

GS01-2 放射標識抗体フラグメント投与時の非特異的腎放射活性を低減する^{99m}Tc標識薬剤の開発

○鈴木 千恵^{1,2}, 上原 知也¹, Hudri SYAIFUL¹, 金沢 直樹¹, 和田 祥太¹, 花岡 宏史¹,
佐賀 恒夫², 荒野 泰¹

¹千葉大院薬, ²放医研

RI 標識抗体フラグメントは、IgG と比較して速やかな組織移行性と組織内における均一な分布を示すため、分子イメージングや腫瘍の内用放射線療法に有用である一方、生体内に投与すると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。この問題を解決するために、近位尿細管で腎刷子縁膜酵素の作用により尿排泄性の高い放射性代謝物を遊離する三官能性キレート試薬 (図) を開発した。^{99m}Tc(CO)₃ コアと安定な錯体を形成する配位子 2-picolylamine-*N*-acetic acid (PG) に腎刷子縁膜酵素の基質配列を結合した低分子モデル化合物を ^{99m}Tc 標識し、腎刷子縁膜小胞とインキュベートしたところ、以前に行われた放射性ヨウ素を用いた検討において優れた基質であった Gly-Lys 配列は、腎刷子縁膜酵素の認識を受けなかった。一方で、基質配列として Gly-Phe-Lys を結合した低分子モデル化合物は、腎刷子縁膜酵素の働きで Gly-Phe 間のペプチド結合が開裂し、優れた尿排泄性を有する放射性代謝物を遊離した。そこで、PG を Gly-Phe-Lys 配列を介して Fab フラグメントと結合し、[^{99m}Tc(CO)₃(OH₂)₃]⁺との反応により ^{99m}Tc 標識 Fab を作製し、マウスに投与した際の体内動態を従来法で標識した Fab と比較した。両者は同等の血液クリアランスを示した一方、本標識体は腎刷子縁膜酵素の作用で Gly-Phe 間が開裂した放射性代謝物を遊離し、速やかに尿中へ排泄することで、腎放射活性を投与早期から大きく低減した。本薬剤は ^{99m}Tc を用いた分子イメージングや ^{186/188}Re による内用放射線療法に有用と考えられる。

