

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 「次世代がん研究推進のためのシーズ育成支援基盤」
(効率的がん治療薬の薬物動態・DDS 開発支援プラットフォーム)
2. 研究開発代表者： 向井英史 (国立研究開発法人理化学研究所
ライフサイエンス技術基盤研究センター センター長戦略プログラム
分子ネットワーク制御研究プロジェクト
分子ネットワーク制御イメージングユニット)
3. 研究開発の成果

本研究支援基盤では、次世代がんシーズ育成プログラムで育成中の各種創薬シーズ（低分子、抗体、核酸医薬等）に対し、分子イメージング技術を用いた薬物動態（ADME）データの取得を支援した。これは、良好な動態特性を示す候補化合物の選別、構造最適化等による動態改善の実証を通して、基礎研究、前臨床試験、臨床試験の橋渡しを行う、本プログラムの特に後期育成フェーズにおいて必須の支援機能であった。現状、ヒト・動物における組織分布を、十分な時空間分解能をもって可視化かつ定量化可能な唯一の技術である PET イメージングを基盤とした支援プラットフォームを構築し、創薬シーズの研究ステージに合わせ、ポジトロン標識化合物合成、PET 研究、薬物動態解析を含む一貫した研究支援により ADME データの取得を支援した。

薬物動態研究・DDS 開発についての包括的な支援の実施として、核酸医薬、抗体医薬、低分子医薬、それぞれの医薬品シーズ 1 化合物ずつについて、PET イメージング用標識化合物をデザインし、合成ルートの検討を行った。具体的には、核酸医薬と抗体医薬シーズについて ^{64}Cu 標識化合物を合成し、特に、抗体医薬において重要な標的親和性が維持された標識化合物を得た。低分子医薬シーズについては、合成ルートをデザインし、必要な標識中間体の合成系を立ち上げ、検討を進めた。得た標識化合物の内、核酸医薬シーズについて、同所性移植がんモデルマウスにおける PET 試験を実施した。得られたダイナミック PET 画像について、time-activity-curve 解析を行い、血液、肝臓、腎臓などを含む体内動態データを得た。

体内動態研究支援に関する高度化として、依頼のあった低分子医薬シーズの任意位置標識に必要な標識中間体の合成系について高度化を行った。また、生体高分子に対する任意位置標識技術の高度化として、生体内における ^{64}Cu 配位安定性のより高い二官能性キレータを合成し、支援に供給する体制を整えた。加えて、このキレータを介した ^{64}Cu 標識体の PET 試験が他のキレータを用いた標識手法と比較して、より妥当な薬物動態データを与えることを高速液体クロマトグラフ質量分析との比較により示した。

最後に、DDS 開発支援に関する高度化として、抗がん剤の薬効評価にとって必要不可欠な以下の PET イメージングバイオマーカーについて、支援プラットフォームとしての供給体制を整備した。具体的には、核酸代謝やアミノ酸代謝を指標とした腫瘍の増殖能の評価に利用されるイメージングバイオマーカーとして、核酸誘導体の ^{11}C -チミジンと ^{18}F -フルオロチミジン (^{18}F -FLT)、アミノ酸誘導体の ^{11}C -メチオニンについて、合成法に改良を加え、供給体制を整えた。また、がんに関連する受容体のマーカーとして、乳がんの半数以上で発現しているエストロゲン受容体の画像化に用いることが出来る ^{18}F -フルオロエストラジオール (^{18}F -FES) についても、合成法に改良を加えた。

以上のように、本研究支援基盤では、理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センターが培ってきた、ポジトロン放出核種任意位置標識技術、PET イメージング技術、薬物動態解析技術を基に、次世代がん研究において育成中の創薬シーズに対して、ADME データおよびイメージングバイオマーカーによる薬効データ取得のためのプラットフォームを構築して、実際の創薬研究の推進に貢献した。