

(様式 1-1)

提出日：2025 年 4 月 29 日

2024 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名（下記より該当事業名を選択し、ほかは削除してください。）

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：長谷川 功紀

所属機関名・部局名・職名：福島県立医科大学・保健科学部診療放射線科学科・教授

(3) 研究課題名（申請時に記載したものと同一課題名を記入してください。）

ペプチドリガンドを用いた診断・治療薬剤の開発

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：北條 裕信 教授（研究室名：蛋白質有機化学研究室）

(5) 研究成果の概要

ペプチド誘導体が放射性薬剤として広く用いられるようになってきた。放射性薬剤は組織透過性の高い γ 線放出核種を標識して診断用薬剤に、また細胞傷害性の高い α 線や β 線放出核種を標識して治療薬剤として用いることができる。福島県立医科大学では α 線放出核種である At-211 を製造できるサイクロトロンを有し、新規の治療薬剤を検討している。一方、前立腺癌を標的としたペプチド性薬剤として PSMA リガンドが知られている。PSMA リガンドは結合部位に尿素結合を有し、リンカーとしてペプチドを介して放射標識される薬剤である。我々の目的は、種々の PSMA リガンド誘導体を合成するためにペプチド固相合成法を適用し、固相中で効率的な尿素結合形成法を検討し、簡便な PSMA リガンド合成法の開発を目指した。

尿素形成反応には triphosgene, Di(*N*-succinimidyl) carbonate, *p*-Nitrophenyl chloroformate を用いた。その結果、*p*-Nitrophenyl chloroformate を用いた結果が収率と、操作性共に良かった。次に N 末端を活性化して反応させるため、立体異性体として D 体が副生する可能性があったため、その含有量を評価した。その結果、triphosgene を用いた尿素形成反応が最も D 体の副生が少ないことが判った。

固相合成において尿素結合形成反応には *p*-Nitrophenyl chloroformate が操作性も良く、収率が高かった。しかし triphosgene に比べ立体異性体である D 体の副生が確認された。そこで PSMA リガンド誘導体の合成には triphosgene を用い、種々の誘導体を合成するのが最適であるということが判った。