

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 事業名：革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業
2. 研究開発課題名：バイオ医薬品のマルチモーダル化による可視化・定量技術開発
3. 研究開発代表者：国立研究開発法人理化学研究所 センター長 渡邊 恭良
4. 研究開発の成果

バイオ医薬品は、ターゲットへの特異性が高いことから効果が劇的であり、患者負担の少ない医療を実現すると期待されている。この実現には、バイオ医薬品が疾患部位に正しく集積し、機能を発揮していることを可視化・定量する必要がある。そのため、製薬企業からはバイオ医薬品に対して、必要に応じて、簡単に、確実に、迅速に、二つ以上の化学修飾（イメージング用・治療用放射性核種、薬剤、親水性ポリマーなど）を、同時に、同一箇所に導入し、同一個体において複数のモダリティで可視化・定量する技術が強く求められている。

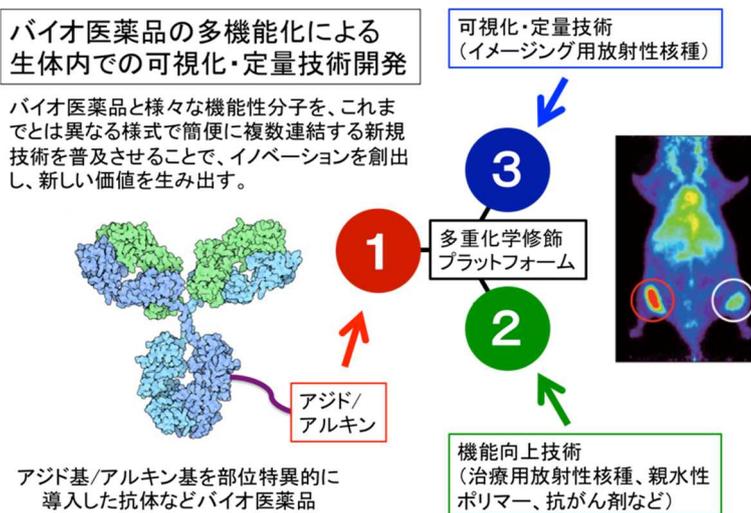
これに対して、本研究開発では、バイオ医薬品に対して、診断と治療の両者を担う複数の機能性分子を導入する化学修飾技術を確立する。さらに、「光切断」という革新的技術を開発し、これを合わせて用いることで、診断と治療を同一薬剤で行うセラノスティックスの実現を目指す。

本課題では、独自のマルチ・クリック・ケミストリーをさらに発展させ、応用することで、抗体などバイオ医薬品に対して複数の機能性分子を導入する技術を開発する。これらの技術は、バイオ医薬品の多重化学修飾試薬としての製品化を進める。加えて、製薬企業が開発したバイオ医薬品のマルチモーダル・イメージングによる生体内動態の検証や、機能性分子導入による体内動態変化の解析を通じて、バイオ医薬品の性能向上に貢献する。

具体的には、*in vivo*でのマルチモーダル・イメージングへの応用を念頭に、プラットフォーム化合物に対して、PET イメージング用の放射性核種を捕捉する機能性分子の導入技術や、体内動態改善に貢献する親水性ポリマーなどの機能性分子の導入技術の開発も併せて行う。さらに、イメージングの高感度化の実現に向け、任意のタイミングで特定の機能（モダリティ）を除去できる性能を付与するために、プラットフォーム化合物に光切断可能なリンカーユニットを導入する。

マルチ・クリック・プラットフォーム化合物は、複数の診断用プローブの導入にも活用できる。PET イメージングは、そのみでは診断技術としては不完全であり、CT（コンピューター断層撮影）の画像と合わせることで、高感度な診断を可能としている。このように複数の画像計測手法を組み合わせる方法は、個別の手法では得られない卓越した生体画像情報を引き出すことを可能とする。複数のモダリティで検出可能な複数のプローブを、マルチ・クリック・ケミストリーを用いることでバイオ医薬品に導入し、マルチモーダル・イメージング技術での活用を検討する。これにより、診断分野でグローバル競争に打ち勝つ日本独自技術の創出を目指す。

以下に、実施した項目について挙げる。



1. 多重化学修飾プラットフォーム化合物の合成

・化合物合成 M1(A)

生体親和性の高い化学反応であるクリック・ケミストリーを一つのプラットフォーム化合物上で同時に複数の様式で起こせる、マルチ・クリック・プラットフォーム化合物の合成を検討した。これまでに、トリアジド化合物 200 mg の合成を達成し、代表者（渡邊）に送付した。今後の研究実施と特許申請に向け、トリアジド化合物のグラムオーダー合成経路の検討に着手した。また、テトラアジド化合物 20 mg の合成を達成し、それを用いたマルチ・クリック反応によって 4 種の分子の集積に成功した。引き続き、テトラアジド化合物の大量合成経路の検討に着手した。さらに、機能集積における効率向上を狙った新規プラットフォーム化合物の設計を行い、その合成の検討に着手した。また、特許出願準備について、国立研究開発法人 理化学研究所 産業連携本部 連携推進部 知財創出・活用課および東京医科歯科大学 知財部へ発明届を提出し、特許出願の協議を進めている。

2. マルチ・クリック・ケミストリーによる多重化学修飾技術の開発

・修飾技術開発 M2(A)

クリック反応による抗体へのプラットフォーム導入手法の開発を目的として、アジド基導入モデルタンパク質へのクリック反応実験系を構築した。具体的には、二つのアルキン部位を有するジイン化合物を用いて、さらにその反応性を銅により制御することで、アジドタンパク質への蛍光分子の導入に成功した。また、多重化学修飾抗体の抗原への結合活性を定量的に評価するために、分子間相互作用測定装置を設置した。稼動確認の後、モデル実験として抗体と抗原の結合を計測することに成功した。次の段階として、抗体とアジド化合物とクリック反応に向け、抗体の糖鎖末端へのアジド基導入実験に着手した。

・機能性分子導入技術開発 M3(B)

プラットフォーム化合物に機能性を順次付与するために、プラットフォーム化合物へと導入可能な化学構造を持つ機能性分子の合成を行った。具体的には、マルチ・クリック反応により機能性部位同士の連結に活用できる BCN 型ジイン化合物のほか、プラットフォーム化合物にクリック反応により接続可能なアルキン蛍光分子、アルキン金属キレターの合成を達成した。また、アルキン、アジド部位を有しプラットフォーム化合物との接続が可能な市販の機能性分子のリストアップに着手した。

・光切断リンカーユニット合成 M4(C)

光切断リンカー化合物の創製を目指し、プロトタイプを参考に、キサンテン部位を光受容部位とするモデル化合物を設計し、その合成法の検討を行った。具体的には、キサンテン部位と結合開裂部位の連結手法を詳細に検討し、これを用いて 3 種類のモデル化合物を合成した。これらのモデル化合物に、弱い紫外光を照射することで、予期した部位で共有結合の切断が進行することを、薄層クロマトグラフィーなど有機化学的な手法を用いて確認した。

4. PET イメージングを指向した多重化学修飾プラットフォーム化合物の最適化

・プラットフォーム化合物の水溶性化 M6(A)

プラットフォーム化合物の水溶性化、並びにプラットフォーム化合物を接続したバイオ医薬品の水溶性の向上を目指し、PEG アルキンに代表される、プラットフォーム化合物に接続可能であり、なおかつ、水溶性を向上させる部位を有する市販化合物について、情報を収集した。これと並行して、プラットフォーム化合物にクリック反応で接続可能な官能基と、水溶性を向上する官能基とを併せ持つ新規アルキン化合物を設計した。さらに、実際にこの化合物の合成検討を進めた。