

(様式4)

学位論文の内容の要旨

Citra Rezza Aurora Putri Palangka 印

(学位論文のタイトル)

Al¹⁸F-Labeled Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone (α -MSH) Peptide Derivative for The Early Detection of Melanoma(Al¹⁸F標識 α -メラノサイト刺激ホルモン(α -MSH)ペプチド誘導体によるメラノーマ早期診断)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

【背景】

メラノーマの早期発見は予後の改善において重要である。メラノーマのPET診断薬剤として、メラノコルチン受容体を標的とする α -メラノサイト刺激ホルモン(α -MSH)ペプチド誘導体を、銅-64やガリウム-68といったポジトロン放出核種で標識した薬剤の有用性が報告されている。一方、これらのポジトロン放出核種は入手が容易でないことから、汎用性の高いポジトロン放出核種であるフッ素-18 (¹⁸F) で標識した¹⁸F標識 α -MSH誘導体の開発が望まれる。しかしながら、従来行われている¹⁸F標識法は操作が煩雑であることから、¹⁸F標識 α -MSH誘導体の開発は進んでいないのが現状である。近年、金属キレート剤に対してアルミニウム-フッ素 (Al¹⁸F) を導入する新たな¹⁸F標識法が開発され、従来法に比べて容易かつ効率的にまた短時間で¹⁸F標識できることが報告されている。

【目的】

本研究では、Al¹⁸Fを用いた¹⁸F標識 α -MSH誘導体の簡便な標識方法を確認し、¹⁸F標識 α -MSH誘導体のメラノーマ早期診断に対する有用性について、担がんマウスを用いて検討した。

【方法】

α -MSH誘導体としては、銅-64やガリウム-68の標識体として有用性が報告されている環状ペプチドGGN1e-CycMSH_{hex}を選択した。キレート剤であるNOTAをペプチドのN末端に結合したNOTA-GGN1e-CycMSH_{hex}を、Fmoc固相合成法により合成した。NOTA-GGN1e-CycMSH_{hex}とAl¹⁸Fをマイクロウェーブ合成装置で105°C、15分間反応させることでAl¹⁸F-NOTA-GGN1e-CycMSH_{hex}を作製し、HPLCによる精製を行った。Al¹⁸F-NOTA-GGN1e-CycMSH_{hex}の生体内における安定性については、マウスより調製した血漿中で37°C6時間インキュベートした後にHPLCで分析することで評価した。メラノーマ細胞株であるB16/F10-lucを移植した担がんマウスにAl¹⁸F-NOTA-GGN1e-CycMSH_{hex}を尾静脈投与し、体内分布実験を実施した。PETイメージングは、担がんマウスに対してAl¹⁸F-NOTA-GGN1e-CycMSH_{hex}を投与し、1時間後に動物用PET装置にて撮像を行った。またPETを実施する1日前には発光イメージングを行い、腫瘍の存在部位を確認した。

【結果】

$Al^{18}F$ -NOTA-GGN1e-CycMSH_{hex}を $94.0 \pm 2.8\%$ という高い放射化学的収率で作製することができ、精製後の放射化学的純度は98%以上となった。また薬剤の作製にかかる時間は60分と短時間であった。安定性試験において、血漿インキュベート6時間後においても95%以上が未変化体として存在したことから、本薬剤は十分に安定であることが明らかとなった。体内分布実験においては、 $Al^{18}F$ -NOTA-GGN1e-CycMSH_{hex}は投与30分後から腫瘍に対して高集積性を示し(30分後： $6.69 \pm 1.49\%$ ID/g、1時間後： $7.70 \pm 1.71\%$ ID/g)、その後腫瘍から徐々に消失した(3時間後： $3.74 \pm 0.77\%$ ID/g)。血液クリアランスは速やかであったことから、薬剤集積量の腫瘍対血液比は時間経過とともに増加し、30分後には 3.46 ± 0.89 、1時間後には 12.67 ± 1.29 、3時間後には 35.27 ± 9.12 となった。本薬剤の排泄臓器である腎臓において高い集積を示したが、時間経過とともに消失し、腫瘍対腎臓比は1時間後には1以上となった。PET装置を用いた検討においては、発光イメージングにより描出された腫瘍に一致する部位に高集積を認め、投与1時間後の撮像において非常に小さい腫瘍(長径3mm、体積 9mm^3)を検出することができた。

【結語】

以上のように、簡便な標識方法を用いて ^{18}F 標識 α -MSH誘導体である $Al^{18}F$ -NOTA-GGN1e-CycMSH_{hex}を高い放射化学的収率で作製することに成功した。作製した $Al^{18}F$ -NOTA-GGN1e-CycMSH_{hex}はメラノーマ移植マウスにおいて、腫瘍に対する高い集積性を示し、他の非標的臓器からは速やかに消失した。またPETイメージングにおいて微小な腫瘍を検出することができた。以上の結果は、 $Al^{18}F$ -NOTA-GGN1e-CycMSH_{hex}のメラノーマの早期診断におけるPETトレーサーとしての有用性を示すものである。