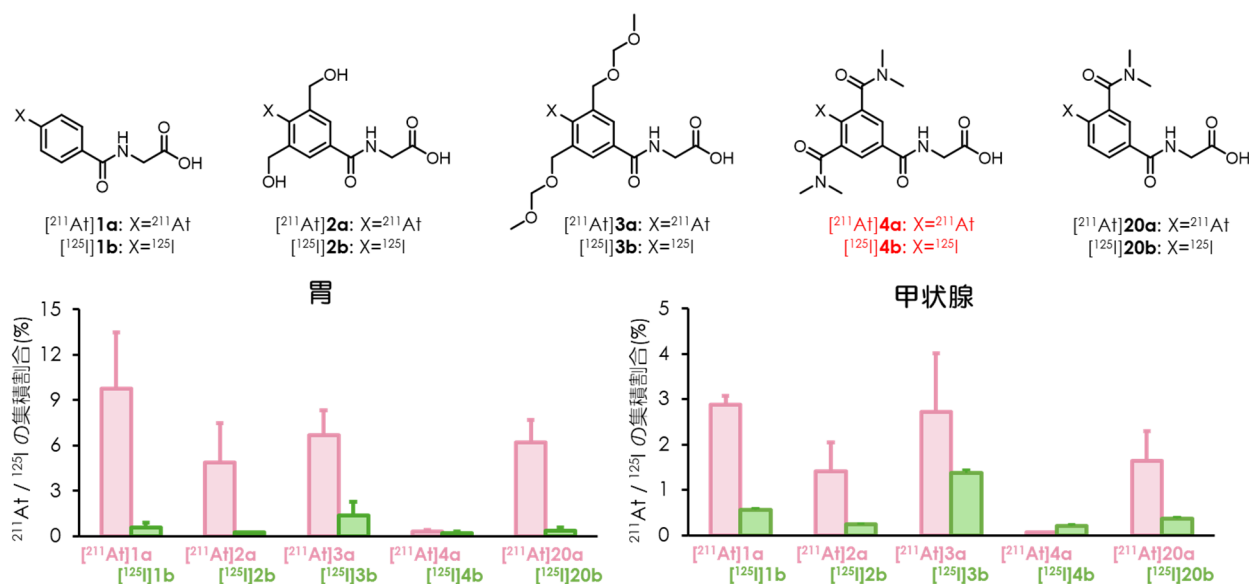


図 2 : ノーマルマウスにおける ²¹¹At / ¹²⁵I 化合物投与 4 時間後における [²¹¹At]1 の体内放射能分布の比較

生体内で ²¹¹At が脱離することが知られている [²¹¹At]1a と比較して、隣接置換基として 2 つのジメチルカルバモイル基を持つ [²¹¹At]4a は胃や甲状腺への集積がほとんど見られず、対応する放射性ヨウ素標識化合物 [¹²⁵I]4b と類似した体内動態を示したことから、生体内で ²¹¹At を安定に保持していることが分かりました。

【掲載論文】

雑誌名 : *Journal of Medicinal Chemistry*

論文名 : In Vivo Stability Improvement of Astatobenzene Derivatives by Introducing Neighboring Substituents

(隣接置換基の導入による ^{211}At 標識芳香族化合物の生体内安定性の向上)

著者名 : Saki Hirata¹, Kenji Mishiro^{2*}, Kohshin Washiyama³, Masayuki Munekane¹, Takeshi Fuchigami¹, Yasushi Arano⁴, Kazuhiro Takahashi³, Seigo Kinuya⁵, Kazuma Ogawa^{1, 2*}.

(平田咲¹、三代憲司²、鷲山幸信³、宗兼将之¹、淵上剛志¹、荒野泰⁴、高橋和弘³、絹谷清剛⁵、小川数馬^{1, 2})

¹金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

²金沢大学新学術創成研究機構

³福島県立医科大学先端臨床研究センター

⁴千葉大学大学院薬学研究院

⁵金沢大学附属病院核医学診療科

掲載日時 : 2025 年 1 月 5 日オンライン版に掲載

DOI : 10.1021/acs.jmedchem.4c02188

URL : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.4c02188>

【用語解説】

※1 : 芳香環

ベンゼン環などの環状の構造のこと。医薬品、化粧品、香料などをはじめとする、生活に関わる多くの物の成分として利用される化学物質の構造に含まれている。

※2 : アスタチン-211 (^{211}At)

α 線放出核種の一つ。高い細胞傷害性を示すことから、がんを集めることにより、強力ながん治療効果が期待されている。ハロゲン元素であるため、ヨウ素や臭素など他のハロゲン元素と類似した化学的性質を持ち、既知の標識法を応用できる。

※3 : 飛程

放射線がエネルギーを失って (与えて) 停止するまでの距離のこと。 α 線の組織内の飛程は 20–100 μm 、 β 線の飛程は数 mm 程度である。

※4： α 線放出核種

α 線は、2個の陽子と2個の中性子から構成されるヘリウム原子核であり、異なった原子に変化する時に α 線を放出する放射性核種のこと。

※5：置換基

有機分子の部分構造を構成する原子もしくは原子団のこと。ある母体化合物の水素原子を別の原子または原子団に置き換えた分子において、置き換えた原子または原子団を置換基と呼ぶ。

※6：放射性核種

異なった原子に変化する時に放射線を放出する原子のことで、医療やライフサイエンス分野などの研究で利用されている。特に医療においては、がんや心臓病の診断、がんの治療に使用されている。

※7：ハロゲン元素

ハロゲン元素とは、周期表の17族に属する元素群を指す。つまり、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アスタチンがハロゲン元素。核医学においては、がんの診断にフッ素-18 (^{18}F) やヨウ素-123 (^{123}I) などが用いられている。

※8：ラジオセラノスティクス

がんの核医学診断・核医学治療を一体化して行う手法。核医学診断は、透過性の高い放射線を放出する放射性核種を結合した薬剤を投与し、体外から専用のカメラで薬剤の分布を画像化する。一方、核医学治療は細胞殺傷性が高い放射線である α 線や β 線を放出する放射性核種を結合した薬剤を用い、体内から放射線を照射する。この際、同等の体内動態を示す診断・治療用薬剤を用いれば、診断用薬剤を用いた画像動態解析により、治療前に治療効果や副作用の予測が可能となる。このため、ラジオセラノスティクスは各々の患者に適切な治療を行うことが可能な個別化医療を具現化した手法であると言える。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学 新学術創成研究機構 教授

小川 数馬 (おがわ かずま)

TEL : 076-234-4460

E-mail : kogawa@p.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学 新学術創成研究機構 准教授

三代 憲司 (みしろ けんじ)

TEL : 076-234-4471

E-mail : mishiro@p.kanazawa-u.ac.jp

福島県立医科大学 先端臨床研究センター 准教授

鷲山 幸信 (わしやま こうしん)

TEL:024-581-5177

E-mail : kwashi@fmu.ac.jp

■広報担当

金沢大学研究推進課研究推進総務係

(新学術創成研究機構 事務担当)

TEL : 076-264-5296

E-mail : rinfi@adm.kanazawa-u.ac.jp