

27PA-am401

RI 標識抗体フラグメントの腎集積低減に向けた ^{111}In -DOTA 誘導体結合ペプチドの腎刷子縁膜酵素認識の検討

○荒木 麻理¹, 鈴木 博元¹, 一戸 賢斗¹, 小野 貴裕¹, 内村 美里¹, 上原 知也¹, 荒野 泰¹
(¹千葉大院薬)

【目的】刷子縁膜酵素による認識を受ける代謝性ペプチドリンカーを介して RI 標識薬剤と抗体フラグメントを結合する薬剤設計は、RI 標識抗体フラグメントの腎放射活性の低減に有用である。DOTA 誘導体は ^{111}In , ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{225}Ac など様々な金属 RI と安定な錯体を形成して radiotheranostics への応用ができることから、本薬剤設計に適した DOTA 誘導体の開発を進めている。本研究では、刷子縁膜酵素による認識を受け、速やかに代謝物を遊離する ^{111}In -DOTA 錯体構造ならびに錯体とペプチドリンカーとの結合様式による影響を検討した。

【方法】下図に示す 3 種類の DOTA 誘導体にアミド結合を介して代謝性ペプチドリンカーの N 末端に導入した結合体、DO3ABn についてはチオウレア結合を介してペプチドと結合した結合体を合成した。それぞれを ^{111}In で標識し、過剰の配位子を除去した後、ラット腎臓より調製した刷子縁膜小胞と 2 時間反応した溶液の分析から酵素認識を評価した。

【結果・考察】負電荷の ^{111}In -C-DOTA-Bn 錯体結合体は、約 48% が酵素代謝を受けた。電荷を持たない 2 種の ^{111}In -DOTA 錯体結合体では、80% 以上が酵素代謝を受けた。 ^{111}In -DO3ABn 錯体とペプチドリンカーとの結合様式をチオウレア結合へ変更した場合、代謝物の生成は観察されなかった。以上の結果は、DOTA 誘導体と代謝性ペプチドリンカーとの結合様式および ^{111}In -DOTA 錯体の電荷がペプチドリンカーの酵素認識に大きな影響を及ぼすことを示す。

