

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」（研究支援基盤 A 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：張 明栄（国立研究開発法人放射線医学総合研究所分子認識研究プログラム）
3. 研究開発の成果

放射線医学総合研究所では、次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムから生み出された創薬シーズに対し、主として ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{64}Cu などの核種で標識を行い、標識シーズ化合物に対し、生体内における動態の評価を行うことを目的として、特に ^{11}C 及び ^{18}F による標識を安定して多種多量の製造が行うことができる合成装置とホットセル設備及び製造体制の増強を行った。また、製造される標識創薬シーズ化合物を効率的に生体内での薬物動態を評価するための支援体制及び基盤を強化した。さらに、分子量が大きいタンパク質への標識が利用できる製造環境（ホットラボ、ホットセル、自動合成装置）を増強し、放射性核種、新規標識法、精製方法などの新たな製造技術での研究支援体制も構築した。本研究支援を通じ、より多くの放射線核種で標識した創薬シーズ化合物の生体における薬物動態を解明することにより、次世代がんの研究シーズの創出を支援し促進することができた。

①標識創薬シーズ化合物が生体内における薬物動態研究

数研究グループから研究シーズの支援要請を引き受け、これらの研究シーズに対して、放射性標識により標識化を行い、薬物動態研究を実施した。これらの研究においては、標識された創薬シーズ化合物が腫瘍細胞との結合実験及び放射能の集積などを測定した。また、正常及び腫瘍動物モデルに対し、解剖法で、薬効標的のある組織や細胞への化合物の移行性、滞留性などの評価を行った。さらに、PET/SPECTの手法を使用し、生きた動物に対して、放射能集積画像を求め、各組織における放射能の濃度を計時的に測定した。

②放射性金属核種の製造設備増強及び製造

垂直照射装置とセラミックターゲット容器を基盤技術とする照射システムを使用し、放射性金属核種の製造設備増強及び製造を行った。また、Cu-64を製造候補核種に定め、大規模製造を最小の負荷で持続的に行うための実証機器を開発した。さらに、従前の製造系と同等の収率性能が得られたことや入力エネルギーに対応した冷却機器の温度変化等を元に、大規模製造に資する機器の機能は達成することができ、最大 500 mCi の Cu-64 を製造することができ、創薬シーズの標識に使用した。

③放射性金属核種による創薬シーズ化合物の標識

創薬シーズ化合物とするペプチド、抗体などの蛋白質に対し、Cu-64などの放射性金属核種による標識を行い、数種の標識化合物を合成し、薬物動態研究に供与した。

④ ^{11}C 及び ^{18}F による創薬シーズ化合物の標識

多様多種の ^{11}C 及び ^{18}F 標識合成中間体を用い、創薬シーズ化合物に対する標識合成を行い、自動合成装置による標識シーズの定常製造と安定供給を行った。まず新たに設置した2台のホットセルに汎用性の高い ^{11}C 自動合成装置および ^{18}F 自動合成装置を導入し、 ^{11}C 及び ^{18}F 標識が即座に行える環境を構築した。次に、様々な創薬シーズ化合物に備え、その一般的な構造を想定して標識化シーズ化合物の製造条件を検討した。具体的には、 ^{11}C あるいは ^{18}F を標識核種とし、標識位置、標識試薬、合成時間などを考慮して、標識化ルートを設計した。一方、 ^{11}C 自動合成装置では多種多様な合成に対応するため本施設では初めて ^{11}C —酸化炭素（ $^{11}\text{C}\text{O}$ ）および ^{11}C —二硫化炭素（ $^{11}\text{C}\text{S}_2$ ）が合成できるユニットを開発することができた。また、これらの放射性試薬を使用し、数種の創薬シーズの ^{11}C -標識化合物を合成し、薬物動態研究に供与した。