

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

がん間質を標的にしたイムノ MRI 診断法の開発に関する研究

研究分担者 眞鍋 史乃

理化学研究所 伊藤細胞制御化学研究室

イムノ MRI 診断法の開発を行うには、体内病変部位に集積し、かつ、速やかに体外に排出される薬剤設計が必要である。速やかに排出されるように低分子化した抗体に、イメージング剤を集積させて結合させることにより、S/N 比を向上させ、診断に役立てることを目的とする。

A．研究目的

間質をターゲットとした抗体を修飾することにより、グリオブラストーマ（脳腫瘍）・膵臓がんのイムノ MRI イメージング法を開発する。抗体-イメージング剤が速やかに体外に排出されることを目的として、低分子化される。低分子化された抗体には、イメージング結合箇所の数も減少するため、一般的には S/N 比が低下する問題点がある。この問題点を解決することを目的とする。

B．研究方法

抗体のシステインのスルフヒドリル基を介して、MRI イメージング剤をキレート可能であるキレート剤を結合することにした。抗体を低分子化すると、システインの数も減少するため、一般的には、イメージング能力が低下する。この問題点を回避するために、複数のキレート剤を結合可能であるマルチサイトリンカーを設計した。マルチサイトリンカーは、スルフヒドリル基に結合可能である一つのマレイミドを持ち、キレート可能である部位を4個あるいは8個持つ短鎖 PEG からなる。キレート部位前駆体として、ジスルフィド結合を選択した。抗体のスルフヒドリル基とマレイミド基を結合させた後、還元することにより、複数のスルフヒドリル基を生じることができる。すなわち、一つのシステインを介して、複数のスルフヒドリル基を生じさせることができる。

C．研究結果

Pentaerythritol と *tert*-ブチルチオ基で保護されたシステインを合成素子として、官能基変換、伸長反応を行った。最終的に、マレイミドを持つ PEG を結合し、一つのマレイミドに対して、4カ所、あるいは8カ所のジスルフィド結合を持つマルチサイトリンカーを合成した。本リンカーを抗体に結合させ、還元処理することにより、複数のスルフヒドリル基

を生じさせた。

D．考察

マルチサイトリンカーの有効性が確認された。引き続き、プランチ数と合成行程最適化を行う予定である。

E．結論

イムノ MRI 診断法において、マルチサイトリンカーの有用性が明らかとなった。

F．研究発表

1．論文発表

安永正浩、眞鍋史乃、松村保広 間質を標的とした治療法開発と展望 *がんと間質 文光堂 病理と臨床* 2014, 32, 57-63.

2．学会発表

1. Manabe, S., Machida H, Aihara Y, Yasunaga M, Ito Y, Matsumura Y. Development of Diketopiperazine-Forming Dipeptidyl Pro-Gly Spacer for Preparation of Antibody-Drug Conjugate. PEGS in Boston, Seaport World Trade Center, Boston, May 8-9, Boston USA

2. Yasunaga M, Manabe S., Tarin D, Matsumura Y. Development of CAST (Cancer stromal targeting) therapy. 25th Antibody Engineering & Therapeutics. 2014-12/8-12/10, USA・Huntington Beach.

G．知的財産権の出願・登録状況

発明の名称：抗 Tissue Factor モノクローナル抗体

発明人：松村保広、安永正浩、古賀宣勝、山本祥之、佐藤隆太、津村遼、片岡一則、西山伸宏、三浦裕、眞鍋史乃、加藤泰己
出願人：独立行政法人国立がん研究センター
国立大学法人 東京大学 独立行政法人理化学研究所 ナノキャリア株式会社

特願 2014-18586(出願日：2014 年 2 月 5 日)