

30G-pm08

腫瘍内低酸素領域の核医学イメージングを目的とした酸素感受性分解型ペプチドプローブの開発に関する基礎的検討

○小川 京¹, 上田 真史^{1,2}, 宮野 梓¹, 大島 譲介¹, 福島 隆宏¹, 小野 正博¹, 佐治 英郎¹(¹京大院薬, ²京大病院RI)

【目的】低酸素誘導因子1 (HIF-1) は腫瘍の増殖・転移・治療抵抗性に関わる種々のタンパク質発現を亢進させ、腫瘍の悪性度や治療抵抗性に関与する。HIF-1 発現の有無・局在を体外から非侵襲的にイメージングできれば、腫瘍の質的診断・治療効果予測に有用であると考え、腫瘍内 HIF-1 存在低酸素領域の核医学分子プローブ開発を計画した。そこで、HIF-1 α の酸素依存的分解に必須の Pro564 を含む 28 残基に標識用システインを導入したペプチド (OP30)、およびその中のアミノ酸 9 残基をユビキチン化の標的となるリジンで置換したペプチド (KOP30) を設計し、腫瘍内 HIF-1 存在低酸素領域イメージングプローブとしての有用性を評価した。

【方法】ペプチドは Fmoc 固相合成法により合成し、¹²⁵I 標識ヨードフェニルマレイミドを結合させる事で、[¹²⁵I]OP30、[¹²⁵I]KOP30 を得た。細胞に[¹²⁵I]OP30、[¹²⁵I]KOP30 を加え、それを通常酸素条件下あるいは低酸素条件下で培養し、1 時間後、細胞内放射能の測定と化学形の分析を行った。次に、担癌マウスを用いて、[¹²⁵I]KOP30 の体内動態を臓器摘出法により評価した。また[¹²⁵I]KOP30 投与 60 分後に生理食塩水を経心灌流して屠殺し、腫瘍切片のオートラジオグラムを得、隣接切片で HIF-1 α に対する免疫組織化学染色を行った。

【結果・考察】[¹²⁵I]KOP30 は[¹²⁵I]OP30 に比べ高い細胞内移行性を示し、通常酸素条件下で分解される一方、低酸素条件下で安定に存在する事を認めた。体内分布実験の結果、血中に高い放射能が存在したが、[¹²⁵I]KOP30 は筋肉に比べ腫瘍に高く集積した。経心灌流後の腫瘍内の放射能集積部位は HIF-1 α の存在領域と一致した。以上の結果から、[¹²⁵I]KOP30 は腫瘍内 HIF-1 存在低酸素領域イメージングプローブに必要な基礎的性質を有する事を見出した。