

細胞核選択的薬物輸送を実現する抗体—薬物複合体の開発 Development of Antibody-Drug Conjugate for Cell Nucleus-Selective Drug Delivery

飯塚結貴^{1,*}, 樺山一哉^{1,2,3}, 真鍋良幸^{1,2,3}, 深瀬浩一^{1,2,3}

¹阪大院理・化学専攻, ²阪大院理・フォアフロント研究センター,

³阪大・放射線科学基盤機構

* iizukay21@chem.sci.osaka-u.ac.jp

抗体薬物複合体 (Antibody-drug conjugate, ADC) は抗体の特異的な抗原認識を利用して、標的細胞選択的に担持薬物を輸送する。エンドサイトーシスによって取り込まれた ADC はリソソーム内でリンカーの分解を経て薬物を放出する。当研究室では、がん治療薬に利用される α 線放出核種 ^{211}At を担持した ADC の開発研究を行っている。高エネルギーな α 線は、がん細胞の DNA 二重鎖を切断することで細胞死を誘導し、腫瘍成長を抑制する。

本研究で開発する ADC は、リンカーにバリニンシトルリン配列 (ValCit) と核移行シグナル (Nuclear localization signal, NLS) を導入することで、リソソーム移行後の薬物の細胞内動態を制御し、担持した ^{211}At の核内集積を実現できると考えた。ValCit はリソソームに存在する分解酵素であるカテプシン B の認識配列であり、積極的に分解を受ける部位である。ValCit を介して ^{211}At を標識可能な NLS 含有ペプチドを抗体に担持することで、リソソーム内で生成した上記ペプチドが細胞質へ抜け出し輸送タンパク質の働きで核内へ集積する。

我々は前述の設計に基づいて ^{211}At 標識抗体を合成し、睨がん細胞株を用いて機能評価を行った。その結果、NLS 含有リンカーを用いた ^{211}At 標識抗体において、核内集積によるものと見られる細胞傷害活性の向上がみられた。また概念実証獲得のため、 ^{211}At 標識部位に蛍光基を導入した蛍光標識抗体を合成し、イメージングにより細胞内動態を評価した。その結果、リソソーム内でのリンカー切断および蛍光標識 NLS の核内集積を確認できた。また電荷が中性である BODIPY を標識した NLS 含有ペプチドは核小体と核膜へ、カチオン性である 5-TAMRA を標識した NLS 含有ペプチドは核内へ集積したことから、担持化合物の物性によって核内移行後の集積場所が異なることも示された。