

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)
平成 27 年度終了課題 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者)	株式会社医学生物学研究所 理事 越坂 卓也
研究責任者	国立大学法人岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 松浦 栄次
支援タイプ	ハイリスク挑戦
研究開発課題	新規核種 (^{89}Zr) による抗体 PET プローブの開発

1. 研究開発の目的

本研究開発では、本邦で初めて、安全性の高い金属核種 ^{89}Zr による抗体プローブの開発に着手する。具体的には、小型サイクロトロンを用いた ^{89}Zr 製造方法及び精製装置の開発を行い、 ^{89}Zr 精製法を確立する。また、粥状動脈硬化（不安定プラーク）に特異的なマウス scFv 抗体から同等の特異性・親和性を有しかつ、高純度なヒト scFv 抗体を作製し、放射化学的純度・比放射能の高い抗体 PET 製剤を作製する。さらに、最初の実用化モデルとして、粥状動脈硬化好発モデル動物を用いた最適な撮影条件と画像評価方法を確立し、 ^{89}Zr 標識マウス scFv による疾患モデル動物を用いた創薬候補物質探索のための薬効評価系の確立、ならびに ^{89}Zr 標識ヒト scFv による臨床用 PET イメージング診断薬の開発を目指す。

2. 研究開発の概要

①成果

イメージング拠点の中核としての岡山大学、抗体・診断薬開発の医学生物学研究所、画像処理技術の島津製作所、精製技術の住友重機械工業という特色のある大学と3つの企業の共同開発を実施した。本研究開発の成果としては ^{89}Zr の精製装置が完成し、事業期間内に販売可能としたこと、抗体プローブとして scFv 抗体を作製し高純度・比放射能が高い実用的な抗体 PET 製剤の製法の確立、また、疾患モデル動物において ^{89}Zr 標識の最適な撮影条件と画像評価方法が確立されたことがあげられる。岡山大学を中心として各企業がその特色を発揮できる環境及び協力関係が構築されたことが本プロジェクトの成果につながった。今後の事業化に際しても複数企業を含む産学官連携が重要と考えられる。

研究開発目標	成果
①小型サイクロトロンを用いた ^{89}Zr 製造 (収率 10 MBq 以上)	① ^{89}Zr 製造用基板ディスクを開発し、これを用いて製造試験を行った。ターゲット収率として安定して 14 MBq 以上で製造できている。
② ^{89}Zr 精製法の確立 (^{89}Zr 放射性核種純度 99.9%以上(3回以上))	② 手技精製試験を基に ^{89}Zr 自動精製装置を開発した。これを用いて精製試験を行い、99.9%以上の放射核種純度で精製が3回以上連続でできた。安定稼働中である。
③ヒト 3H3-scFv の作製と供給 マウス抗体の抗原認識能を維持したヒト	③ マウス 3H3-scFv 抗体と同等の反応性を維持するヒト 3H3-scFv 抗体の作製に成功した。抗体

<p>抗体の作製と抗体の安定供給を行う</p> <p>④マウス/ヒト 3H3-scFv 抗体へのキレート剤の標識法の確立</p> <p>⑤放射化学的純度・比放射能の高い抗体 PET 製剤の製造</p> <p>⑥⁸⁹Zr における PET 装置の定量化</p> <p>⑦疾患モデル動物を用いた最適な撮影条件と画像評価方法の確立</p>	<p>の安定供給については MBL が通常行っている方法で対応可能であった。</p> <p>④ 3H3-scFv の抗原認識能に影響を与えることなく、安定してキレート材 (DF0) を標識させる条件を決定することに成功した。</p> <p>⑤ 高い標識効率が得られる条件を決定し、その条件で作製した PET 製剤の放射化学的純度は 95%以上であり十分な品質を得ることができた。</p> <p>⑥ プールファントムを用いて小動物用及び中動物用 PET 計測から得られた放射能濃度を解析した結果、いずれも真の放射能濃度との誤差が±10%以内であり、目標値を達成した。</p> <p>⑦ 動脈硬化モデル動物に ⁸⁹Zr 標識 3H3 抗体を投与し、24 時間以内に PET 撮像を行うことで病変部において最良なコントラストを得られることが明らかになった。</p>
---	--

②今後の展開

本課題は、動脈硬化薬に特異的な抗体バリエーション（特に、ヒト化低分子抗体バリエーション）を開発し、投与後、極めて短時間で排泄される ⁸⁹Zr 標識 PET プローブを開発し、動脈硬化性疾患の早期診断の実施を目指した事業である。本事業終了の平成 27 年 9 月末時点で、3つの研究目標、すなわち、① 臨床に適用できる安全な放射性同位元素（PET 核種）である ⁸⁹Zr 製造、精製装置の開発、② 現在、臨床現場で汎用されている PET 装置を用いて、本事業で新規開発した ⁸⁹Zr 標識抗体バリエーションの定量的検出が可能かどうかの検証実験と最適化検討、および、③臨床適用可能なヒト化低分子抗体バリエーションの開発とその評価について、概ね、完了した。特に①⁸⁹Zr の製造精製装置については、商品化が完了し、当該プロジェクトの実施機関である住友重機械工業（株）より、平成 27 年 6 月時点で、中国に 1 台販売済み、国内でも 1 台の納品予定 という状況である。平成 23 年の本事業開始時点の計画通り、今後は、本事業で作成されたヒト化低分子抗体バリエーション（scFv）のマスターセルバンクを作製し、GMP 基準の下で作製された製剤候補原体を用いた非臨床試験を実施し、非臨床 POC を取得すると共に毒性・安全性試験を実施し、臨床研究へ移行する。このためには、日本の法人格を有する PET 製剤の開発可能な医薬品製造企業の参画が不可欠で現在、候補企業と折衝中である。また、本事業で、評価に用いたモデル動物（マウス、ウサギ）実験系は、循環器領域、脂質代謝領域の医薬品開発（創薬研究）に即、適用できるため、実用化にむけた最適化をユーザーである製薬企業とも協働で実施する。

3. 総合所見

本研究課題は、血中に放出された酸化 LDL/ β 2GPI 複合体を利用した体外診断薬技術（別途開発済）を基盤に、血管狭窄高リスク群（プラーク）の早期診断（位置と重篤度判定）を可能とする安全性の高い ^{89}Zr (^{64}Cu 比較) 標識 PET プローブの開発（生成法及び低分子抗体の標識化法）を目指したものである。

目標とする ^{89}Zr 標識 PET プローブの開発と初期状態（破たん前）でのプラーク位置および重症度診断の可能性検証を着実に進めたこと、 ^{89}Zr 自動精製装置の改良を加えつつ、良好な精製効率にて頻回に稼働し、精製実績を蓄積できるレベルに仕上げ（販売可能に至る）たこと、さらに、 ^{89}Zr 標識抗体の作製についても高純度/高比放射能の実用的 PET 製剤の製法確立、最適撮影条件および画像評価法の確立など良好な結果に繋がったことは高く評価され、今後の展開が大いに期待される。