

26LB-am10

プレターゲティング法を用いる、膜結合型マトリックスメタロプロテアーゼ (MT1-MMP) 標的がん悪性度診断用放射性薬剤の開発

○佐野 紘平¹, 天満 敬¹, 上端 純子¹, 久下 裕司^{1,2}, 佐治 英郎¹(¹京大院薬, ²北大院医)

【目的】MT1-MMP はがんの浸潤や転移に関与し、がんの悪性度を決める要因分子の一つである。我々はこれまでに、^{99m}Tc で標識した抗 MT1-MMP 抗体を合成し、担がんマウスでの体内分布動態を調べた結果、その経時的かつ高い腫瘍集積性を認め、MT1-MMP を標的としたがんの悪性度診断の可能性を示してきた。しかし、この場合血液クリアランスが遅く、適切なイメージを得るには長時間を要する。そこで、この問題を解決するため、ストレプトアビジン(SAv)とビオチン(Bt)の特異的二分子間相互作用を利用したプレターゲティング法を用いることを計画した。

【方法】抗 MT1-MMP 抗体に Bt を結合させ、得られた Bt 化抗体の抗原反応性をフローサイトメトリーにより調べた。標識 SAv は別途合成した放射性ヨウ素標識 Bt 誘導体 (¹²⁵I-IBB) を SAv に結合させることにより合成した。体内分布動態は、マウス乳がん細胞 (FM3A) を移植したマウスに Bt 化抗体を投与して 48 時間後に、¹²⁵I-IBB-SAv を投与することにより調べた。

【結果・考察】合成した Bt 化抗 MT1-MMP 抗体には、抗体 1 分子に対して 4 分子の Bt が導入され、かつ、その抗原反応性は 92% 保持されていた。¹²⁵I-IBB-SAv は放射化学的収率 89%、放射化学的純度 98% 以上で得た。FM3A においてウエスタンブロッティングと免疫染色法により MT1-MMP が発現していることを確認した。体内分布実験の結果、¹²⁵I-IBB-SAv は腫瘍に経時的に集積した(24 時間後; 7.2 %dose/g)一方で、血液より速やかにクリアランスされ(24 時間後; 0.8 %dose/g)、その結果、投与 6、24 時間後における腫瘍血液比は、^{99m}Tc 標識抗体の 4.1 倍、8.6 倍と大幅に改善された。以上のことから、プレターゲティング法の適用により、投与後早期に高い腫瘍血液比が得られ、MT1-MMP を標的としたがんの悪性度診断の可能性が示唆された。