

中皮腫に対する新しい核医学治療法の開発研究 —ポドプラニン標的核医学治療法—



辻 厚至
Tsuji Atsushi

1 はじめに

中皮腫は、胸膜、腹膜等にある中皮から発生する悪性腫瘍で、80～85%が胸膜から発生します¹⁾。胸膜から発生する中皮腫の原因のほとんどは、アスベストばく露です。2005年のクボタショックを契機に大きな社会問題となりました。アスベストの輸入及び使用量は1970～1980年代がピークで、2004年に全アスベストに対して原則使用禁止となりましたが、アスベストばく露から発症までの潜伏期間が25～50年とされていることから、悪性中皮腫の発生ピークは2030年代で、40年間で約10万人が亡くなると予測されています²⁾。

悪性中皮腫、特に肉腫型には有効な治療法がなく、予後不良です³⁾。中皮腫の平均生存期間は9～12か月であり、世界で年間4万人以上が亡くなっています。診断される胸膜悪性中皮腫の7割以上が進行がんで、胸膜に沿ってがんが進展しており、一般的な放射線治療は困難です。また、外科手術も侵襲性が非常に高いため、患者の負担が大きすぎます。そのため、化学療法が選択されますが、現在使用されているペメドレキセド+シスプラチン併用化学療法の奏効率は44%、延命効果は3か月です。最近、免疫チェックポイント阻害剤のPhase3試験の結果が報告されましたが、奏効率40%、延命効果7か月でした。まだ、治療効果が高く侵襲性の低い新しい治療法の開発が必要な状況に変わりはありません。

細胞傷害性の高い非密封放射性同位元素（RI）で標識した薬剤を用いる核医学治療は、放射線治療の一種であり、患者が自覚する有害事象がほとんど生じず、高齢者にも適した治療法です。現在、日本での中皮腫の罹患率は1,500人/年の希少がんであり、企業主体での開発は望めないため、アカデミア主体で開発するしかありません。そこで、東北大学と共同で開発を進めることにしました。

2 ポドプラニン標的核医学治療法の開発—β線—

筆者らは、ポドプラニンという中皮腫細胞の表面に発現している分子を標的とした核医学診断・治療薬剤を開発することにしました（図1）。ポドプラニンは、転移など悪性度に関わっている悪性中皮腫にも高率で発現しており、悪性度の高い肉腫型でも

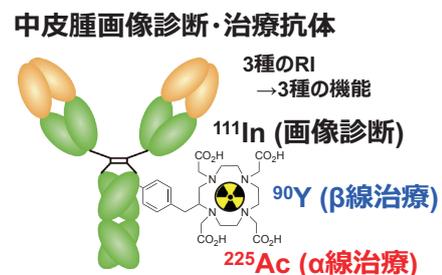


図1 中皮腫標的核医学診断・治療抗体

抗ポドプラニン抗体を、3種類の放射性同位元素（RI）で標識することで、画像診断、β線治療、α線治療の3用途に使用できる

腫瘍増殖曲線

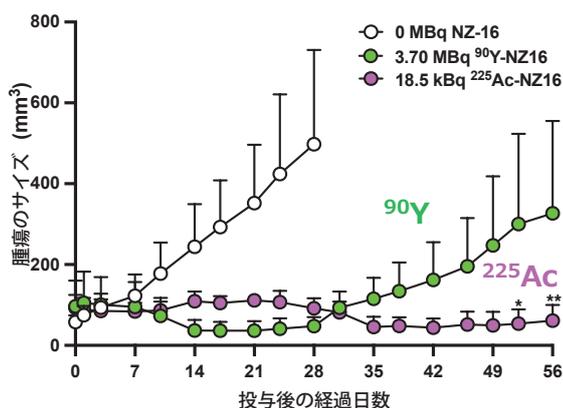
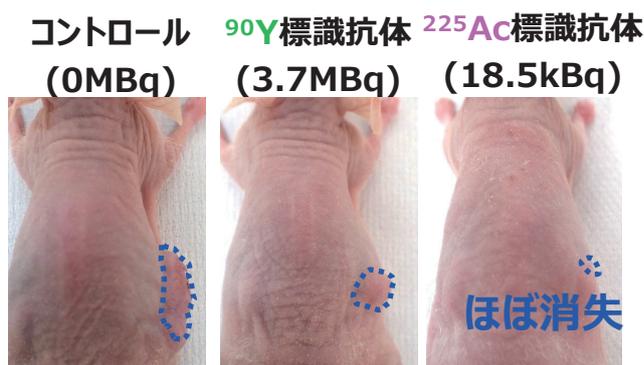


図2 中皮腫モデルマウスにおける治療効果

左図は、抗体投与後の腫瘍サイズの変化を示しています。白丸はNZ-16抗体単独、緑の丸は⁹⁰Y標識NZ-16（3.7 MBq）、ピンクの丸は²²⁵Ac標識NZ-16（18.5 kBq）投与群（各群5匹）の結果。右図は、各処置群の代表的なマウスの画像



発現率が高いため、有望な治療標的分子です。しかし、正常組織にも発現していることから、副作用が懸念されていました。しかし、東北大学の加藤幸成等が、正常組織に発現しているポドプラニン¹を認識せず、腫瘍に発現しているポドプラニンだけを認識する腫瘍特異的抗ポドプラニン抗体NZ-1の開発に成功し⁴、ポドプラニン標的核医学治療法の可能性が拓けました。

NZ-1の腫瘍での陽性率は93%と従来の抗ポドプラニン抗体と同等以上であり⁴、がん治療に理想的な抗体と言えます。ラット抗体であるNZ-1の免疫原性を下げるために、Fc等をヒト化した多種類の抗体が開発されました。その中のラットヒトキメラ抗体であるNZ-12はRIで標識しても親和性が保たれていることが分かりました。そこで、筆者らは、β線放出核種イットリウム90（⁹⁰Y）でNZ-12を標識し、中皮腫モデルマウスで治療効果を評価しました⁵。3.7 MBqの⁹⁰Y標識NZ-12を1回投与すると、投与後4週間ほど、腫瘍増殖が抑制され、生存期間が有意に延長されることが分かりました。しかし、一定の腫瘍縮小効果はあるものの、臨床で想定される複数回投与をしたとしても、悪性度の高い腫瘍を消失させることは難しいと考えられました。そこで、更に治療効果の高いα線核医学治療法を開発することにしました。

3 ポドプラニン標的核医学治療法の開発—α線—

α線放出核種としてはアクチニウム225（²²⁵Ac）を選択しました。²²⁵Acは、半減期10日と抗体の生体内半減期に適した核種で、投与量と分布が同一であり、娘核種が腫瘍内に留まったと仮定した場合、⁹⁰Yの約60倍のエネルギーをがんが付与できます。α線の殺細胞効果は、β線の約3倍ありますので、悪性度の高い中皮腫に対しても高い治療効果が期待できます。

抗体はNZ-12のFcの一部を改変したNZ-16を用いました。標識した場合、NZ-16の方がNZ-12よりも、親和性の低下が抑えられており、放射免疫療法に適していると判断したからです。実際、放射性標識NZ-16はNZ-12よりも細胞結合性が高く、同じ中皮腫モデルでの体内動態実験の結果から、腫瘍集積性も高いことが分かりました⁶。つまり、腫瘍に対して、より高い線量を与えることが可能ということが分かりました。

中皮腫モデルマウスに、NZ-16単体、⁹⁰Y標識NZ-16及び²²⁵Ac標識NZ-16をそれぞれ1回静脈投与し、腫瘍の大きさや生存期間について56日間観察しました⁶。投与量は体内動態とα線の生物効果比を5として線量評価を行い決定しました。その結果、²²⁵Ac標識NZ-16は18.5 kBqの投与で、⁹⁰Y標識NZ-16の3.7 MBqの投与と比べて、有意な腫瘍縮小効果が確認され、一部のマウスではほぼ消失しました（図2右）。²²⁵Ac標識NZ-16の効果は観察期

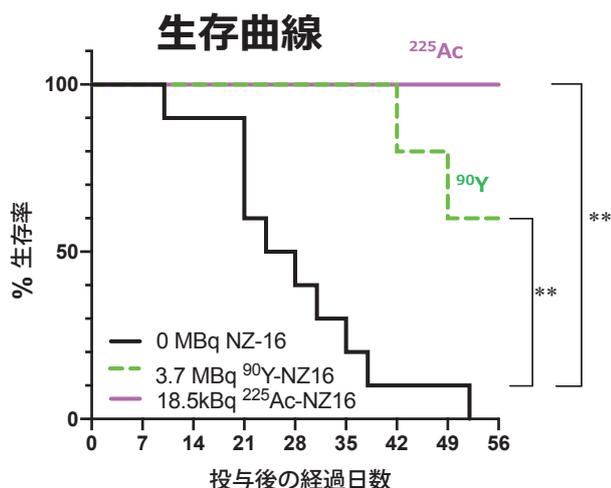


図3 生存曲線
 抗体投与後の生存率を示している。黒線はNZ-16単独、緑の線は⁹⁰Y標識NZ-16 (3.7 MBq)、ピンクの線は²²⁵Ac標識NZ-16 (18.5 kBq) 投与群 (各群5匹) の結果

間中持続し、増悪は観察されませんでした(図2左)。腫瘍縮小効果は、⁹⁰Y標識NZ-16の方が早く観察されましたが、その理由は現時点では不明です。生存期間の延長も、²²⁵Ac標識NZ-16の延長効果が高く、観察期間最終日で²²⁵Ac標識NZ-16では100%、⁹⁰Y標識NZ-16では60%でした(図3)。また、⁹⁰Y標識NZ-12よりも高いことが示され、抗体の選択は適切だったことが確認されました。副作用として懸念された体重減少や病理変化は観察されませんでした。²²⁵Ac標識NZ-16抗体によるα線標的アイソトープ治療は、既存の治療が効かない中皮腫に対して、副作用の少ない効果的な治療法となることが期待されます。

4 臨床応用に向けた取組み

中皮腫モデルマウスで、有望な結果が得られたことから、臨床応用に向けた取組みを本格的に進めることにしました。

一般的にバイオ医薬品は製造コストが高いため、その治験実施のハードルはアカデミアにとって非常に高いものです。しかし、放射免疫療法であれば、投与する物質量が微量(例えば0.075 mg/kg)のため製造コストを抑えることができます。また、定量画像により患者ごとに適切な投与量を決定できるた

め、限定的な毒性評価試験で患者の安全性を担保できます。そのため、アカデミア主体であっても、治験の実施が可能と考えられます。

もちろん多額の費用が必要となるため、外部資金の獲得は必須です。筆者らの場合は、2019年に(国研)日本医療研究開発機構(AMED)橋渡し研究プログラムの研究支援拠点のひとつ東北大学のシーズに採択され、橋渡し研究プログラムpreBとして研究課題申請をしました。なかなか採択されませんでした。その間にもできる範囲で地道に準備を進めたことが評価されたのか、2021年に採択されました。(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)との2回の事前面談を経て、レギュラトリー戦略相談(RS戦略相談)で、臨床試験に必要な非臨床試験パッケージを策定することができました。そして、2022年にはAMED革新がん医療実用化研究事業の革新的がん治療薬(医薬品)の実用化に向けた非臨床試験の課題のひとつとして採択されました。これにより、治験実施に、また一歩近づけることになりました。

5 PMDA 相談

話は少し逸れますが、PMDA相談について興味がある方がいらっしゃると思いますので、簡単に述べたいと思います。日本には、欧米とは異なり、核医学治療の非臨床毒性試験ガイドラインがありません。そのため、他のガイドラインを参考にしつつ、核医学治療の特徴を踏まえた非臨床毒性試験計画を立てる必要があります。個人的には、合理的な説明さえできれば、PMDAの同意を得られ、欧米と同様の試験内容が認められると考えていました。しかし、その考え方が否定されたこともありました。そのような状況で、PMDA相談資料作成では、意見を押し通した部分もあり、大きな不安を感じての相談でした。しかし、結果としては、ほぼ考えていたおりの計画となりました。胃の痛い日々を過ごしましたが、心からほっとしたのを覚えています。RS戦略相談では、事前に提出した資料だけで対面は不要とPMDAから言われたのですが、せっかくの機会ですので、非臨床毒性試験の考え方について聞くために、対面相談にいただきました。この相談と事前相談を通して感じたのは、PMDAは基準がしっかりしており、ブレないということでした。

一方、こちらが科学的根拠を示せば、柔軟に対応していただけるということでした。こう書くと矛盾しているように感じられるかもしれませんが、言い換えると、ガイドラインを遵守するというのではなく、臨床試験に必要な安全性を担保できているかどうかを、彼らが持っている基準に照らして、合理的に評価してくれるという印象を持ったということです。核医学治療薬剤の臨床応用を考えておられる方の中には、筆者と同様に不安を抱えている方もいらっしゃるのではないかと思います。筆者ら以外にも核医学関連でPMDA相談を経験された方も多くいらっしゃるのでは、学会あるいは研究会等で、経験を共有できる場が設けられると、日本の核医学の発展に寄与できるのではないかと考えております。

6 今後の展望

前述したようにAMED革新がん医療実用化研究事業に採択されましたので、今後は、製剤化、非臨床毒性試験実施、臨床試験計画策定を進めていくこととなります。医師主導治験を実施するための資金の獲得等、まだまだ課題は山積みですが、日本で開

発された薬剤の恩恵は、最初に日本人に受けていただきたいと思っております。早ければ、3年後の治験開始にむけて、多くの方々とともに進めてまいりたいと思っております。

謝辞

本研究の成果の一部は、科学研究費助成事業とAMED橋渡し研究プログラムの支援を受けて実施しました。

参考文献

- 1) Robinson, B.W.S., Lake, R.A., *New Engl J Medicine.*, **353**, 1591-1603 (2005)
- 2) Murayama, T., *et al.*, *Am J Ind Med.*, **49**, 1-7 (2005)
- 3) Kindler, H.L., *et al.*, *J Clin Oncol.*, **36** (2018)
doi:10.1200/jco.2017.76.6394.
- 4) Abe, S., *et al.*, *J Immunol.*, **190**, 6239-6249 (2013)
- 5) Sudo, H., *et al.*, *Cancer Sci.*, **110**, 1653-1664 (2019)
- 6) Sudo, H., *et al.*, *Cells*, **10**, 2503 (2021)

((国研)量子科学技術研究開発機構 分子イメージング診断治療研究部 核医学基礎グループ)