

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10460

研究課題名(和文) 6 4インテグリン標的放射免疫療法と光免疫療法の融合による新膵癌治療法の開発

研究課題名(英文) Development of novel tumor specific molecule-based dual combination therapy: radioimmunotherapy and photoimmunotherapy in pancreatic tumor model

研究代表者

U・Winn Aung (Aung, U.Winn)

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・主任
研究員(任常)

研究者番号：70392214

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌の為に光免疫療法(PIT)、放射免疫療法(RIT)、化学療法などを適切に融合することによる新治療は期待されている。本研究の目的は、膵癌に高発現している分子を標的とした抗体に蛍光部分と放射性同位元素を標識した後、単独や併用療法の効果を前臨床段階で評価することである。6 4インテグリン標的RITとBEZ235 (PI3K/mTOR同時併用阻害剤)の組合せによる抗腫瘍効果検討を行った。併用療法は、単独に比べ高い治療効果を示すことを明らかにした。他の候補標的分子と抗体などを検討した結果、Anti-tissue factor抗体、Anti-HER2抗体などがPITに有効であることが判明できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性がんである膵臓がんの予後は悪い内、治療選択肢はまだ制限されている。外科手術、アジュバント化学療法と放射線療法などは、満足な結果を与えるのに十分ではない。新しい治療法である光免疫療法(Photoimmunotherapy(PIT))を放射免疫療法(Radioimmunotherapy(RIT))又は化学療法などと適切に融合することによる新しい膵癌治療法の開発が解決に繋がる可能性があると考えられる。本研究では、膵癌で高発現している分子を標的とする抗体に蛍光部分や放射性同位元素を標識したのを用いて療法を行い、効果を前臨床段階で評価した。将来的に臨床に応用できる可能性がある結論できた。

研究成果の概要(英文)：Pancreatic cancer is one of the most incurable malignancy. A possible solution might come from the appropriate combinatory application of the new treatment modalities: targeted photoimmunotherapy (PIT), radioimmunotherapy (RIT), and chemotherapy. The purpose of study is to develop the novel antibody-based dual-modality therapy in pancreatic tumor model. We targeted the molecules that show high expression in pancreatic cancer. We performed tumor-specific antigen (integrin 6 4)-targeted RIT combined with BEZ235 (PI3K/mTOR inhibitor) administration and proved that combination therapy has higher therapeutic effect than RIT alone. Unfortunately, we couldn't develop a new dual-labeled antibody (Anti- 6 4) with both a radioisotope and a fluorescent moiety. Then, we investigated the other alternative targeted molecules and antibodies for PIT and showed that Anti-tissue factor antibody and Human epidermal growth factor receptor 2 antibody are potentially useful for effective PIT.

研究分野：医歯薬学、放射線科学、放射線医学

キーワード：膵臓 光免疫療法 核医学(PETを含む) 蛍光イメージング 分子イメージング

1. 研究開始当初の背景

難治性がんの筆頭である膵臓がんの治療選択肢はまだ制限されている。外科手術、アジュバント化学療法と放射線療法などは、満足な結果を与えるのに十分ではない。新しい治療法である光免疫療法 (Photoimmunotherapy (PIT)) を放射免疫療法 (Radioimmunotherapy (RIT)) 又は化学療法などと適切に融合することによる新しい膵癌治療法の開発が解決に繋がる可能性があると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、膵癌で高発現している分子を標的する抗体に蛍光部分と放射性同位元素を別々に標識、又は両方を標識した後、膵癌モデルにおける新しい単独治療法や併用療法の効果を前臨床段階で評価することである。

3. 研究の方法

- (1) ある膵癌細胞株と腫瘍における特定の標的分子 ($\alpha_6\beta_4$ インテグリン又は組織因子 (Anti-tissue factor)) の発現の検査: ウェスタンブロッティング法、免疫組織染色法、免疫蛍光顕微鏡法で調査する。
- (2) 強力で再生可能なプローブの開発: 標的分子に結合するモノクローナル抗体に適切な放射性同位元素 (^{90}Y) と蛍光部 (インドシアニン・グリーン (ICG)) で別々に標識する、或いは両方を二重標識する。各プローブの品質管理を実行する。蛍光スペクトルと吸収度の測定、ICG / 抗体比率の計算、放射化学純度の分析、インテグリティと In vitro 安定性テストなどを行う。In vivo 動物実験などを行いプローブの実用性を検討する。
- (3) ^{90}Y で標識した $\alpha_6\beta_4$ インテグリン (^{90}Y -ITGA6B4) を用いて標的放射免疫療法 (RIT) と BEZ235 (PI3K/mTOR 同時併用阻害剤) の組合せによる抗腫瘍効果検討: 腫瘍増殖測定、組織化学的染色、免疫組織化学的染色、などによって検証する。
- (4) 組織因子組織因子を標的とした抗体 (Anti-TF 1849) を用いて光免疫療法 (PIT) の検討: ICG で標識した anti-tissue factor モノクローナル抗体と Infrared Diode レーザー照射システムを用いて膵癌モデルに近赤外線光免疫療法 (NIR-PIT) を行う。そして、療法の効果を Cell viability imaging assay、腫瘍増殖測定、組織化学的染色、免疫組織化学的染色、免疫蛍光試験、生存率などによって評価する。

4. 研究成果

- (1) ある膵臓癌細胞株らに $\alpha_6\beta_4$ インテグリンと組織因子 (Anti-tissue factor) の高発現を認めた。
- (2) $\alpha_6\beta_4$ インテグリン標的放射免疫療法と BEZ235 (PI3K/mTOR 同時併用阻害剤) の組合せによる抗腫瘍効果検討を行った。併用療法は、単独に比べ高い治療効果を示すことを明らかにした (図 1)。

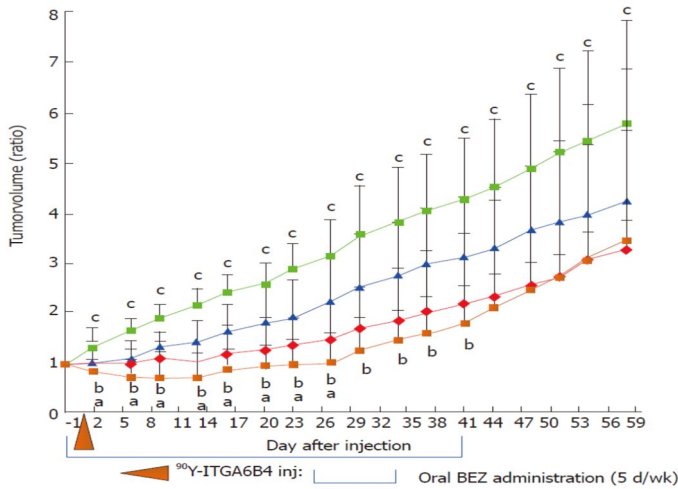


図 1. $\alpha_6\beta_4$ インテグリン標的 RIT と BEZ235 の併用療法治療効果: Tumor volume ratio of Control (Green), ^{90}Y -ITGA6B4 (Red), BEZ235 (Blue), ^{90}Y -ITGA6B4 + BEZ235 (Orange), ^a $P < 0.05$ (^{90}Y -ITGA6B4 + BEZ235 vs ^{90}Y -ITGA6B4), ^b $P < 0.05$ (^{90}Y -ITGA6B4 + BEZ235 vs BEZ235), ^c $P < 0.05$ (^{90}Y -ITGA6B4 + BEZ235 vs Control, ^{90}Y -ITGA6B4 vs Control)

(3) 見たが効率の良いプローブが得られなかった。30 年度のの仕事では、 $\alpha_6\beta_4$ インテグリンの代わりとなる他の候補標的分子と抗体などを検討した結果、組織因子を標的とした抗体 (Anti-tissue factor 抗体) は光免疫療法に有効であることが判明できた (図 2)。

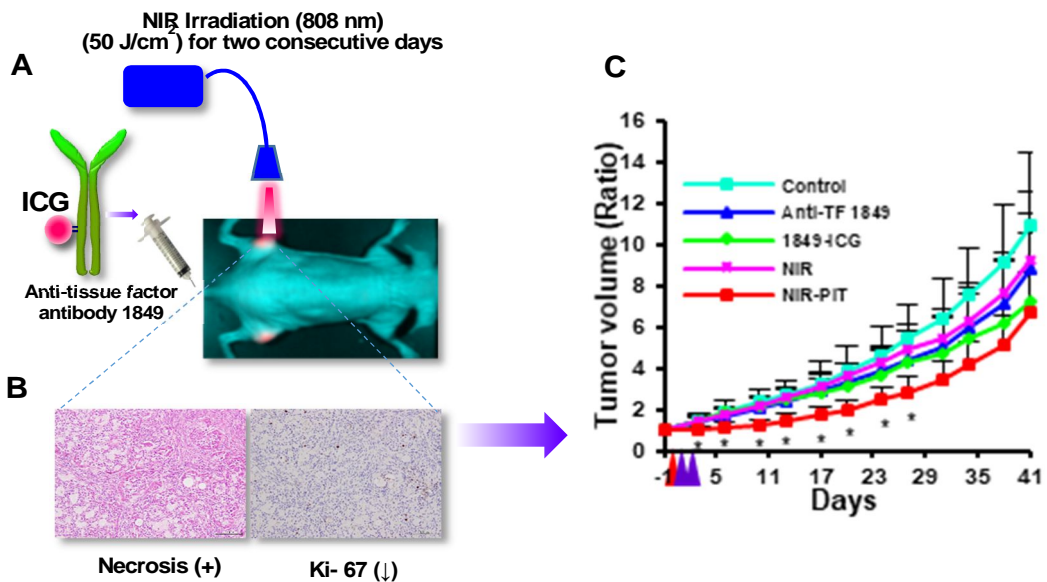


図 2. 研究の概略図概要: (A) Anti-TF 1849-ICG (B) Necrosis, 増殖マーカー Ki-67(+) 細胞、(C) Tumor volume ratio of Control (Light blue), Anti-TF 1849 (Blue), 1849-ICG (Green), NIR (Pink), NIR-PIT (Red), ^{*} $P < 0.05$ (NIR-PIT vs Other groups)

おわりに

今回の膵癌モデルを用いた研究のより、 $\alpha_6\beta_4$ インテグリン標的放射免疫療法 (^{90}Y -ITGA6B4) と NVP-BEZ235 の併用療法結果はそれぞれ単独より高いという結論ができた。さらに、ICG で標識した他の候補抗体 Anti-tissue factor 抗体を用いた近赤外線光免疫療法は膵癌モデルに療法効果があることも示されました。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Aung Winn, Tsuji Atsushi B, Sugyo Aya, Takashima Hiroki, Yasunaga Masahiro, Matsumura Yasuhiro, Higashi Tatsuya	4. 巻 24 (48)
2. 論文標題 Near-infrared photoimmunotherapy of pancreatic cancer using an indocyanine green-labeled anti-tissue factor antibody	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 5491 ~ 5504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v24.i48.5491	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sugyo Aya, Aung Winn, Tsuji Atsushi, Sudo Hitomi, Takashima Hiroki, Yasunaga Masahiro, Matsumura Yasuhiro, Saga Tsuneo, Higashi Tatsuya	4. 巻 41 (4)
2. 論文標題 Anti-tissue factor antibody-mediated immuno-SPECT imaging of tissue factor expression in mouse models of pancreatic cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 2371 ~ 2378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2019.7017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Aung Winn, Tsuji Atsushi B, Sudo Hitomi, Sugyo Aya, Ukai Yoshinori, Kouda Katsushi, Kurosawa Yoshikazu, Furukawa Takako, Saga Tsuneo, Higashi Tatsuya	4. 巻 23 (42)
2. 論文標題 Combined treatment of pancreatic cancer xenograft with 90Y-ITGA6B4-mediated radioimmunotherapy and PI3K/mTOR inhibitor	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 7551 ~ 7562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v23.i42.7551	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Winn Aung
2. 発表標題 Current status of photoimmunotherapy (the cousin of radioimmunotherapy) in cancer management
3. 学会等名 2nd National Conference of Myanmar Nuclear Medicine Society, Myanmar Nuclear Medicine Society, Yangon, Myanmar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Winn Aung, Atsushi Tsuji, Aya Sugyou, Hiroki Takashima, Masahiro Yasunaga, Yasuhiro Matsumura, Tatsuya Higashi
2. 発表標題 Near-infrared Photoimmunotherapy Targeting Pancreatic Cancer With Tissue Factor Antibody
3. 学会等名 31th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, European Association of Nuclear Medicine, Dusseldorf, Germany (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 今泉 晶、小島 隆行、須堯 綾、Winn Aung, 辻 厚至、立花 泰彦、Kershaw Jeffrey, 青木 伊知男
2. 発表標題 Multi-b and multi-diffusion-time DWIを用いた脳腫瘍マウスにおけるコンパートメント間水交換の定量的評価
3. 学会等名 第46回日本磁気共鳴医学会大会, 金沢, 日本
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Winn Aung, Atsushi Tsuji, Hitomi Sudou, Aya Sugyou, Yoshinori Ukai, Katsushi Kouda, Yoshikazu Kurosawa, Takako Furukawa, Tsuneo Saga, Tatsuya Higashi
2. 発表標題 Improvement of therapeutic efficacy by combing 90Y-ITGA6B4-mediated radioimmunotherapy (RIT) with dual PI3K and mTOR inhibitor NVP-BE223
3. 学会等名 30th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Vienna, Austria, (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考