

核医学治療を志向した α 線放出核種標識抗体の創製と機能評価

(阪大院理化学¹・阪大 IRS²・高知大医³・阪大院理 PRC⁴) ○山本 竜駒¹・樺山 一哉^{1,4}・兼田 加珠子^{2,4}・世良田 聡³・仲 哲治³・篠原 厚^{1,4}・深瀬 浩一^{1,4}
Evaluation of antibody kinetics and anti-tumor effect using alpha emitter labeled antibody (¹ Department of Chemistry, Graduate School of Science, Osaka University, ²Institute for Radiation Sciences, Osaka University, ³Kochi Medical School, Kochi University, ⁴Project Research Center for Fundamental Sciences, Graduate School of Science, Osaka University) ○Ryuku Yamamoto¹, Kazuya Kabayama^{1,4}, Kazuko Kaneda^{2,4}, Satoshi Serada³, Tetsuji Naka³, Shinohara Atsushi^{1,4}, Koichi Fukase^{1,4}

Target alpha therapy is one of the most effective cancer therapies. Some investigations suggested that internalizing alpha emitter labeled antibodies were more efficient than non-internalizing antibodies. We evaluated the contribution of antibody kinetics in the efficacy of alpha emitter 211-astatine (²¹¹At) labeled antibodies in pancreatic cancer cell line PANC-1. First, we evaluated the binding and internalization ability of two clones (Ab-1, Ab-2) to the cells. The Ab-1 antibody had higher ability than the Ab-2 antibody. Next, we labeled ²¹¹At to these antibodies. These ²¹¹At labeled antibodies were injected into the Xenograft model of mice by tail vein injection, and the tumor retraction effect was examined. The result showed a high tumor retraction effect by ²¹¹At labeled Ab-1 antibody. Furthermore, we evaluated the cytotoxicity of ²¹¹At labeled antibody. PANC-1 cell lines were clearly observed DNA double-strand break by addition of ²¹¹At labeled antibody, and this break was suppressed by inhibitor of endocytosis. These results showed that internalization of ²¹¹At labeled antibody was important with enhancement of cytotoxicity.

Keywords : Target alpha therapy; Pancreatic cancer; Antibody; Internalization; 211-Astatine (²¹¹At)

我々は放射性同位元素を体内へ投与する核医学治療において、 α 線放出核種を用いた研究を行っている。最近の研究では核種標識分子の細胞内移行が治療効果を高める見解もある。そこで、膵臓がんによく発現するグリピカン-1 (GPC1)を認識する抗体に α 線放出核種の 211-Astatine (²¹¹At)を標識し、以下の検討を行った。

2つの抗 GPC1 抗体クローン(Ab-1 抗体および Ab-2 抗体)について、抗原認識能ならびに細胞内移行能の評価を行ったところ、いずれにおいても Ab-2 抗体に比べて Ab-1 抗体の方が著しく高かった。²¹¹At と結合能の高いデカボランを末端に有するリンカーで標識した抗体をあらかじめ調製し、²¹¹At を反応させることで ²¹¹At 標識抗体を作製した。これら 2 種類の ²¹¹At 標識抗体を膵臓がん細胞株 PANC-1 担持 Xenograft モデルマウスに尾部静脈注入し、腫瘍縮退効果の検討を行った。その結果、Ab-1 抗体は ²¹¹At 標識により顕著に腫瘍成長が抑制され、Ab-2 抗体は ²¹¹At 標識による影響を受けなかった。さらなる検討として、エンドサイトーシス阻害剤を用いて Ab-1 抗体の細胞内移行阻害を行った。その結果、阻害条件下において ²¹¹At 標識抗体による DNA 二重鎖切断の抑制が観察された。以上により ²¹¹At 標識抗体の細胞内移行が細胞殺傷効果に重要であることが示された。