

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 3 日現在

機関番号：34324

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670568

研究課題名(和文) アルファ線を利用したがん治療

研究課題名(英文) cancer therapy using alpha-emitters

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・その他

研究者番号：10115800

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：ラジウム-223は治療用のアルファ線放出核種として初めて薬事承認された。ただラジウム-223を使った新しい標識化合物の作成は困難である。アルファ線放出核種アスタチン-211は、ヨウ素と性質が類似しており臨床応用が期待されているが、わが国における供給、製造体制は整備されていない。そこでサイクロトロン照射後のターゲットからアスタチン-211を効率的に回収する方法について検討した。アスタチン-211の半減期が7.2時間と短いことから、代謝の早い抗体フラグメントFabを作製し、ヨウ素-125標識体による体内動態およびベータ線放出核種であるイットリウム-90を用いて担がんマウスにおける動物実験を行った。

研究成果の概要(英文)：Radium-223 has been approved to use clinically for the first time as alpha-emitting radiopharmaceuticals in Japan. Radium-223 is not appropriate for the labeling other tumor seeking substances. Astatin-211, another promising alpha-emitter, has similar characteristics with iodine. In the present study, we found an efficient production method, that is the use of mixture of ethanol and 0.1 NaOH, for the recovery of astatin-211. Half life of astatin-223 is 7 hours, supposed to be too short for whole IgG, and we confirmed rapid distribution and high tumor uptake of iodine-125 labeled Fab fragment as expected. For the comparison between alpha and beta emitting radiopharmaceuticals, yttrium-90, widely used beta-emitter, was labeled with anti-CD 20 antibody and animal study was performed. Tumor suppressive effect was performed by yttrium-90 labeled ones, and this tumor-antibody model will be used for the basic studies of astatin-211 labeled antibody.

研究分野：医歯薬学

キーワード：がん治療 アルファ線 抗体 ベータ線 RI内用療法 放射線管理 アスタチン211

1. 研究開始当初の背景

わが国ではこれまでベータ線核種の細胞障害作用を利用して、ヨウ素-131を用いたバセドウ病、甲状腺がん治療、ストロンチウム-89を用いた悪性腫瘍の骨転移による疼痛緩和、イットリウム-90 標識抗体を用いた悪性リンパ腫治療を行ってきた。

アルファ線はベータ線に比べて、飛程が短いため、より強力で、骨髄障害、血液作用が少なく、結果的により効果的な治療が行える。欧米ではアルファ線核種を用いて骨転移による疼痛の緩和、標識抗体による悪性腫瘍の治療を行い、その有効性が報告されている。わが国ではアルファ線核種を用いた治療は前立腺がんに対するラジウム 223 治療薬が薬事承認されたが、福島原発事故以降、国民のアルファ線に対する不安は強く、わが国においてもアルファ線の基礎研究が望まれている。

2. 研究の目的

細胞殺傷能力の強い放射性同位元素(RI)を大量に投与する RI 内用療法(核医学治療)は、これまでわが国では法規制の整備が不十分なこともあり、基礎研究、臨床応用とも欧米に比し、著しく遅れている。そこで本研究では、ベータ線とアルファ線による治療効果、その細胞障害作用、副作用を比較検討することを目的とした。

またアルファ線核種であるアスタチン-211 に注目し、アスタチン-211 の製造効率を向上させること、さらにアスタチン-211 標識抗体を用いた治療を行うための基礎検討を行うことも目的とした。

3. 研究の方法

(1) 法的整備について

ラジウム-223 に倣って、アルファ線核種であるアスタチン-211、ビスマス-213 の利用について、法的整備を検討した。

(2) アルファ線核種であるアスタチン-211 の製造方法に関する検討

アスタチン-211 の供給量を増加させるために、製造工程におけるアスタチン-211 の回収工程について検討した。サイクロトロンで照射したビスマス-209 の箔を電気炉で熱することでアスタチン-211 を昇華させ、液体窒素中にトラップする。その後、溶媒を用いてアスタチン-211 を回収するが、回収率が低いことが問題であった。そこで溶媒を様々に変更

して、アスタチン-211 の回収率がどのくらい変化するかを検討した。

(3) アルファ線核種に用いる抗体の分子サイズに関する検討

アスタチン-211 の半減期は7.2時間であることから、血液クリアランスおよび腫瘍集積の遅い IgG 抗体を用いた場合、十分な治療効果が得られないことが予想される。そこで悪性リンパ腫治療薬の抗 CD20 抗体を用いて、IgG よりも体内動態が早い抗体フラグメント Fab を作製し、ヨウ素-125 で標識した IgG および Fab の悪性リンパ腫移植マウスにおける体内動態を比較検討した。

(4) RI 標識抗体を用いる腫瘍治療における基礎的検討

悪性リンパ腫治療に使われている抗 CD20 抗体をイットリウム-90 で標識し、得られたイットリウム-90 標識抗体を悪性リンパ腫移植マウスに投与し、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 CD20 抗体の投与放射量をマウスあたり 3.7 MBq, 7.4 MBq の2段階とし、また何も投与しない未治療群および非標識抗体を投与した群と比較検討を行った。

4. 研究成果

(1) 法的整備について

アルファ線核種であるラジウム-223 を用いた塩化ラジウム-223 は、進行した前立腺がんの治療薬として欧米において臨床使用されていたが、わが国においても法整備等が整い、ようやく3月末に薬事承認された。日本で初めてのアルファ線核種の放射性薬剤であることから、広く使用されるようになるためには、まだまだ時間を要するが、今後アルファ線放出核種を利用したがん治療が広まっていくと予想される。また「塩化ラジウム (Ra-223) 注射液を用いた RI 内用療法における適正使用」マニュアルができ、その安全取扱講習会が平成 28 年度には7回開催される予定である。これにより、わが国においても、アルファ線核種を用いた治療に関する認識が急速に広まると期待される。

(2) アルファ線核種であるアスタチン-211 (^{211}At) の製造方法に関する検討

治療用のアルファ線核種の一つとして、半減期が7.2時間と比較的長く、ハロゲン核種であることから放射性ヨウ素標識薬剤と同様の薬剤設計が可能な、アスタチン-211 の利用が期待されている。しかし、わが国における供給体制は整備されていない。広く使用する

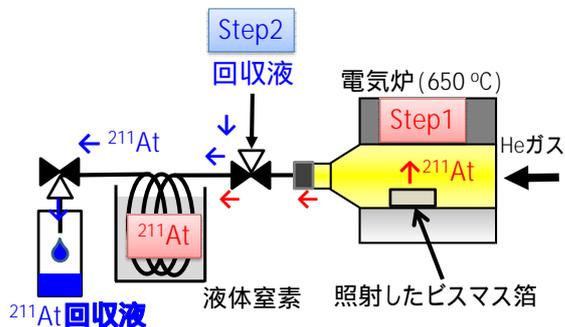


図1 アスタチン-211の乾式蒸留分離の模式図

ためには、可能な限り多くのアスタチン-211を製造することが必要である。アスタチン-211の製造方法として、ビスマス-209に対してサイクロトロンで生成するヘリウムビームを照射し、ビスマス-209内に生じたアスタチン-211を乾式蒸留分離により回収する方法がある(図1)。

回収溶媒として、水、エタノール、エタノールと0.1 N水酸化ナトリウム水溶液を19:1で混合した溶媒、の3種類を用意し、アスタチン-211の回収率がどのくらい変化するかを検討した。その結果、回収率はそれぞれ、水=25.8±7.9% (n=30)、エタノール=38.4±8.8% (n=16)、エタノールと0.1 N水酸化ナトリウム水溶液の混液=56.2±16.0% (n=17)となり、エタノールに0.1 N水酸化ナトリウムを混合してアルカリ性とする事で、回収率を50%以上に高めることができた。

(3) アルファ線核種に用いる抗体の分子サイズに関する検討

悪性リンパ腫治療に用いられている抗CD20抗体のFabフラグメントを作製し、ヨウ素-125標識Fabおよびヨウ素-125標識IgGの悪性リンパ腫移植マウスにおける体内動態の検討を行った。その結果、FabはIgGよりも早い血液クリアランスおよび投与早期での腫瘍集積性を示した。腫瘍集積量自体はIgGの方が高値を示したが、腫瘍集積性の指標となる腫瘍対血液比はIgGに比べて投与早期から高くなった(Fab:投与6時間後に0.79±0.15、12時間後に1.19±0.55、IgG:投与6時間後に0.14±0.07、24時間後に0.35±0.03)。このことから、半減期が7.2時間と短いアスタチン-211によるがん治療に用いる抗体としては、分子量の小さい抗体フラグメントの方が有用である可能性が示された。

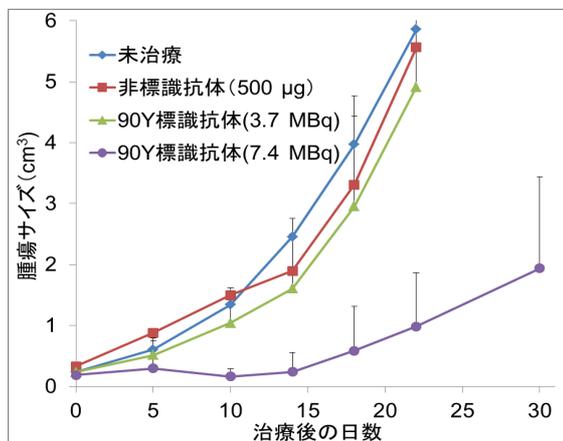


図2 イットリウム-90標識抗CD20抗体による悪性リンパ腫移植マウスに対する治療効果

(4) RI標識抗体を用いる腫瘍治療における基礎的検討

アルファ線核種による治療効果を検討する際の比較対象として、強力なベータ線放出核種であるイットリウム-90を用いた、イットリウム-90標識抗CD20抗体による悪性リンパ腫移植マウスに対する治療実験を行った。図2のように、非標識抗体を投与しても治療効果は得られなかった。またイットリウム-90標識抗体を3.7 MBq投与した群においても、多少の腫瘍増殖抑制効果を示したものの、その治療効果はわずかであった。これに対しイットリウム-90標識抗体7.4 MBq投与した群では、腫瘍縮小効果も観察され、高い治療効果が確認された。この抗体腫瘍系を研究に供することができる。

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)

【雑誌論文】

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

■2. Watanabe N, Fettich J, Küçük NÖ, Kraft O, Mut F, Choudhury P, Sharma SK, Endo K, Dondi M. Modified

PISAPED Criteria in Combination with Ventilation Scintigraphic Finding for Predicting Acute Pulmonary Embolism. World J Nucl Med. 2015;14(3):178-83. doi: 10.4103/1450-1147.163248. PMID: 26420988

■3. Hanaoka H, Ohshima Y, Suzuki Y, Yamaguchi A, Watanabe S, Uehara T, Nagamori S, Kanai Y, Ishioka NS, Tsushima Y, Endo K, Arano Y. Development of a Widely Usable Amino Acid Tracer: ⁷⁶Br- α -Methyl-Phenylalanine for Tumor PET Imaging. J Nucl Med. 2015 ;56(5):791-7. doi: 10.2967/jnumed.114.152215. Epub 2015 Mar 26.

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

細野 眞 (HOSONO MAKOTO)
近畿大学・公私立大学の部局等・教授
研究者番号： 00281303