

## 転移性胃癌に対する $\alpha$ 線放出標的アイソトープ治療薬の開発



長谷川 純崇

Hasegawa Sumitaka

((国研)量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所)

### 1 はじめに

細胞殺傷性の粒子放射線を出すアイソトープを用いてがんを殺傷する治療法は甲状腺癌を始めとしていくつかの悪性疾患で確立した治療法である。この治療法は「RI内用療法」や「核医学治療」と言われているが、最近では、がん細胞への優れた標的化の進歩に伴い、一部で「標的アイソトープ治療」とも呼ばれている。本稿でも標的アイソトープ治療との名称を使うことをご許しいただきたい。

従来の標的アイソトープ治療では、 $^{131}\text{I}$ や $^{90}\text{Y}$ 等から放出される細胞殺傷性の粒子線として $\beta$ 線が主に用いられていた。しかし、近年、 $\alpha$ 線を出す $^{223}\text{Ra}$ が臨床の現場に登場したことや加速器による $\alpha$ 線を放出するアイソトープ製造技術が進歩したことにより、高い細胞殺傷能を有する $\alpha$ 線を用いる標的アイソトープ治療に注目が集まっている。筆者が所属する(国研)量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所(以下、量研機構放医研)では、加速器を用いた $\alpha$ 線放出アイソトープであるアスタチン-211( $^{211}\text{At}$ )の製造に成功し、 $\alpha$ 線標的アイソトープ治療の研究を行っている。最近、筆者らのグループは、胃癌腹膜播種に対する $\alpha$ 線標的アイソトープ治療の実験治療を行い、その有効性を報告した<sup>1)</sup>。本稿では、その研究について紹介すると共に、今後の展望についても議論したい。

### 2 序奏：量研機構放医研における $^{211}\text{At}$ 作製の成功

$\alpha$ 線標的アイソトープ治療研究を遂行していく上で、当然の如く、 $\alpha$ 線を放出するアイソトープの製造と入手は最重要課題の1つと言っても過言ではない。量研機構放医研では、永津弘太郎博士や筆者を中心に $\alpha$ 線放出のアイソトープである $^{211}\text{At}$ の加速器による製造に数年前より着手し、世界的にもユニークな垂直照射法を用いた $^{211}\text{At}$ の製造法開発に成功した<sup>2)</sup>。この開発を端緒として、量研機構放医研における $\alpha$ 線標的アイソトープ治療研究の基盤が整備されていった。

### 3 $\alpha$ 線標的アイソトープ治療の特長

がん治療の観点から $\alpha$ 線を見た場合、2つの大きな特長がある。短い飛程と高い生物効果、つまり、高い細胞殺傷能である。この点については、 $\beta$ 線と比べてみると、理解がしやすい。 $\beta$ 線の飛程はミリメートルオーダーであるが、対して $\alpha$ 線は数十からせいぜい $100\mu\text{m}$ である。ヒト細胞でいえば、細胞数個分にあたる飛程である。このような比較的短い距離に、メガエレクトロンボルト(MeV)の莫大なエネルギーを細胞等に付与するため、線質を示す線エネルギー付与(Linear Energy Transfer: LET)はおよそ $100\text{keV}/\mu\text{m}$ となる。これは $\beta$ 線のLETに比べると、約400-500倍にもなる。 $\alpha$ 線のヒットに

より、細胞 DNA は二重鎖切断を主とした修復困難なダメージを受け、細胞死に至ると考えられている。

## 4 $^{211}\text{At}$

$^{211}\text{At}$  から放出される  $\alpha$  線は約 5-7 MeV のエネルギーで飛程が 55-70  $\mu\text{m}$  とされており、量研機構放医研の小平 聡博士と筆者らによる CR39 を用いた研究から、LET はトラック平均でおよそ 130 keV/ $\mu\text{m}$  と推定された<sup>3)</sup>。この値は重粒子線の LET に匹敵し、いわゆる高 LET 放射線に分類される。このような  $\alpha$  線の物理学的な性質から、すぐれたドラッグデリバリーシステムを用いれば、周囲の正常細胞や組織にほとんど影響を与えることなく、標的細胞のみを殺傷することが可能である (図 1)。身体の中から重粒子線を標的だけに照射しているとも言える。まさに理想のがんに対する放射線治療となり得る。

## 5 胃癌腹膜播種を標的とした実験的 $\alpha$ 線標的アイソトープ治療:

### $^{211}\text{At}$ 標識抗体作製と *in vitro* 及び *in vivo* における細胞障害性

筆者らは、 $^{211}\text{At}$  による  $\alpha$  線標的アイソトープ治療が有効な疾患・病態として、未だ効果的な治療法が確立しておらず、放射線抵抗性であることが多い固形がんの微小転移・播種性病変が好適と考えた。また、 $^{211}\text{At}$  の標的がん細胞へのデリバリーや臨床における治療対象となる患者選択の観点からも、バイオマーカーが既に確立しているがんが適切とも考えた。このような観点から、筆者らはヒト上皮細胞成

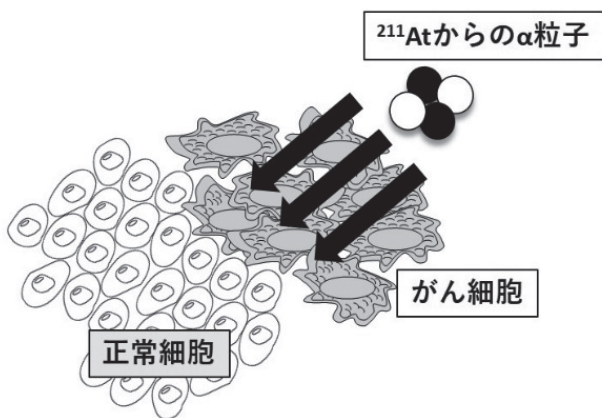


図 1  $^{211}\text{At}$  から放出される  $\alpha$  線によるがん組織への照射  
周囲正常細胞への影響は最小限

長因子受容体ファミリーに属する human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 陽性の胃癌腹膜播種が好適な治療対象と考え、 $\alpha$  線標的アイソトープ治療の有効性を検証することとした。HER2 は細胞膜表面に存在する約 185 kDa のタンパク質であり、胃癌の 10-20 % で過剰発現していると言われている。現在では、HER2 陽性の転移性胃癌症例では、抗 HER2 療法として、抗 HER2 抗体で分子標的薬の trastuzumab (トラスツズマブ、商品名ハーセプチン) が使われている。筆者らは、トラスツズマブによる  $^{211}\text{At}$  の標的がん細胞へのデリバリー、つまり、HER2 陽性の腹膜播種胃癌細胞へのデリバリーを考え、 $^{211}\text{At}$  をトラスツズマブに標識した。標識法は、N-succinimidyl-3-(trimethylstannyl) benzoate (m-MeATE) を抗体に前結合して  $^{211}\text{At}$  を標識する方法に依った。このようにして放射性アスタチン化された  $^{211}\text{At}$  標識トラスツズマブの細胞結合能と細胞殺傷効果について、筆者らはまず培養細胞を用いて検証した。用いた細胞は、HER2 の発現レベルが異なるヒト胃癌細胞 3 種類と HER2 高発現のヒト乳癌細胞 2 種類である。細胞結合能実験によって、 $^{211}\text{At}$  標識トラスツズマブが HER2 特異的に結合することを確認した。細胞傷害性実験は、細胞に  $^{211}\text{At}$  標識トラスツズマブを 24 時間反応させ、薬剤を除去した後、7 日間培養し細胞数を細胞染色色素で定量した。その結果、HER2 高発現の細胞、特に、ヒト胃癌細胞 NCI-N87 (以下、N87) を効率よく殺傷することが確かめられた。更に、 $^{211}\text{At}$  標識トラスツズマブは N87 細胞の皮下腫瘍マウスモデルにおいて、0.5 MBq の静脈内投与 24 時間後に最大の腫瘍集積性を示し (12.5% ID/g)、N87 皮下腫瘍の増殖を有意に抑制した。

## 6 胃癌腹膜播種を標的とした実験的 $\alpha$ 線標的アイソトープ治療:

### HER2 高発現胃癌腹膜播種モデルマウスでの治療効果

標的アイソトープ治療に限らず、がんの実験治療研究では、臨床病態を模し、かつ、治療効果のモニターが容易な動物モデルの確立が重要である。筆者らは、前述の HER2 が過剰発現している N87 細胞にルシフェラーゼ遺伝子を導入、安定的にルシフェラーゼを発現する N87-luc 細胞を樹立した。この N87-luc 細胞を免疫不全 SCID マウスの腹腔内に移

治療前

<sup>211</sup>At標識トラスツズマブ  
1 MBq 投与  
9週後

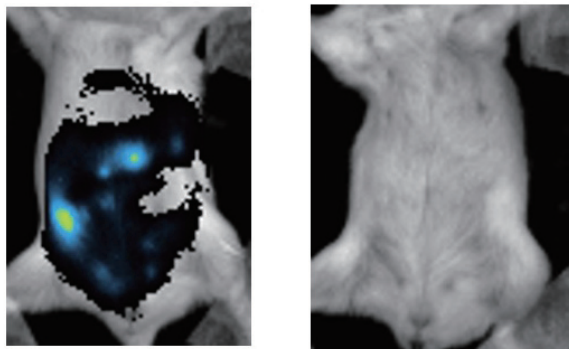


図2 治療マウスにおけるがん細胞増殖変化

がん細胞を発光で検出している  
文献1) 参照

植して、HER2 陽性胃癌腹膜播種モデルを作製した。このモデルにおいては、生きたままでがん細胞増殖が発光によって検出される。つまり、個体を生かしたまま、薬剤の治療効果をモニターできる。がん細胞を腹腔内に移植し、その2週間後に *in vivo* 発光イメージングで確認し、腹膜播種巣形成が確認されたマウスだけを用いて治療実験を行った。治療実験を行うにあたり、最適な薬剤投与方法を決定するため、<sup>211</sup>At 標識トラスツズマブを静脈内若しくは腹腔内に投与し、生体内分布を調べた。腹膜播種した腫瘍への <sup>211</sup>At 集積については、腹腔内投与は投与3時間で最大となり(約64% ID/g)、静脈内投与は12時間後に最大で約18% ID/gであった。更に、血中放射能に関しては腹腔内投与のほうが腫瘍集積とは逆に低く抑えられていたため、薬剤は腹腔内に投与するのが最適と判断された。そこで、<sup>211</sup>At 標識トラスツズマブを0.1若しくは1 MBq 単回腹腔内投与、対照群としては、生理的食塩水、非標識トラスツズマブ、単体の <sup>211</sup>At (1 MBq) を単回腹腔内に投与した。その後、ルシフェラーゼによる発光、つまり、がん増殖を経時的にモニターし、その治療効果を評価した(図2, 表1)。<sup>211</sup>At 標識トラスツズマブ1 MBq 投与群では、6匹中2匹でルシフェラーゼからの発光が消失、つまり、がん細胞の消失が確認された。その他、1匹で90%退縮、2匹で50%退縮が確認された。その他の群では、<sup>211</sup>At 標識トラスツズマブ0.1 MBq 投与群と <sup>211</sup>At 単体1 MBq 投与群の一部で

表1 治療結果(投与後観察期間60日間の結果)

	Luc 発光 未検出	90% 縮小	50% 縮小	病変 進行	生存数
PBS	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5
T	0/6	0/6	0/6	6/6	0/6
<sup>211</sup> At 1 MBq	0/6	0/6	0/6	6/6	0/6
<sup>211</sup> At-T 0.1 MBq	0/6	0/6	2/6	4/6	0/6
<sup>211</sup> At-T 1 MBq	2/6	1/6	2/6	1/6	5/6

PBS: 生理的食塩水; T: トラスツズマブ抗体; <sup>211</sup>At-T: <sup>211</sup>At 標識トラスツズマブ  
(匹数) / (全匹数)  
文献1) 参照

一時的ながん増殖遅延が見られたものの、がん増殖が進行していた。この結果と一致して、<sup>211</sup>At 標識トラスツズマブ1 MBq 投与群では、他の群に比べて有意にマウス生存期間が延長した。

## 7 胃癌腹膜播種を標的とした実験的α線標的アイソトープ治療: 細胞障害の分子メカニズム

前述のように、α線による細胞障害の本質は、DNA二重鎖切断を主とした修復困難なDNA損傷を引き起こすことと考えられている。<sup>211</sup>At 標識トラスツズマブがN87細胞にどのようなDNA損傷を引き起こしているかを培養細胞及び*in vivo*腫瘍で検証した。その結果、培養細胞、また、*in vivo*腫瘍において、多数のγH2AXのフォーカス形成が確認された。したがって、<sup>211</sup>At 標識トラスツズマブがDNA二重鎖切断を引き起こし細胞死を誘導することが示唆された。

## 8 まとめと展望

筆者らは、α線放出<sup>211</sup>At 標識トラスツズマブのHER2陽性胃癌腹膜播種に対する実験治療に成功した。本症における治療の選択肢の1つとして、α線標的アイソトープ治療、そしてその放射性薬剤としての<sup>211</sup>At 標識トラスツズマブが有望であることを明らかにした。今後は臨床への展開を目指すと共に、



他の疾患に対する新たな $\alpha$ 線放出薬剤の開発研究を行っていく予定である。

開発においては、 $\alpha$ 線の物理的特長や用いるドラッグデリバリーシステム（例えば、抗体）の特長を考慮し、 $\alpha$ 線標的アイソトープ治療が真に効果的な疾患やがん種、病態を十分に検討することが重要であろう。また、臨床に展開した際の既存治療との相違、標準的な治療になり得るかどうか、との観点も戦略的には重要と思われる。更に、今後普及させるためには、医療経済的な側面も無視できないだろう。様々な検討事項はあるものの、筆者らは $\alpha$ 線の飛程やその高い生物効果を考えると、固形がんの微小転移・播種が今のところ最も好適な標的と考えている。また、最近のマルチモーダルながん治療体制を考えると、他治療との併用も留意すべきであろう。特に、免疫チェックポイント阻害剤等の免疫療法との併用の可能性は深く追求すべきである。 $\alpha$ 線は病変局所に重篤で多彩な病理学的変化を引き起こすと考えられるので、局所での免疫微小環境の変化や殺傷された細胞の免疫原性等は今後研究すべき課題であると考えている。この点で、基礎研究や開発研究の分野で言えば、免疫学やがん細胞生物学をバックグラウンドに持つ研究者の参入は非常に望ましい。

$\alpha$ 線の標的アイソトープ治療の研究開発は、まさにフロンティアであり、がんの薬物療法分野では免疫チェックポイント阻害剤の次のrevolutionary drugとなることを期待している。この期待を現実とするためには、臨床医や研究者だけでなく医療行政に携わる人々、更に言えば、1日も早い新薬や新治療法を待ち望む患者や市民らと一体になってmultidisciplineな体制を構築することが大切と考えている。特に、今後、患者や市民らによるアドボカシーは行政の本治療に対する理解と意識を高める上

で不可欠であろう。

本邦では、アイソトープを用いた核医学診療、その中でも特に治療の分野で、欧米諸国のみならず他のアジア諸国と比べて遅れていることが多くの識者から指摘されている。この原因は様々であるが、標的アイソトープ治療を含めた核医学診療に対する社会の認識の薄さ、放射性薬剤使用に対するルールや規制の壁等が挙げられるのではないかと。今後は、前述のように、市民らのアドボカシーと共に、臨床医や研究者らが行政と一体となってルール等を作り上げていくことが必要と思われる。

最近公表された第3期がん対策推進基本計画の中で、核医学治療に対しての言及が盛り込まれた。この事実を標的アイソトープ治療に携わる臨床医や研究者は厳粛に受け止めなければならない。筆者は、今こそ、失われた時間を取り戻す時期にきていると確信している。

#### 【謝辞】

本稿で紹介した研究の一部は、科研費、公益財団法人アステラス病態代謝研究会助成金の支援で行われました。本稿の執筆にあたり、量研機構放医研の放射線がん生物学研究チームの李 恵子氏、諸越 幸恵氏、その他のチームメンバー、また、量研機構放医研で標的アイソトープ治療研究に携わる方々に深謝いたします。

#### 参考文献

- 1) Li, H.K., *et al.*, *Cancer Science*, **108** (8), 1648-1658 (2017)
- 2) Nagatsu, K., *et al.*, *Applied Radiation and Isotopes*, **94**, 363-371 (2014)
- 3) Kodaira, S., *et al.*, *PLoS One*, **12** (6), e0178472 (2017)