

## 高い腫瘍選択性を示す悪性黒色腫の標的 $\alpha$ 線治療用薬剤を開発



鈴木 博元  
Suzuki Hiroyuki

### 1 はじめに

放射性薬剤は、その名のとおりに分子内に放射性同位元素を含む薬剤である。患者に投与された放射性薬剤が標的部に集積すれば、そこから放出される放射線を利用して診断(核医学画像診断)や治療(核医学治療)が可能である。従来、核医学治療では $\beta^-$ 線放出核種が用いられてきたが、近年は $\alpha$ 線放出核種を用いる核医学治療(標的 $\alpha$ 線治療)が注目されている。2016年、 $\alpha$ 線放出核種である $^{225}\text{Ac}$ で標識された放射性薬剤が転移性前立腺癌患者に対して、著明な治療効果を示したことが契機となり<sup>1)</sup>、この10年で標的 $\alpha$ 線治療用薬剤の開発研究が劇的に増加した。これらの研究開発の中心は $^{225}\text{Ac}$ 標識薬剤であったが、 $^{225}\text{Ac}$ の供給不足の問題が表面化したことで、他の臨床応用可能な $\alpha$ 線放出核種を用いる標的 $\alpha$ 線治療用薬剤の開発研究も活発化している<sup>2)</sup>。 $^{211}\text{At}$ は治療に適した半減期(7.2時間)を有し、臨床応用が期待される $\alpha$ 線放出核種の1つである。中型サイクロトロンで製造可能であり、国内でも複数の拠点で製造実績がある。

悪性黒色腫はメラニン色素を産生するメラノサイトががん化して生じるもので、「ほくろのがん」として知られる。皮膚がんの中で最も予後が悪く、遠隔転移を生じた場合(ステージIV)には予後は極めて不良である。近年免疫チェックポイント阻害剤の承認・販売に伴い治療成績が改善されているものの治療効果が不十分な患者も多く、新たな治療法の

開発が望まれている。

### 2 悪性黒色腫の標的 $\alpha$ 線治療

悪性黒色腫は放射線抵抗性を示すが、強力な殺細胞効果を示す標的 $\alpha$ 線治療であれば、有効な治療法となり得る。また、遠隔転移を生じた場合であっても飛程の短い $\alpha$ 線であれば副作用の少ない治療が可能である。実際、悪性黒色腫細胞株B16F10を移植したマウスに対する $^{211}\text{At}$ 標識薬剤の有効性が報告されている<sup>3,4)</sup>。しかし、これらの薬剤は悪性黒色腫以外のがん種に対しても治療が可能である一方、腫瘍に対する選択性や集積量は低い。また、薬剤の生体内安定性が低く、薬剤から $^{211}\text{At}$ が脱離することで生じる胃や脾臓、甲状腺への $^{211}\text{At}$ 集積も観察されている。

悪性黒色腫では、メラノコルチン-1受容体(MC1R)が過剰発現することが知られており、MC1Rに高い親和性を示す $\alpha$ -メラノサイト刺激ホルモン( $\alpha$ -MSH)誘導体を母体とする放射性薬剤が種々作製されている。 $\alpha$ -MSH誘導体薬剤は、代謝臓器である腎臓には集積するが、それ以外の正常組織への集積は低く、腫瘍への選択的かつ高い集積を示す。DOTA-Re(Arg<sup>11</sup>)CCMSHは、 $\alpha$ 線放出核種 $^{212}\text{Pb}$ や $\beta^-$ 線放出核種 $^{177}\text{Lu}$ で標識され、悪性黒色腫細胞株を移植したマウスに対する治療効果が検証された<sup>5,6)</sup>。その結果、 $\beta^-$ 線治療では治療効果が不十分であった一方で、 $\alpha$ 線治療では優れた治療効果が得

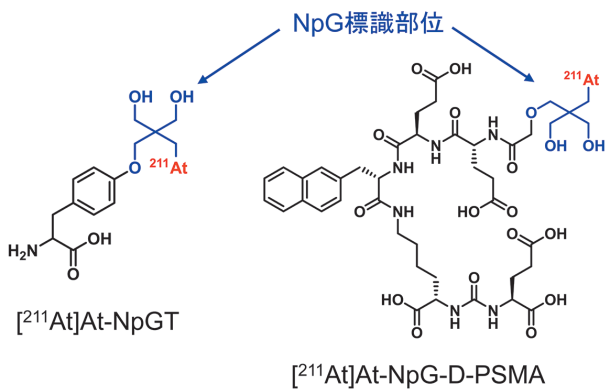


図1 NpG構造を利用して作成された<sup>211</sup>At標識薬剤の構造式

られた。これらの背景を基に、筆者らは悪性黒色腫の標的 $\alpha$ 線治療に有望な薬剤として、<sup>211</sup>Atで標識した $\alpha$ -MSH誘導体の開発に取り組んだ<sup>7)</sup>。本稿では、その研究について紹介する。

### 3 生体内安定な<sup>211</sup>At標識法の開発とその応用

<sup>211</sup>At標識薬剤は生体内で<sup>211</sup>Atを安定に薬剤と結合させ続けることが困難である。多くの<sup>211</sup>At標識薬剤では、生体内投与後、速やかに<sup>211</sup>Atが薬剤から脱離し、アスタチン化物イオン([<sup>211</sup>At]At<sup>-</sup>)が遊離する。[<sup>211</sup>At]At<sup>-</sup>は胃や脾臓、甲状腺等を集積する。アスタチンはハロゲン元素であり、同族のヨウ素と化学的性質が類似する。このため、本来<sup>211</sup>At標識薬剤は、放射性ヨウ素標識薬剤と類似する体内動態を示す。しかし、安定性の差に起因して生じる前述の[<sup>211</sup>At]At<sup>-</sup>の正常組織集積によって、体内動態に差が生じる。

生体内脱アスタチン化の問題に対して、筆者らはネオペンチルグリコール(NpG)構造を介して<sup>211</sup>At標識を行うことで、生体内でも安定に<sup>211</sup>Atと薬剤の結合を維持できることを見出した<sup>8)</sup>。この新規<sup>211</sup>At標識法を利用し、まずがん細胞特異的に発現するアミノ酸トランスポーターを標的とした<sup>211</sup>At標識アミノ酸薬剤を開発した(図1)<sup>9)</sup>。次いで、前立腺特異的膜抗原(PSMA)に対する阻害剤を用いた薬剤開発を行った。当初設計した<sup>211</sup>At標識PSMA標的薬剤では、マウス投与後に肝臓や腸管に高い集積が観察されたことから、水溶性ペプチドリンカーを導入することとした。最終的に2分子のD-グルタミン酸を導入した薬剤として[<sup>211</sup>At]At-NpG-D-PSMA

を開発することができた(図1)<sup>10,11)</sup>。本薬剤は、福島県立医科大学にて医師主導治験が進められている。いずれの薬剤も胃や甲状腺への集積量は低値であり、対応する放射性ヨウ素(<sup>125</sup>I)標識薬剤と比較して正常組織への集積も同等であった。このように、生体内脱アスタチン化に対する安定性を改善した<sup>211</sup>At標識薬剤開発が可能であることを実証してきた。

### 4 <sup>211</sup>At標識 $\alpha$ -MSH誘導体の開発

これまでの研究成果より、NpG構造を介して<sup>211</sup>At標識を行うことで、生体内脱アスタチン化に対して安定な<sup>211</sup>At標識 $\alpha$ -MSH誘導体を開発できる公算は高いと考えられた。しかし、前述の薬剤2例と比較して、 $\alpha$ -MSH誘導体は分子量が大きいため、<sup>211</sup>At標識反応に使用する前駆体の合成が困難になることが予想された。そこで本研究では、事前に<sup>211</sup>At標識用試薬を調製した後、クリック反応により $\alpha$ -MSH誘導体を結合させる手法を選択した(図2)。<sup>211</sup>Atは入手頻度が限られることから、まず<sup>125</sup>Iを用いて事前検討を行った。クリック反応を利用することで、適切な水溶性リンカーの探索も容易となったことから、4種の候補薬剤を作製した(図2)。これまでの $\alpha$ -MSH誘導体を母体とする放射性薬剤の開発例では、log D<sub>7.4</sub>値が-2程度以下であれば、概ね良好な体内動態を示している。一方で、それ以上脂溶性が向上した場合、肝臓や腸管への高集積が生じるとともに腫瘍集積も損なわれることが報告されている<sup>10)</sup>。今回作製した候補薬剤についても、log D<sub>7.4</sub>値が-2以下であった[<sup>125</sup>I]NpG-GGN3bと[<sup>125</sup>I]NpG-GGN4bは悪性黒色腫細胞株B16F10を移植したマウス投与後に良好な体内動態を示した一方で、脂溶性の高い[<sup>125</sup>I]NpG-GGN1bと[<sup>125</sup>I]NpG-GGN2bは腸管へ高い集積を示した。その結果、[<sup>125</sup>I]NpG-GGN1bと[<sup>125</sup>I]NpG-GGN2bはMC1Rへの親和性が[<sup>125</sup>I]NpG-GGN3bよりも高値であったにもかかわらず、*in vivo*では[<sup>125</sup>I]NpG-GGN3bよりも腫瘍集積が低値となった。検討した薬剤の中では、[<sup>125</sup>I]NpG-GGN4bが最も高い腫瘍集積を示したことから、本薬剤設計を<sup>211</sup>Atへと展開し、[<sup>211</sup>At]NpG-GGN4c

[<sup>211</sup>At]NpG-GGN4cをB16F10移植マウスに投与

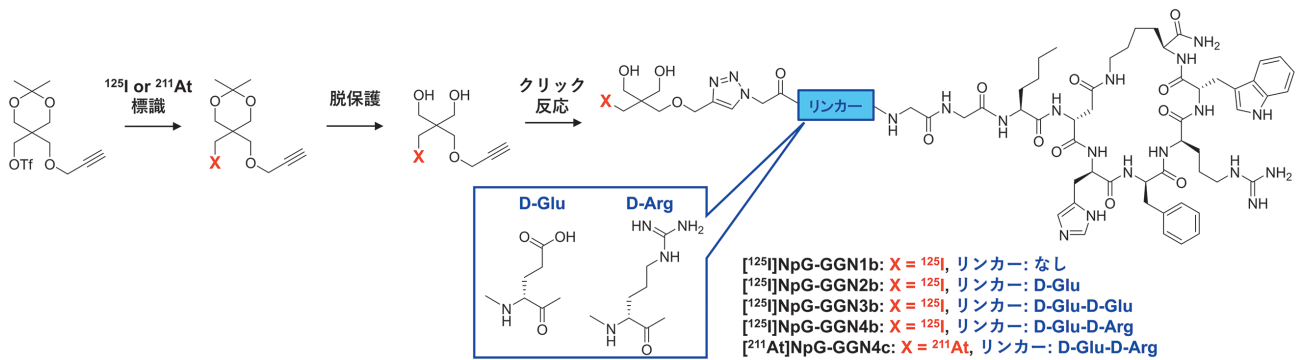


図2  $^{125}\text{I}/^{211}\text{At}$  標識  $\alpha$ -MSH 誘導体の合成法

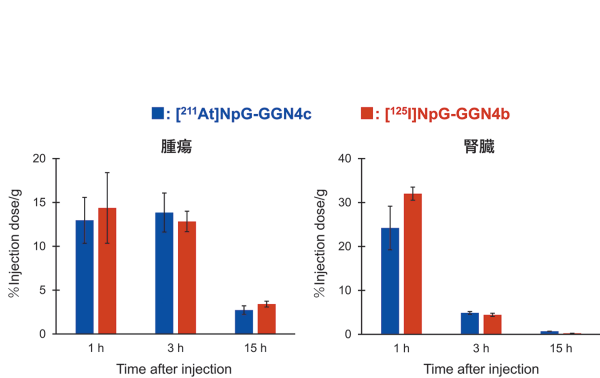


図3 [ $^{211}\text{At}$ ]NpG-GGN4c と [ $^{125}\text{I}$ ]NpG-GGN4b の B16F10 移植マウス投与後の腫瘍, 及び腎臓集積

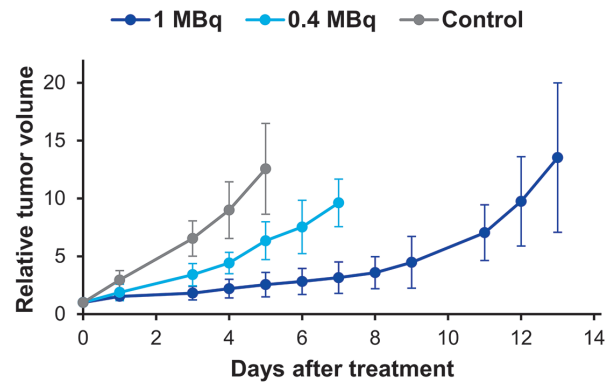


図4 [ $^{211}\text{At}$ ]NpG-GGN4c の B16F10 移植マウス投与後の腫瘍体積変化<sup>7)</sup>

したところ, [ $^{125}\text{I}$ ]NpG-GGN4b と類似した体内動態を示し, 投与1時間後の時点で腫瘍に高い集積が観察された (図3)。腫瘍以外では腎臓に高い集積が観察されたが, その他の臓器への集積は低値であった。また, 腎臓からは速やかにクリアランスされ, 投与15時間後には, 放射活性はほぼ消失した。一方, 腫瘍では投与1から3時間後までの滞留が観察され, 投与3から15時間後まで経過した後でも20%程度放射活性が残存した。[ $^{211}\text{At}$ ]NpG-GGN4c が良好な体内動態を示したところから, 次いで B16F10 移植マウスに対する治療実験を実施した (図4)。 $^{211}\text{At}$  NpG-GGN4c は投与量依存的に顕著な腫瘍増殖抑制効果を示し, 投与に伴う体重減少は観察されなかった。以上の結果より, [ $^{211}\text{At}$ ]NpG-GGN4c が悪性黒色腫の標的  $\alpha$  線治療用薬剤として有用であることが示された。

## 5 今後の展望

本研究では, 筆者らが開発した NpG 構造を利用する新規  $^{211}\text{At}$  標識法を応用して悪性黒色腫の標的  $\alpha$  線治療用薬剤を開発した。薬剤の合成では,  $^{125}\text{I}/^{211}\text{At}$  標識用試薬を調製した後, クリック反応により4種の  $^{125}\text{I}$  標識候補薬剤, 及び  $^{211}\text{At}$  標識薬剤を作製した。本手法を用いれば, 種々の標的親和性ペプチドに対して, 適切な水溶性リンカーの効率的な探索試験が可能となり, また  $^{211}\text{At}$  標識ペプチドも容易に調製可能となる。本研究がモデルケースとなり, 今後様々ながん種に対する  $^{211}\text{At}$  標識ペプチド開発につながることを期待している。

本研究で開発した [ $^{211}\text{At}$ ]NpG-GGN4c はモデルマウスに対して優れた治療効果を示した。標的  $\alpha$  線治療が難治性の悪性黒色腫に対する新しい治療法としてのポテンシャルを示す重要な成果である。近年は, 標的  $\alpha$  線治療とがん免疫療法との併用についても研究が進められており, 標的  $\alpha$  線治療の可能

性が広がっている。本研究結果が、悪性黒色腫に対する標的 $\alpha$ 線治療の実現に貢献し、治療成績を改善する一助となれば幸いである。

## 参考文献

---

- 1) Kratochwil C., *et al. J. Nucl. Med.*, **57**, 1941-1944 (2016)
- 2) Eychenne R., *et al. Pharmaceuticals*, **13**, 906 (2021)
- 3) Xie L., *et al. J. Nucl. Med.*, **61**, 242-248 (2020)
- 4) Kaneda-Nakashima K., *et al. Cancer Sci.*, **112**, 1132-1140 (2021)
- 5) Miao Y. *et al. J. Nucl. Med.*, **46**, 121-129 (2005)
- 6) Miao Y. *et al. Clin. Cancer Res.*, **11**, 5616-5621 (2005)
- 7) Suzuki H. *et al. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.*, **48**, 2107-2117 (2025)
- 8) Suzuki H. *et al. J. Med. Chem.*, **64**, 15846-15857 (2021)
- 9) Kaizuka Y. *et al. EJNMMI Radiopharm. Chem.*, **9**, 17 (2024)
- 10) Suzuki H. *et al. EJNMMI Radiopharm. Chem.*, **9**, 48 (2024)
- 11) Yaginuma K. *et al. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.*, **48**, 469-481 (2025)

(千葉大学大学院薬学研究院)