

30E04-pm08S

腫瘍内 HIF-1 α 陽性領域可視化を目指した SPECT プローブの開発 - 組織分布の経時的变化と腫瘍内分布の検討 -

○柿島 祐^{1,2}, 梅田 泉¹, 木村 禎亮¹, 口丸 高弘³, 近藤 科江³, 谷中 昭典², 藤井 博史¹ (1)国立がんセンター, (2)東理大院薬, (3)東工大院生命理工)

【目的】低酸素応答転写因子(HIF-1 α)は、がんの悪性度と密接な関係があり、その非侵襲的可視化はがん治療において有意義と考えられる。当研究室では細胞膜透過性ドメイン(PTD)、HIF-1 α 中の酸素依存的分解ドメイン(ODD)、低分子リガンド(HL)と特異的に結合するタグタンパク質(HaloTag[®])からなる融合タンパク質(POH)を用いて HIF-1 α 陽性領域可視化 SPECT プローブの開発を進めている。今回は担がん動物における体内動態と腫瘍内の局在を検討した。

【方法】NHS-DOTA または *p*-SCNBnDOTA を用いて HL に DOTA 誘導体を導入し、得られた HL-DOTA 誘導体を ¹¹¹In 標識した後に POH に結合させ、2 種類のプローブを調製した。FM3A 腫瘍細胞(5 \times 10⁶ cells)を皮下移植した C3H/He 雌性マウスにこのプローブ(100 μ g)を尾静脈投与し、経時的に動物を屠殺して体内分布の変化を観察した。腫瘍を摘出して凍結薄切標本を作製し、オートラジオグラフィ(ARG)と組織染色を実施した。

【結果・考察】2種類のプローブは SDS-PAGE/ARG より生成を確認した。組織分布の経時的变化を検討した結果、いずれのプローブでも血液中からの消失は極めて早く、投与直後より肝臓・腎臓への集積が高かったが、経時的な減少を認めた。投与 24 時間後の腫瘍集積は両プローブとも約 1% 投与量/g であった。投与 24 時間後までに尿中に投与量の約 50%、糞中に約 20% が排泄された。これらの結果から、投与したプローブの大半は投与後早い時期に低分子物に代謝され排泄されるが、腫瘍部位の可視化は可能と推測された。担がん動物に本プローブ 18 MBq を投与し、小動物専用 SPECT/CT 装置で撮像した結果、*in vivo* で腫瘍内部の不均一な集積を観察することができ、凍結組織薄片の ARG と良好な相関が認められた。現在、プローブ集積部位と HIF-1 α 陽性領域との相関につき、免疫組織学的な検討を進めている。