

## 総括研究報告書

## 1. 研究開発課題名：「分子イメージング技術」

(分子標的治療薬の創薬研究を加速する分子イメージング技術の開発)

## 2. 研究開発代表者：国立研究開発法人国立がん研究センター 濱田 哲暢

## 3. 研究開発の成果

分子標的治療薬の創薬研究に必要と思われる分子イメージングとして、PET イメージングと質量分析イメージング(MS イメージング)を開発し、基礎研究から臨床研究への応用に向けて検討を行った。本研究により、小分子の分子標的治療薬の組織検体の前処理から得られた質量スペクトルに基づく薬物分布量の画像化がマイクロレベルで可能となり、PET プローブの標識安定型標識抗体を合成する手法を確立した。今後、本研究で得られた成果を前臨床研究あるいは臨床研究で応用し、創薬研究の加速化を目指す。すなわち、MS イメージングにより候補医薬品の標的腫瘍組織へ送達度を解析し、PET イメージングにより全身の体内動態を把握することにより、トランスレーショナルリサーチを強化され、有望な候補医薬品化合物を臨床へ速やかに届け、医薬品開発の迅速化に貢献すると期待される。以下に本研究で得られた知見を纏める。

1. MS イメージングでは、再現性のための生体試料の前処理方法の標準化と感度ならびに再現性の向上が重要である。特に、測定後とのシグナル強度の変化は解析結果に影響する可能性がある。そこで、前処理段階で測定対象薬物の物理化学的性質が類似した化合物を内部標準物質としてイオン化補助剤(マトリックス)と同時に供給することで、再現性と定量性の向上が可能となった。イメージングで得られた定量結果は、LC-MS/MSにて解析された結果とほぼ一致することが確認された。
2. Mdr1a/1b(-/-)のノックアウトマウスを用いて、分子標的薬アレクチニブの薬物体内動態とくに脳内への薬剤移行性を評価した。血中体内動態にP糖タンパク質(Mdr1)の影響は小さいと推定されていたが、血漿中アレクチニブ濃度に変化は認められなかった。しかしながら、Mdr1a/1b(-/-)マウスにより、脳内分布が上昇したことから、脳内薬剤移行に影響を受けると推定された。すなわち、アレクチニブは*in vitro*解析によりP糖タンパクの基質でないと推定されたが、Mdr1a/1b(-/-)マウスによりアレクチニブの分布が上昇したことから、脳内移行性をP糖タンパクが制御していると推察された。
3. トラスツズマブPETイメージング検査はHER2陽性乳癌病変を描出できることが確認されたため、画像検査としての有効性を検討する臨床試験を実施した。IHC法によるHER2発現量とSUVmaxなどのPET画像評価指標との間の相関性を検討したところ、HER2発現量とSUVmaxは相関が示唆された。なお、同一腫瘍内においてもPETイメージング画像で集積が不均一の症例が存在することから、HER2発現の不均一性を表している可能性があり、詳細な組織学的評価が必要と考えられる。
4. 標識安定型<sup>64</sup>Cu標識トラスツズマブやセツキシマブの合成を目標に、従来多用されてきたDOTAと生体内錯体安定性を比較するため、NOTA、NODAGA等の生体内安定性がより高いと言われるキレーターを用いて<sup>64</sup>Cu標識プローブ化を用いて担癌動物モデルによるPETイメージングを実施し、体内動態、特異的・非特異的集積について検討を行った。分解・代謝を受けても肝集積増大を招かないNOTA体の集積が最も抗体集積を反映すると推察された。よって標識安定性の高い抗体プローブの合成にはSCN-Bn-NOTAの使用が望ましいと考えられる。