

## 29-0361 W124-8

腎刷子縁膜酵素代謝性基質を有する標識抗体フラグメントの腎放射能低減機序の検討

○今島 満夫<sup>1</sup>, 佐竹 諭<sup>1</sup>, 秋澤 宏行<sup>1</sup>, 上原 知也<sup>1</sup>, 荒野 泰<sup>1</sup> (<sup>1</sup>千葉大院薬)

【目的】 $[^{125}\text{I}]3'$ -iodohippuryl- $\text{N}^{\epsilon}$ -maleoyl-L-lysine(HML)で放射性ヨウ素標識した抗体フラグメントでは、腎刷子縁膜酵素の作用で HML 分子内の Gly-Lys 配列が開裂して $[^{125}\text{I}]$ メタヨード馬尿酸(IHA)を遊離し、直接標識 Fab と比べ腎臓での放射能集積量を投与早期から低減すると推測される。本研究では、HML の Lys を他のアミノ酸に置換した場合の腎刷子縁膜酵素による認識性について、*in vitro* ならびに *in vivo* で比較し、腎放射能の低減機序について検討した。

【方法】HML の Lys の側鎖アミノ基を Boc で保護したモデル化合物 HBL、その Lys を Boc 保護 ornithine、Gln または His に置換した HBO、HG、HH を、ラット腎臓より調製した刷子縁膜小胞(BBMV)とインキュベートした後、IHA の遊離量を調べた。さらに、HML または、その Lys を ornithine に置換した HMO で標識した Fab を作製し、それらのマウス体内動態を比較した。

【結果および考察】モデル化合物を BBMV とインキュベートしたところ、いずれの場合も経時的に IHA 遊離量が増加し、インキュベート 1 時間で HBL、HBO、HG、HH はそれぞれ放射能の 82.0、11.8、13.5、2.5%を IHA として遊離した。従って、いずれも腎刷子縁膜酵素による認識を受けるが、その認識性に相違が認められた。一方、HML または HMO 標識 Fab をマウスに投与すると、両者とも投与早期から低い腎放射能集積を示し、両者の間に有意な差は観察されず、同様の体内動態が認められた。以上の結果から、*in vivo* では Fab が腎細胞に取り込まれる過程で刷子縁膜酵素との接触が促進されるため、効率よく IHA が遊離され、BBMV による代謝の異なる HBL、HBO より誘導される HML、HMO を用いた場合でも、腎放射能を同程度に低減したと考えられる。