

## 28P-am02

抗体フラグメントの腎放射活性低減に有効な MAG3 を母体とする標識薬剤の基礎的検討

○金沢 直樹<sup>1</sup>, 鈴木 千恵<sup>1,2</sup>, 和田 祥汰<sup>1</sup>, 上原 知也<sup>1</sup>, 花岡 宏史<sup>1</sup>, 荒野 泰<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>千葉大院薬, <sup>2</sup>放医研)

【目的】ラジオアイソトープ (RI)標識抗体フラグメントは、がんの画像診断やアイソトープ治療に適した血液クリアランスと組織移行性を有するが、腎臓に長時間放射活性が観察され臨床応用の大きな妨げとなる。3'-Iodohippuroyl-N<sup>ε</sup>-maleoyl-L-lysine (HML)は腎刷子縁膜酵素の働きにより尿排泄性の高い放射性代謝物を遊離し、RI 標識抗体フラグメントの腎臓放射活性を投与早期から大きく低減する。HML の薬剤設計を <sup>99m</sup>Tcトリカルボニル錯体へ展開したところ、Gly-Phe-Lys 配列が腎刷子縁膜酵素による認識を受け、<sup>99m</sup>Tc 標識抗体フラグメントの腎放射活性を HML と同様に低減した。本研究では本薬剤設計の標識部位を優れた尿排泄性を示す mercaptoacetyltriglycine (MAG3)に変更し、酵素認識性および放射性代謝物の動態を検討した。

【方法】MAG3 に Gly-Phe-Lys 配列を結合した低分子モデル化合物を合成、<sup>99m</sup>Tc 標識後、腎刷子縁膜小胞 (BBMVs) とインキュベートし、生成する放射性代謝物の割合と構造を検討した。また、マウス血漿中でインキュベートし、未変化体の割合をセルロースアセテート膜電気泳動、HPLC で評価した。さらに生成する放射性代謝物を別途合成、標識し、マウス尾静脈より投与した際の体内動態を検討した。

【結果・考察】低分子モデル化合物を BBMVs とインキュベートしたところ放射性代謝物として <sup>99m</sup>Tc-MAG3-Gly が観察され、腎刷子縁膜酵素により Gly-Phe 間のペプチド結合が開裂することが示された。また、マウス血漿中では 95%以上が 6 時間後まで安定に存在した。放射性代謝物である <sup>99m</sup>Tc-MAG3-Gly は腎臓から尿中へ速やかに排泄された。以上の結果より、MAG3を Gly-Phe-Lys 配列を介して抗体フラグメントと結合した場合、血液中で安定に存在する一方で、腎刷子縁膜で <sup>99m</sup>Tc-MAG3-Gly を遊離し、速やかに尿中に排泄されることで腎放射活性を大きく低減することが期待される。