

28T-pm06S

MT1-MMP を標的とした放射性ヨウ素標識ペプチドプローブの開発

○近藤 直哉¹, 天満 敬¹, 志水 陽一¹, 小野 正博¹, 佐治 英郎¹(¹京大院薬)

【目的】 Membrane type-1 MMP (MT1-MMP) は腫瘍の浸潤・転移に深く関与することから、がんの悪性度診断のための有効な標的分子である。我々は、これまで抗体と比較して高い比放射能の標識体が得られるペプチドを母体とした MT1-MMP イメージング剤の創製を目指し、MT1-MMP 特異的な結合性を有するペプチド配列に関して標識部位の異なる数種の誘導体を合成した。本研究では、そのうち競合阻害評価により最も良好な結果を示した誘導体(I-MP_L)及び、安定性向上のため各残基を D 体アミノ酸に置換した I-MP_D について、両者の ^{123/125}I 標識体 (¹²⁵I-MP_L, ^{123/125}I-MP_D) を合成し、MT1-MMP イメージング剤としての有効性を評価した。【方法】 Fmoc 固相合成法によりペプチドを合成し、*N*-(*m*-^{123/125}I)-iodophenyl) maleimide と結合させ、¹²⁵I-MP_L、^{123/125}I-MP_D を得た。MT1-MMP タンパクを用いた結合飽和実験により両者の親和性を調べた。HT1080 細胞皮下移植マウスにおける両者の経時的な体内放射能分布変化を臓器摘出法により調べた。^{123/125}I-MP_D において、投与 1 時間後に SPECT 撮像を行い、また摘出した腫瘍より薄切切片のオートラジオグラムを得、免疫組織化学染色画像と比較した。【結果・考察】 ¹²⁵I-MP_L、^{123/125}I-MP_D を放射化学的純度 99% 以上で得た。¹²⁵I-MP_L 及び ¹²⁵I-MP_D の解離定数はそれぞれ、0.71、0.98 μM であった。¹²⁵I-MP_L の腫瘍への集積は速やかに消失したのに対し、¹²⁵I-MP_D は腫瘍への滞留を示し、その結果、集積した放射能の腫瘍/筋肉比は、投与 1 時間後に ¹²⁵I-MP_L で 0.66、¹²⁵I-MP_D で 3.18 となった。また、¹²³I-MP_D は SPECT 画像において腫瘍内での不均一な分布を認め、腫瘍切片における放射能分布は MT1-MMP の発現分布と一致する傾向を示した。以上より、¹²³I-MP_D は MT1-MMP イメージング剤として基礎的に有効な性質を有することを示した。