



平成25年3月22日

実用化研究「陽電子放出核種、ジルコニウム-89 (⁸⁹Zr) を標識したヒト化低分子抗体プローブによる動脈硬化のPETイメージング診断」

概要：国立大学法人岡山大学は、(株)医学生物学研究所(名古屋市、以下「MBL」と共同で、動脈硬化の臨床診断を目指したELISA法および非侵襲的な陽電子放射断層撮影(PET)に使用可能な抗体の作製、並びにPETイメージング技術の確立に成功しました。更に、本邦初の実用化研究として、 β^- 線を放出せず、安全性の高い金属放射性核種である『陽電子放出核種、ジルコニウム-89 (⁸⁹Zr・半減期 78.91時間)』を用いた低分子化抗体プローブの開発研究が、平成24年度独立行政法人科学技術振興機構(JST)の研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)ハイリスク挑戦タイプに採択され、(株)島津製作所(京都市、PET画像解析)、および住友重機械工業(株)(東京都、サイクロトロンを用いた高純度な金属放射性核種の作製、精製)を加え、新たな共同開発体制を構築し、おかやまメディカルイノベーションセンター(OMIC)内にて実用化に向けて研究推進しております。今後、医療現場における動脈硬化巣のPETイメージング診断の実現を目指し安全性の高いイメージング(体内)診断薬の開発に着手します。

生活習慣の欧米化や高齢化社会により、動脈硬化を原因として発症する心疾患、脳血管疾患などの循環器系疾患は、悪性新生物(がん)とともに二大国民病の一つに挙げられ、本邦において全死因の3割を占めることから、その対策が極めて重要です。現在、動脈硬化の確定診断として、造影剤を使用したカテーテル検査、MRI、あるいは、CTなどの画像診断により血管狭窄などの形状変化の検査が行われています。

今回、大学院医歯薬学総合研究科の松浦栄次教授、公文裕巳教授とMBLは、粥状動脈硬化巣(不安定プラーク)の進展に関連する『酸化LDL/ β 2-グリコプロテインI(β 2GPI)複合体』に着目し、当該複合体を特異的に認識するマウスモノクローナル抗体(以下、「本抗体」)を取得することに成功しました。本抗体を用いるELISA法を確立するとともに、国内外で臨床研究を実施し、血清中の酸化LDL/ β 2GPI複合体が、『動脈硬化の進行の程度を把握するリスク因子』であることを明らかにし、現在、米国Corgenix社が体外診断用医薬品としての製品化を行っています。

さらに、本抗体によって不安定プラークの位置・大きさを正確に把握することで、動脈硬化の部位特定や重症度を診断する『PETイメージング診断法』を確立するため、動脈硬化病態モデルマウスおよびウサギを用いた*in vivo*での基礎的検討を重ねてまいりました。その結果、PET用の陽電子放出核種である銅-64(⁶⁴Cu・半減期12.7時間)を標識した本抗体を用いる『動脈硬化病巣のPETイメージング』に成功しました。特に、ヒトの冠動脈と大きさがほぼ同じであるウサギの大動脈に形成された動脈硬化病巣が、臨床で使用されているPET装置で確かめられたことは実用可能性が非常に高いことを意味しています。また、当該抗体をヒト化およびscFv抗体へと低分子化することで、静脈内投与後、速やかに体外排泄されるように設計して、イメージングの効率と安全性の向上を図っています。

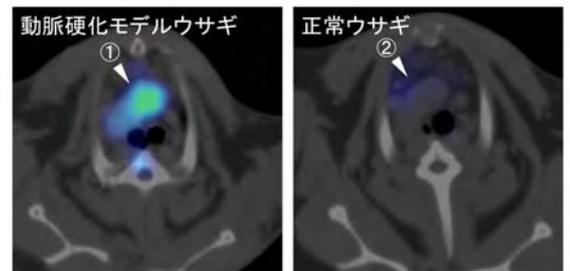


図 低分子化抗酸化LDL/ β 2グリコプロテインI(β 2GPI)抗体(scFv)を用いた動脈硬化巣のPETイメージング(PET/CT)

⁶⁴Cu-DOTA標識抗酸化LDL/ β 2グリコプロテインI(β 2GPI)抗体(scFv)を用いてPET撮像を行った。動脈硬化モデルウサギ(左)において心臓より頭側へ続く大動脈弓部分(粥状動脈硬化病変好発部位)に放射能集積を認めた(矢頭①)。動脈硬化病変が認められない正常ウサギ(右)では同部位への集積は認められなかった(矢頭②)。



岡山大学
OKAYAMA UNIV.

PRESS RELEASE

今後、専業企業の参画によって、より安全性の高い金属放射性核種である⁸⁹Zrを用いたヒト化低分子抗体プローブによる画像解析技術の開発、安全性試験、臨床試験、薬事申請などを行い、『非侵襲的な動脈硬化のイメージング診断薬』の上市を目指します。創薬研究においても、当該抗体PETイメージング診断は、動脈硬化性疾患の治療薬（候補薬剤）のスクリーニング、薬効効果の確認などに活用できる極めて有用な手段となります。

<お問い合わせ先>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

産学官連携センター

教授 松浦 栄次

電話：086-235-6529

FAX：086-235-7404

Email: eijimatu@md.okayama-u.ac.jp