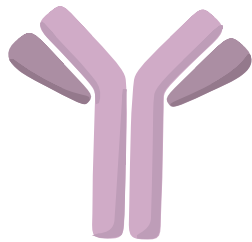


アルファ線内用療法に向けた 生体分子複合体化法の検討

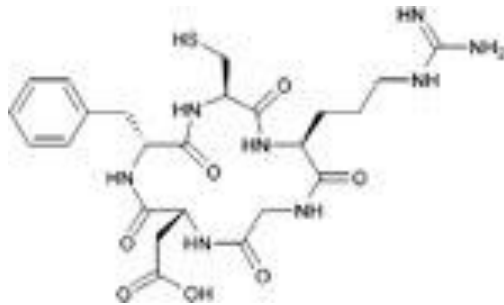
真鍋良幸, 深瀬浩一
(阪大院理, 深瀬研究室)

がんターゲットングのための複合体化戦略

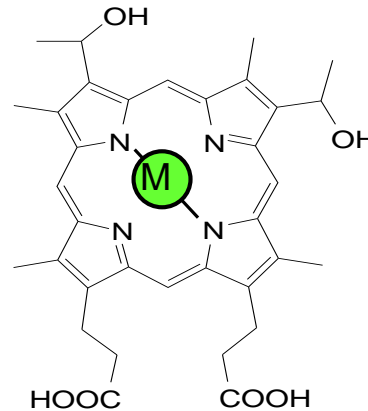
1. がんターゲットング分子の利用



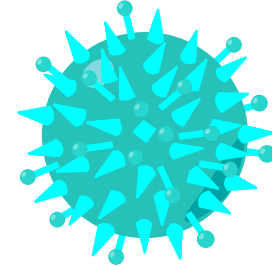
抗体



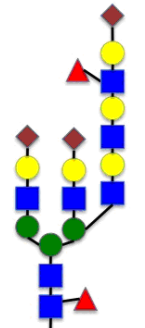
ペプチド



ポルフィリン



ウイルス用粒子



糖鎖

2. がんターゲットング分子の高機能化

抗体-糖鎖複合体、ペプチド-糖鎖、ポルフィリン-糖鎖、ウイルス用粒子-糖鎖



特異性向上、動態の制御

3. 免疫療法との併用

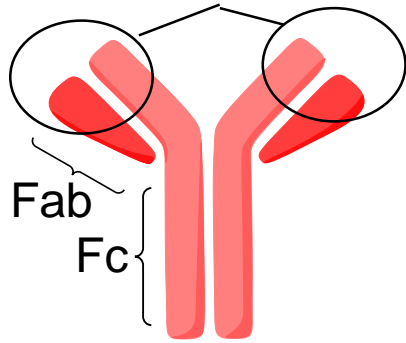
共通の複合体化技術

抗体医薬と抗体複合体医薬

・抗体医薬: 抗体を主成分とした医薬品. 抗原の機能阻害や抗原が発現する細胞を免疫系を利用して殺傷する. 少ない副作用, 良好な血中滞留性が特徴

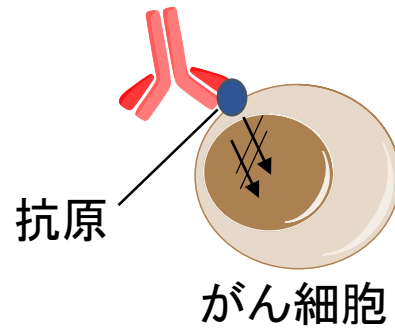
<抗体>

抗原認識部位

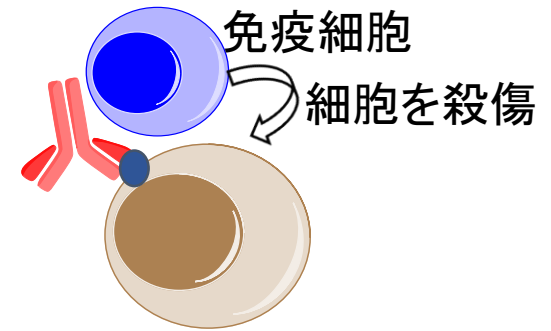


<抗体医薬の作用機構>

・増殖因子などのシグナル伝達を阻害



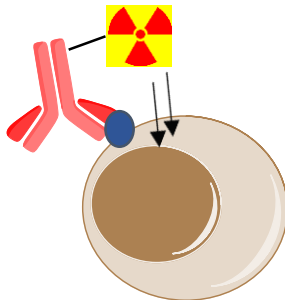
・抗体を手掛かりとし, 患者の免疫系が細胞死を誘導



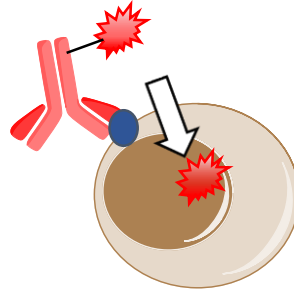
<問題点> 抗原の存在量が少ない場合は十分な効果が得られない

・抗体複合体医薬: 抗体と放射性同位体 (RI標識抗体) や低分子薬剤 (抗体薬物複合体) を複合化させ, 細胞殺傷能力を高めた医薬品. ミサイル療法

<RI標識抗体>

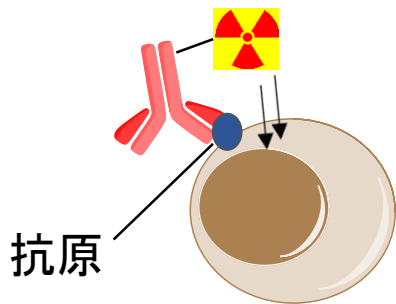


<抗体薬物複合体 (ADC)>



抗体をドラッグデリバリーの道具として利用し, 放射核や薬物をがん特異的に作用させる

RI標識抗体を利用した放射線内用療法



抗体をドラッグデリバリーとして利用し、がん特異的に放射線を照射し、細胞死を誘導
⇒ 副作用が少なく、全身に転移したがんにも有効

・既に実用化されているRI標識抗体 ⇒ **β線を利用**

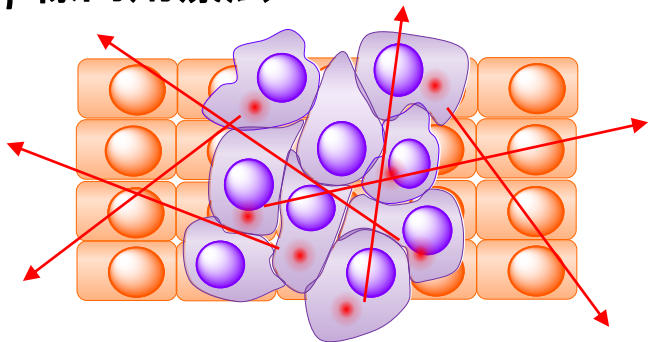
- ・ゼヴァリン (^{90}Y -抗CD20抗体): B細胞性非ホジキンリンパ腫
- ・ベキサール (^{131}I -抗CD20抗体): B細胞性非ホジキンリンパ腫
- ・ ^{177}Lu -DOTA-[Tyr3]-octreotate (ソマトスタチンアナログ): 神経内分泌腫瘍

問題点: 固形がんに対して有効ではない. 周辺組織の被爆による副作用

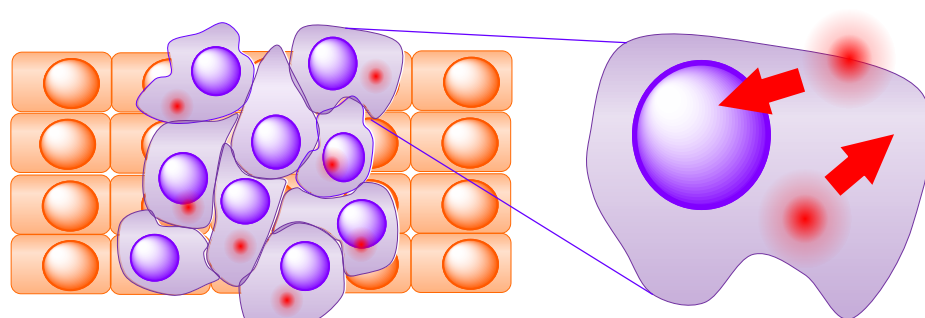
α線を利用

α線内用療法: 短い飛程, 高い線エネルギー ⇒ 副作用減少, 効果増強

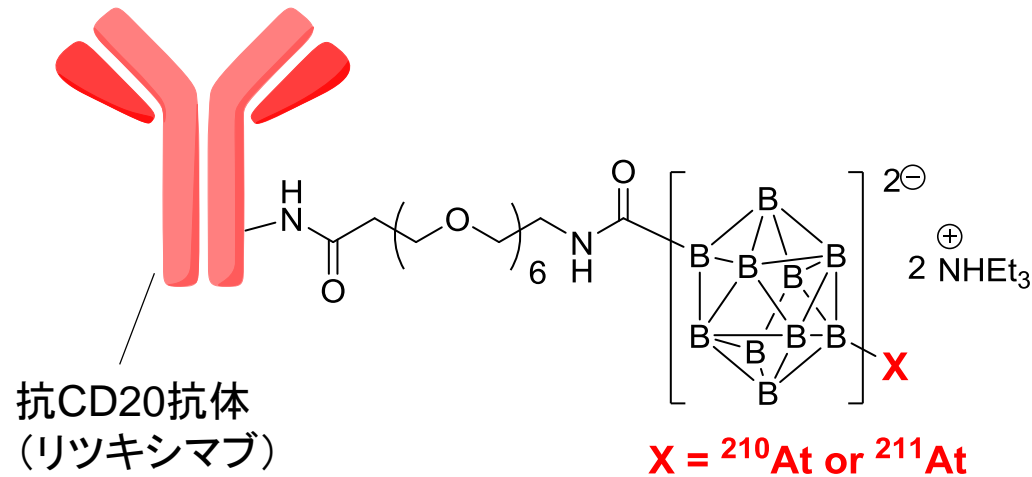
・β線内用療法



・α線内用療法



α 線内用療法に利用するRI標識抗体の分子設計

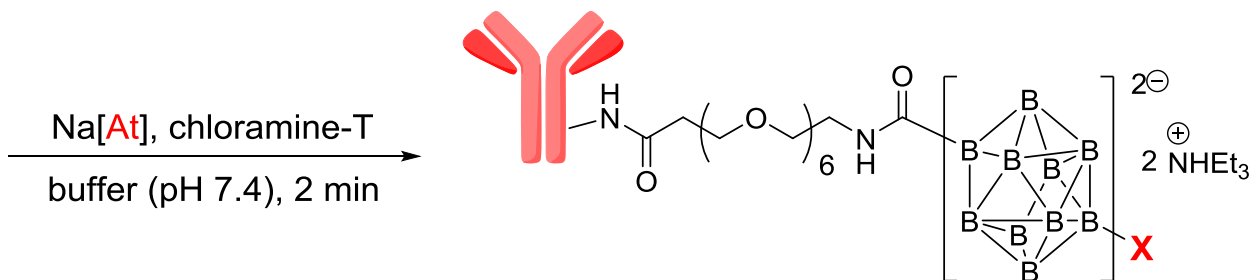
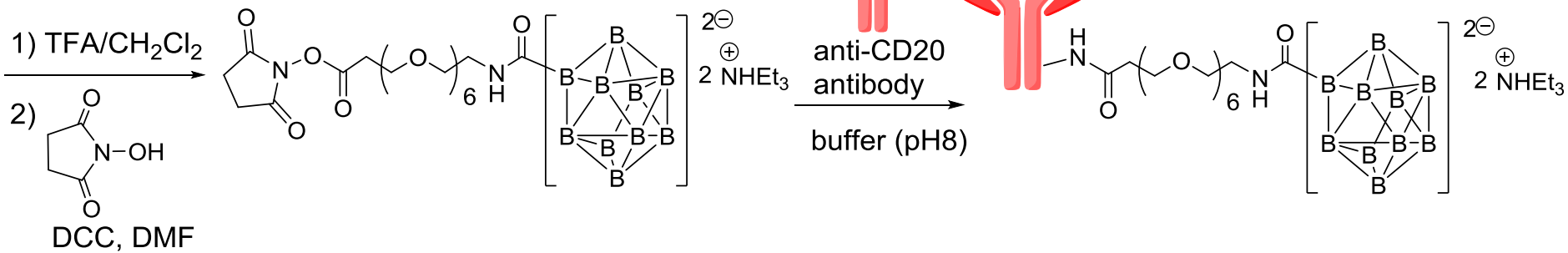
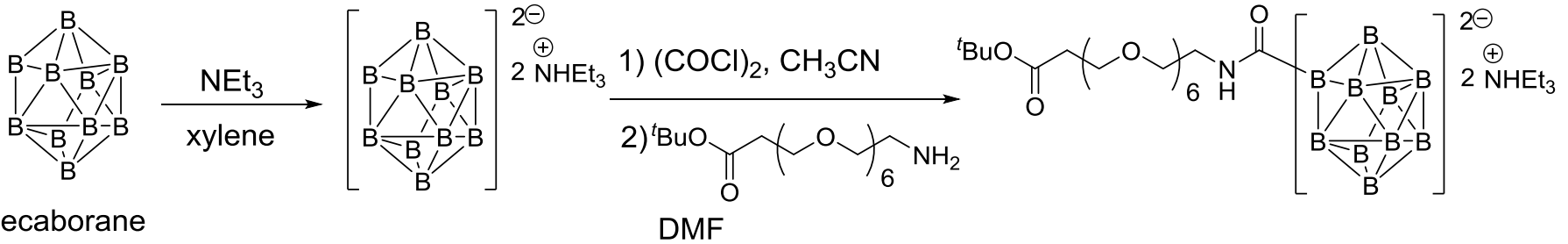


${}^{210}\text{At}$: 半減期8.1 h, β^+ 崩壊, PETによる集積確認

${}^{211}\text{At}$: 半減期7.2 h, 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

α 線内用療法に利用するAt標識抗体の合成

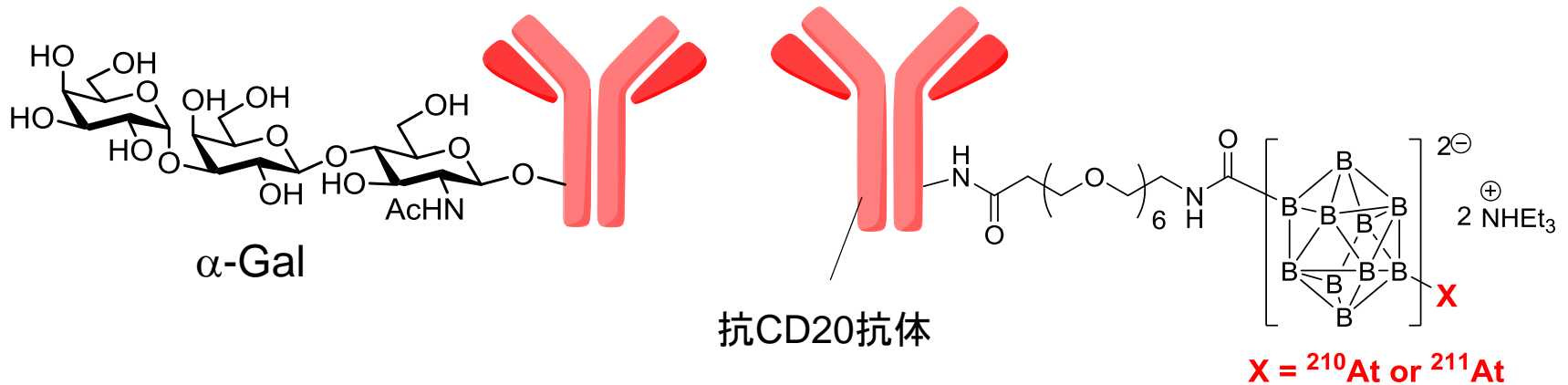


X = ^{210}At or ^{211}At

抗体に2分程度で速やかにAtを導入できることを確認

まとめ

- ・抗体に機能性分子を複合化することで、より強力な抗体医薬の開発を目指し、 α -Gal標識抗体および、 ^{211}At 標識抗体の調整を検討した。
- ・今後、細胞、マウスを用いた検討を経て、実用化を目指す。
- ・手術が困難な患者の固形がんや、従来の治療法では回復が見込めなかった進行がん(隣接臓器浸潤, 遠隔転移がん)に対して有効に働きうると期待。

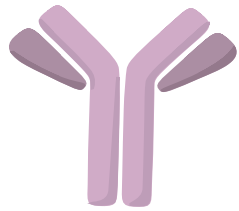


α 線内用療法実現のための新たな分子設計(今後の展望)

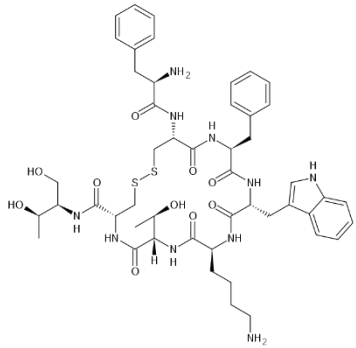
がんターゲット
ティング分子

リンカー

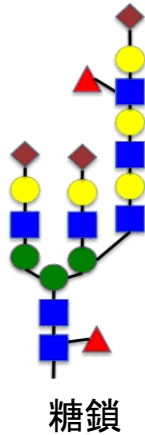
α 線放出原子



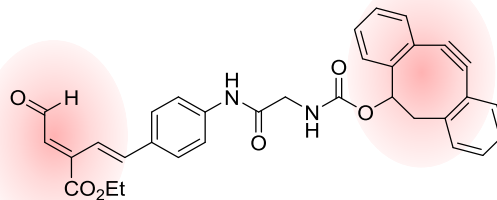
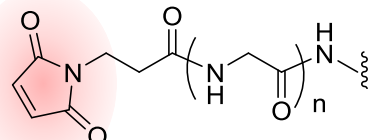
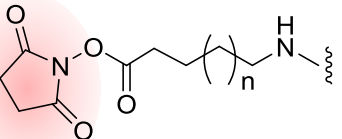
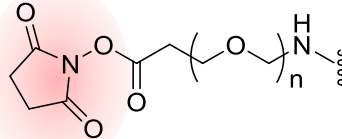
がん細胞認識抗体



低分子(ソマトス
タチンアナログ)



糖鎖

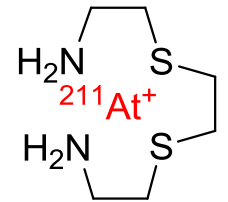
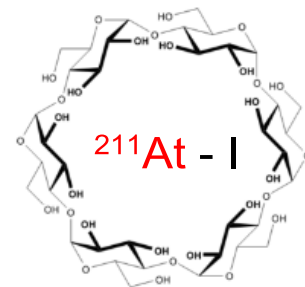
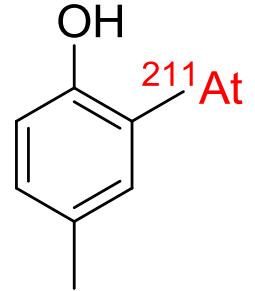


i) デカボラン ii) 共有結合

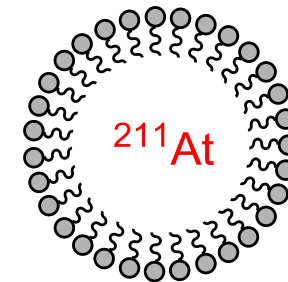
^{211}At



iii) ^{211}At ゲスト分子



iv) リポソーム



謝辞

・ α 線内容療法

篠原 厚 教授（阪大院理）

高橋成人 講師（阪大院理）

畑澤 順 教授（阪大院医）

池田隼人 特任研究員（阪大院医）