

研究報告書
令和4年度：A課題

2024年4月1日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 大阪大学大学院理学研究科附属フォアフロント研究センター

住所 大阪府豊中市待兼山町1-1

研究者氏名 兼田 加珠子

(研究課題)

希少がんに対する核医学治療薬による低侵襲がん治療の検討

令和5年4月1日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【背景および目的】

がん治療のスタンダードは外科手術である。QOLのためには機能を温存するため切除範囲は出来るだけ小さくしたいが、予後のためには広く切らざるを得ない。例えば骨肉腫になっても手足は切りたくない。しかし、進行によっては切らざるを得ない時もある。本研究は、そのような様々な不安に応えられる研究である。分子標的である LAT1 はがん種を問わず発現しており、LAT1 を標的とする薬剤は LAT1 の高発現部位に自律的に集積する。LAT1 はがん組織以外ではマウスでは臍臓他脳にも発現はしているが、がん組織に比べてはるかに発現が低いいため、副作用の危険性は少ない。また、 ^{211}At は、同じハロゲンである ^{18}F と入れ替えることで PET イメージングも可能である。また、 ^{211}At の物理的半減期は 7.2 時間である一方で、本標識物の生物学的半減期は 3 時間以下である。つまり、管理さえきちんと行えば将来的には日帰り治療も可能となる。さらに本剤は単剤での使用の他、手術前に患部を退縮させるという目的での使用も可能である。 ^{211}At は加速器で製造可能な核種であり、既存の核医学治療薬のように原料が核燃料ではない。標識する化合物は合成可能なものであり、生物材料は使用しない。標識法は既に確立（知財は申請者も保持）されており、自動化も容易である。

【方法と結果】

病態モデルの作出

方法：既存の骨肉腫の細胞株 (Kitra, EW-8, 143B, MG63) より、担がんモデルが作出を検討する。具体的には免疫不全マウスの皮下に当該細胞を移植することにより、モデルマウスを作出する。細胞株は本学医学系研究科 整形外科より分与を受け、既出の文献や報告、実際の生着率・病態・再現性等を加味してモデルを決定する。また、移植に先立ち、蛍光タンパクを導入し、非侵襲的に観察を行うための加工及び LAT1 の発現の確認を行う。

結果：全ての骨肉腫の株において LAT1 の発現は認められた。特に MG63 において高い発現が認められた。そこで、Luciferase を導入した MG63-tdTomato 細胞を作出し、モデルの構築を試みた。構築を試みたモデルは同所および転移モデルである。本学整形外科学にて検討したところ、トレーサー用の遺伝子が導入されているモデルでは転移の割合が安定しなかった。そこで、骨肉腫細胞株の 143B 細胞に加え、同じく希少がんである LAT1 高発現の軟部肉腫細胞株の MP-CCS-SY 細胞を使用して皮下移植モデルを構築した。また、希少がんのモデルとして U87MG を用いた脳腫瘍モデル (同所または皮下) も用いた。

核医学治療薬の製造

方法：標識物の品質に関しては薄層膜クロマトグラフィー (TLC) を用いて簡易的に確認し、線量を揃えて投与を行う。具体的には ^{211}At の供給は、短寿命アルファ線供給プラットフォームに属する理化学研究所、核物理研究所 (大阪大学)、そして量子技術開発研究機構 (旧放射線医学総合研究所) より、Bi ターゲットの状態での供給を受ける。その後大阪大学放射線科学基盤機構附属 RI 総合センター吹田本館 (以下 RI センター吹田) 内で、乾式分離 (蒸留後水溶液で回収) で分離した後に標識に用いる。動物への投与実験は RI センター吹田の管理区域内にある動物実験施設において実施する。

結果：TLC による品質確認は実験のたびに実施したが、問題なく安定して標識薬が製造できていた (放射化学的純度 90%以上)。HPLC による解析でも 1 ピークで検出され、高い純度で製造されていることが確認された。また、24 時間後にも分解は認められなかった。動物には体重 1 kg あたり 50 MBq を超えない量 (1 匹およそ 1 MBq) で投与を行なった。

治療効果の検討

方法： 作出したモデルにおいて、腫瘍の退縮・増殖抑制効果、患部周辺の脳組織の状態の評価を行い、治療効果を確認する。具体的には選定した脳腫瘍モデルにおいて、経静脈投与後の経過観察を行い、腫瘍の増殖抑制効果もしくは退縮効果によって、治療効果の確認を行う。コントロールである抗がん薬の種類（アドリアマイシン、シスプラチン等）や量と投与スケジュールの決定は、共同研究者の医師の協力を得る。また、 ^{211}At 投与検体は、規制上 ^{211}At 使用可能区域間でしか移動ができないため、病理評価に関しては標本作成を兼田が行い、病理評価は画像を送り外部機関に委託する。

結果：

作出したモデル（皮下腫瘍）において、投与量に比例して ^{211}At 標識アミノ酸誘導体による治療効果（退縮もしくは増殖抑制）が認められた。皮下腫瘍モデルにおける治療個体を剖検したところ、腫瘍以外の組織に異常は認められなかった。また、脳腫瘍の同所移植モデルにおいては、腫瘍の増大により移植個体が死亡したため、評価が困難であった。皮下腫瘍モデルにおいて ^{211}At 標識アミノ酸誘導体の治療効果と同等の治療効果を得るためには、抗がん剤は高容量の投与が必要であった（ドキソルビシン 6 mg/kg で2日おきに3回連続腹腔内投与）。腫瘍を退縮させることは抗がん剤でも可能であったが、明らかな体重減少が認められ、核医学治療薬候補の毒性が低いことが確認された。

【今後の展望】

治療効果とは別に標識物の分布を時系列に追ったところ、がん種によって、標識化合物の腫瘍への集積度が異なることが明らかとなった。この集積度は治療効果とある程度相関することが認められたため、治療スケジュールの策定に役立つと考えられる。

【成果発表】

第82回日本癌学会学術集会にてポスター発表

【謝辞】

本研究を実施するにあたり、アスタチン製造においては理化学研究所仁科加速器科学研究センター核化学研究開発室の羽場宏光博士、分離においては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同位体化学研究室の大江一弘博士にご協力をいただきました。厚く御礼申し上げます。