

## 28W-am10

ウロキナーゼ静脈内投与により腎クリアランスが促進されコントラストが向上する免疫 PET プローブの開発

○仁 欽<sup>1</sup>, 毛利 浩太<sup>1</sup>, 藁科 翔太<sup>1</sup>, 林中 恵美<sup>2</sup>, 和田 康弘<sup>2</sup>, 渡辺 恭良<sup>2</sup>, 向井 英史<sup>1</sup> (理研 CLST・分子ネットワーク制御イメージングユニット, <sup>2</sup>理研 CLST・健康・病態科学研究チーム)

【目的】モノクローナル抗体をポジトロン放出核種で標識した免疫 PET プローブは、<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose のような低分子トレーサーと比べ高い標的分子特異性を示すと期待されている。しかし、全長抗体は一般的に血中半減期が長いため、高いバックグラウンドレベルに繋がり、十分なコントラストを得るのに投与後長い時間を要する。そのため、本研究では、ウロキナーゼ静脈内投与により血中クリアランスが促進されコントラストが向上する免疫 PET プローブの開発を試みた。【方法】ウロキナーゼに対する基質ペプチドの N 末端にリジンを経由してキレーター-CB-TE1A1P を導入し、C 末端にシステインを経由して dibenzylcyclooctyne を導入した。一方、抗 HER2 抗体トラスツズマブに azide-PEG4-NHS ester を反応させた。両者を歪み促進型アジド-アルキン付加環化反応により結合させた後、<sup>64</sup>Cu 標識して、ウロキナーゼに対する基質ペプチドをリンカーに持つ免疫 PET プローブを作製した。A431 担がんマウスにプローブを投与し、その 24 時間後にウロキナーゼ (40,000 IU/mouse) を尾静脈内投与した。PET イメージングや摘出組織の放射活性測定からプローブの体内動態やコントラストを評価した。【結果・考察】ウロキナーゼ静脈内投与後 30 分以内に血中の放射活性が顕著に低下し、膀胱への放射活性の集積が認められた。一方で、腫瘍組織では、ウロキナーゼ投与前後で放射活性の顕著な変化は認められなかった。コントラストの指標である腫瘍/血液比が約 2 倍向上した。In vitro での詳細な評価と併せて、ウロキナーゼにより血中でトラスツズマブから <sup>64</sup>Cu 標識部位が切り離されることにより腎クリアランスが促進され、コントラストが向上することが示唆された。本手法は、免疫 PET イメージングのコントラストの向上に加え、患者への被曝を軽減する効果も期待される。