

アルファ線内用医薬製造に向けた検討

大阪大学大学院理学研究科

深瀬 浩一

新規医療イノベーションのためのシンポジウム2015
医理連携による進行がん治療のための国際医療拠点形成
事業

平成27年10月21日(水)

千里阪急ホテル



OSAKA UNIVERSITY

α線放出核種を利用したアルファ線内用療法

半減期の短い核種を利用

副作用の低減、安全性、利便性の向上

周辺への影響が少ないために外来での治療が可能

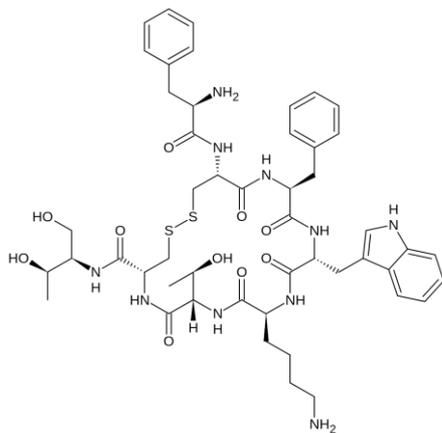
α 放出核種	半減期	α エネルギー/MeV	元素分類
^{149}Tb	4.15 h	4.0	ランタノイド
^{212}Bi	60.6 m	6.1	窒素属
^{206}Po	8.8 d	5.2	酸素属
^{211}At	7.2 h	5.8	ハロゲン
^{211}Rn	14.6 h	5.8	希ガス
^{223}Ra	11.4 d	5.7	アルカリ土類金属
^{225}Ac	10.0 d	5.8	アクチノイド
^{240}Cm	27 d	6.3	アクチノイド
^{246}Cf	35.7 h	6.8	アクチノイド

α線放出核種含有内用療法薬の合成戦略

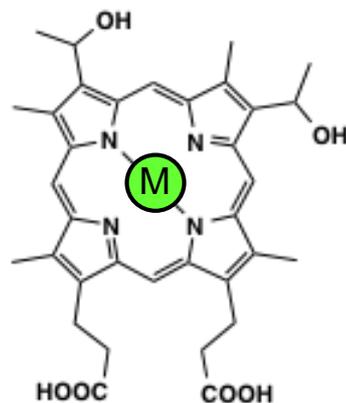
1. がんターゲティング分子へのα線放出核種の導入



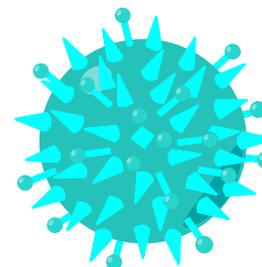
抗体



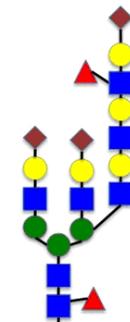
ペプチド



ポルフィリン



ウイルス様粒子



糖鎖

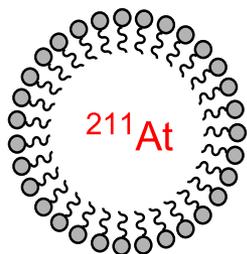
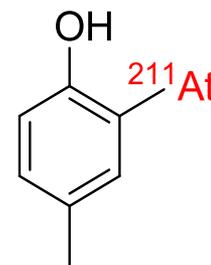
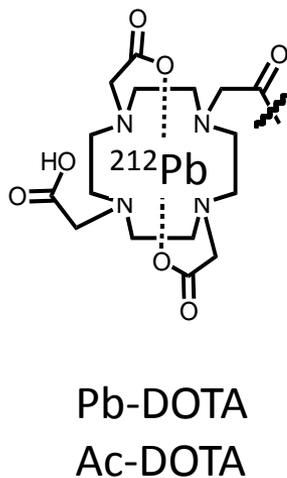
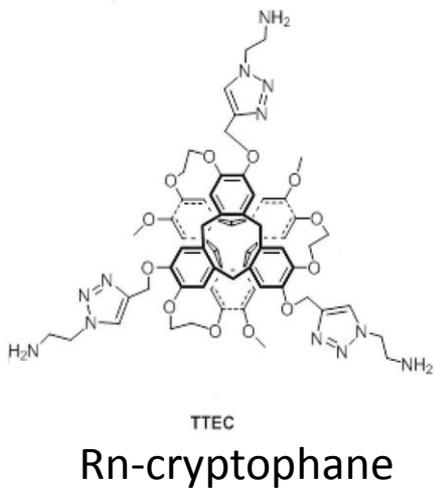
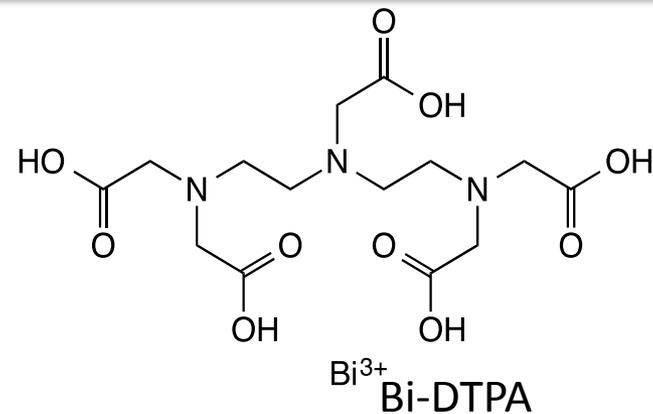
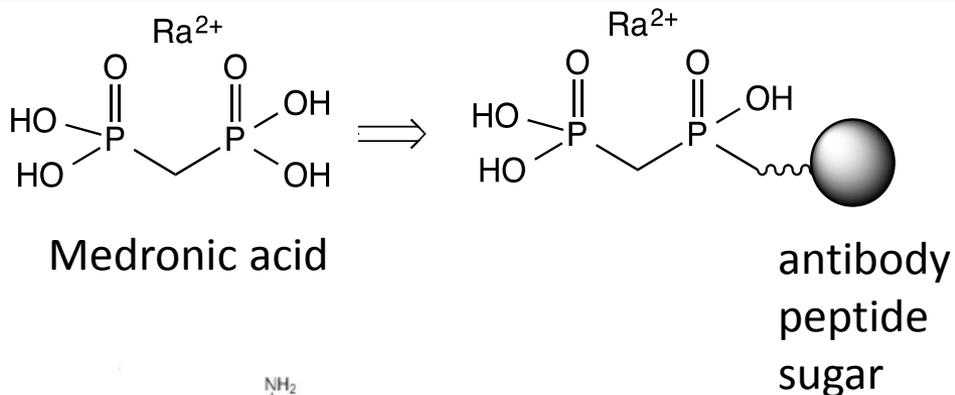
2. がんターゲティング分子の高次機能化(複合体形成による認識機能の集積化)

抗体-糖鎖複合体、ペプチド-糖鎖、ポルフィリン-糖鎖、ウイルス様粒子-糖鎖

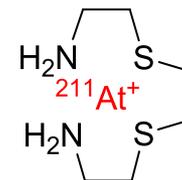
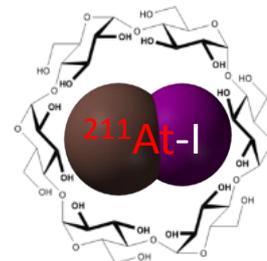


特異性向上、動態の制御

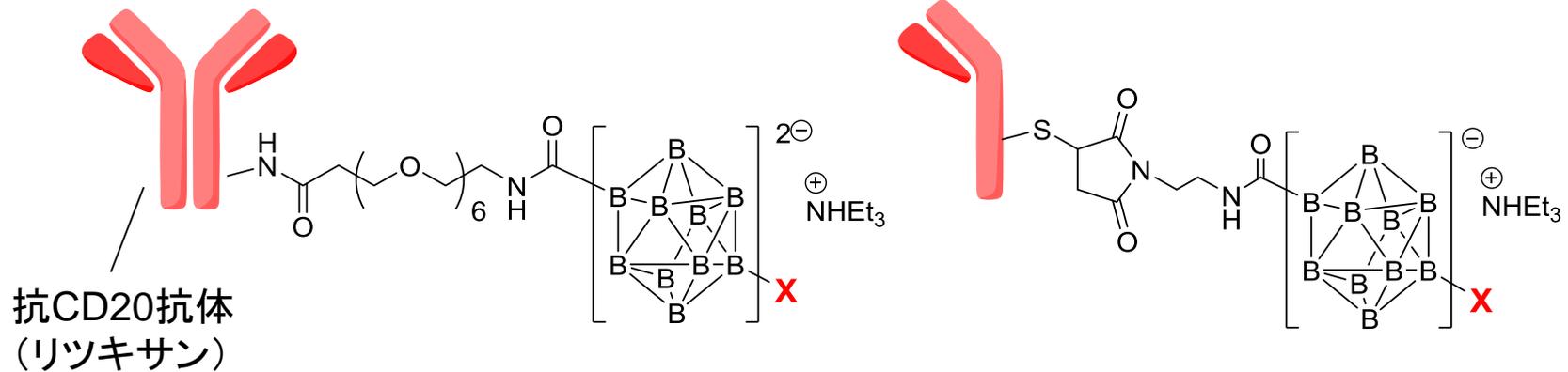
元素に応じて、様々な導入法が可能



Encapsulation
 Liposome
 Microsphere
 VLP



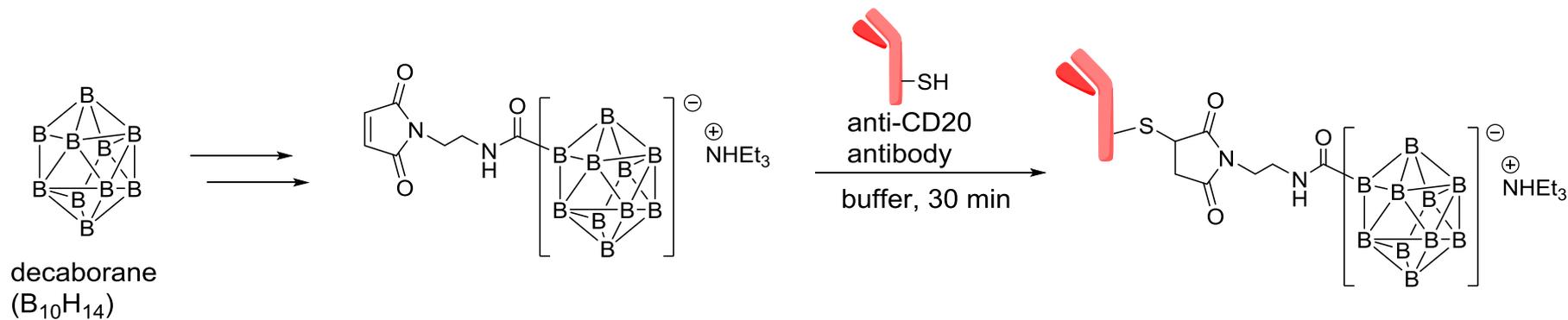
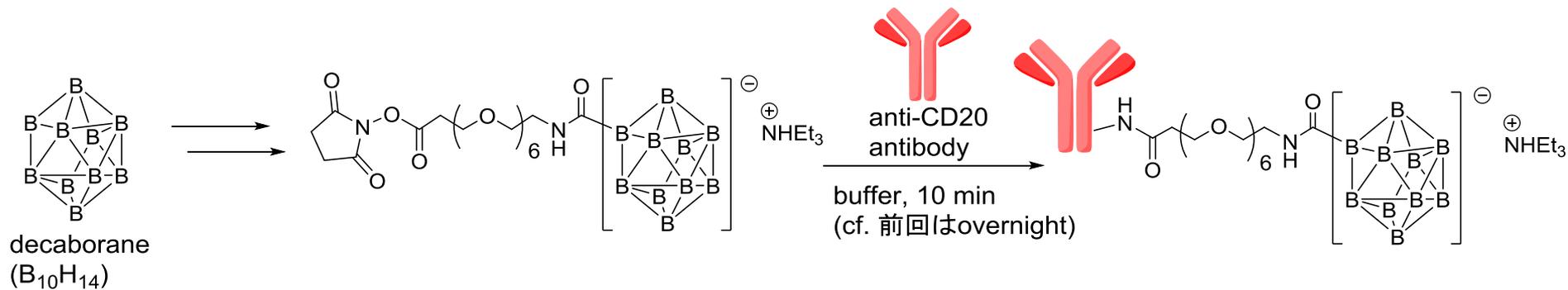
α 線内用療法に利用するRI標識抗体の分子設計



^{131}I : β 崩壊, β 線内用療法 (モデル実験, コントロール実験)
 ^{210}At : β^+ 崩壊, PETによる集積確認
 ^{211}At : α 崩壊, α 線内用療法

- ・ β 線内用療法で実績のある抗CD20抗体を利用
- ・ 報告¹⁻⁵⁾のあるデカボランにAtを担持

デカボラン標識抗体の調製

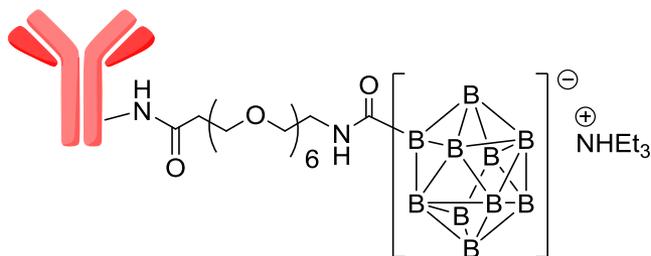


デカボラン標識抗体への¹³¹Iの導入

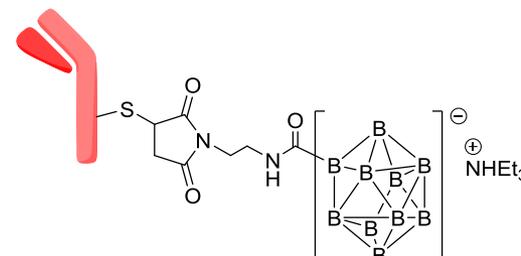
アスタチンは安定同位体が存在しない。ヨウ素で化学的性質を見積もる



②抗CD20抗体
(リツキサン)



③デカボラン標識抗CD20抗体
(NH₂)



④デカボラン標識抗CD20抗体
(SH)

Na[¹³¹I]を5.4 μL (10 kBq)とChloramine-T (8 μL, 1 mg/mL in H₂O)、室温2分で標識

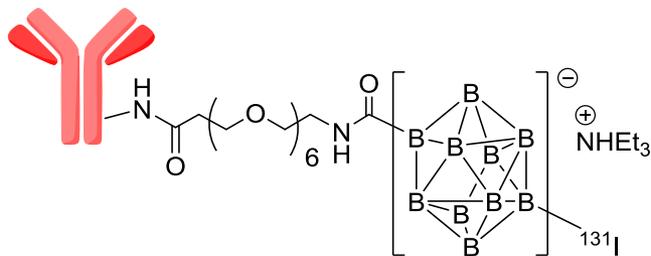
限外ろ過で分離

	1: blank	2: 抗CD20	3: デカボラン(NH ₂)	4: デカボラン(SH)
MW < 10000	201380	192213	79668	140980
MW > 10000	13538	26790	137902	71090
total	214918	219003	217570	212070
導入率	6%	12%	63%	34%

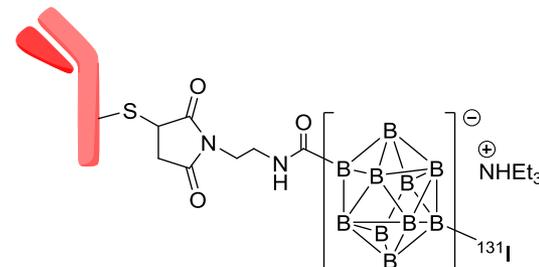
温和な条件下, 2分
で¹³¹Iを抗体に導入

131I標識抗体のRaji細胞への結合評価

Na[¹³¹I]



③'デカボラン標識抗CD20抗体(NH2)



④'デカボラン標識抗CD20抗体(SH)

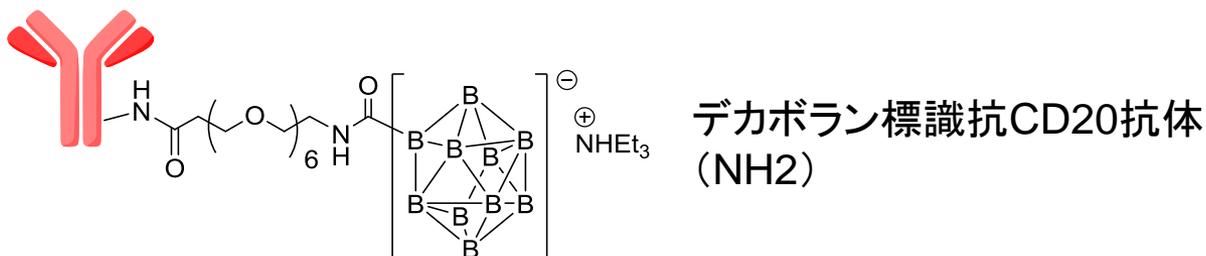
②'Na[¹³¹I]

Raji細胞(B細胞リンパ腫細胞株)との結合実験

	1: blank	2:Na[¹³¹ I]	3:デカボラン(NH2)	4:デカボラン(SH)
sup	nd	39598	39243	38139
wash	nd	3109	2480	1430
cell	nd	nd	664	1047
total	nd	42707	42387	40616

131I標識抗体はRaji細胞に結合

デカボラン標識抗体への²¹¹Atの導入



デカボラン標識抗CD20抗体 (NH₂) in PBS-T buffer (350 μL)

- ← Na[²¹¹At] 150 μL (約150 kBq) ←
- ← Chloramine-T (8 μL, 1 mg/mL in H₂O), 室温2分
- ← Na₂S₂O₅ (8 μL, 1 mg/mL in H₂O)

²¹¹At: AVFサイクロトロン
による製造と分離

限外ろ過 (10000 rpm, 15 min, Microcon Ultracel YM-10) × 5,
PBS-T buffer (150 μL)

MW < 10000

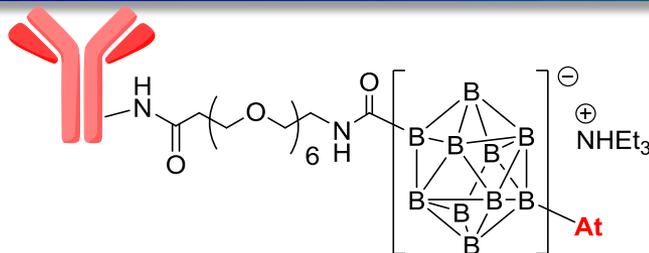
MW > 10000

Blank	346
原液	12701
MW < 10000	1292
MW > 10000	9219
導入率	73%

**²¹¹Atが温和な条件で抗体に導入:
導入率73%, cf ¹³¹I 63%**

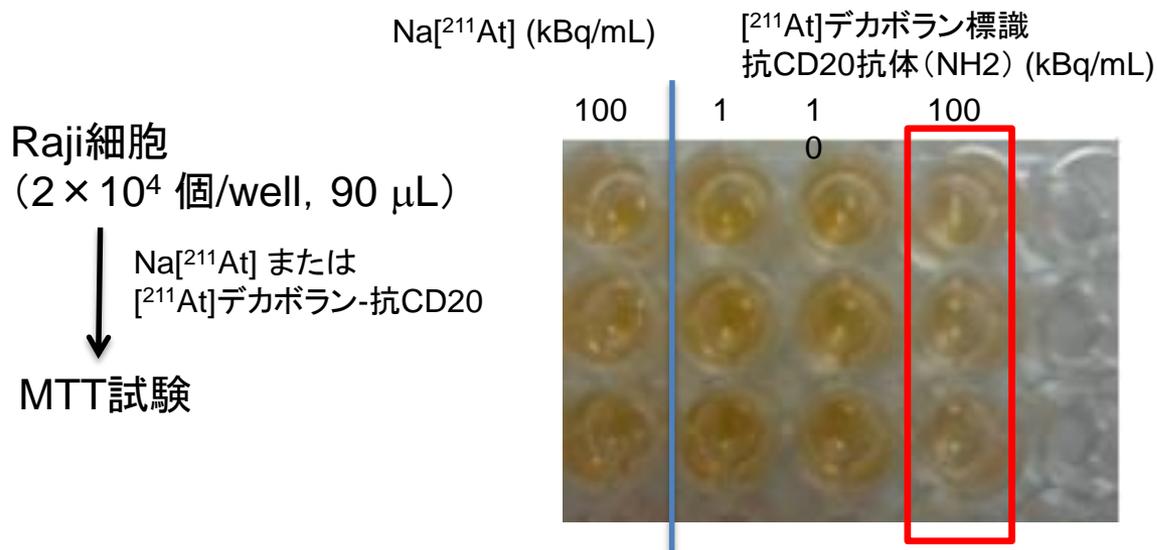
^{211}At 標識抗体のRaji細胞に対する細胞傷害作用

<サンプル>



$\text{Na}[^{211}\text{At}]$

^{211}At デカボラン標識抗CD20抗体(NH₂)



^{211}At 標識抗体(100 kBq/mL)で細胞毒性
→ ^{131}I (β 線)の100倍程度の細胞傷害作用?

α線内用療法実現のための分子設計

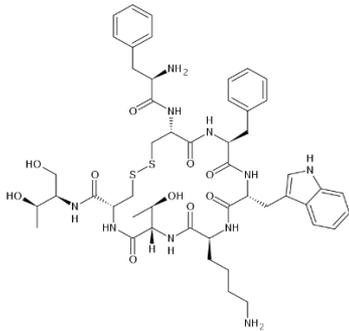
がんターゲット
ティング分子

リンカー

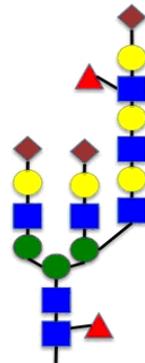
α線放出核



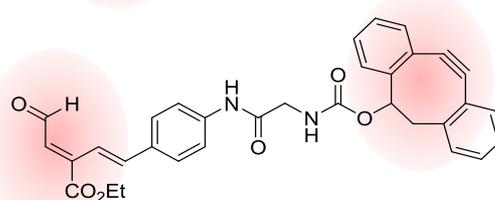
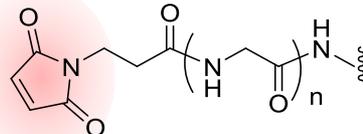
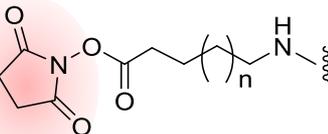
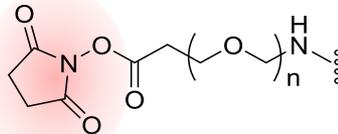
がん細胞認識抗体



低分子(ソマトス
タチンアナログ)



糖鎖

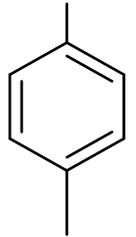


i) デカボラン ii) 共有結合

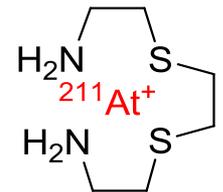
^{211}At



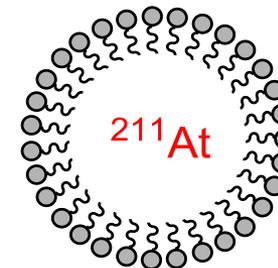
^{211}At



iii) ^{211}At ゲスト分子



iv) リポソーム



まとめ

- ^{211}At を導入した抗体の調製に成功した。
- 調製した標識抗体はがん細胞に結合し、細胞傷害活性を示した。