

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：34324

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659573

研究課題名(和文) アルファ線を利用した治療の研究

研究課題名(英文) Therapy using alpha-emitting radionuclide

研究代表者

遠藤 啓吾 (endo, keigo)

京都医療科学大学・公私立大学の部局等・学長

研究者番号：10115800

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：癌の放射性同位元素内用療法に使用可能なアルファ線放出核種のうち、アスタチン211(半減期7時間)は大型加速器で製造され、わが国の現行の法規制上も公衆への安全が担保され、研究・臨床に供することが出来る。今後の研究の発展には、加速器を用いるアルファ線核種の製造技術の確立、規制緩和による利用推進、研究施設への配布が、有用である。

腫瘍特異的な抗体を、ベータ線放出核種であるイットリウム90(半減期3日)標識し、腫瘍移植マウスに投与、その治療効果を検討した。これらの抗体・腫瘍系は、アルファ線核種によるがん治療の基礎検討に応用できる。

研究成果の概要(英文)：Alpha-emitter; Astatin-211(half-life 7 hours), produced by using cyclotron, can be clinically applied for the therapy of cancer patients under current regulation in Japan. For further development of alpha-emitter therapy of cancer, the establishment of production system using cyclotron, relaxation of strict regulation, and the delivery of the alpha-emitter to research institutes will be useful in Japan.

Anti-tumor antibodies were labeled with beta-emitter yttrium-90 (half-life 3 days), injected into the tumor-bearing mice repeatedly, and showed inhibition of tumor progression. Animal-tumor model, established in the present study, would be used for the basic studies of alpha-emitter therapy of cancer.

研究分野：医歯薬学

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：がん治療 アルファ線 抗体 ベータ線 RI内用治療 放射線管理 アスタチン211

1. 研究開始当初の背景

アルファ線あるいはベータ線放出核種を用いて治療する放射性同位元素内用療法 (RI 内用療法) は、副作用が少なく、腫瘍特異的な治療になると期待されている。

わが国ではヨウ素 131、イットリウム 90、ストロンチウム 89 の 3 つのベータ線放出核種が、臨床応用されているが、2013 年に米国、欧州では、アルファ線放出核種であるラジウム 223 (半減期 11 日) が、骨転移を有する進行した前立腺がんの治療薬として承認され、臨床応用されるようになった。

アルファ線はベータ線よりも細胞障害作用は強い。ラジウム 223 以外のいくつかのアルファ線放出候補核種のうち、アスタチン 211 は半減期 7 時間という適当な半減期を有し、大型加速器で製造できること、77keV と 92keV の 2 本のガンマ線を放出するので体内分布を画像化できることより、その臨床応用が期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、アルファ線放出核種を用いる放射性同位元素内用療法を発展させることである。そのために、1) アルファ線放出核種のうち、特にアスタチン 223 の臨床利用がわが国において可能か否か、法的規制について検討する、2) アルファ線放出核種を用いる放射性同位元素内用療法の基礎的検討に利用できる、腫瘍-抗体系を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) アルファ線核種の法的規制

ラジウム 223 以外の他のアルファ線核種の有用性とその利用推進策について、外国の実情を調査し、欧米と比較検討した。

わが国での法的規制を考えるため、これまでの放射性同位元素内用療法にならい、アスタチン 211 治療によって一般人、家族が受ける被ばく線量を求めた。患者の最大投与量をこれまでの外国でのデータから 347MBq とし、わが国で年間 5 千人がアスタチンを用いた治療を受け、患者に投与した放射エネルギーの全てが河川に流出すると仮定し、病院での患者投与の法的規制について検討した。

(2) 標識抗体を用いる腫瘍診断、治療への応用

ヒト型抗 CEA (癌胎児性抗原) 抗体をイットリウム 90 (半減期 3 日) で標識。得られたイットリウム 90 標識抗体を大腸癌細胞移植ヌードマウスに投与し、腫瘍の大きさの変化を経時的に計測した。イットリウム 90 標識抗体を 1 回投与の場合と複数回投与を比較検討した。また抗 VEGF (血管内皮細胞増殖因子) 抗体を蛍光標識し、得られた蛍光ラベル標識抗体を大腸癌移植ヌードマウスに投与し、その体内分布を銅 64 で (PET 核種、半減期 13 時間) 標識した抗体イメージングと比較した。

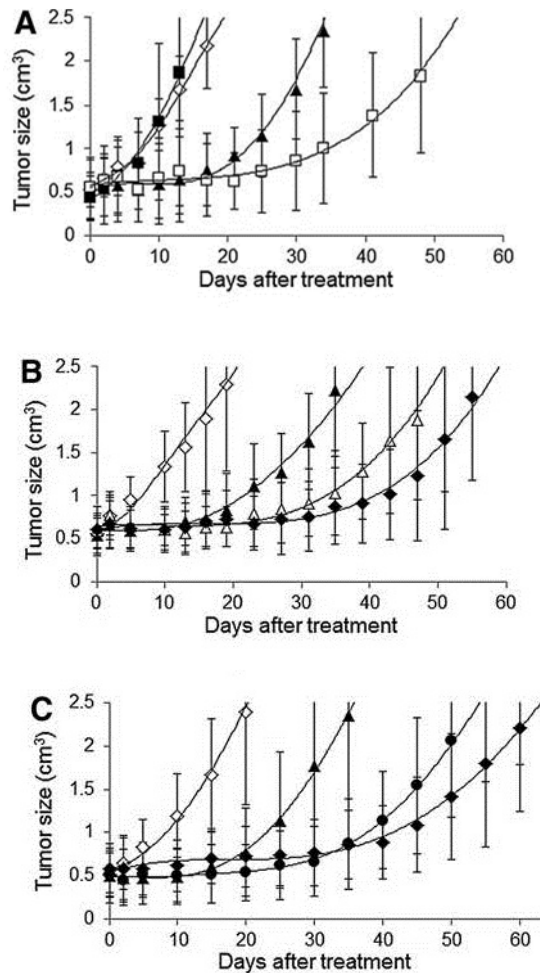
4. 研究成果

(1) アスタチン 211 治療によって一般人、家族が受ける被ばく線量を求めたところ、一般公衆への内部被ばく線量は、年間 1.44 マイクロシーベルトと計算される。また患者の体内残留放射線量からの外部被ばく線量は、体内からの排出はなく、物理的半減期によって減少するとの仮定でも、1MBq 当たり 0.094 マイクロシーベルトで、患者家族、一般公衆等への影響は、極めて少ない。わが国の現行の法規制上も公衆への安全が担保され、研究・臨床に供することが出来る。原子炉の医学利用が困難なわが国においては、大型加速器を使ったアルファ線核種の製造技術の確立、規制緩和による利用推進、研究施設への配布が、今後の研究に有用である。

(2) イットリウム 90 標識抗 CEA 抗体を大腸癌細胞移植ヌードマウスに投与したが、1 回の投与に比べて、2 回の投与では腫瘍の発育を抑制し、特に 15 日目に 2 回目を投与することにより最も強い治療効果が観察された。銅 64 (半減期 13 時間) 標識抗 VEGF 抗体は、ヌードマウスに移植した大腸癌細胞に特異的に集積するが、同様に蛍光ラベル IC 抗 VEGF 抗体もまた大腸癌細胞に集積し、より詳細な

画像が得られた。

このような抗体—腫瘍系は、アルファ線放出核種標識抗体による癌治療の基礎研究に供することが出来る。



図A・B・C イットリウム 90 標識抗体を用いる治療効果の検討

マウスに移植した大腸癌の大きさの経時変化を示す。未処置群マウス (◇)、抗体 1 回投与のみ投与マウス (■)、イットリウム 90 標識抗体 100 マイクロキュリー投与マウス (▲)、イットリウム 90 標識抗体 200 マイクロキュリー投与マウス (●)、イットリウム 90 標識抗体 100 マイクロキュリーを 0 日と 5 日に投与したマウス (△)、イットリウム 90 標識抗体 100 マイクロキュリーを 0 日と 10 日に投与したマウス (□)、イットリウム

90 標識抗体 100 マイクロキュリーを 0 日と 15 日目に投与したマウス (◆)。抗体のみの投与では効果が無く (◇)、イットリウム 90 標識抗体 100 マイクロキュリーを 0 日と 15 日目に投与したマウス群 (◆) が最も治療効果が高い。

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)

[雑誌論文] (計 6 件)

■1. Hanaoka H, Kuroki M, Yamaguchi A, Achmad A, Iida Y, Higuchi T, Oriuchi N, Tsushima Y, Endo K. Fractionated Radioimmunotherapy with (90)Y-Labeled Fully Human Anti-CEA Antibody. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*. -Not available-, ahead of print. doi:10.1089/cbr.2013.1562. 査読有

■2. Takemoto K, Hatano E, Nishii R, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Yamauchi H, Matsumura K, Zaima M, Toriguchi K, Tanabe K, Kitamura K, Seo S, Taura K, Endo K, Uemoto S, Higashi T : Assessment of [¹⁸F]-fluoracetate PET/CT as a tumor-imaging modality: Preclinical study in healthy volunteers and clinical evaluation in patients with liver tumor. *Ann Nucl Med* 2014;28(4):371-381. 査読有

■3. Detection of vascular endothelial growth factor in colon cancer xenografts using bevacizumab based near infrared fluorophore conjugate. Paudyal B, Paudyal P, Shah D, Tominaga H, Tsushima Y, Endo K. *J Biomed Sci*. 2014 Apr 29;21(1):35. doi: 10.1186/1423-0127-21-35. 査読有

■4. Ohshima N, Hanaoka H, Tomiyama H, Kanai Y, Kaira K, Yamaguti A, Nagamori S, Oriuchi N, Tsushima Y, Endo K, Ishioka N S. Biological evaluation of 3-[18.F]fluoro- α -methyl-D-tyrosine (D-18.F)FAMT) as a novel amino acid tracer for positron emission tomography. Ann Nucl Med 2013;27(4):314-324. doi: 10.1007/s12149-013-0687-7. Epub 2013 Jan 23. 査読有

■5. Goto K, Iso T, Hanaoka H, Yamaguchi A, Suga T, Hattori A, Irie Y, Shinagawa Y, Matsui H, Syamsunarno MR, Matsui M, Haque A, Arai M, Kunimoto F, Yokoyama T, Endo K, Gonzalez FJ, Kurabayashi M. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ in capillary endothelia promotes fatty acid uptake by heart during long-term fasting. J Am Heart Assoc 2013 Jan 18;2(1):e004861. doi: 10.1161/JAHA.112.004861. 査読有

■6. Iso T, Maeda K, Hanaoka H, Suga T, Goto K, Syamsunarno MR, Hishiki T, Nagahata Y, Matsui H, Arai M, Yamaguchi A, Abumrad NA, Sano M, Suematsu M, Endo K, Hotamisligil GS, Kurabayashi M. Capillary endothelial Fatty Acid binding proteins 4 and 5 play a critical role in Fatty Acid uptake in heart and skeletal muscle. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013 Nov;33(11):2549-57. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301588. Epub 2013 Aug 22. 査読有

[学会発表, 特別講演] (計 2 件)

■1. 遠藤啓吾. Fukushima Nuclear Power Plant Accident- Medical Emergency, Radiation Exposure in Residents and Workers, Food Contamination and its Monitoring -. 第60回北米核医学会. カナダ国バンクーバー市 2013. 6. 8-12.

■2. 遠藤啓吾. Radiation Exposure and Health Effect of Radionuclides (I-131, Cs-137) Released from the Fukushima Nuclear Power Plant. 第11回世界核医学会. メキシコ国カンクン市 2014. 8. 27-31.

[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 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

遠藤 啓吾 (ENDO KEIGO)
京都医療科学大学・医療科学部・学長
研究者番号 : 10115800

(2) 研究分担者

渡辺 直行 (WATANABE NAUYUKI)
群馬県立県民健康科学大学・公私立大学の
部局等・教授
研究者番号 : 90311381

(3) 連携研究者

()
研究者番号 :