

新規アルファ線核医学治療薬剤開発を目指した ^{211}At -FAPI の合成と評価

(阪大院理¹・阪大放射線²・阪大院医³・理研仁科⁴・大阪青山大⁵) ○麻生 彩佳¹・兼田 加珠子²・下山 敦史¹・角永 悠一郎²・白神 宜史²・渡部 直史³・豊嶋 厚史²・羽場 宏光⁴・王 洋⁴・篠原 厚^{2,5}・深瀬 浩一^{1,2}

Synthesis and evaluation of ^{211}At -labeled FAPIs for targeted alpha therapy (¹Graduate School of Science, Osaka University, ²Institute for Radiation Sciences, Osaka University, ³Graduate School of Medicine, Osaka University, ⁴RIKEN, ⁵Osaka Aoyama University) ○Ayaka Aso,¹ Kazuko Kaneda,² Atsushi Shimoyama,¹ Yuichiro Kadonaga,² Yoshifumi Shirakami,² Tadashi Watabe,³ Atsushi Toyoshima,² Hiromitsu Haba,⁴ Yang Wang,⁴ Atsushi Shinohara,^{2,5} Koichi Fukase^{1,2}

Recently, fibroblast-activation protein (FAP) inhibitor has attracted attention as one of the carrier molecules for targeted α -particle therapy. FAP abundantly expresses in the interstitium existing around various cancer cells and plays an important role in cancer growth. We have developed FAP inhibitors (FAPIs) possessing actinium-225 (^{225}Ac) as an alpha-particle emitter and found that ^{225}Ac -FAPIs show significant antitumor effect in animal experiments (Fig. 1).¹⁾ However, ^{225}Ac has a problem in stable supply in Japan.

In this study, we focused on an alpha-particle emitter astatine-211 (^{211}At) which can be produced by using an accelerator. Because of its relatively short half-life (7.2 hours), it allows cancer treatment by hospital visit, which is expected to improve quality of life (QOL) for cancer patients. Synthesized FAPIs were initially astatinated. ^{211}At -FAPIs selectively accumulated into FAP on cells, and antitumor effect was also observed in animal experiments. This demonstrates that ^{211}At -FAPIs can be new therapeutic agents for targeted alpha therapy.

Keywords : Fibroblast-activation protein (FAP); FAP inhibitors (FAPIs); alpha-particle emitter; antitumor effect; targeted alpha therapy

核医学治療では、がん放射性同位体 (RI) を送達させるためのキャリア分子が重要である。近年、キャリア分子の一つとして、がん周囲の間質に過剰発現する酵素である線維芽細胞活性化タンパク質 (FAP) の阻害剤が着目されている。我々は、アルファ (α) 線放出核種アクチニウム-225 (^{225}Ac) を FAP 阻害剤 (FAPI) に結合させた (図 1)。

^{225}Ac -FAPI を担がんマウスへ投与した結果、顕著な抗腫瘍効果を示した¹⁾。一方で ^{225}Ac は、核燃料物質を原料として製造されるため日本国内では入手が難しく、安定供給の面で問題がある。

そこで本研究では、 α 線放出核種アスタチン-211 (^{211}At) に着目した。 ^{211}At は、加速器を用いて製造できる。また、適度に短い半減期 (7.2 時間) のため、通院によるがん治療が可能であり、がん患者の更なる生活の質 (QOL) の向上が期待できる。

本研究では、FAP 阻害剤 (FAPI) のライブラリ合成を行った。合成した FAPI に対し、 ^{211}At を標識し、 ^{211}At -FAPI を合成した。細胞実験では、FAP 発現細胞への選択的な集積を確認し、動物実験では、抗腫瘍効果を示した。 ^{211}At -FAPI は新規の α 線核医学治療薬剤となることが期待できる。

1) Watabe, T.; Liu, Y.; Kaneda-Nakashima, K.; Shirakami, Y.; Lindner, T.; Ooe, K.; Toyoshima, A.; Nagata, K.; Shimosegawa, E.; Haberkorn, U.; Kratochwil, C.; Shinohara, A.; Giesel, F.; Hatazawa, J. *J Nucl Med.* **2020**, *61*, 563.

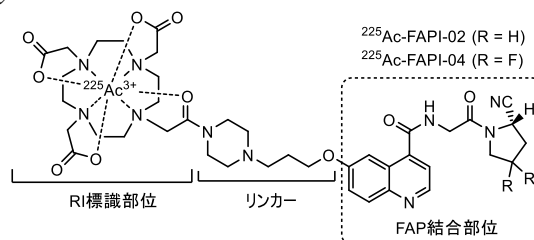


図1. ^{225}Ac -FAPIの構造。