転移性骨腫瘍の核医学診断・治療を目的とした薬剤の開発研究

小川 数馬

Development of Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy of Metastatic Bone Cancer

Kazuma Ogawa

Graduate School of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University;
Kakuma-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-1192, Japan.

(Received July 3, 2012)

Rhenium-186-1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonate (^{186}Re -HEDP) has been used for the palliation of metastatic bone pain. However, delayed blood clearance and high gastric uptake of radioactivity have been observed upon injection, due to the instability of ^{186}Re -HEDP. We designed, synthesized and evaluated a stable ^{186}Re -mercaptoacetyl-glycylglycylglycine (MAG3) complex-conjugated bisphosphonate, [[(4-hydroxy-4,4-diphosphonobutyl) carbamoylmethyl] carbamoylmethyl] carbamoylmethanethiolate] oxorhenium(V) (^{186}Re -MAG3-HBP). The stability of ^{186}Re -MAG3-HBP and ^{186}Re -HEDP in phosphate buffer were compared. No measurable decomposition of ^{186}Re -MAG3-HBP occurred, while only approximately 30% of ^{186}Re -HEDP remained intact 24 hours post-incubation. In bio-distribution experiments, the radioactivity level of ^{186}Re -MAG3-HBP in bone was significantly higher than that of ^{186}Re -HEDP. Blood clearance of ^{186}Re -MAG3-HBP was faster than that of ^{186}Re -HEDP. In addition, the gastric accumulation of ^{186}Re -MAG3-HBP radioactivity was lower. To evaluate the therapeutic effects of ^{186}Re -MAG3-HBP, an animal model of bone metastasis was prepared. In the rats treated with ^{186}Re -HEDP, tumor growth was comparable to that in untreated rats. In contrast, when ^{186}Re -MAG3-HBP was administered, tumor growth was significantly inhibited. Bone pain was attenuated by treatment with ^{186}Re -MAG3-HBP or ^{186}Re -HEDP, but ^{186}Re -MAG3-HBP tended to be more effective. These results indicate that ^{186}Re -MAG3-HBP could be useful as a therapeutic agent of metastatic bone pain. Moreover, based on the similar concept, we designed, synthesized, and evaluated a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -6-hydrazinopyridine-3-carboxylic acid-conjugated bisphosphonate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-HBP) as a bone scintigraphic agent. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-HBP gave higher levels of radioactivity in bone than $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP. There was no significant difference in clearance from blood between $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-HBP and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP. Consequently, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-HBP showed a higher bone-to-blood ratio than $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP. The findings indicate that $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-HBP holds great potential for bone scintigraphy.

Key words—bone metastasis; radiopharmaceutical; palliation; bone scintigraphy; internal radionuclide therapy

1. はじめに

前立腺がん、乳がんなどのがんは骨に転移し易く、その多くは激しい痛みを伴うために患者の quality of life は著しく損なわれる。この疼痛の緩和のための治療法として、副作用が少なく、1回の投与で複数の部位に長期間の効果が期待できる、放射性薬剤を用いた内部照射療法（内用療法）が期待され、その薬剤の1つとして、2007年に国内でも

^{89}Sr （塩化ストロンチウム：メタストロン）が承認され成果をあげている。¹⁾ この内用療法に用いる放射性薬剤としていくつかの化合物が検討されているが、中でも rhenium-186 (^{186}Re , 半減期 91 時間) の標識化合物は、 ^{186}Re が治療に適した β^- 線と診断に適した γ 線を同時に放出することから、腫瘍への放射能の分布を確認しながら治療することができる核種としてその利用が注目されている。実際、これまでに、骨に高い親和性を有する化合物、ビスホスホネートの1つである 1-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonate (HEDP) と ^{186}Re とが直接配位した錯体 ^{186}Re -HEDP が開発され、臨床研究が進められている。しかしながら、 ^{186}Re -HEDP は錯体の安定

The author declares no conflict of interest.

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科（〒920-1192 金沢市角間町）

e-mail: kogawa@p.kanazawa-u.ac.jp

本総説は、平成 23 年度日本薬学会北陸支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

性が乏しく、生体内で解離して $^{186}\text{ReO}_4^-$ が生成するため、血液クリアランスの遅延、胃への放射能集積が起こり、問題となる。^{2,3)} そこで、筆者は、生体内で安定、かつ、転移性骨腫瘍の病巣部位に高く集積する ^{186}Re 標識薬剤を開発するために、骨に高い親和性を有することが期待されるビスホスホネート誘導体を母体化合物として、安定な ^{186}Re 錯体を結合した新規化合物を設計、合成し、評価を行い、⁴⁻⁷⁾ その成果を骨シンチグラフィ用薬剤である $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ビスホスホネート錯体の設計にも応用した。⁸⁾ 本稿ではその成果について概説する。

2. 新規放射性レニウム標識薬剤の分子設計・合成・体内動態の検討

転移性骨腫瘍の内用療法に有効な ^{186}Re 標識薬剤の設計において重要な点は、骨への輸送担体であるビスホスホネートの骨への親和性を損なうことなく安定な ^{186}Re 錯体を導入することである。そこで、標的分子への親和性に関与する部位と、それとは独立して放射性核種を安定に保持する部位とを具備する二官能性放射性薬剤の概念を応用した薬剤設計を行うこととした。そして、 ^{186}Re の配位子としては、水溶性が高く、 ^{186}Re と安定で比較的小さい錯体を形成することが知られている N_3S 型四座配位子である mercaptoacetylglcylglycylglycine (MAG3)⁹⁾ を選択した。一方、ビスホスホネートの P-C-P 部位の炭素に水酸基が結合しているビスホスホネート誘導体は、水酸基が結合していないビスホスホネート誘導体と比べて骨への親和性が高いことが報告されている。^{10,11)} そこで、本研究では、水酸基が結合しているビスホスホネート誘導体を骨への輸送担体として用いることとし、ビスホスホネートの骨への親和性に関与する部位に影響を与えないと考えられる部位にリンカーを導入し、リンカーと ^{186}Re -MAG3 錯体を結合させた化合物[[[(4-hydroxy-4,4-diphosphonobutyl) carbamoylmethyl] carbamoylmethyl] carbamoylmethyl] carbamoylmethanethiolate] oxorhenium (V) (^{186}Re -MAG3-HBP, Fig. 1) を設計し、合成を計画した。

MAG3 のチオール基がトリチル基 (Tr-) で保護された前駆体 [1-hydroxy-1-phosphono-4-[2-[2-[2-(2-tritylmercaptoacetyl)amino]acetyl]amino]acetyl]amino]butyl]phosphonic acid (Tr-MAG3-HBP) は、Tr-MAG3 とビスホスホネート誘導体である 4-

Fig. 1. Concept of Bifunctional Radiopharmaceuticals for Development of ^{186}Re Labeled Compounds for the Palliation of Metastatic Bone Pain and the Chemical Structure of ^{186}Re -MAG3-HBP

amino-1-hydroxybutylidene-1-1-bisphosphonate をそれぞれ合成後、結合させることにより合成した。塩化トリチルとメルカプト酢酸を出発物質とする Tr-MAG3-HBP の全合成路において総収率は 1.5% であった。 ^{186}Re -MAG3-HBP の放射標識は、Tr-MAG3-HBP のトリチル基を 5% トリエチルシラン含有 TFA で脱保護後、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を還元剤として $^{186}\text{ReO}_4^-$ と反応させることにより、放射化学的収率 90%、放射化学的純度 95% 以上で ^{186}Re -MAG3-HBP を得ることができた。一方、レニウムはビスホスホネート構造と直接配位する可能性がある。そこで、非放射性のレニウムを用いた Re-MAG3-HBP は、レニウムがビスホスホネート構造と配位する可能性を排除するために、あらかじめ Re-MAG3 錯体を作製し、その後、ビスホスホネート誘導体と反応させることにより合成した。MAG3 のチオール基をベンゾイル基で保護した Bz-MAG3 を出発物質とする Re-MAG3-HBP の全合成路において総収率は 2.3% であった。 ^{186}Re -MAG3-HBP と非放射性 Re-MAG3-HBP をそれぞれの逆相 (RP)-HPLC で分析した結果、両者は、同じ保持時間に溶出された (Fig. 2)。これにより、 ^{186}Re -MAG3-HBP は、非放射性 Re-MAG3-HBP の化学構造と同一であり、MAG3 結合ビスホスホネート

を ^{186}Re 標識した場合, ^{186}Re は MAG3 部位とのみ錯体を形成することが示された.

^{186}Re -HEDP と ^{186}Re -MAG3-HBP をリン酸緩衝液中でインキュベートし, *in vitro* における安定性を評価した結果, ^{186}Re -HEDP は経時的に $^{186}\text{ReO}_4^-$ への分解が認められ, 24 時間後において未変化体の割合は 30% 以下であった. それに対して, ^{186}Re -MAG3-HBP は, 24 時間後においても 95% 以上が未変化体として存在した. 一方, ^{186}Re -HEDP と ^{186}Re -MAG3-HBP をマウスに投与したときの体内放射能分布の結果 (Fig. 3), 両 ^{186}Re 標識化合物は, 投与後速やかに骨に高く集積し, その放射能集積は長時間保持された. しかしながら, ^{186}Re -HEDP では, 胃への放射能集積の増加と血液からの放射能消失の遅延が認められた. 一方, ^{186}Re -MAG3-HBP は, 胃への放射能集積を示すことなく, ^{186}Re -

HEDP に比べて骨への集積放射能の増加と速やかな血液からの放射能消失を達成した. 一方, 非標的組織である肝臓, 腎臓への放射能集積は低値を示した. したがって, ビスホスホネート構造と独立して生体内で安定な ^{186}Re 単核錯体形成部位を導入する分子設計により, 生体内における高い安定性が達成され, その結果, ^{186}Re -MAG3-HBP は, ^{186}Re -HEDP に比べて良好な体内動態を示したと考えられる.

3. 転移性骨腫瘍モデル動物を用いた ^{186}Re -MAG3-HBP の治療効果の検討

安定性が高い ^{186}Re -MAG3 錯体とビスホスホネート分子とを結合した ^{186}Re -MAG3-HBP は, 高い安定性に基づく骨への選択的な放射能集積を示し, 転移性骨腫瘍の内用療法を目的とした放射性薬剤として有用である可能性を示したため, 次に, ^{186}Re -MAG3-HBP の治療効果を評価することを目的として, ラット乳がん細胞 MRMT-1 を雌性 Sprague-Dawley ラットの脛骨骨髓腔に移植した転移性骨腫瘍モデルラット¹²⁾を作製し, これを用いて Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) を用いたイメージングによる薬剤の分布挙動, von Frey filament test 及び腫瘍容積測定による薬剤の治療効果の評価を行った.

^{186}Re -MAG3-HBP の投与 24 時間後の planar 像と SPECT におけるがん細胞移植部位の断層像である transaxial 像の結果 (Fig. 4), ^{186}Re -MAG3-HBP は, がん細胞移植周辺部位に高く集積することが示された. 一方, 左右膝関節にも生理的集積を示した

Fig. 2. RP-HPLC Chromatograms of Re-MAG3-HBP (A) and ^{186}Re -MAG3-HBP (B) after Purification

Conditions: A flow rate of 1 mL/min with 10% ethanol in 200 mM phosphate buffer pH 6.0 containing 10 mM tetrabutylammoniumhydroxide.

Fig. 3. Biodistribution of Radioactivity after Injection of ^{186}Re -MAG3-HBP or ^{186}Re -HEDP in Mice

Data are expressed as the mean $\pm$ S.D. for five mice. Significance was determined using a Student's *t* test (* $p < 0.05$).

Fig. 4. Planar Image (A) and SPECT Image at Transaxial (B) at 24 H after the Intravenous Injection of ^{186}Re -MAG3-HBP (222 MBq/kg). Arrows indicate the site where tumor cells were injected.

Fig. 5. The Effects of the Radiopharmaceuticals on Bone Cancer Pain

Data are expressed as the ratio of right (contralateral) withdrawal paw threshold values to left (ipsilateral) values (mean $\pm$ S.E.M. for five to seven rats). Significance was determined using a one-way ANOVA followed by Dunnett's post hoc test (* $p < 0.05$ vs. no treatment).

Fig. 6. Curves Depicting Inhibition of the Growth of MRMT-1 on Therapy

Data are expressed as the tumor volume relative to that on the day of treatment (mean $\pm$ S.E.M. for five to seven rats). Significance was determined using a one-way ANOVA followed by Dunnett's post hoc test (* $p < 0.05$ vs. no treatment).

が、骨以外の組織には放射能集積はほとんど観察されなかった。疼痛検定である von Frey filament test の結果を Fig. 5 に示す。ここで疼痛の指標として用いている反応域値の比は、がんによる痛みが大きいほど高値をとる。実験の結果、未治療群においては経時的にこの値は上昇した。それに対して、 ^{186}Re -HEDP 投与群では、未治療群に対し、反応域値の比は有意に減少し、疼痛緩和効果が示された。一方、 ^{186}Re -MAG3-HBP においても未治療群に対して有意な減少を示し、この効果は、 ^{186}Re -HEDP 投与群よりも強い傾向が観察された (Fig. 5)。腫瘍容積の経時的変化を Fig. 6 に示す。未治療群においては、腫瘍容積は、移植 3 週間後から 6 週間後にかけて顕著な増加を示した。この腫瘍増殖は、 ^{186}Re -HEDP 投与群において、有意な差は観察されなかった。一方、 ^{186}Re -MAG3-HBP 投与群では、腫瘍増殖が有意に阻害された。

これまでに、放射線治療による骨腫瘍の疼痛緩和の機序は完全には明らかになっていないが、放射線による腫瘍の縮小、若しくは増殖抑制が疼痛緩和の原因の 1 つであると考えられてきた。¹³⁾ しかしながら、放射線外部照射において、腫瘍致死に必要な線量に対して、有意に低い線量で疼痛緩和効果が得られるといった研究成果が報告されている。¹⁴⁾ 本研究では、 ^{186}Re -MAG3-HBP と ^{186}Re -HEDP の両標識薬剤はともに疼痛緩和効果を示したが、 ^{186}Re -HEDP は腫瘍増殖を抑制せずに、 ^{186}Re -MAG3-HBP は腫瘍増殖を有意に抑制した。 ^{186}Re -MAG3-HBP と ^{186}Re -HEDP の腫瘍増殖抑制効果の相違は病巣部位への放射能集積量の違いに起因しており、その結果、

^{186}Re -MAG3-HBP は腫瘍増殖を抑制することによって、より強い疼痛緩和効果が得られたものと考えられる。

ビスホスホネートは強力な骨吸収阻害剤であることから、骨粗鬆症、高カルシウム血症、そして、近年、転移性骨腫瘍の治療にも使用されている。また、ビスホスホネートの1つであるゾレドロン酸が転移性骨腫瘍の疼痛緩和に有効であることが、動物実験においても報告されている。¹²⁾ したがって、 ^{186}Re -MAG3-HBP の治療効果が ^{186}Re の放出する β^- 線でなく、ビスホスホネート構造の薬理作用に起因している可能性も考えられる。そこで、非放射性のレニウムを用い、 Re -MAG3-HBP を合成し、同濃度を単回投与することにより検討を行った。その結果、非放射性 Re -MAG3-HBP 治療群においては、von Frey filament test の反応閾値の比、腫瘍増殖ともに、未治療群と比べて有意な差は観察されなかった (Figs. 5 and 6)。したがって、 ^{186}Re -MAG3-HBP の治療効果は、ビスホスホネート構造に由来する薬理効果ではなく、 ^{186}Re の放出する β^- 線に起因していると考えられる。

4. 骨シンチグラフィ用薬剤： $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ビスホスホネート錯体への応用

インビボ画像診断用ラジオアイソトープとして優れた性質を有する technetium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) と methylene diphosphonate (MDP), hydroxymethylene diphosphonate (HMDP) などのビスホスホネートとの錯体は、生体内において骨への高い集積性を示し、骨関連の病態変化を敏感に感知できることから、転移性骨腫瘍を中心とした骨疾患の核医学画像診断に頻用されている。しかし、これらの薬剤は、投与後、撮像開始まで 2-6 時間の時間を要することから、患者の負担、及び診断の効率化の点から、より短時間でイメージングが可能な $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識骨核医学診断用放射性薬剤の開発が臨床的に強く望まれている。¹⁵⁾ 核医学画像診断において重要な点は、標的組織と非標的組織との放射能集積の比である。そこで本研究では、投与早期において、高い標的組織と非標的組織との集積比が得られる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物の開発を目的として、前述した ^{186}Re -MAG3-HBP の Re を Tc に置換した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3-HBP を作製し、評価した。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3-HBP は Tr -MAG3-HBP のトリチル

基を脱保護後、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ を反応させることにより、放射化学的収率 73%, 放射化学的純度 95% 以上で得た。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3-HBP のラットにおける体内放射能分布を調べたところ、臨床で使用されている $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP と比べて、骨への集積は向上したものの、血液からのクリアランスが遅延したため、標的組織と非標的組織との集積比の指標である骨/血液比の向上には至らなかった。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 錯体は血中において高いタンパク結合率を示すことが報告されていることから、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3-HBP の血液からクリアランスが遅延した原因として、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3-HBP の高いタンパク結合率が起因している可能性を考え、骨/血液放射能比の向上には、骨への集積性を維持し、かつ、血液からの放射能消失を促進させるために、タンパク結合性の低い配位子を用いた分子設計が必要であると考えた。そこで、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と安定な錯体を形成し、さらにタンパク結合性が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 より低い可能性が考えられる 6-hydrazinopyridine-3-carboxylic acid (HYNIC) を選択し、薬剤設計を行った。Hydrazinopyridine はヒドラジル基の窒素とピリジン環の窒素を配位原子とし、¹⁶⁾ そのキレート形成には co-ligand として 2 分子の *tricine* を必要とする。一方、Liu らは、イミン窒素含有複素環化合物を *tricine* とともに co-ligand (L) として用いることにより、 $\text{Tc} : \text{HYNIC} : \text{tricine} : \text{L} = 1 : 1 : 1 : 1$ の組成で新たな混合配位子錯体が形成することを報告している。¹⁷⁾ また、これまでに小野らは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の配位に co-ligand として *tricine* 1 分子をピリジン誘導体へ置換することが、血漿高分子との配位子交換反応を抑制し、血液クリアランスを促進すること、また、肝リソソーム内因子との配位子交換反応を抑制し、肝集積性を軽減させることを報告している。^{18,19)} そこで、ピリジン誘導体として 3-acetylpyridine (AP) を選択し、AP と *tricine* を co-ligand とした $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC 錯体結合ビスホスホネート、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-HBP の合成、評価を行った。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-HBP は $[4-[[6-(\text{tert-butoxycarbonyl})\text{-hydrazinopyridine-3-carbonyl}]\text{amino}]-1\text{-hydroxy-1-phosphonobutyl}]\text{phosphonic acid}$ (Boc-HYNIC-HBP) の Boc 基を脱保護後、*tricine*, 3-acetylpyridine, $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ と反応させることにより、放射化学的収率 39%, 放射化学的純度 95% 以上で得た。

キレート部位のタンパク結合率を評価するため、 ^{99m}Tc -MAG3, ^{99m}Tc - (HYNIC) (tricine) (AP) を作製し, *in vivo* におけるタンパク結合率を評価したところ, ^{99m}Tc -MAG3 は 83.7% と高いタンパク結合率を示したが, ^{99m}Tc - (HYNIC) (tricine) (AP) は 42.8% と ^{99m}Tc -MAG3 に比べ有意に低いタンパク結合率を示した. この結果から HYNIC-HBP の ^{99m}Tc 放射性標識体においても, ^{99m}Tc -MAG3-HBP に比べタンパク結合率が軽減することが期待された. ついで, *in vivo* において ^{99m}Tc -MAG3-HBP 及び ^{99m}Tc -HYNIC-HBP のタンパク結合率を評価したところ, 錯体形成部位のタンパク結合率の差異を反映して ^{99m}Tc -HYNIC-HBP は 88.7% と ^{99m}Tc -MAG3-HBP の 97.7% に比べ有意に低値を示した. そこで, タンパク結合率と血液クリアランスの関連性を詳細に検討するため, ラットに薬剤投与後, 経時的に血液を採取し, 血液からの放射能消失を調べた結果, ^{99m}Tc -HYNIC-HBP は, ^{99m}Tc -HMDP と同程度のクリアランスを示した. また, *in vitro* において, ^{99m}Tc -HYNIC-HBP, ^{99m}Tc -HMDP をハイドロキシアパタイト懸濁液とともにインキュベートを行ったところ, ^{99m}Tc -HMDP に比べ有意に高い結合性を示した. これにより ^{99m}Tc -HYNIC-HBP の本薬剤設計に基づくハイドロキシアパタイトへの高い親和性が示唆された (Fig. 7). ^{99m}Tc -HYNIC-HBP のラット体内分布を評価した結果, ^{99m}Tc -HYNIC-HBP は ^{99m}Tc -HMDP に比べて有意に高い骨への放射能

集積性を示し, かつ血液クリアランスは ^{99m}Tc -HMDP と同程度であったことから, 結果として, ^{99m}Tc -HMDP に比べ投与早期から有意に高い骨/血液放射能集積比を達成することに成功した (Fig. 8). また画像診断を行う際に問題となるような非標的組織への放射能分布は観察されなかった.

5. おわりに

本研究では, 安定な単核錯体結合ビスホスホネー

Fig. 7. Binding of ^{99m}Tc -HMDP or ^{99m}Tc -HYNIC-HBP to Hydroxyapatite

Each column represents the binding of hydroxyapatite to ^{99m}Tc -HYNIC-HBP and ^{99m}Tc -HMDP, respectively. Data are expressed as the mean $\pm$ S.D. for three or four experiments. Significance was determined using a Student's *t* test (* p < 0.05 vs. ^{99m}Tc -HMDP).

Fig. 8. Bone accumulation and Bone/Blood Ratio after Injection of ^{99m}Tc -HYNIC-HBP or ^{99m}Tc -HMDP in Rats

Data are expressed as the mean $\pm$ S.D. for four to six animals. Significance was determined using a Student's *t* test (* p < 0.05 vs. ^{99m}Tc -HMDP).

トの薬剤設計により, ^{186}Re -MAG3-HBP は優れた体内動態を示し, モデル動物において, 単回投与で, 有意な疼痛緩和効果, 腫瘍増殖抑制効果を示したことから, ^{186}Re -MAG3-HBP は転移性骨腫瘍の内用療法を目的とした放射性薬剤として有効である可能性が示された. また, この薬剤設計を骨シンチグラフィ用診断薬剤に応用した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-HBP は, 臨床で使用されている $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP に比べ投与早期から有意に高い骨/血液放射能集積比を達成し, 患者の負担, 被ばくの軽減及び診断の効率化に有効である可能性が示された. 以上の結果は, 転移性骨腫瘍の診断・治療を目的とした放射性薬剤の開発における本薬剤設計の有用性を示し, 今後の薬剤開発研究に有益な情報を提供するものである.

REFERENCES

- 1) Ogawa K., Washiyama K., *Curr. Med. Chem.*, **19**, 3290–3300 (2012).
- 2) De Winter F., Brans B., Van De Wiele C., Dierckx R. A., *Clin. Nucl. Med.*, **24**, 898–899 (1999).
- 3) de Klerk J. M., van Dijk A., van het Schip A. D., Zonnenberg B. A., van Rijk P. P., *J. Nucl. Med.*, **33**, 646–651 (1992).
- 4) Ogawa K., Mukai T., Arano Y., Hanaoka H., Hashimoto K., Nishimura H., Saji H., *J. Labelled Comp. Radiopharm.*, **47**, 753–761 (2004).
- 5) Ogawa K., Mukai T., Arano Y., Otaka A., Ueda M., Uehara T., Magata Y., Hashimoto K., Saji H., *Nucl. Med. Biol.*, **33**, 513–520 (2006).
- 6) Ogawa K., Mukai T., Arano Y., Ono M., Hanaoka H., Ishino S., Hashimoto K., Nishimura H., Saji H., *Bioconjug. Chem.*, **16**, 751–757 (2005).
- 7) Ogawa K., Mukai T., Asano D., Kawashima H., Kinuya S., Shiba K., Hashimoto K., Mori H., Saji H., *J. Nucl. Med.*, **48**, 122–127 (2007).
- 8) Ogawa K., Mukai T., Inoue Y., Ono M., Saji H., *J. Nucl. Med.*, **47**, 2042–2047 (2006).
- 9) Visser G. W., Gerretsen M., Herscheid J. D., Snow G. B., van Dongen G., *J. Nucl. Med.*, **34**, 1953–1963 (1993).
- 10) Meyer J. L., Nancollas G. H., *Calcif. Tissue Res.*, **13**, 295–303 (1973).
- 11) van Beek E., Hoekstra M., van de Ruit M., Lowik C., Papapoulos S., *J. Bone Miner. Res.*, **9**, 1875–1882 (1994).
- 12) Walker K., Medhurst S. J., Kidd B. L., Glatt M., Bowes M., Patel S., McNair K., Kesingland A., Green J., Chan O., Fox A. J., Urban L. A., *Pain*, **100**, 219–229 (2002).
- 13) Goblirsch M., Mathews W., Lynch C., Alaei P., Gerbi B. J., Mantyh P. W., Clohisy D. R., *Radiat. Res.*, **161**, 228–234 (2004).
- 14) Vakaet L. A., Boterberg T., *Int. J. Dev. Biol.*, **48**, 599–606 (2004).
- 15) Love C., Din A. S., Tomas M. B., Kalaparambath T. P., Palestro C. J., *Radiographics*, **23**, 341–358 (2003).
- 16) King R. C., Surfraz M. B., Biagini S. C., Blower P. J., Mather S. J., *Dalton Trans.*, 4998–5007 (2007).
- 17) Liu S., Edwards D. S., Harris A. R., *Bioconjug. Chem.*, **9**, 583–595 (1998).
- 18) Ono M., Arano Y., Mukai T., Uehara T., Fujioka Y., Ogawa K., Namba S., Nakayama M., Saga T., Konishi J., Horiuchi K., Yokoyama A., Saji H., *Nucl. Med. Biol.*, **28**, 155–164 (2001).
- 19) Ono M., Arano Y., Mukai T., Fujioka Y., Ogawa K., Uehara T., Saga T., Konishi J., Saji H., *Nucl. Med. Biol.*, **28**, 215–224 (2001).