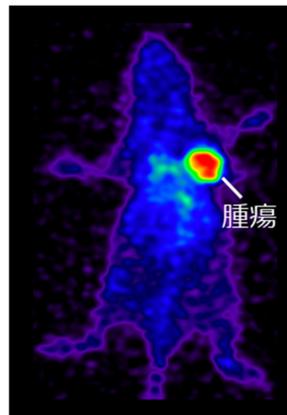


## 放射性診断薬の新規合成法を開発 ——より信頼性の高い標的アイソトープ治療を目指して——

### 発表のポイント

- ◆放射性診断薬の新しい合成技術を開発し、DOTA キレートと呼ばれる物質を経由して抗体にジルコニウム-89 を結合させることに成功しました。
- ◆DOTA キレートとジルコニウム-89 の結合反応には高温が必要である一方で抗体は高温条件で劣化してしまう問題を、クリックケミストリーと呼ばれる反応で回避することで抗体の熱劣化を防ぎました。
- ◆本技術によって合成された診断薬を利用することによりがん診断がより正確になり、がん治療の信頼性向上に貢献することが期待されます。



本技術で合成した診断薬によりマウス右肩のがんを明確に描出した

### 概要

東京大学アイソトープ総合センターの井村亮太客員研究員、張宰雄（ジャン ジェウン）助教、和田洋一郎教授、秋光信佳教授、および埼玉医科大学総合医療センターの熊倉嘉貴教授の研究グループは、新規の放射性診断薬合成技術を開発しました。本研究ではクリックケミストリー（注1）を利用することで抗体の熱劣化を回避しつつDOTA キレート（注2）を利用して陽電子放射断層撮影法（PET）（注3）に利用可能なジルコニウム-89（注4）を抗体医薬品に結合させることに成功しました。本技術で合成した診断薬を用いることで従来の診断薬を用いたがん診断よりも診断の正確性が向上することを動物実験で確認しました。がん診断の正確性が向上することで信頼性の高いがん治療に繋がることを期待されます。

### 発表内容

近年治療効果が高く、なおかつ副作用が小さいがん治療法として標的アイソトープ治療が注目を集めています。標的アイソトープ治療ではがん細胞に集積する分子標的薬（抗体医薬品など）にアイソトープ（放射性同位元素）を結合させた治療薬を使用します。この治療薬を患者に投与するとアイソトープは分子標的薬によってがん細胞まで運ばれ、がん細胞に放射線が集中照射されることで効果的ながん治療が期待できます（図1(a)）。

標的アイソトープ治療ではその治療効果を評価するために専用の診断薬が必要です。診断薬には標的アイソトープ治療薬の体内動態を正確に模倣することが求められます。そのため、診断薬として治療薬と同一の抗体医薬品を使用し、アイソトープのみを治療用から診断用（陽電子放出核種）に置換することが理想的です。陽電子放出核種を用いれば PET 診断で患者に苦痛を与えることなく診断薬の体内分布を画像化することができます（図 1(b)）。診断用のアイソトープとしては半減期の長いジルコニウム-89 が特に有望視されています。

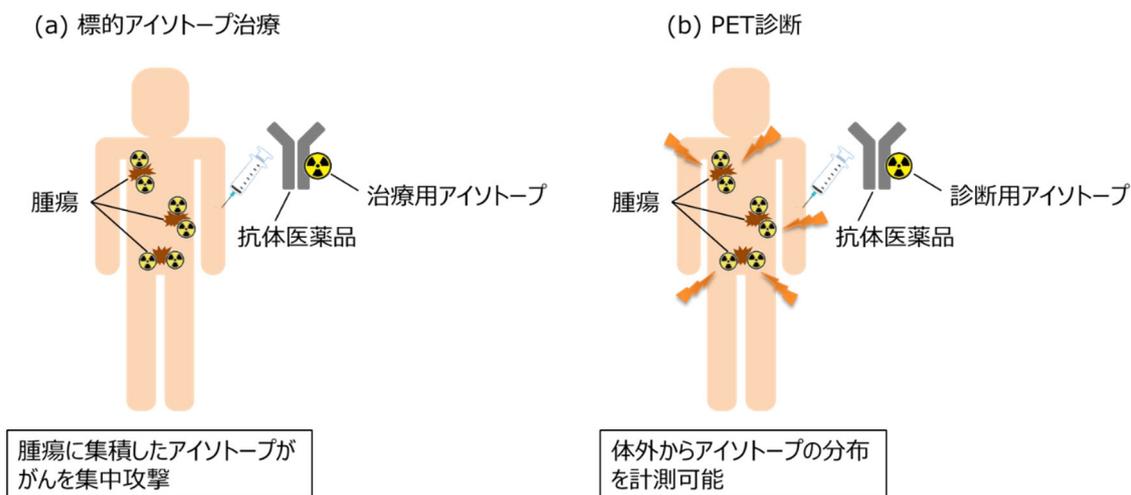


図 1：標的アイソトープ治療薬と PET 診断薬

アイソトープは抗体医薬品に直接結合させることができないためキレートと呼ばれる結合剤を介して両者を連結させます。治療用アイソトープの結合には DOTA キレートが使用されます。しかしながらジルコニウム-89 を DOTA キレートに結合させるためには 100°C 近い高温が必要です。抗体医薬品は高温で熱劣化するため高温反応に耐えられず、ジルコニウム-89 を DOTA キレートで体に結合させるのは困難とされてきました。DOTA キレートではない別キレートを使用する戦略も考えられますが、治療薬と診断薬の化学構造に差異が生じるため両者の体内での振る舞いに差が生じる恐れがあります。

当研究グループでは高温反応による抗体医薬品の劣化をクリックケミストリーという反応により回避することで、DOTA キレートを使用してジルコニウム-89 を抗体に結合させることに成功しました。具体的には図 2 のように、第 1 反応としてまず高温中で DOTA キレートとジルコニウム-89 を反応させてから冷却し、第 2 反応として室温でジルコニウム-89・DOTA 複合体を抗体医薬品にクリックケミストリーで結合させました。この戦略に基づき合成実験を行い、DOTA キレートを利用してジルコニウム-89 を抗体医薬品に結合させることに成功しました。

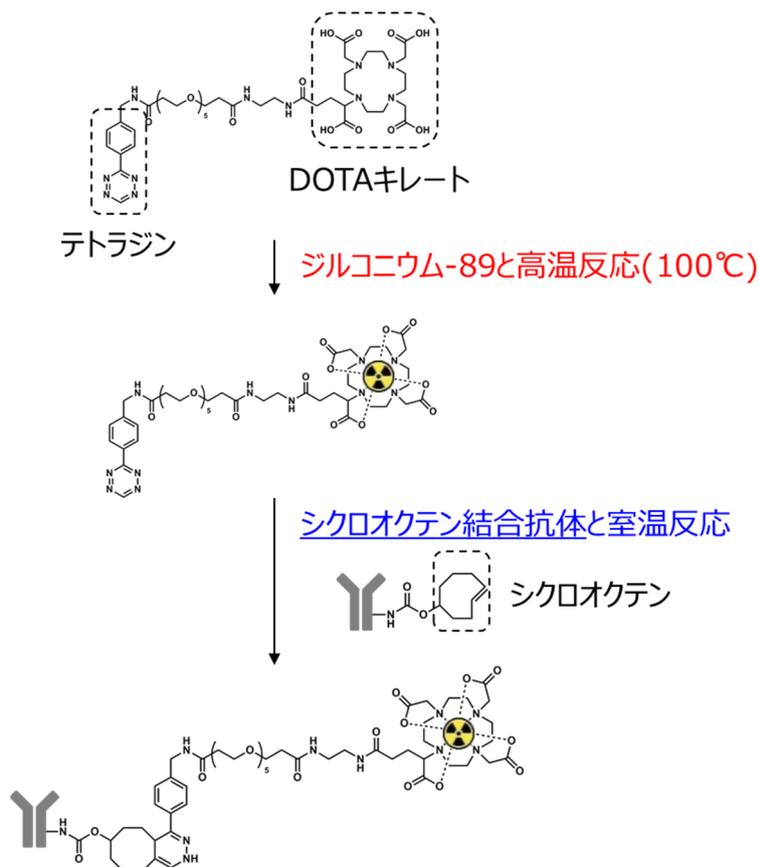


図 2 : ジルコニウム-89 結合抗体の合成方法

合成したジルコニウム-89 結合抗体を乳がん移植マウスに投与したところがんへの放射能の集積が確認されました (図 3)。これは本技術で合成したジルコニウム-89 結合抗体ががん診断薬として使用できる可能性を示唆しています。従来型診断薬では骨などがん以外の組織にも集積してしまう問題がありましたが、本技術で合成した診断薬ではがんへの集積は維持しつつも骨への集積が有意に減少し標的アイソトープ治療薬の体内動態をより正確に模倣できるようになりました。将来的にこの方法で合成した診断薬が実用化されれば標的アイソトープ治療の信頼性向上に貢献できると想定されます。

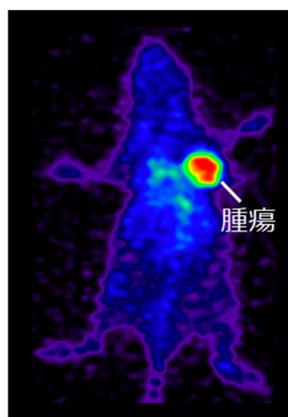


図 3 : 本技術で合成した診断薬をがん移植マウスへ投与した結果

## 発表者・研究者等情報

東京大学アイソトープ総合センター

秋光 信佳 教授

和田 洋一郎 教授

張 宰雄 (ジャン ジェウン) 助教

井村 亮太 客員研究員

埼玉医科大学医学部 総合医療センター 放射線科

熊倉 嘉貴 教授

## 論文情報

雑誌名 : Bioconjugate Chemistry

題名 : Click Chemistry Enables [<sup>89</sup>Zr]Zr-DOTA Radioimmunoconjugation for Theranostic <sup>89</sup>Zr-immunoPET

著者名 : Ryota Imura, Jaewoong Jang, Atsuko Nakanishi Ozeki, Hiroyuki Takahashi, Hiroyuki Ida, Youichiro Wada, Yoshitaka Kumakura\*, and Nobuyoshi Akimitsu

DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.4c00274

URL: <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.4c00274>

## 研究助成

本研究は、JFEエンジニアリング株式会社との共同研究により実施され、科研費「治療用同位体製造と放射性医薬品合成の共同研究(課題番号:20KK0174)」、「電子リニアックを用いた標的アイソトープ治療用核種の製造とその薬剤の薬効評価(課題番号:22K20880)」、「Radio-theranostics技術の開発、および国際共同研究コンソーシアムの構築(課題番号:22KK0108)」、「天然モリブデンの光核反応を用いた高放射性核種純度のテクネチウム 99mの製造(課題番号:23K17147)」の助成を受けたものです。

## 用語解説

(注1) クリックケミストリー

2種類が室温で収率良く結合するような反応の総称であり、本研究ではテトラジンとシクロオクテンの組み合わせを使用しました。

(注2) DOTA キレート

金属アイソトープを結合する結合剤であり、標的アイソトープ治療薬の合成ではデファクトスタンダード的に用いられます。

(注3) 陽電子放射断層撮影法

アイソトープが放出する消滅ガンマ線を患者の体外から専用のスキャナーで検出し画像化する診断法のことです。患者に苦痛を与えることなく診断が可能であるというメリットがあります。

(注4) ジルコニウム-89

陽電子放射断層撮影に適したアイソトープの一つであり、半減期が 78 時間と長い特徴があります。抗体は投与されてからがん到達するまで数日程度の時間を要するため半減期の長いジルコニウム-89 を使用しなければがん診断ができません。

## 問合せ先

(研究内容については発表者にお問合せください)

東京大学アイソトープ総合センター

教授 和田 洋一郎 (わだ よういちろう)

Tel : 03-5841-3055 E-mail : wada-y@lsbm.org

教授 秋光 信佳 (あきみつ のぶよし)

Tel : 03-5841-3049 E-mail : akimitsu@ric.u-tokyo.ac.jp

東京大学アイソトープ総合センター 庶務係

Tel : 03-5841-2881 E-mail : syomu.ric@gs.mail.u-tokyo.ac.jp