

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03602

研究課題名（和文）がん間質細胞をターゲットにした核医学治療の開発：新たながん治療戦略に向けて

研究課題名（英文）Development of Nuclear Medicine Therapy targeting Cancer Stroma

研究代表者

渡部 直史（Watabe, Tadashi）

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：90648932

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,400,000円

研究成果の概要（和文）：がん関連線維芽細胞(CAF)に発現するFAP(線維芽細胞活性化タンパク質：Fibroblast Activation Protein)を標的とした核医学治療の評価を行った。CAFはがん細胞の増殖に必要な環境を作るとともに、がん細胞に抗がん剤が届くのを防ぐバリアにもなっている。FAP-46を用いて、線核種のアクチニウム(Ac-225)と線核種のルテチウム(Lu-177)を用いた標識検討を行った。Ac-225 FAP-46では初期の治療効果は良好であるが、後期に再増殖を来しやすいこと、Lu-177 FAP-46では治療効果の発現は緩徐であるが、治療効果が持続しやすいことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん間質はがん細胞の増殖に必要な環境を作るとともに、がん細胞に抗がん剤が届くのを防ぐバリアにもなっている。特に膵臓がんでは、がん細胞の周囲に存在する間質がバリアとなって、がん細胞まで抗がん剤が行き渡らないことがあった。今後、通常の治療が効かない難治性の膵臓がんに対する画期的な治療法となることが期待される。さらにFAPは膵臓がん以外にも多くのがん種で発現していることがわかっている。今後、他のがん種に対する治療の有効性も検証し、がん治療戦略の1つに位置づけたい。

研究成果の概要（英文）：We evaluated nuclear medicine therapy targeting FAP (Fibroblast Activation Protein) expressed in cancer-associated fibroblasts (CAF). CAFs create the environment for cancer cell proliferation and also act as a barrier to prevent anticancer drugs from reaching cancer cells. To evaluate therapeutic efficacy, a study was carried out using FAP-46 labelled with the α -ray nuclide actinium (Ac-225) and the β -ray nuclide lutetium (Lu-177). Ac-225 FAP-46 showed a good initial therapeutic effect but was prone to re-proliferation in the later stages, while Lu-177 FAP-46 showed a slow onset of therapeutic effect but a sustained therapeutic effect.

研究分野：核医学

キーワード：線維芽細胞活性化タンパク質 アルファ線治療 核医学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、がんの放射線療法において、アルファ線を用いた核医学治療が大きな注目を集めている。核医学治療では放射性同位元素で標識した化合物を投与することで、全身のがん病変をターゲットにした治療が可能である。特に最近では、前立腺がんを発現する前立腺特異的膜抗原 (PSMA: prostate specific membrane antigen) を標的とした核医学治療が世界的に広がっている。しかし、こういったがん特異的なマーカーは他のがん細胞における発現は限定されており、多くのがん種に幅広く展開されることは難しい。一方、がんの浸潤・転移においてはがん細胞と周囲組織 (間質) との間で構成される微小環境が重要である。がんの間質は腫瘍全体の 90%以上を占めており、特にがん関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblasts、以下 CAF) はがんの増殖・進展に重要な役割を果たしていることがわかっている。CAF には膜タンパク質である fibroblast activating protein (FAP) が発現しており、FAP 発現量はがん患者の予後と関連するとも報告されている (Mhawech-Fauceglia P, et al. Cancer Microenviron. 2015)。FAP は乳がん・大腸がん・膵がん・卵巣がん・肝細胞がん等の幅広いがん種での発現が確認されている一方で、正常組織での発現が認められないという特徴がある。またアルファ線核種を用いた核医学治療においては、正常組織への生理的集積に伴う副作用が問題となっている。例えば、PSMA のアルファ線治療では唾液腺への生理的集積に伴って、唾液腺障害 (口腔内乾燥症) の副作用が報告されている。アルファ線は短い飛程で与えるエネルギーが大きく、DNA 二重鎖切断に伴う抗腫瘍効果が大きい一方で、標的外臓器には予想外の副作用をもたらすことがある。従って、FAP のように正常組織での発現が低いことはアルファ線核医学治療を行う上で大きなメリットとなる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「がん間質のがん関連線維芽細胞 (CAF) に発現する FAP をターゲットにした新たなアルファ線治療の妥当性を検証すること」である。

3. 研究の方法

予備的検討の免疫染色にて FAP 発現が確認されているヒト膵がん細胞 (PANC-1) を用いて、評価を行った。PANC-1 細胞をヌードマウスに移植し、担がんモデルを作成した。腫瘍が 1cm 大になった段階で、治療効果評価に用いた。FAPI-04 よりも腫瘍内の滞留能が高い FAPI-46 を用いて、線核種のアクチニウム (Ac-225) と線核種のルテチウム (Lu-177) を用いた標識検討を行った。 [¹⁷⁷Lu]FAPI-46 については、3MBq (n = 6)、10MBq (n = 6)、30MBq (n = 6)、コントロール (n = 4)、 [²²⁵Ac]FAPI-46 は 3kBq (n = 3)、10kBq (n = 2)、30kBq (n = 6)、コントロール (n = 7) に群分けして投与を行い、腫瘍のサイズ経過を評価した。また FAP 免疫染色を行い、xenograft における FAP 発現を確認した。

4. 研究成果

[¹⁷⁷Lu]FAPI-46 と [²²⁵Ac]FAPI-46 のいずれも、腎臓による迅速なクリアランスと 3 時間後の腫瘍への集積を示した (図 1)。 [¹⁷⁷Lu]FAPI-46 と [²²⁵Ac]FAPI-46 はともに腫瘍抑制効果を示したが、軽度の体重減少が認められた (図 2)。 [²²⁵Ac]FAPI-46 は投与間もなく腫瘍増殖抑制効果が認められたが、後半に再増殖を示す傾向があった。一方、 [¹⁷⁷Lu]FAPI-46 の治療効果は比較的緩やかであったが、 [²²⁵Ac]FAPI-46 の治療効果よりも長期間持続した。FAP 免疫染色では PANC1 xenograft における FAP 高発現が確認できた (図 3)。

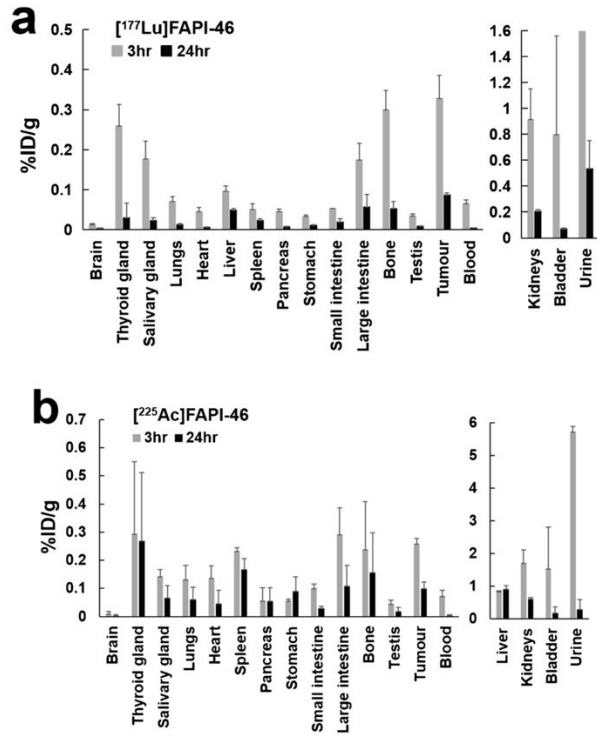


図 1. PANC-1 xenograft マウスにおける (a) $[^{177}\text{Lu}]\text{FAPI-46}$ 、または(b) $[^{225}\text{Ac}]\text{FAPI-46}$ の投与 3 時間後および 24 時間後の体内分布 (%ID/g)

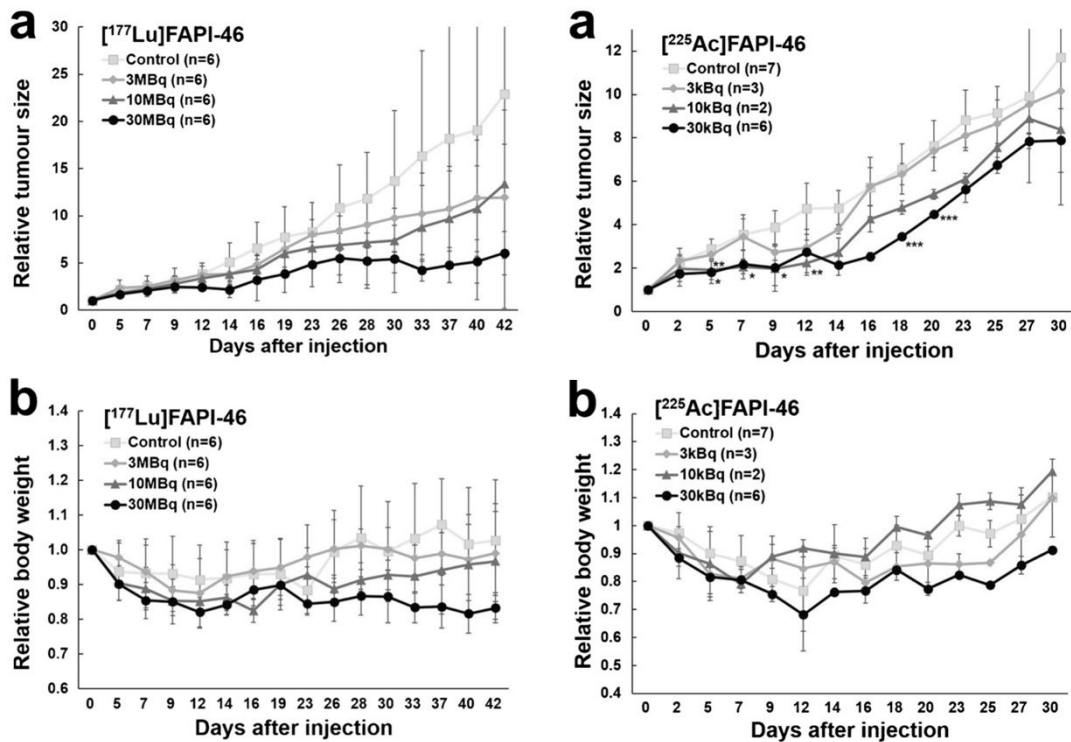


図 2. $[^{177}\text{Lu}]\text{FAPI-46}$ 、または $[^{225}\text{Ac}]\text{FAPI-46}$ を投与した PANC-1 xenograft マウスの(a)腫瘍サイズ変化、ならびに(b)体重の変化

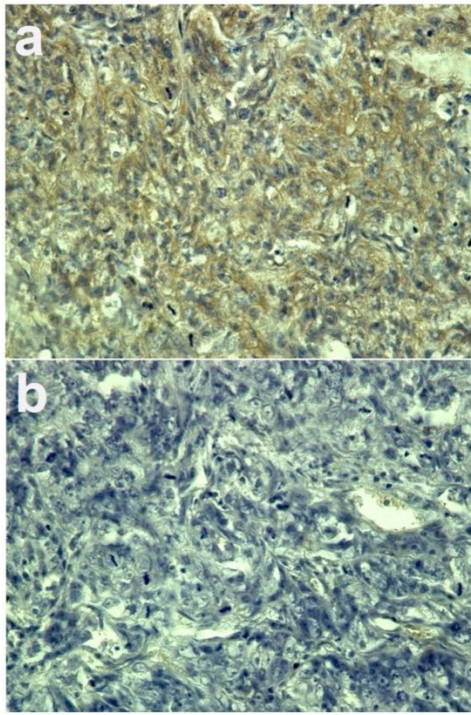


図 3. (a) PANC-1 xenograft における線維芽細胞活性化タンパク質(FAP)の免疫組織化学染色、(b)ネガティブコントロール(倍率×400)。腫瘍間質におけるFAPの発現が確認できた。

以上、本研究ではがん間質のがん関連線維芽細胞(CAF)に発現するFAP(線維芽細胞活性化タンパク質: Fibroblast Activation Protein)に注目し、FAPをターゲットにした核医学治療の評価を行った。CAFはがん細胞の増殖に必要な環境を作るとともに、がん細胞に抗がん剤が届くのを防ぐバリアにもなっていることがわかっている。FAPを標的とした治療薬として、線治療薬 $[^{225}\text{Ac}]$ FAPI-46の治療効果を線治療薬 $[^{177}\text{Lu}]$ FAPI-46と比較を行った。その結果、 $[^{225}\text{Ac}]$ FAPI-46では初期の治療効果は良好であるが、後期に再増殖を来しやすいこと、 $[^{177}\text{Lu}]$ FAPI-46では治療効果の発現は緩徐であるが、治療効果が持続しやすいことが示された(Liu Y, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022)。

がん間質はがん細胞の増殖に必要な環境を作るとともに、がん細胞に抗がん剤が届くのを防ぐバリアにもなっている。特に膵臓がんでは、がん細胞の周囲に存在する間質がバリアとなって、がん細胞まで抗がん剤が行き渡らないことがあった。今後、通常の治療が効かない難治性の膵臓がんに対する画期的な治療法となることが期待される。さらにFAPは膵臓がん以外にも多くのがん種で発現していることがわかっている。今後、他のがん種に対する治療の有効性も検証し、がん治療戦略の1つに位置づけたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Watabe Tadashi, Liu Yuwei, Kaneda-Nakashima Kazuko, Shirakami Yoshifumi, Lindner Thomas, Ooe Kazuhiro, Toyoshima Atsushi, Nagata Kojiro, Shimosegawa Eku, Haberkorn Uwe, Kratochwil Clemens, Shinohara Atsushi, Giesel Frederik, Hatazawa Jun	4. 巻 61
2. 論文標題 Theranostics Targeting Fibroblast Activation Protein in the Tumor Stroma: 64Cu- and 225Ac-Labeled FAPI-04 in Pancreatic Cancer Xenograft Mouse Models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 563 ~ 569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2967/jnumed.119.233122	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 Watabe Tadashi, Kaneda-Nakashima Kazuko, Liu Yuwei, Shirakami Yoshifumi, Ooe Kazuhiro, Toyoshima Atsushi, Shimosegawa Eku, Fukuda Mitsuhiro, Shinohara Atsushi, Hatazawa Jun	4. 巻 60
2. 論文標題 Enhancement of 211At Uptake via the Sodium Iodide Symporter by the Addition of Ascorbic Acid in Targeted α -Therapy of Thyroid Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 1301 ~ 1307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2967/jnumed.118.222638	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 -
1. 著者名 Liu Yuwei, Watabe Tadashi, Kaneda-Nakashima Kazuko, Ooe Kazuhiro, Shirakami Yoshifumi, Toyoshima Atsushi, Shimosegawa Eku, Nakano Takashi, Shinohara Atsushi, Hatazawa Jun	4. 巻 13
2. 論文標題 Preclinical Evaluation of Radiation-Induced Toxicity in Targeted Alpha Therapy Using [211At] NaAt in Mice: A Revisit	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 100757 ~ 100757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2020.100757	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 -
1. 著者名 Liu Yuwei, Watabe Tadashi, Kaneda-Nakashima Kazuko, Shirakami Yoshifumi, Naka Sadahiro, Ooe Kazuhiro, Toyoshima Atsushi, Nagata Kojiro, Haberkorn Uwe, Kratochwil Clemens, Shinohara Atsushi, Hatazawa Jun, Giesel Frederik	4. 巻 49
2. 論文標題 Fibroblast activation protein targeted therapy using [177Lu]FAPI-46 compared with [225Ac]FAPI-46 in a pancreatic cancer model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	6. 最初と最後の頁 871 ~ 880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00259-021-05554-2	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 Naka Sadahiro, Watabe Tadashi, Lindner Thomas, Cardinale Jens, Kurimoto Kenta, Moore Melissa, Tatsumi Mitsuaki, Mori Yuriko, Shimosegawa Eku, Valla Frank, Kato Hiroki, Giesel Frederik L.	4. 巻 6
2. 論文標題 One-pot and one-step automated radio-synthesis of [18F]AIF-FAPI-74 using a multi purpose synthesizer: a proof-of-concept experiment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry	6. 最初と最後の頁 28-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41181-021-00142-z	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9件(うち招待講演 7件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 渡部直史
2. 発表標題 がん特異的PETイメージングからアルファ線治療への展開
3. 学会等名 第57回腫瘍・免疫核医学研究会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡部直史
2. 発表標題 アルファ線核種アスタチンの臨床応用に向けて
3. 学会等名 日本放射化学会第64回討論会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Watabe T, Shirakami Y, Kaneda K, Liu Y, Lindner T, Ooe K, Toyoshima A, Naka S, Shimosegawa E, Haberkorn Uwe; Giesel F, Hatazawa J.
2. 発表標題 Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: [64Cu] and [225Ac] labelled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mice.
3. 学会等名 ヨーロッパ核医学会(EANM2019)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Watabe T, Kaneda K, Liu Y, Shirakami Y, Ooe K, Toyoshima A, Shimosegawa E, Fukuda M, Shinohara A, Hatazawa
2. 発表標題 Targeted alpha therapy of thyroid cancer: evaluation of [At-211]NaAt treatment in the xenograft model.
3. 学会等名 第59回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部直史
2. 発表標題 LAT1をターゲットとしたTheranostics - PET診断から 線治療まで -
3. 学会等名 第14回日本分子イメージング学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部直史
2. 発表標題 セラノスティクスによる個別化医療の未来- Theranostics targeting LAT1 - for the Universal Treatment of Cancer
3. 学会等名 第78回日本医学放射線学会総会(JRS2019)（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Watabe T
2. 発表標題 Theranostics targeting FAP.
3. 学会等名 Annual meeting of Taiwan Society of Nuclear Medicine（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡部直史
2. 発表標題 線維芽細胞活性化タンパク質を標的としたセラノスティクス： 肺癌モデルにおける検討
3. 学会等名 第16回日本分子イメージング学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡部直史
2. 発表標題 標的アルファ線治療に関する国内外の最新の動向
3. 学会等名 第62回日本核医学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>線核種アクチニウム用いた膵臓癌治療(Ac-FAPI-04) https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/tracer/about/research/nuclear_02.html 線核種アクチニウム用いた膵臓癌治療(Ac-FAPI-04) http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/tracer/about/research/nuclear_02.html 膵臓がんのバリアを攻撃して、難治性がんを制圧 https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20191004_2 がん微小環境まで見える 高感度FAPI-PET画像検査 国内初の臨床研究を開始 https://www.med.osaka-u.ac.jp/archives/31232</p>
--

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
研究分担者	兼田 加珠子 (中島加珠子) (Kaneda Kazuko) (00533209)	大阪大学・理学研究科・教授 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	白神 宜史 (Shirakami Yoshifumi) (00560400)	大阪大学・放射線科学基盤機構・特任准教授（常勤） (14401)	
研究分担者	下瀬川 恵久 (Shimosegawa Eku) (30370258)	大阪大学・医学系研究科・特任教授（常勤） (14401)	
研究分担者	豊嶋 厚史 (Toyoshima Atsushi) (40414578)	大阪大学・放射線科学基盤機構・特任教授（常勤） (14401)	
研究分担者	篠原 厚 (Shinohara Atsushi) (60183050)	大阪大学・放射線科学基盤機構・特任教授 (14401)	
研究分担者	福田 光宏 (Fukuda Mitsuhiro) (60370467)	大阪大学・核物理研究センター・教授 (14401)	
研究分担者	仲 定宏 (Naka Sadahiro) (60599843)	大阪大学・医学部附属病院・薬剤師 (14401)	
研究分担者	畑澤 順 (Hatazawa Jun) (70198745)	大阪大学・核物理研究センター・特任教授 (14401)	
研究分担者	白崎 謙次 (Shirasaki Kenji) (70447176)	東北大学・金属材料研究所・講師 (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	深瀬 浩一 (Fukase Koichi) (80192722)	大阪大学・理学研究科・教授 (14401)	
研究分担者	吉村 崇 (Yoshimura Takashi) (90323336)	大阪大学・放射線科学基盤機構附属ラジオアイソトープ総合センター・教授 (14401)	
研究分担者	大江 一弘 (Ooe Kazuhiro) (90610303)	大阪大学・放射線科学基盤機構附属ラジオアイソトープ総合センター・准教授 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関