

28P-am01S

適度な血中循環の延長と多点認識を目指した化学修飾による癌 PET イメージング用ペプチドプローブの改良

○松村 一史^{1,2}, 向井 英史¹, 造田 真希¹, 高橋 麻衣子¹, 林中 恵美¹, 川上 茂^{2,3}, 山下 富義², 橋田 充^{2,4}, 和田 康弘¹, 渡辺 恭良¹(¹理研CLST, ²京大院薬, ³長崎大院医歯薬, ⁴京大iCeMS)

【目的】陽電子断層撮像法(PET)は、癌など複雑な生理現象を含む疾患の質的診断に対して有効なモダリティである。多様な疾患関連分子に対するプローブ開発において、進化工学的手法などに基づくペプチドリガンドの取得は効率的な戦略の一つであるが、得られたプローブは体内動態や親和性に改善の必要がある場合が多い。我々は、化学修飾によるペプチドプローブの構造最適化に関する知見を得るため、ポリエチレングリコール(PEG)を介して高分子量化かつ多量体化した一連の誘導体を合成し、血中循環の延長と多点認識化が癌イメージングに与える影響について系統的に検討した。【方法】多様な分子構造を持つ PEG(分子量: 10kDa、40kDa 骨格:直鎖、4arm、8arm 型)に、ガストリン放出ペプチド受容体(GRPR)親和性ボンベシンアナログのキレーター修飾誘導体を結合した。これらを ⁶⁴Cu で標識し、GRPR 発現株 PC3 細胞に対する細胞内取り込みを評価した。また、PC3 担癌マウスにこれらプローブを尾静脈内投与し、PET 実験及び摘出臓器の放射活性測定を行った。併せて、スクランブル配列のペプチドを用いた対照実験を行い、各プローブの特異性について確認した。【結果・考察】細胞内取り込み実験において、直鎖 PEG 修飾プローブはステルス効果の影響と思われる低い取り込みを示した。一方で、arm 型 PEG 修飾プローブは取り込み量が約 3 倍上昇し、多量体化によるプローブと標的細胞との親和性向上が示唆された。また、各種 PEG 修飾プローブではマウス投与後の血中循環が延長し、腫瘍へのプローブの集積量が顕著に増加した。Tumor/muscle 比を指標としてコントラストを評価すると、10kDa の 4armPEG 修飾プローブが最適であった。以上の知見は、適度な血中循環の延長及び多点認識を有する癌 PET イメージング用ペプチドプローブの開発において有益と考えられる。