

機関番号：13301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21890087

研究課題名（和文） 新規放射線増感剤による悪性神経内分泌腫瘍に対する
内照射療法の効果増強研究課題名（英文） Increased efficacy of internal radiotherapy
with novel radiosensitizer in malignant neuroendocrine tumor

研究代表者

萱野 大樹 (KAYANO DAIKI)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：10547152

研究成果の概要（和文）：ヒト神経芽細胞腫(SK-N-SH)腹腔内播種モデルに対する ^{131}I 標識 metaiodobenzylguanidine 投与では、腹腔内投与の方が、静脈内投与よりも腫瘍集積は良好であった。腹腔内播種モデルマウスに対する ^{131}I 標識 metaiodobenzylguanidine による実験的内照射療法では、静脈投与群と未治療群で平均生存期間に有意差は認められなかったが、腹腔内投与群で有意に生存期間の延長が認められた。

研究成果の概要（英文）：Intraperitoneal administration of ^{131}I -metaiodobenzylguanidine had higher accumulation than intravenous administration of ^{131}I -metaiodobenzylguanidine in mice with peritoneal seeding of neuroblastoma. Internal radiotherapy with intravenous administration of ^{131}I -metaiodobenzylguanidine did not improve the survival of mice with peritoneal neuroblastoma. On the other hand, internal radiotherapy with intraperitoneal administration of ^{131}I -metaiodobenzylguanidine prolonged survival of mice with peritoneal neuroblastoma compared with controls and mice treated with intravenous ^{131}I -metaiodobenzylguanidine therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,050,000	315,000	1,365,000
2010 年度	950,000	285,000	1,235,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：腫瘍核医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：神経芽細胞腫・内照射療法

1. 研究開始当初の背景

胎生期の正中背部で神経管直上に位置する索状の外胚葉性細胞集団は神経堤と呼ばれ、さまざまな神経内分泌腫瘍の発生母地となる。褐色細胞腫、神経芽細胞腫は神経内分泌腫瘍の代表的な腫瘍である。多くの場合原発巣の対処で治癒が望めるが、局所浸潤が

強く、遠隔転移を有するいわゆる悪性神経内分泌腫瘍としての発生が少なからず認められ、これらの発育は一般に緩徐ではあるが、遠隔転移や局所再発を繰り返す予後不良の疾患群である。本疾患群に共通した特徴は、カテコラミン（エピエフリン、ノルエピネフリン）等のホルモン分泌能を有する

ことにある。患者は、他の悪性腫瘍の場合と同様に、転移巣に伴う諸症状（骨転移性疼痛、各臓器転移による臓器不全、脳転移による神経症状など）に加え、腫瘍から分泌されたカテコラミンによる高血圧発作、糖尿病、頭痛などの苦痛にさいなまれる。多剤併用化学療法、外照射放射線治療が行われるが、無効であることが多く、決定的な治療法がいまだ確立されていないのが現状である。

^{131}I -MIBG は、副腎髄質や交感神経末端においてノルエピネフリンの類似体として挙動（取り込み、貯蔵、放出）する。神経内分泌腫瘍が MIBG 摂取能を示すことから、これを用いたアイソトープ治療（内照射療法）が、化学療法・外照射放射線治療無効例に対する治療として試みられている。内照射療法は、病巣特異性の高い放射性医薬品を用いる全身治療であることが利点である。我が国では、治療用高比放射能 ^{131}I -MIBG が医薬品として認可されていないことや、放射線管理上の問題などのため、研究申請者の金沢大学の他に群馬大学、北海道大学、鹿児島大学の計 4 施設でのみ行われているのが現状である。特に、小児患者を受け入れているのは金沢大学のみである。申請者の施設において、神経芽細胞腫びまん性骨髄浸潤の患児で完全緩解が得られ、多くの褐色細胞腫患者で腫瘍縮小効果や高度な症状緩和効果が認められた一方で、比較的大きな腫瘍を形成した進行症例では十分な治療効果が得られないことを多々経験する。この主因として、内照射療法一般に言えることであるが、腫瘍組織における放射線線量分布の不均一性と照射線量の絶対的不足が考えられる。より満足のいく治療効果を得るためには、biological response modifier 等による同調が必要であると考えられるが、現状では臨床的に有用な方法は確立されていない。

2. 研究の目的

糖脂質の 1 種である sulfoquinovosylacylglycerol は高等植物や海藻類に普遍的に存在する成分であり、担癌動物において副作用をほとんど生じることなく制がん効果を有することが報告されている。また、sulfoquinovosylacylglycerol は有機化学合成が可能であり、固形癌の外照射治療において強力な放射線増感作

用を示すことが動物実験で示されている。また、sulfoquinovosylacylglycerol は内照射療法の主たる毒性である骨髄毒性を誘因しないことが示されており、毒性の面でもこの併用は合理的である。しかし、内照射療法に用いられる放射性医薬品による低線量照射時の効果に関する情報は皆無である。本研究は、sulfoquinovosylacylglycerol 存在下における ^{131}I -MIBG β 線低線量率照射による細胞障害増感作用の詳細を検討し、臨床応用に先立つ基礎情報を得ることを目的とした。

内照射療法の効果改善を狙って、化学療法等の治療手段との併用、あるいはインターフェロン等の biological response modifier の併用投与の検討が種々されており、内照射療法研究におけるこの方向性の重要性は明らかである。特に、化学療法などの従来の治療で反応しない悪性神経内分泌腫瘍患者のレスキュー方法の開発は急務である。

悪性神経内分泌腫瘍において ^{131}I -MIBG 内照射療法増感を狙った研究は現時点において世界的にも皆無である。したがって、本研究の目的を達成することができれば、この疾患の治療法を劇的に変革しうる可能性を有する点において、国内外に大きなインパクトを与えることができるものとする。また、この手法は、現在ルーチンとして行われている ^{131}I による甲状腺癌内照射療法や ^{90}Y -抗 CD20 標識抗体（ゼヴァリン）による悪性リンパ腫内照射療法、さらには世界で種々開発進行中の新規内照射療法においても応用可能であり、内照射療法における普遍的な改善手法となり得るものである。

悪性神経内分泌腫瘍は、多くの場合経過が長いものの、最終的には腫瘍に起因して死に至る予後不良の疾患であり、新しい治療戦略が早急に求められる。研究申請者は、 ^{131}I -MIBG 内照射療法が必ずしも望ましい効果を発現していない現実を、臨床の場で痛切に実感している。根本的な治療法が現状でない本疾患に苦しむ患者さんたちの利益を考えた場合、本研究の結果は福音となり得るものである。

悪性神経内分泌腫瘍に対する内用療法は、本邦ではわずか 4 施設において約 7 年前に本格的に開始されたばかりであり、先行するヨーロッパ・米国に比べ、経験等すべての面で未発達

である。治療効果改善が可能な手法を世界に向けて発信することができれば、国内における本内照射療法の認知を高め、現在限定的である臨床応用の拡充に結びつくと考えられる。

3. 研究の方法

sulfoquinovosylacylglycerolによる¹³¹I標識 metaiodobenzylguanidine 内照射療法効果増強確認のための基礎的データ収集を行った。

ヒト神経芽細胞腫(SK-N-SH)皮下担癌ヌードマウスモデルおよび腹腔内播種モデルにおいて、¹³¹I標識 metaiodobenzylguanidineの腫瘍集積性を検討した。腹腔内播種モデルにおいては、¹³¹I標識 metaiodobenzylguanidineの静脈内投与と腹腔内投与で腫瘍集積比を比較した。

さらに、ヒト神経芽細胞腫(SK-N-SH)腹腔内播種モデルにおいて¹³¹I標識 metaiodobenzylguanidineによる実験的内照射療法を行った。まず、¹³¹I標識 metaiodobenzylguanidineを一匹当たり9.25-74 MBqの範囲で段階的に静脈内投与量を増加し、末梢血血小板数で毒性を評価した。次に、 4×10^6 の細胞を腹腔内投与し、2週後に55.5 MBqの¹³¹I標識 metaiodobenzylguanidineを静脈内投与及び腹腔内投与した。静脈投与した群、腹腔内投与した群、未治療群で生存期間を比較した。

4. 研究成果

ヒト神経芽細胞腫(SK-N-SH)担癌ヌードマウスモデルにおける¹³¹I標識 metaiodobenzylguanidineの腫瘍集積性の検討では、静脈内投与6時間後における皮下腫瘍集積は1.40 %ID/gであった。一方、静脈内投与における腹腔内腫瘍への集積は、3時間後1.22%ID/g、6時間後1.99%ID/gと皮下担癌腫瘍と同様であったのに対し、腹腔内に¹³¹I標識 metaiodobenzylguanidineを投与した場合には、投与2時間後35.9%ID/g、6時間後15.5%ID/gと非常に良好な腫瘍集積を示した。同一投与量における腹腔内播種腫瘍線量をMIRD法で推定したところ、静脈内投与では450 cGy、腹腔内投与では4140 cGyと腹腔内投与で十分な線量を確保できると同時に、主要臓器における治療効果比に約

4-14倍の差が認められ、抗腫瘍効果と毒性の両面において、腹腔内投与の優位性が示された。従来から、放射能標識抗体では指摘されていたことであるが、抗体が分子量15万と大きなタンパクであるのに対し、¹³¹I標識 metaiodobenzylguanidineは300弱の小分子であるため体腔内から循環系への吸収がより迅速に生じる可能性があり、¹³¹I標識 metaiodobenzylguanidine体腔内投与の意義は従来検討されていなかった。今回の結果から、体腔内に播種した状態では、静脈内全身投与よりも、体腔内投与が望ましいことが判明した。また、内照射療法に用いることができる可能性のある候補分子の多くが¹³¹I標識 metaiodobenzylguanidine同様の小分子であるため、他の内照射用製剤でも体腔内投与が有効に機能するであろうことが示唆された。

¹³¹I標識 metaiodobenzylguanidineによる血液毒性の評価では、投与量依存性に血小板減少が認められたが、どの群においても投与8-9週後に投与前の値まで回復した。さらに、ヒト神経芽細胞腫(SK-N-SH)腹腔内播種モデルに対する¹³¹I標識 metaiodobenzylguanidineによる実験的内照射療法の検討では、静脈投与群の平均生存期間は、 60.6 ± 2.8 日と、未治療群 59.3 ± 3.9 日と比べ全く差が認められなかった。一方、腹腔内投与群では、 94.7 ± 17.5 日と有意($p < 0.02$)に生存期間延長が認められた。体重減少で毒性を評価したところ、静脈内投与と腹腔内投与で差は認められなかった。以上の結果から、経時的体内動態観察結果・生体内線量分布観察結果から予測されたように、腹腔内播種神経芽細胞腫に対しては、腹腔内局所¹³¹I標識 metaiodobenzylguanidine投与による内照射療法の利益が大きいことが判明した。

なお、本研究課題のsulfoquinovosylacylglycerolは動物実験実施に必要な量が確保できなかったため、その内照射療法併用時の有効性を検証できなかったが、分子量約300の小分子量化合物である¹³¹I標識 metaiodobenzylguanidineが体腔内投与で望ましい挙動を示したことにより、同様に小分子量化合物であるsulfoquinovosylacylglycerolの同時体腔内投与の方向性を示すことができたと考える。

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)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

萱野 大樹 (KAYANO DAIKI)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：10547152

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし