

安定同位元素ラベル化ホスホリルコリンポリマーと 2-ニトロイミダゾールを複合化した新規放射線増感剤の創製

(徳島大院社会産業理工) ○神埜大軌・杉本大知・合田萌々花・宇都義浩・山田久嗣
Stable Isotope-Labeled Phosphorylcholine Polymer Bearing a 2-Nitroimidazole Unit as an Efficient Radio-Sensitizer

(Graduate School of Technology, Industrial and Social Sciences, Tokushima University)

○Taiki Kouno, Daichi Sugimoto, Momoka Gohda, Yoshihiro Uto, Hisatsugu Yamada

Various radiosensitizers were widely presented to enhance the efficacy of radiation therapy for cancer under a low radiation dose, but they often suffer from low selectivity and efficiency, and severe neural side toxicity, due to poor pharmacokinetics and less tumor-targeting ability. Ideal radiosensitizers are those with a highly tumor-targeting probe. We have taken up the challenge to develop a new tumor-targeting “theranostic” (therapeutic and diagnostic) probe by combination of multiple-resonance MRI and radiosensitization. In this study, we focused on a highly selective tumor targeting phosphorylcholine polymer (PMPC) probe and succeeded in synthesis of ^{13}C -labeled PMPC-NI (^{13}C -PMPC-NI) probe conjugated with 2-nitroimidazole (NI) as a radiosensitizing unit. Non-isotopically enriched PMPC-NI probe showed a high radio-sensitizing effect upon hypoxic conditions and killed selectively hypoxic tumor cells by X-ray irradiation. When applied to a tumor-bearing chicken egg, ^{13}C -PMPC-NI probe accumulated in the tumor and suppressed efficiently the tumor growth by X-ray irradiation.

Keywords : *Theranostics; Phosphorylcholine polymer; Multiple-resonance MRI; Radiosensitizer*

腫瘍低酸素領域に対する放射線治療の抗腫瘍効果を向上させるため、これまで種々の放射線増感剤が開発されてきた¹⁾。しかし、従来の小分子放射線増感剤は腫瘍部位への選択性および集積性に乏しく、神経毒性を発現することもあり、その有効性は限定的であった。我々は、分子プローブの ^1H 核を高選択的に検出可能な多重共鳴 NMR/MRI 法に着目し、腫瘍の選択的検出（診断）と効果的な放射線治療を同時に達成しうる新しいセラノスティック分子プローブの開発に挑戦している。

本研究では、腫瘍に高選択的かつ高効率に集積する ^{13}C -ラベル化ホスホリルコリンポリマー (^{13}C -PMPC)²⁾と放射線増感機能部位である 2-ニトロイミダゾール誘導体モノマーとを共重合した ^{13}C -PMPC-NI プローブの設計・合成に成功した。まず、 ^{13}C 標識されていない PMPC-NI プローブの放射線増感効果をコロニー形成法により評価したところ、本プローブは低酸素環境下においても有酸素環境下に匹敵する高い殺細胞効果を示した。さらに、 ^{13}C -PMPC-NI は担癌鶏卵の腫瘍部位に集積し、放射線照射と併用することにより腫瘍増殖が顕著に抑制されることを明らかにした。以上のことから本プローブを多重共鳴 MRI 法へと応用し、腫瘍を標的としたセラノスティックプローブへの展開を目指す。

1) Kasai, S.; Nagasawa, H.; Uto, Y. *et al. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **1998**, 42, 799-802.

2) Yamada, H.; Aoyama, Y.; Kondo, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 799-806.