

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19809

研究課題名(和文) 177Lu標識抗ROB01抗体の放射免疫療法による小細胞肺がんの治療法の開発

研究課題名(英文) RIT study of 177Lu-anti-ROB01 IgG for small cell lung cancer

研究代表者

藤原 健太郎 (Fujiwara, Kentaro)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部・博士
研究員(任常)

研究者番号：80766907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：小細胞肺がんモデルマウスに対するLu-177標識抗ROB01抗体を用いた放射免疫療法(RIT)の治療実験を行ったが、治療効果は認められなかった。

放射線抵抗性を示すがん幹細胞に対する治療薬として注目されているスルファサラジンとY-90標識抗ROB01抗体の併用治療実験を行った。併用治療による有意な治療効果の増強は得られなかったが、RIT単独群、併用治療群双方で腫瘍の著明な縮小が得られた。また、RIT単独治療群では腫瘍が消失し、観察終了まで寛解状態を維持する一例が確認された。

研究成果の概要(英文)：Small cell lung cancer (SCLC) xenograft mice was treated by Lu-177-labeled anti-ROB01 IgG which is an agent of radioimmunotherapy (RIT). However, no significant therapeutic effect was observed.

Sulfasarazine is a candidate therapeutic agent for cancer stem cell. We performed a combination therapy of RIT using Y-90-labeled anti-ROB01 IgG and sulfasarazine against SCLC xenograft mice. Although there was no significant differences between the therapeutic effect of RIT only group and that of the combination group, a remarkable tumor shrinkage was observed in both groups. In the RIT only group, a complete response was observed.

研究分野：核医学

キーワード：放射免疫療法 小細胞肺がん

1. 研究開始当初の背景

肺がんは全がん種で最も罹患率、死亡率が高いがんであり、世界で年間約 140 万人が死亡している。小細胞肺がんはその 15%程度を占めており、世界中で年間約 18 万人、日本では 1 万人程度の新規罹患者が確認されている。増殖が早く転移しやすいがんであり、進行度は限局型と進展型に分けられるが、発見段階で約 7 割が進展型と診断されている。治療法としては放射線治療と化学治療が有効であるが、進展型小細胞肺がんでは照射部位の特定が不可能なため放射線治療は実施されず、化学治療によってのみ治療が行われる。このため、進展型小細胞肺がんの 2 年生存率は 5%と極めて低い。以上のことから、化学治療以外で進展期小細胞肺がんに有効な治療法の開発が求められている。

がんの特異的な抗体を放射性同位元素 (RI) で標識し、これを患者に投与してがんを集積させ、体内でがんを放射線を照射する放射免疫療法 (RIT) という治療法がある。化学治療の抗がん剤と同様に、血流によって全身に薬剤を運ぶことが出来るため、従来の放射線治療では治療不可能だった転移がんに対しても効果が期待出来る。小細胞肺がんは転移しやすいがんである一方、放射線治療が極めて有効であることから、RIT は小細胞肺がんの有力な治療法になることが期待できる。

代表者は、研究協力者らと開発した RIT 薬剤 Y-90 標識抗 ROBO1 抗体の RIT 実験を行い、本薬剤が小細胞肺がん移植腫瘍に対し有意な抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。しかし、投与後 3 週間程度で再増大が認められ、根治には至らなかった。

そのため、治療効果を増強するか、治療効果の持続期間を長期間維持できる治療法の開発が必要と考えられた。

2. 研究の目的

Y-90 を用いた RIT は小細胞肺がん移植腫瘍に対し顕著な抗腫瘍効果を示したが、根治には至らなかった。原因の一つとして、Y-90 の半減期が短く (2.7 日) 腫瘍への抗腫瘍効果の持続時間が短いことが考えられた。長半減期の治療用核種を用いることで、抗腫瘍効果を長期間維持することが可能である。そのため、半減期 6.7 日の放射性核種 Lu-177 を用いた RIT を施行し、治療効果を評価した。

平成 29 年度は Lu-177 の調達が入力元の販売終了により不可能となったため、核種を Y-90 に変更し、Y-90 標識抗 ROBO1 抗体の RIT と、がん幹細胞標的治療の併用による治療効果の増強について検討を行った。

3. 研究の方法

(1) Lu-177 標識抗 ROBO1 抗体の RIT

健常ヌードマウスおよび小細胞肺がんモデルマウスを用いて、Lu-177 標識抗 ROBO1 抗体による RIT 実験を実施した。Lu-177 標識抗

ROBO1 抗体を 0~0.3mCi の範囲で投与量を振ってマウスに投与し、腫瘍径、体重、血球数の測定を行った。

(2) Y-90 標識抗 ROBO1 抗体の RIT と CD44 標的治療の併用

小細胞肺がんモデルマウスに対し、Y-90 標識抗 ROBO1 抗体と、がん幹細胞への有効性が指摘されているスルファサラジンの併用治療実験を実施した。また、これまでは RIT 薬剤の合成に用いるキレート剤には DOTA を用いていたが、より簡便かつ短時間で標識可能な DTPA を用いた。

小細胞肺がんモデルマウスを 4 グループに分け、それぞれ生理食塩水 (コントロール)、スルファサラジン単独、RIT 単独、RIT とスルファサラジン併用の治療を行い、治療効果を評価した。

4. 研究成果

(1) Lu-177 標識抗 ROBO1 抗体の RIT

Lu-177 標識抗 ROBO1 抗体はコントロール (生理食塩水) 群と比較し、腫瘍の成長抑制効果を示した。しかし、Y-90 標識抗 ROBO1 抗体で確認された顕著な腫瘍縮小効果は得られず、投与 17 日目以降再増大が認められた (Fig.1)。

本実験では投与量の上限を Y-90 標識抗体の最大耐用量と同じ 0.3mCi としたが、体重、血球数の有意な減少は認められなかった。このことから、Lu-177 標識抗体の投与量をさらに増やすことが可能と考えられる。抗腫瘍効果が十分でなかった原因としては腫瘍への照射線量の不足が考えられるため、本抗体の投与量を増やすことで、より強い治療効果が得られる可能性がある。

また、Lu-177 と Y-90 の同時投与による治療が有効であるとの報告もある。エネルギーが高く細胞殺傷力の高い Y-90 で腫瘍細胞の大部分を殺傷し、Y-90 と比べて低エネルギーながら半減期が長く、持続的な放射線照射が可能な Lu-177 で生き残った細胞を叩くという方法である。Lu-177 の投与量の最適化や、併用等による治療法の開発は、RIT 研究全体の進展に資すると考える。

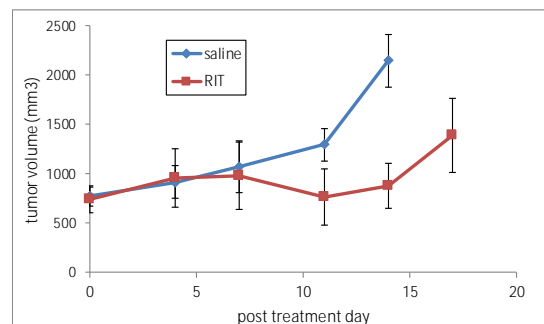


Fig.1 Lu-177 標識抗 ROBO1 抗体の RIT

(2) Y-90 標識抗 ROBO1 抗体の RIT と CD44

標的治療の併用

これまでの研究で、Y-90 標識抗 ROBO1 抗体による RIT は小細胞肺癌移植腫瘍に対し顕著な抗腫瘍効果を示す一方で、治療抵抗性等により殺しきれない細胞があり、それらがダメージから回復した後、再増殖することが確認されていた。

治療抵抗性細胞の一つとしては、がん幹細胞 (CSC) が挙げられる。代表者は小細胞肺癌移植腫瘍の病理切片の免疫染色を行い、当該腫瘍において CSC マーカーの CD44 が陽性であることを確認した。本研究では、CSC への有効性が報告されているスルファサラジンと RIT の併用治療実験を行った。

スルファサラジンは CD44 陰性の通常の腫瘍細胞には効果がない。よって、本治療モデルでは通常の腫瘍細胞は RIT で、CSC をスルファサラジンで治療する。

実験に治療する RIT 薬剤の合成において、抗体に付加する双反応性キレートに DOTA から DTPA に変更した。変更後も Y-90 の標識率・放射化学的純度は 95% 以上であり、動物実験に問題なく使用できることが確認された。

実験の結果、生理食塩水群、スルファサラジン単独群では腫瘍の縮小は認められなかった。RIT 単独群、併用治療群の腫瘍体積は投与時と比較して全個体で 10% 以下まで縮小した。しかし、併用治療による治療効果の増強は確認できず、投与後 30 日頃から RIT 単独群 (4 匹中 3 匹)、併用治療群 (全個体) 共に腫瘍の再増大が確認された (Fig.2)。RIT 単独群、併用治療群各 4 匹のうち、腫瘍の増大が確認された 3 匹ずつはその時点で安楽死させ、残存している細胞の分子生物学的特徴を明らかにするため、腫瘍サンプルを採取した。腫瘍細胞や周辺環境のタンパク質発現等を現在解析中である。

残った 1 匹ずつについては、観察終了の投与後 60 日まで実験エンドポイントを超えることなく生存した。特に、RIT 単独群では 1 例で腫瘍が完全に消失し、観察終了まで寛解状態を維持した。

RIT 単独群の結果が過去の実験よりも改善した理由としては、標識方法の変更により比放射能 (スペック) の高い薬剤が得られるようになったことが理由として考えられる。

RIT 単独群と併用治療群で差が見られなかった原因としては、スルファサラジンの投与量の不足が考えられる。本実験で投与したスルファサラジンの投与量は、先行研究で腫瘍の形成阻害作用が確認されている量である。しかし、既に腫瘍が形成されている場合、より多くの投与が必要である可能性がある。

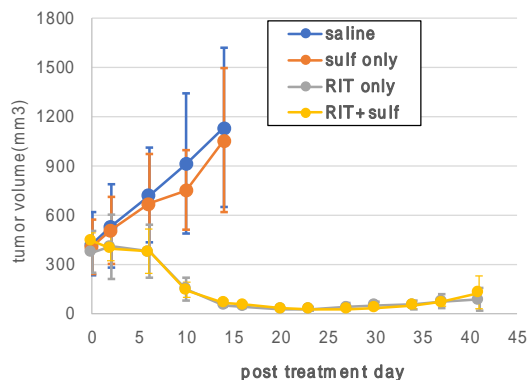


Fig.2 Y-90 標識抗 ROBO1 抗体とスルファサラジンの併用治療実験

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

K. Fujiwara, K. Koyama, H. Akiba, H. Iwanari, T. Higashi, K. Tsumoto, T. Hamakubo, T. Momose, Biodistribution study of ¹¹¹In-anti-CDH17 minibody using CDH17-positive gastric cancer xenograft mice, Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2017, Vienna, Austria, October 21-25 2017 (ポスター、査読あり)

〔図書〕(計 0 件)

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤原 健太郎 (FUJIWARA, Kentaro)
国立研究開発法人量子科学技術研究開発
機構・放射線医学総合研究所・分子イメー
ジング診断治療研究部・博士研究員
研究者番号：80766907

(2) 研究分担者

なし ()
研究者番号：

(3) 連携研究者

()
研究者番号：

(4) 研究協力者

浜窪 隆雄 (HAMAKUBO, Takao)