

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03609

研究課題名（和文）放射性標識抗体を用いた高分解能PETによる膵がん超早期画像診断法の開発

研究課題名（英文）Development of imaging method for early pancreatic cancer by high-resolution PET using radiolabeled antibody

研究代表者

吉井 幸恵 (Yoshii, Yukie)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 分子イメージング診断治療研究部・上席研究員

研究者番号：10397242

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：膵がんは、最も生存率が低いがんの一種であり、対策が急務である。一方、研究代表者は、多くの膵がんに過剰発現する標的に対する抗体を、PET画像診断に使用できる放射性核種で標識した「放射性標識抗体」を合成し、マウスでの検討より本薬剤を腹腔投与し、高分解能PETで撮像することで、超早期膵がんを検出できることを明らかにしてきた。そこで本研究は、膵がん超早期画像診断法の提供を目指し、研究開発者が作製した放射性標識抗体による画像診断の臨床開発の可能性を明らかにするため、非げっ歯類体内動態、膵臓内薬剤分布、血液バイオマーカーと腫瘍集積の関係を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本法は、研究代表者らの独自技術から開発された手法であり、将来的な臨床開発により有効性が示されれば、現在生存率が極めて低い膵がんに対し、革新的超早期画像診断法を提供できる。また、本法は血液バイオマーカーと組合せることで、膵がんの早期発見率向上に貢献できる。さらに、本法で、膵がん早期診断が可能になれば、重粒子線治療や内視鏡手術等の侵襲性の低い治療法と組み合わせることで、膵がん治療の治療成績の向上につながるだけでなく、QOLの改善に貢献できると期待される。

研究成果の概要（英文）：Pancreatic cancer has poor prognosis. We have developed a new radio-labeled antibody against that can target pancreatic cancer, for PET imaging. We have also demonstrated that intraperitoneal administration of this agent enables diagnosis of early pancreatic cancer in vivo. In this study, we investigated (1) pharmacokinetics in primates, (2) distribution in the pancreas, (3) relationships between blood biomarkers and tumor accumulation, of this drug, to show possibility toward the clinical development.

研究分野：核医学

キーワード：PET

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵がん早期画像診断法開発の必要性

膵がんは、5年相対生存率が8%と極めて低いがんである(2017年国立がん研究センター発表)。膵がんの生存率が低い原因として、膵臓は体深部に位置し早期発見が難しいこと、自覚症状が乏しいことが知られている。近年、血液バイオマーカー検査が膵がんの有望な早期発見法として注目され、実用化に向け国内外で臨床試験が進行中である。しかし、血液バイオマーカーで膵がん高リスクと診断されても、腫瘍位置を特定できず、確定診断をし手術等の適切な治療計画を立てることは困難である。一方現在、膵がん局在診断のための画像診断法としては、超音波検査、CT検査、MRI検査、FDG-PETなどがある。しかし、これらの方法を用いたとしても、2 cm前後の早期膵がん(Stage I~II)の検出は困難な場合が多い。また、1 cm以下の超早期膵がんに関しては検出することはほとんど不可能である。このため、血液バイオマーカーで早期膵がん疑いとなっても、膵がんを確定診断し、治療計画を立てることは現状非常に難しい。こうしたことから、血液バイオマーカーで早期膵がん疑いとなった患者に対する革新的画像診断法の開発が急務となっている。

研究代表者による⁶⁴Cu標識 Cetuximab 腹腔投与によるがん診断法の開発

これに対し、研究代表者は、膵がんを含む多くのがんに過剰発現することが知られる Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) に対する抗体であり既に分子標的薬として臨床使用されている抗 EGFR 抗体 Cetuximab を、PET 画像診断目的に使用できる放射性核種⁶⁴Cu で標識した「⁶⁴Cu 標識 Cetuximab」を開発してきた。これまでに、ヒト膵がんにおける病理学的研究から、~90%の膵がんが EGFR が過剰発現していることが報告されている(Chiramel et al. Int J Mol Sci. 2017)。また、膵がんにおいては、Cetuximab の結合低下を引き起こす EGFR 変異の割合は非常に低いことが知られている(1.5%) (Lee et al. Cancer 2007)。このため、Cetuximab は、多くの膵がんに結合性が高いと予測された。実際、研究代表者は、6種類のヒト膵がん細胞株に対し、合成した⁶⁴Cu 標識 Cetuximab の結合実験を行ったところ、すべての細胞において同薬剤が高結合であることを明らかにした。またこれまでに、研究代表者は、マウスにおける検討より、⁶⁴Cu 標識 Cetuximab を腹腔投与することで、従来の抗体を用いた PET 研究で行われている静脈投与に比べ、膵臓内に形成された膵がんが放射能を高集積させることができること、その際高い腫瘍バックグラウンド比が得られることを明らかにしてきた。こうしたことから、⁶⁴Cu 標識 Cetuximab 腹腔投与は、膵がんに対する PET 画像診断法として有用であると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、⁶⁴Cu 標識 Cetuximab 腹腔投与による膵がん PET の臨床開発可能性を検証するため、非げっ歯類体内動態試験、膵臓内分布試験、血液バイオマーカー関係性検討を実施した。

3. 研究の方法

本研究では、下記項目の研究を実施し⁶⁴Cu 標識 Cetuximab 腹腔投与による膵がん PET の臨床開発可能性を検証した。

①薬剤合成・マウスでの副作用標的臓器の検討

QSTにおいて⁶⁴Cuを製造し、二官能性キレート(p-SCN-Bn-PCTA) (Yoshii et al. Oncotarget 2018)を用い、抗体に放射性⁶⁴Cuを標識した。本検討では、⁶⁴Cu標識Cetuximabを正常マウスに腹腔投与し、その後経時的にマウスを解剖し臓器を摘出し、臓器重量当たりの放射能集積量(%ID/g)を求め、放射能が高集積する副作用標的臓器を詳細に検討した。

カニクイザルにおける体内動態試験

Cetuximabは抗体製剤であるため、抗体反応性がヒトに近い非げっ歯類における体内動態(組織分布)試験を行い、安全性を評価する必要がある。本検討では、抗体製剤の評価に実績があるカニクイザルを使用し、腹腔投与された⁶⁴Cu標識CetuximabのPETを用いた体内動態試験を行った。PET試験は、⁶⁴Cu-PCTA-Cetuximab単回腹腔投与で行った。測定時間点(1h, 6h, 24h, 48h, 72hの5点を予定)においてPET撮像し、主要臓器(肝臓、心臓、肺、腎臓、膀胱、左心室血等)における集積量(%ID/mL)を算出した。得られたデータをもとに線量解析ソフトウェア(OLINDA)を用いて線量解析を行い、各臓器における時間放射能曲線、滞留時間を求めると共にヒト臓器における被ばく線量を推定した。特に、①で示された副作用標的臓器について注意深く観察した。各臓器被ばく線量を、ヒトで報告されている耐用線量と比較し、ヒトでの安全性を評価した。

膵臓内分布試験

マウス膵がん同所移植モデルを使用し、蛍光標識Cetuximabを腹腔投与し、分布を観察した。本検討では、マウスモデルに対し、蛍光標識Cetuximabを腹腔投与し、1h後組織を採取し、切片を作成し、蛍光顕微鏡並びに組織切片を用いて解析した。

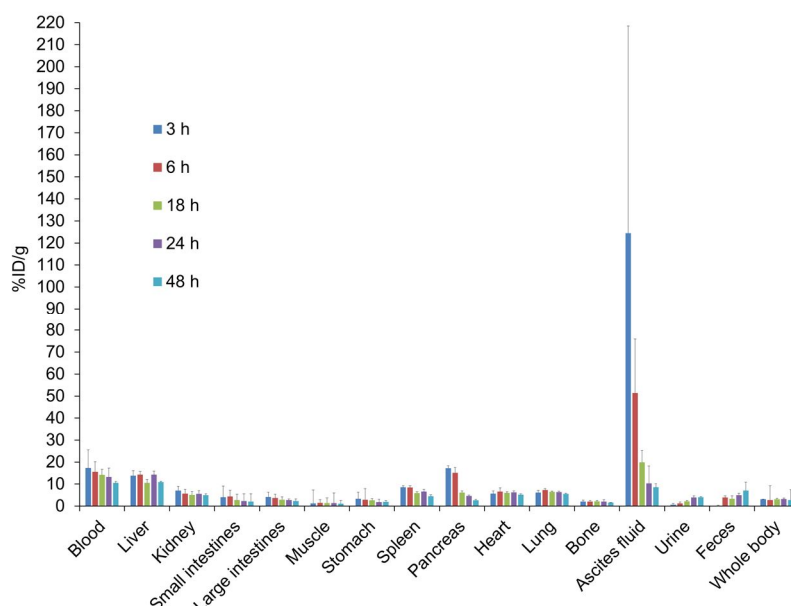
血液バイオマーカー関係性検討

マウス膵がん同所移植モデルを使用し、経時的に腫瘍のサイズと血中のCA19-9量を測定した。また、PETにおける腫瘍集積のデータと比較検討した。

4. 研究成果

①薬剤合成・マウスでの副作用標的臓器の検討

⁶⁴Cu標識Cetuximabを合成し、正常マウスにおける腹腔投与後の体内動態を明らかにした(右図)。その結果、すい臓には比較的早い段階で薬剤が送達すること、腹腔内の放射能は比較的早期にクリアランスされること、肝臓は比較的高い修正を示すが耐用線量と比較し十分に低いことが示された。



カニクイザルにおける体内動態試験

カニクイザルにおいても、すい臓には比較的早い段階で薬剤が送達すること、腹腔内の放射能は比較的早期にクリアランスされることが示された。また、本検査における被ばく線量は、従来のFDG-PETと同程度であることが示された。

膵臓内分布試験

マウス膵がん同所移植モデルの膵臓内における腹腔投与後の蛍光標識Cetuximabの分布を観察した。その結果、リンパ系を通じて本薬が腫瘍に送達していることが示唆された。

血液バイオマーカー関係性検討

マウス膵がん同所移植モデルの検討から、⁶⁴Cu 標識 Cetuximab の腹腔投与 PET により、血中の CA19-9 量が未検出である 3mm 程度の十分早期の膵がんを検出できることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tomoko Tachibana, Yukie Yoshii, Hiroki Matsumoto, Ming-Rong Zhang, Kotaro Nagatsu, Fukiko Hihara, Chika Igarashi, Aya Sugyo, Atsushi Tsuji, Tatsuya Higashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Efficacy of vorinostat-sensitized intraperitoneal radioimmunotherapy with 64Cu-labeled cetuximab against peritoneal dissemination of gastric cancer in a mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4103/jcrt.JCRT_124_20	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 吉井 幸恵	4. 巻 772
2. 論文標題 膵癌の早期診断・治療を可能にするイメージング法の開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Isotope News	6. 最初と最後の頁 6-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Yoshii Y, Tashima H, Iwao Y, Yoshida E, Wakizaka H, Akamatsu G, Yamaya T, Matsumoto H, Yoshimoto M, Igarashi C, Hihara F, Tachibana T, Zhang MR, Nagatsu K, Sugyo A, Tsuji AB, Higashi T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Immuno-OpenPET: a novel approach for early diagnosis and image-guided surgery for small resectable pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 2143-2154
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-61056-5.	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 Matsumoto Hiroki, Watabe Tadashi, Igarashi Chika, Tachibana Tomoko, Hihara Fukiko, Waki Atsuo, Zhang Ming-Rong, Tashima Hideaki, Yamaya Taiga, Ooe Kazuhiro, Shimosegawa Eku, Hatazawa Jun, Yoshida Sei, Naito Kenichiro, Kurihara Hiroaki, Ueno Makoto, Ito Kimiteru, Higashi Tatsuya, Yoshii Yukie	4. 巻 14
2. 論文標題 Evaluation of 64Cu-Labeled New Anti-EGFR Antibody NCAB001 with Intraperitoneal Injection for Early PET Diagnosis of Pancreatic Cancer in Orthotopic Tumor-Xenografted Mice and Nonhuman Primates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 950 ~ 950
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ph14100950	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 Matsumoto Hiroki, Igarashi Chika, Tachibana Tomoko, Hihara Fukiko, Waki Atsuo, Zhang Ming-Rong, Yoshida Sei, Naito Kenichiro, Kurihara Hiroaki, Ueno Makoto, Ito Kimiteru, Higashi Tatsuya, Yoshii Yukie	4. 巻 14
2. 論文標題 Characterization and Stabilization of a New 64Cu-Labeled Anti-EGFR Antibody NCAB001 for the Early Detection of Pancreatic Cancer with Positron Emission Tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 67～67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics14010067	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 Hihara Fukiko, Matsumoto Hiroki, Yoshimoto Mitsuyoshi, Masuko Takashi, Endo Yuichi, Igarashi Chika, Tachibana Tomoko, Shinada Mitsuhiro, Zhang Ming-Rong, Kurosawa Gene, Sugyo Aya, Tsuji Atsushi B., Higashi Tatsuya, Kurihara Hiroaki, Ueno Makoto, Yoshii Yukie	4. 巻 23
2. 論文標題 In Vitro Tumor Cell-Binding Assay to Select High-Binding Antibody and Predict Therapy Response for Personalized 64Cu-Intraperitoneal Radioimmunotherapy against Peritoneal Dissemination of Pancreatic Cancer: A Feasibility Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5807～5807
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23105807	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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 松林 鈴々音, 吉井 幸恵, 田島 英朗, 岩男 悠真, 吉田 英治, 脇坂 秀克, 赤松 剛, 山谷 泰賀, 張 明栄, 辻 厚至, 東 達也
2. 発表標題 64Cu標識セツキシマブによる膵がん早期画像診断法の開発
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉井 幸恵, 五十嵐 千佳, 田島 英朗, 岩男 悠真, 吉田 英治, 脇坂 秀克, 赤松 剛, 山谷 泰賀, 張 明栄, 辻 厚至, 東 達也
2. 発表標題 64Cu標識セツキシマブによる早期膵がんに対するリアルタイムPETガイド手術法の開発
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会, 日本核医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉井 幸恵
2. 発表標題 放射性核種64Cu標識薬剤によるがん診断治療法の開発
3. 学会等名 第119回日本医学物理学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yukie Yoshii, Hiroki Matsumoto, Mitsuyoshi Yoshimoto, Ming-Rong Zhang, Kotaro Nagatsu, Aya Sugyo, Atsushi B. Tsuji and Tatsuya Higashi
2. 発表標題 Adjuvant intraperitoneal radioimmunotherapy (ipRIT) with 64Cu-cetuximab extends postsurgical survival by attenuating recurrences in a clinically-relevant orthotopic pancreatic cancer xenograft model
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉井幸恵、松本博樹、吉本光喜、張明栄、永津弘太郎、須堯綾、辻厚至、東達也
2. 発表標題 64Cu標識セツキシマブを用いた膵がん術後併用腹腔内放射免疫療法の有効性：臨床病態モデルによる検討
3. 学会等名 日本核医学会
4. 発表年 2019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
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)	

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	山谷 泰賀 (Yamaya Taiga) (40392245)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・グループリーダー (82502)	
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	田島 英朗 (Tashima Hideaki) (70572907)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・主幹研究員 (82502)	
研究分担者	張 明栄 (Zhang Ming-Rong) (80443076)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 先進核医学基盤研究部・部長 (82502)	
研究分担者	渡部 直史 (Watabe Tadashi) (90648932)	大阪大学・医学系研究科・助教 (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