

令和元年5月10日現在

機関番号：21601
 研究種目：基盤研究(B) (一般)
 研究期間：2016～2018
 課題番号：16H05393
 研究課題名(和文) がん幹細胞及びがん細胞を標的とする 線放出核種を用いた膵がんの新規治療法開発

研究課題名(英文) Development of alpha-particle therapy for pancreas cancer with stem cell-targeting 211At-labeled antibody

研究代表者
 織内 昇 (Oriuchi, Noboru)
 福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授

研究者番号：40292586

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,400,000円

研究成果の概要(和文)：がん幹細胞に発現する抗CXCR4抗体に¹²⁵Iおよび²¹¹Atを標識し標識効率と安定性を確認した。抗原を発現するヒト腫瘍細胞を移植した担癌モデルマウスにおける¹²⁵I標識抗体および²¹¹At標識抗体の体内動態を検討した。
²¹¹At標識抗体はPBSおよびマウス血漿中で安定であることを確認した。担癌モデルマウスに標識抗体を投与し、イソフルラン麻酔下で安楽死させた後、血液および主要臓器と腫瘍を摘出して標識抗体の集積を定量した。その結果、両標識抗体の体内分布は類似し腫瘍への集積も相同であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

核医学治療に用いるRIのなかで、線は優れたエネルギー特性によって効果的にDNA二重鎖を切断する一方、組織内飛程が短いため正常細胞の障害が少ないことから、従来の線による治療で制御できない固形癌に対する新たな治療として有望である。
 本研究は、線核種標識抗体による難治性腫瘍の治療開発を目標とする。がん幹細胞を認識する²¹¹At標識抗体の腫瘍モデルにおける体内動態ならびに腫瘍集積は¹²⁵I標識抗体と相同であることが確認されたことから、がん幹細胞に対する²¹¹At標識抗体による治療の有効性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The study evaluated biokinetics of ²¹¹At-labeled anti-CXCR4 antibody (²¹¹At-CXCR4) in the tumor xenograft to see the possibility of cancer stem cell targeted radioimmunotherapy. Human pancreas cancer cell lines and acute leukemia cell line were maintained for in vivo examination. Anti-CXCR4 monoclonal antibody was labeled with ¹²⁵I and ²¹¹At. Suspension of tumor cells were injected subcutaneously in the athymic Balb/c mice. The animal study was approved by the Animal Care Committee and were performed in accordance with institutional guidelines. At the designated time after injection of ¹²⁵I, or ²¹¹At-CXCR4 into the tumor-bearing mice, aliquots of blood and organs of interest were excised to calculate %ID/g.
²¹¹At-labeled anti-CXCR4 antibody was stably radiolabeled and biodistribution of ²¹¹At-CXCR4 as well as tumor uptake was similar to that of ¹²⁵I-CXCR4, suggesting possibility of radioimmunotherapy targeting cancer stem cells.

研究分野：核医学

キーワード：核医学治療 線 RI内用療法 アスタチン ²¹¹At 膵癌 放射免疫療法 癌幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

核医学治療は病巣に親和性の高い放射性核種 (RI) 標識薬剤を全身または局所に投与し、病巣に集積させて行う治療のため、多発性転移や播種巣にも有効で、病巣に対する薬剤の特異性から正常臓器や骨髄への集積による副作用が比較的軽く抑えられる特徴がある。治療に用いられる放射線のなかで、 α 線は優れたエネルギー特性によって効果的にDNA二重鎖切断を誘導して細胞に修復困難なダメージを与える一方、組織内の飛程 (55-70 μ m) が短いため正常細胞の障害が少ないことから、これまでの α 線による治療で制御できない固形癌に対する新たな治療として有望視されている。海外ではアクチニウム (^{225}Ac) による治療が行われ有効性が報告されているが、わが国ではサイクロトロンで製造したアスタチン (^{211}At) 標識化合物の治療応用を目指した研究が行われている。

2. 研究の目的

がん幹細胞を標的とする α 線核種アスタチン (^{211}At) 標識抗体による難治性腫瘍の治療開発を目的とする。

3. 研究の方法

ヒト腫瘍細胞を移植したモデル動物に ^{125}I 標識抗体および ^{211}At 標識抗体を投与し体内動態および腫瘍集積を定量評価した。

まず ^{211}At 標識抗体のPBSおよびマウス血漿中での安定性を検討し安定であることを確認した。腫瘍モデルは、前記の抗体による免疫染色で抗原の高発現を確認した腫瘍細胞株を Balb/c マウスに移植して作成した。担癌モデルマウスに ^{125}I 標識抗体および ^{211}At 標識抗体を投与し、投与直後から 24 時間後までの各群のマウスをイソフルラン麻酔下で安楽死させ、血液、血漿、心臓、脾臓、膵臓、小腸、大腸、腎臓、副腎、肝臓、骨、褐色脂肪、唾液腺、甲状腺などの主要臓器と腫瘍を摘出して重量と放射能を測定し、集積を%ID/g で定量した。

4. 研究成果

抗体をクロラミンT法でヨウ素標識し標識効率と安定性を確認した。ヒト癌細胞におけるヨウ素標識抗体の取り込みを *in vitro* 実験で評価し、高い取り込みを示した細胞株に対する ^{125}I 標識抗体の特異的結合を確認した (図1)。

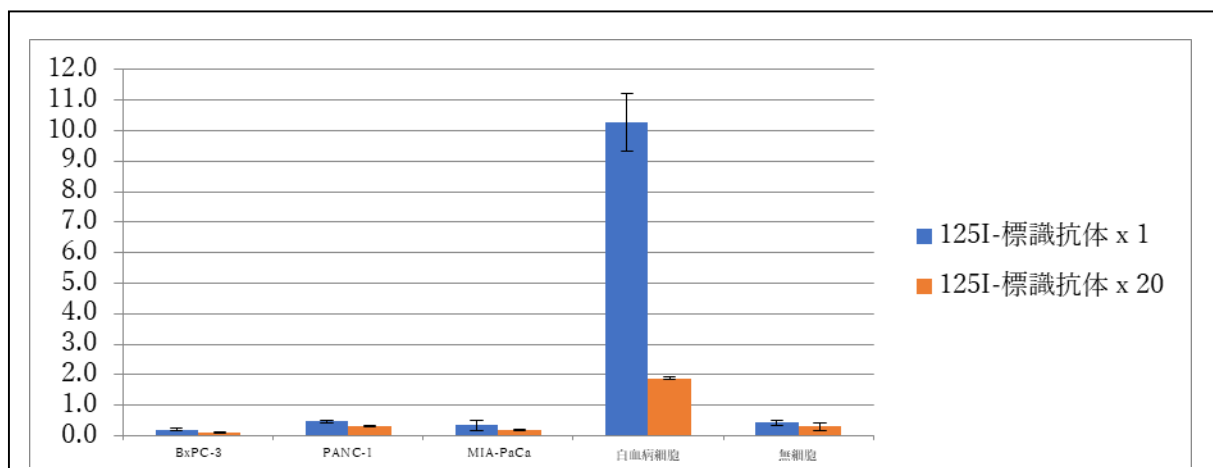


図1

腫瘍モデルにおける ^{211}At 標識抗体の体内分布 (図2) は ^{125}I 標識抗体の体内分布 (図3) と類似

しており、腫瘍への集積も相同であった。本抗体はIgGであるため血中クリアランスが遅く、 ^{211}At の物理学的半減期7時間に近い6時間後の時点でも血漿中に残存する標識抗体は高い値であった。

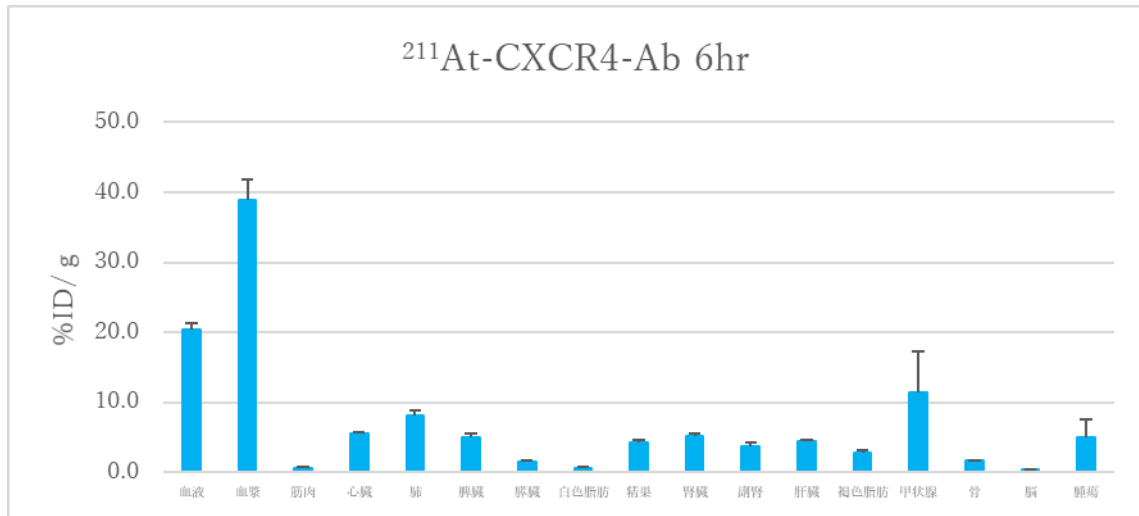


図2

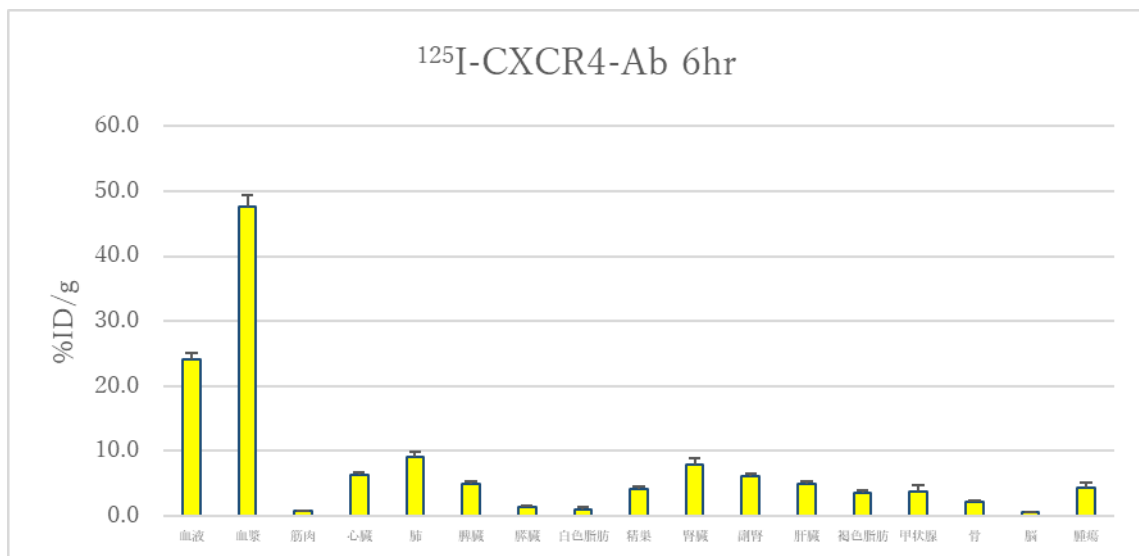


図3

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3件)

1. Nishikawa K, Tsuburaya A, Yoshikawa T, Kobayashi M, Kawada J, Fukushima R, Matsui T, Tanabe K, Yamaguchi K, Yoshino S, Takahashi M, Hirabayashi N, Sato S, Nemoto H, Rino Y, Nakajima J, Aoyama T, Miyagi Y, Oriuchi N, Yamaguchi K, Miyashita Y, Morita S, Sakamoto J. A randomised phase II trial of capecitabine plus cisplatin versus S-1 plus cisplatin as a first-line treatment for advanced gastric cancer: Capecitabine plus cisplatin ascertainment versus S-1 plus cisplatin randomised PII trial (XParTS II). *Eur J Cancer* 2018. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.06.026.
2. 織内 昇、菅原茂耕、赤谷憲一. 線核種による癌治療の進歩と放射線治療のなかの位置づけ 特集 核医学治療の放射線治療への新規応用. *臨床放射線* 63: 989-994, 2018
3. 織内 昇、菅原茂耕、廣正 智. 診断 2) 画像診断. 褐色細胞腫・パラガングリオーマ 診療ガイドライン 2018. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 47:452-457, 2018

〔学会発表〕(計 6件)

1. Oriuchi N, Washiyama K, Nishijima K, Aoki M, Zhao S, Ukon N, Takahashi K. Targeted Alpha Therapy in Japan - Where we are in 2018 -. *EANM '19*. 2018/10/16. Düsseldorf, Germany
2. Oriuchi N. Theranostics in Japan and current status of Fukushima Medical University.

- Theranostics World Congress 2019. March 2, 2019/3/2. Jeju, Korea
3. Hitoshi Kubo, Ayaka Nemoto, Naoyuki Ukon, Takashi Kanezawa, Hironobu Ishikawa, Katsuyuki Kikori, Hideaki Takasumi, Hiroshi Ito, Noboru Oriuchi, and Shoji Yabuki. Impact of Model-based Attenuation Correction Method for ^{18}F -FDG Whole-body PET/MRI. ISMRM2018. 2018年6/16-21. Paris, France
 4. Songji Zhao, Miho Aoki, Kohshin Washiyama, Naoyuki Ukon, Chengbao Tan, Saki Shimoyama, Hitoshi Kubo, Noboru Oriuchi, Kazuhiro Takahashi, Hiroshi Ito, Seiichi Takenoshita. Biodistribution of free ^{211}At and meta- ^{211}At astatobenzylguanidine (MABG) in normal mice. 第58回日本核医学会総会. 2018/11/16. 宜野湾
 5. 織内 昇. 線放出核種によるがん治療の進歩と国内における研究開発. 日本放射線腫瘍学会総会. 2018/10/11. 京都
 6. 右近直之、織内 昇、他. 正常マウスにおけるフリー ^{211}At および meta- ^{211}At astatobenzylguanidine (MABG)の組織吸収線量 第58回日本核医学会総会 2018/11/16. 宜野湾
根本彩香、久保均、右近直之、金澤崇史、石川寛延、高済英彰、樵勝幸、菅原茂耕、織内昇、伊藤浩. ^{18}F -FDG Whole-body PET/MRIにおける減弱補正マップ補間法の違いがSUV値に与える影響の評価. 日本放射線技術学会総会学術大会 2018/4/16-21. 横浜

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：久保 均

ローマ字氏名：(KUBO, hitoshi)

所属研究機関名：福島県立医科大学

部局名：新医療系学部設置準備室

職名：教授

研究者番号(8桁)：00325292

研究分担者氏名：高橋 和弘

ローマ字氏名：(TAKAHASHI, kazuhiro)

所属研究機関名：福島県立医科大学

部局名：先端臨床研究センター

職名：教授

研究者番号(8桁): 20370257

研究分担者氏名：趙 松吉

ローマ字氏名：(ZHAO, songji)

所属研究機関名：福島県立医科大学

部局名：先端臨床研究センター

職名：教授

研究者番号(8桁): 80374239

研究分担者氏名：大島 康宏

ローマ字氏名：(OHSHIMA, yasuhiro)

所属研究機関名：量子科学技術研究開発機構

部局名：高崎量子応用研究所 放射線生物応用研究部

職名：主任研究員

研究者番号(8桁): 00588676

研究分担者氏名：石岡 典子

ローマ字氏名：(ISHIOKA, noriko)

所属研究機関名：量子科学技術研究開発機構

部局名：高崎量子応用研究所 放射線生物応用研究部

職名：上席研究員

研究者番号(8桁): 30354963

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。