

3. 蛋白質・ペプチドを基礎にする放射性医薬品

荒 野 泰 (京都大学薬学部放射性薬品化学教室)

蛋白質・ペプチドを基礎にする放射性医薬品とは、蛋白質・ペプチドの体内挙動に基づく標的組織への選択的な放射能送達を目的とした医薬品である。母体化合物を γ 線放出RIで標識すれば標的組織の画像診断が、また標的組織が癌である場合、細胞殺傷性RIで標識すれば癌の内部照射療法が期待される。近年では抗腫瘍抗体を用いる癌の診断、治療の臨床研究がその代表例である。また、インジウム-111標識Octreotideのように抗体に比べて血液からの消失と組織移行性に優れた低分子ペプチドを母体とする放射性医薬品の研究が活発になってきた。ここでは、蛋白質・ペプチドを基礎とする放射性医薬品の開発に不可欠な標識化学の進展を概説する。

蛋白質を基礎とする放射性医薬品の開発は、臨床使用に適した放射性核種を用いて母体蛋白質の生理活性を損わずに体内動態を正確に反映するRI標識蛋白質の作製から始められた。そしてテクネチウム-99m、インジウム-111、ガリウム-67などの金属RIを用いる蛋白質の標識試薬、方法が相次いで開発された。これらの金属RI標識蛋白質は放射性ヨウ素標識体と同等の標的組織集積性、血液クリアランスを示すが、その一方で放射性ヨウ素標識体では観察されない肝臓、腎臓などへの非特異的かつ長時間にわたる放射能集積が観察された。非標的組織への放射能集積は診断精度の低下、治療応用の大きな障害となる。この原因の解明、さらにこれを解消する蛋白質標識試薬の開発がRI標識化学の新たな課題となった。

抗体を始めとして種々の蛋白質は細胞内リソソームで代謝されることから、肝細胞リソソーム代謝で生成する放射性代謝物の挙動は金属RI標識抗体の肝臓への放射能の滞留を理解する上で重要である。そこで肝実質細胞へレセプターを介して集積、リソソームへ運搬、代謝されるガラクトース結合アルブミン(NGA)を種々の試薬で標識し、実験動物における放射能挙動を追跡した。その結果、すべての標識NGAは投与後速やかな肝実質細胞への集積を示すが、肝臓からの放射能の消失には標識に使用した標識試薬により大きく異なり、これはそれぞれの試薬に由来する放射性代謝物の挙動によることが明らかとなった。以上の知見から、血液中あるいは標的細胞表面では母体蛋白質と安定に結合するが、非標的組織におけるリソソーム代謝で細胞から速やかに遊離する放射性代謝物が生成するように標識試薬を設計することで、肝臓などへの非特異的放射能集積が解消され、標的組織への選択的な放射能の集積が達成されると考えられる。実際、単クローン抗体と尿排泄性の高いRIとを代謝性スパーサを介して結合した標識抗体は、実験動物において肝臓への放射能集積を大きく低減することが認められている。リソソーム代謝で生成する放射性代謝物を考慮した標識試薬の更なる設計は、蛋白質放射性医薬品の臨床診断精度、治療効果を大きく向上することが期待される。

一方、高分子量の蛋白質に代わりOctreotideのような低分子ペプチドの利用が近年活発に進められ

ている。Octreotide は 8 個のアミノ酸からなる環状ペプチドであり、ソマトスタチンレセプター産生腫瘍の画像診断が期待されている。本ペプチドは体内に投与した場合、主に胆汁排泄される。Octreotide の Phe を放射性ヨウ素の導入の可能な Tyr へ変換した放射性ヨウ素標識 Octreotide は母体ペプチドと同様に胆汁排泄を受けるが、Octreotide の N 末端の D-Phe に DTPA を導入してインジウム-111 標識した In-DTPA-Octreotide は主に腎臓から尿排泄される。また N 末端の D-Phe にテクネチウム-99m-PnAO 錯体を導入した Tc-PnAO-Octreotide は Tc-PnAO 錯体の高い脂溶性を反映して胆汁排泄を受ける。このように低分子ペプチドの RI 標識では標識に使用する RI 標識試薬の性質により体内挙動が大きく変化する。核医学への応用を考えると、胆汁排泄よりも尿排泄される方が望ましく、In-DTPA-Octreotide は母体化合物の体内挙動を合目的に改変した好例である。しかしこの場合も腎臓

への長時間にわたる放射能集積が観察され、その解消が必要とされる。

以上、蛋白質・ペプチドを基礎とする放射性医薬品の開発を目的とした放射化学の進展を概説した。蛋白質の標識化学の進展は診断精度、治療応用の大きな向上をもたらす。一方、抗体に関しても IgG から single chain Fv fragment への展開が注目を集めている。低分子抗体の利用は抗原性の解消、組織移行性の向上、血液クリアランスの促進に有用であり、短半減期放射性核種を用いる早期診断へ繋がる。しかし低分子化合物は RI 標識により、その生理活性のみならず体内動態まで影響を受けることから、その臨床応用には個々の標識核種、ペプチドに応じた標識方法の構築が重要となる。それには、これまで蓄積されてきた、そして今後更なる進展が期待される蛋白質標識化学の知見が基礎的指針を与える。