

23R-pm17

DOTA を母体とする腎集積を低減可能な抗体フラグメント標識薬剤の開発

○鈴木 博元¹, 荒木 麻理¹, 一戸 賢斗¹, 宮家 駿仁¹, 上原 知也¹, 荒野 泰¹ (¹千葉大院薬)

【目的】 これまでに腎刷子縁膜酵素による開裂を受ける代謝性ペプチドリンカーを介して尿排泄性の標識化合物を抗体フラグメントに結合する薬剤設計は、腎放射活性の低減に有用であることを報告してきた。本研究では、radiotheranostics への応用を目的に、¹¹¹In, ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu, ²²⁵Acなどの金属RIと安定な錯体を形成するDOTAをキレート形成部位とする抗体フラグメント標識薬剤の開発を行った。

【方法】 パラ位にカルボン酸を有する benzyl-DOTA (CDOTA)および CDOTA の一分子の酢酸基をイソブチル基に置換した CDO3A に FG ペプチドを結合し、次いで配列中の Lys 側鎖のアミノ基を Boc あるいはマレイミド基に変換した前駆体および標識薬剤を合成した。刷子縁膜小胞 (BBMV) を用いて、両 ¹¹¹In 標識前駆体の基質配列開裂速度を比較した。イミノチオランでチオール化した Fab と標識薬剤を反応した後、¹¹¹In 標識を行い ¹¹¹In 標識 Fab を作製した。対照化合物として Fab にチオウレア結合を介して CDOTA を結合した ¹¹¹In-CDOTA-SCN-Fab を用いた。

¹¹¹In 標識 Fab のマウス体内動態、投与 6 時間後までに排泄された尿を分析した。

【結果・考察】 BBMV による FGK 配列の開裂速度は、¹¹¹In-CDO3A を用いた場合に大きく亢進した。すべての ¹¹¹In 標識 Fab は同様のマウス血液クリアランスを示したが、腎臓の放射活性は大きく異なった。¹¹¹In-CDOTA-SCN-Fab が最も高値であり、¹¹¹In-CDOTA-FGK-Fab に比べて ¹¹¹In-CDO3A-FGK-Fab は投与早期から腎放射活性を大きく低減した。FGK 配列を有する両 ¹¹¹In 標識 Fab とともに Phe-Gly 間が開裂することで、¹¹¹In 標識 Phe 誘導体を放射性代謝物として尿排泄した。以上、DO3A を母体とし FGK 代謝配列を有する標識薬剤は、腎臓の放射活性を投与早期から低減する ¹¹¹In 標識 Fab を与え、本薬剤の radiotheranostics への応用が期待される。