



大阪大学における アルファ線核医学治療薬 開発の現状

大阪大学大学院医学系研究科 核医学
渡部直史

第3回 Qiss シンポジウム (2019年12月7日)

Today's topics

- α 線核医学治療の臨床の現状
- 阪大で開発中の α 線核医学治療薬
 - [^{211}At] NaAt: 難治性甲状腺分化がん
 - [^{211}At] 標識アミノ酸誘導体: 高悪性度脳腫瘍
 - [^{225}Ac] FAPI-04: 膵癌、他



核医学診断・治療とは？

「診断」



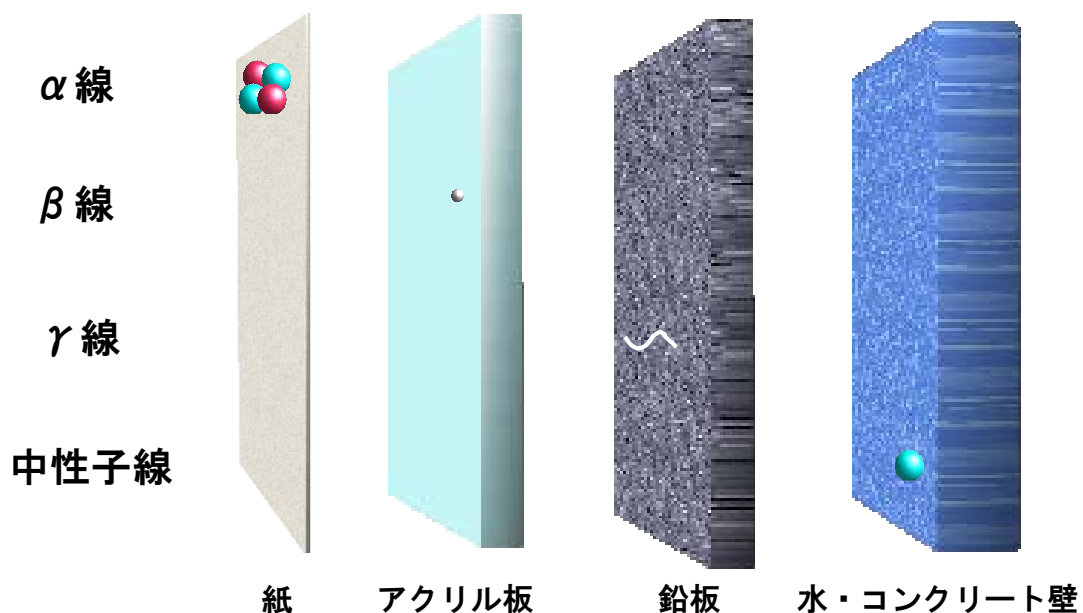
「治療」



放射線を出すプローブ(医薬品)を投与して、
目的の臓器や病変に集める

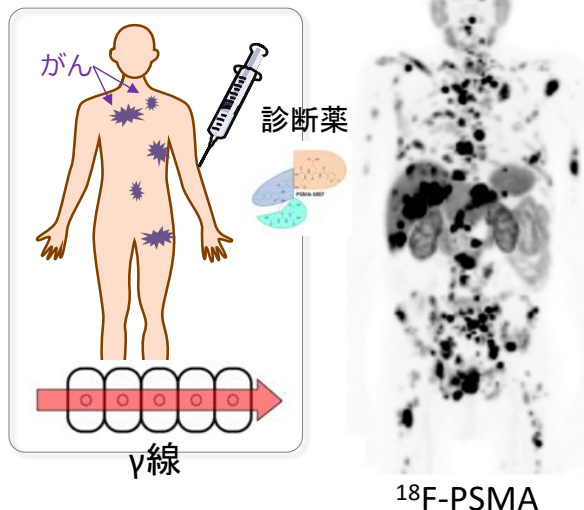
3

放射線の種類による透過力の違い



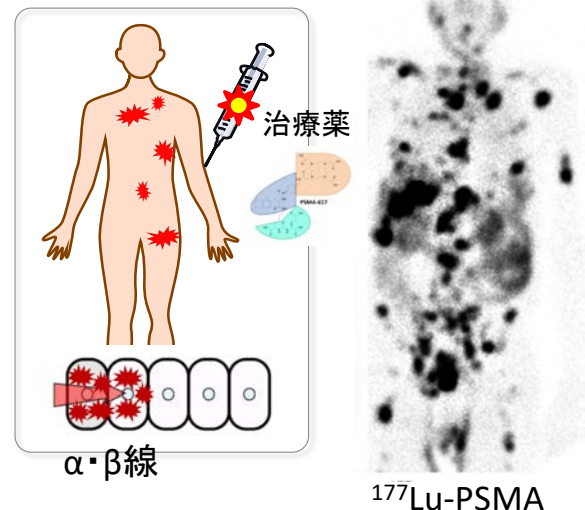
Theranostics (Therapy + Diagnosis)

「診断」



体を通過するガンマ線で
画像診断

「治療」

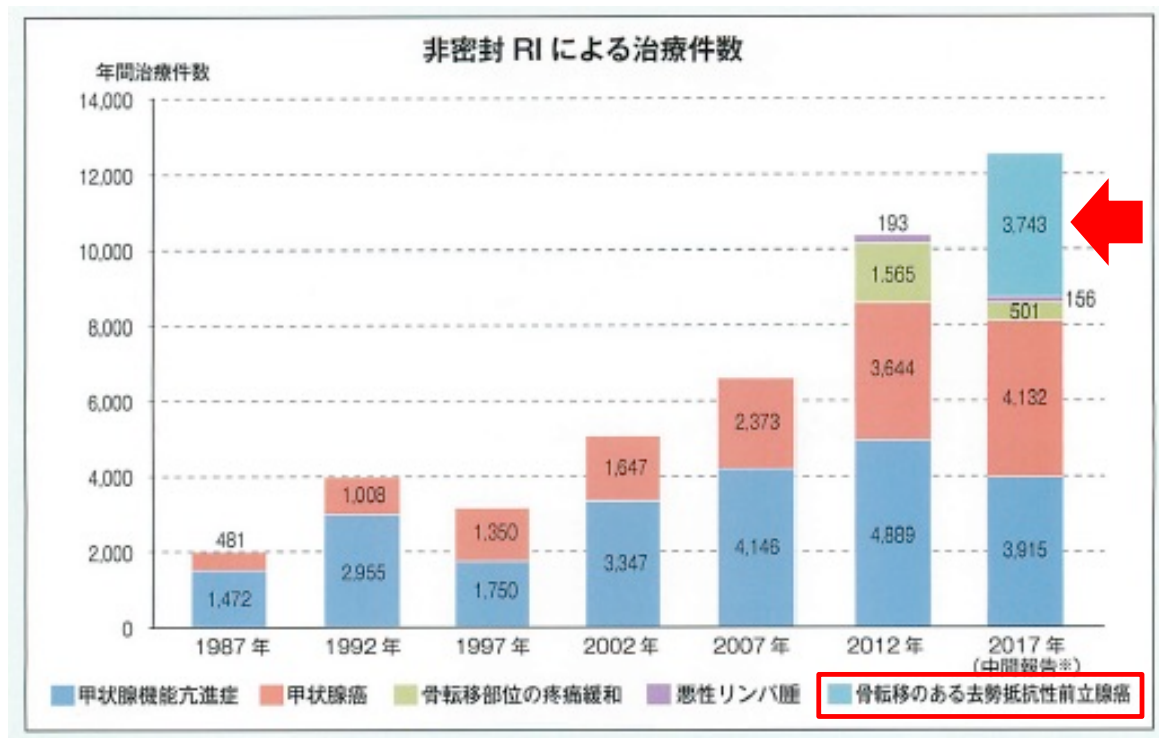


飛程の短いα・β線で
標的治療

(F. Giesel et al. EJNMMI. 2016) ⁵

α線核医学治療について

国内の核医学治療の件数



Oct 16, 2017

National Survey of Nuclear Medicine Practice in Japan by Japan Radioisotope Association

周期表

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1 H 水素 1.008	2 He ヘリウム 4.0026																
3 Li リチウム 6.94	4 Be ベリリウム 9.0122																
5 Na ナトリウム 22.990	6 Mg マグネシウム 24.305																
7 K カリウム 39.098	8 Ca カルシウム 40.078	21 Sc スカンジウム 44.956	22 Ti チタン 47.867	23 V バナジウム 50.942	24 Cr クロム 51.996	25 Mn マンガン 54.938	26 Fe 鉄 55.845	27 Co コバルト 58.933	28 Ni ニッケル 58.693	29 Cu 銅 63.546	30 Zn 亜鉛 65.38	31 Ga ガリウム 69.723	32 Ge ゲルマニウム 72.630	33 As ヒ素 74.922	34 Se セレン 78.971	35 Br 臭素 79.904	36 Kr クリプトン 83.798
9 Rb ルビジウム 85.468	10 Sr ストロンチウム 87.62	37 Y イットリウム 88.906	38 Zr ジルコニウム 91.224	39 Nb ニオブ 92.906	40 Mo モリブデン 95.95	41 Tc テクネチウム (98)	42 Ru ルテチウム 101.07	43 Rh ロジウム 102.91	44 Pd パラジウム 106.42	45 Ag 銀 107.87	46 Cd カドミウム 112.41	47 In インジウム 114.82	48 Sn スズ 118.71	49 Sb アンチモン 121.76	50 Te テルル 127.60	51 I ヨウ素 126.90	52 Xe キセノン 131.29
11 Cs セシウム 132.91	12 Ba バリウム 137.33	55 La ランタン 138.91	56 Ce セリウム 140.12	57-71 Pr プラセオジウム 140.91	58 Nd ネオジム 144.24	59 Pm プロメチウム (145)	60 Sm サマリウム 150.36	61 Eu ユウロピウム 151.96	62 Gd ガドリニウム 157.25	63 Tb テルビウム 158.93	64 Dy ジスプロシウム 162.50	65 Ho ホルミウム 164.93	66 Er エルビウム 167.26	67 Tm ツリウム 168.93	68 Yb イットリウム 173.05	69 Lu ルテチウム 174.97	70 Hf ハフニウム 178.49
13 Fr フランシウム (223)	14 Ra ラジウム (226)	72 Hf ハフニウム 178.49	73 Ta タンタル 180.95	74 W タングステン 183.84	75 Re レニウム 186.21	76 Os オスミウム 190.23	77 Ir イリジウム 192.22	78 Pt 白金 195.08	79 Au 金 196.97	80 Hg 水銀 200.59	81 Tl タリウム 204.38	82 Pb 鉛 207.2	83 Bi ビスマス 208.98	84 Po ポロニウム (209)	85 At アスタチン (210)	86 Rn ラドン (222)	87 Ac アクチニウム (227)
不安定な同位体を持つ元素については、最も半減期の長い同位体の質量数を括弧に示す。																	
周期表 デザインとインターフェイス著作権 © 1997 Michael Dayah Ptable.com 最新の更新した事 2017/06/16																	
89 Ac アクチニウム (227)	90 Th トリウム 232.04	91 Pa プロトアクチニウム 231.04	92 U ウラン 238.03	93 Np ネプツニウム (237)	94 Pu プルトニウム (244)	95 Am アメリシウム (243)	96 Cm キュリウム (247)	97 Bk バークリウム (247)	98 Cf カリホルニウム (251)	99 Es エースタ (252)	100 Fm フェルミウム (257)	101 Md メンデレビウム (258)	102 No ノーベリウム (259)	103 Lr ローレンシウム (260)			

"<https://ja.wikipedia.org/wiki/>

周期表

1	2	3
1 H 水素 1.008	2 He ヘリウム 4.0026	3 Li リチウム 6.94
4 Be ベリリウム 9.0122	5 B 硼 10.81	6 C 炭素 12.011
7 N 窒素 14.0064	8 O 酸素 15.9994	9 F フッ素 18.9984
10 Ne ネオン 20.1797	11 Na ナトリウム 22.98976928	12 Mg マグネシウム 24.304
13 Al アルミニウム 26.9815386	14 Si シリコン 28.08558	15 P リン 30.973762
16 S 硫黄 32.06	17 Cl 塩素 35.45	18 Ar アルゴン 39.948
19 K カリウム 39.0983	20 Ca カルシウム 40.078	21 Sc スカンジウム 44.955912
22 Ti チタン 47.88	23 V バナジウム 50.9415	24 Cr クロム 51.9961
25 Mn マンガン 54.938045	26 Fe 鉄 55.845	27 Co コバルト 58.933195
28 Ni ニッケル 58.6934	29 Cu 銅 63.546	30 Zn 亜鉛 65.38
31 Ga ガリウム 69.723	32 Ge ゲルマニウム 72.630	33 As アセニウム 74.9216
34 Se セレン 78.96	35 Br 臭素 79.904	36 Kr クリプトン 83.80
37 Rb ルビジウム 85.468	38 Sr ストロンチウム 87.62	39 Y イットリウム 88.906
40 Zr ジルコニウム 91.224	41 Nb タンタル 92.906	42 Mo モリブデン 95.94
43 Tc テクネチウム 98.9062	44 Ru ルビジウム 101.07	45 Rh ロジウム 102.9055
46 Pd パラジウム 106.42	47 Ag 銀 107.8682	48 Cd カドミウム 112.411
49 In インジウム 114.818	50 Sn スズ 118.710	51 Sb アンチモン 121.757
52 Te テルル 127.60	53 I ヨウ素 126.905	54 Xe キセノン 131.29
55 Ba バリウム 137.327	56 La ランタン 138.905	57 Ce セリウム 140.12
58 Pr プラセオジム 140.90765	59 Nd ネオジム 144.242	60 Pm プロメチウム 144.9126
61 Sm セミウム 150.36	62 Eu ユークリウム 151.964	63 Gd ガドリウム 157.25
64 Tb テルビウム 158.92532	65 Dy ジスプロシウム 162.50014	66 Ho ホウミウム 164.93032
67 Er エルビウム 167.259	68 Yb ytterbium 173.05468	69 Lu lutetium 174.967
70 Yb ytterbium 173.05468	71 Lu lutetium 174.967	72 Hf ハフニウム 178.49
73 Ta タンタル 180.94788	74 W タングステン 183.84	75 Re ロゼンビウム 186.207
76 Os オスミウム 190.23	77 Ir イリジウム 192.222	78 Pt プラチナ 195.083
79 Au 金 196.966569	80 Hg 水銀 200.59	81 Tl タリウム 204.38
82 Pb 鉛 207.2	83 Bi ビスマス 208.9804	84 Po ポロニウム 209
85 At アスタチン 210	86 Rn ラドン 222	87 Fr フランシウム 223
88 Ra ラジウム 226	89 Ac アクチン 227	90 Th トリウム 232.0377
91 Pa プロトアクチン 231.036889	92 U ウラン 238.02891	93 Np ネプツニウム 237
94 Pu プルトニウム 244	95 Am アメリシウム 243	96 Cm キュリウム 247
97 Bk バークリウム 247	98 Cf カリホルニウム 251	99 Es アインスタイン 252
100 Fm フェルミウム 257	101 Md メンデルビウム 258	102 No ノーベリウム 259
103 Lr ローレンシウム 262	104 Rf リフタニウム 261	105 Db ドブニウム 262
106 Sg シグマニウム 266	107 Bh ブハニウム 264	108 Hs ハッシウム 265
109 Mt ミットネルニウム 268	110 Ds ダウニウム 271	111 Rg ローゲンニウム 272
112 Cn コペルニウム 285	113 Nh ニホニウム 286	114 Fl フルロビウム 289
115 Mc モシウム 288	116 Lv リベルモリウム 293	117 Ts テネシウム 294
118 Og オガネソン 294	119 Uue unbinilium 295	120 Uub unbinilium 296



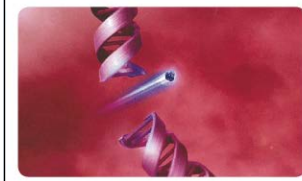
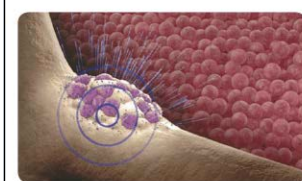
4週間 4週間 4週間 4週間 4週間

1回目 2回目 3回目 4回目 5回目 6回目(終了)



ゾーフィゴ〔塩化ラジウム(²²³Ra)注射液〕

- ・ アルファ線放出放射性医薬品(世界初)
- ・ 適応: 骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)
- ・ 骨転移など骨代謝の亢進した部位に、ヒドロキシアパタイト複合体を形成して集積し、近接する腫瘍細胞等に対してDNA二重鎖切断等を誘発し、部位特異的に腫瘍増殖抑制作用を示す。
- ・ Ra-223物理的半減期: 11.43日
- ・ α線飛程: 100μm以下

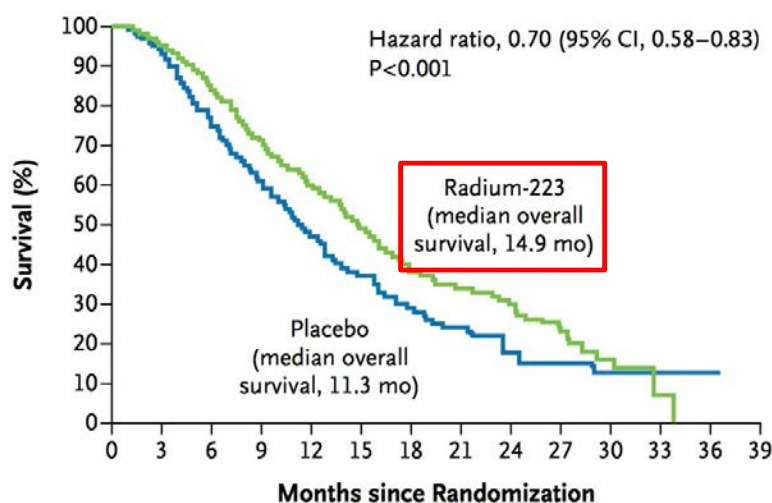
1) Bruland OS et al.; Clin. Cancer Res.; 12:6250s-6257s (2006)

<https://ja.wikipedia.org/wiki/>

9

²²³Ra prolonged the overall survival

A Overall Survival



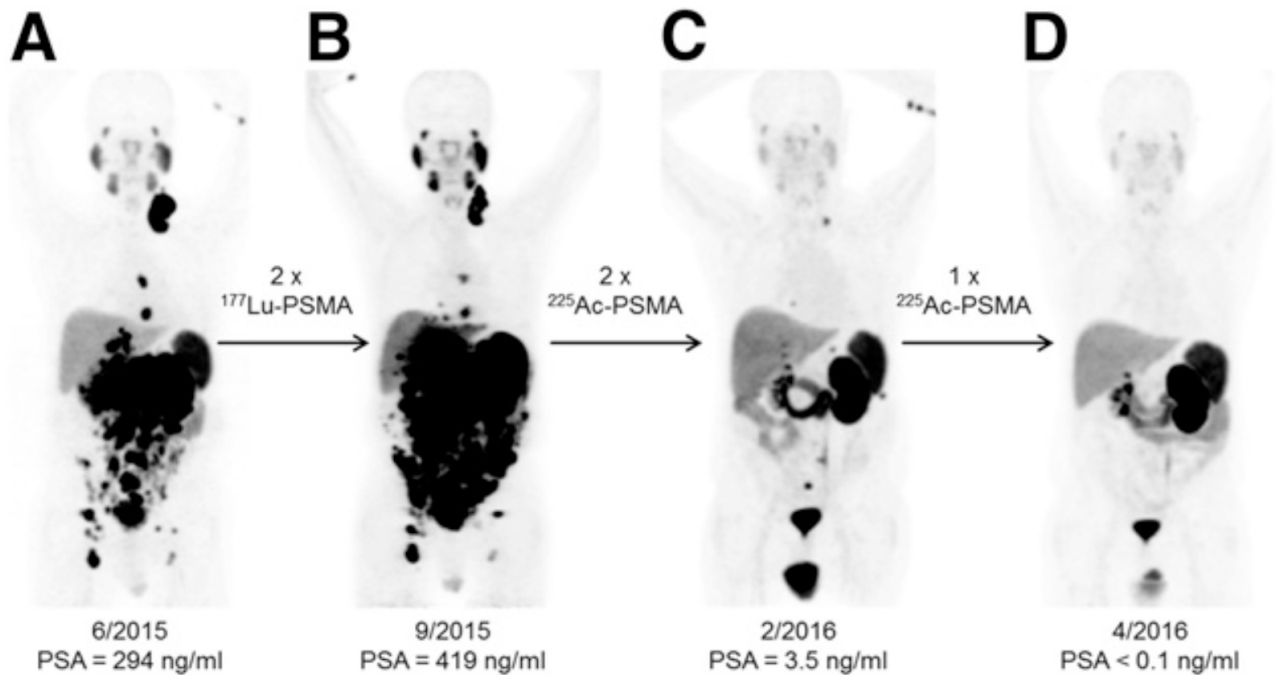
No. at Risk

Radium-223	614	578	504	369	274	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Placebo	307	288	228	157	103	67	39	24	14	7	4	2	1	0



(Parker C, et al. N Engl J Med. 2013) 10

アクチニウム(^{225}Ac)による α 線治療



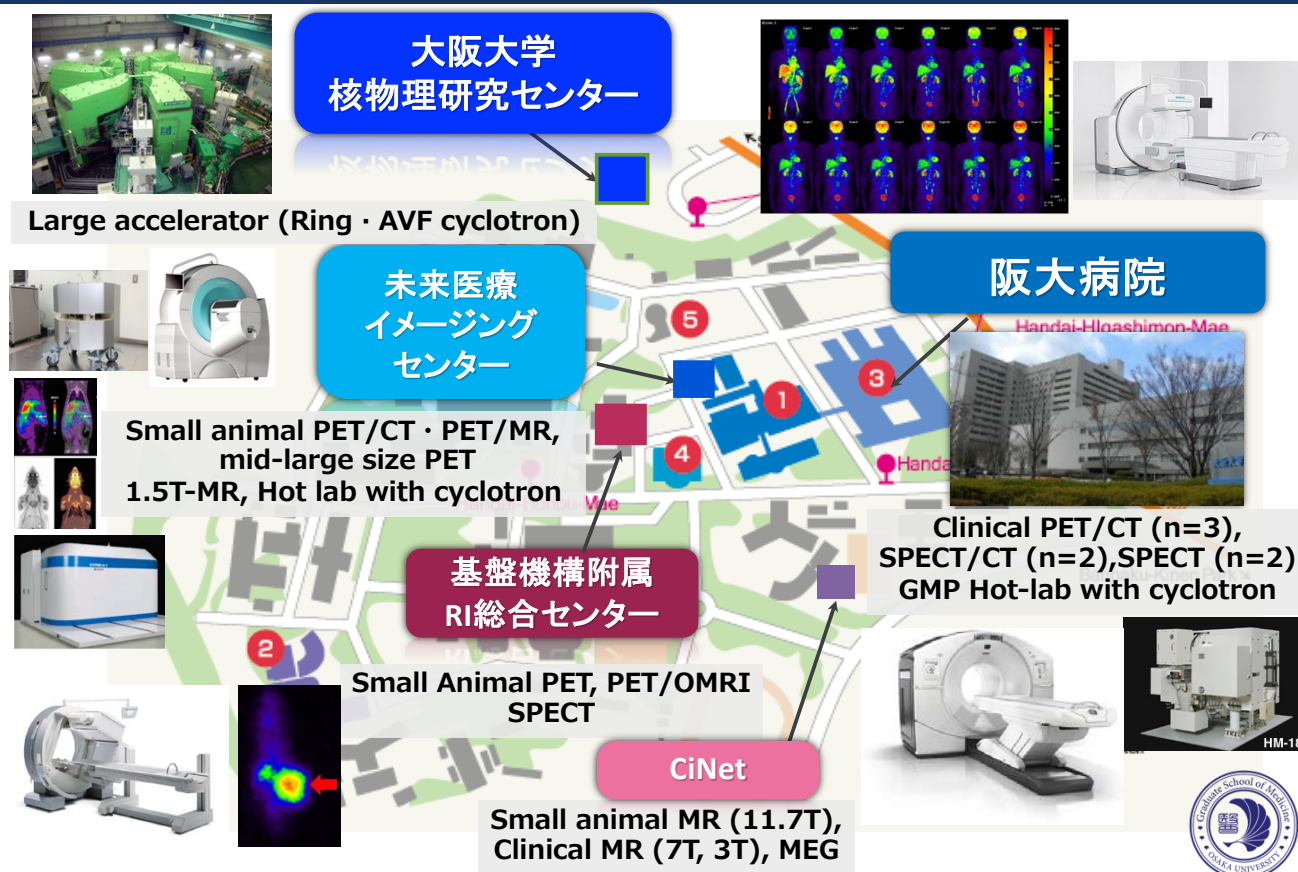
(C.Kratochwil et al. JNM 2016)



Osaka University
Graduate School of Medicine

大阪大学における
 α 線核医学治療薬の開発
- 難治性甲状腺癌の治療 -

医理核連携プロジェクトの紹介



アスタチン(^{211}At)について

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18		
1	1 H																	2 He		
2	3 Li	4 Be													7 N	8 O	9 F	10 Ne		
3	11 Na	12 Mg													15 P	16 S	17 Cl	18 Ar		
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V										33 As	34 Se	53 I	36 Kr		
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb										51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe		
6	55 Cs	56 Ba	57~71	72 Hf	73 Ta										83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn		
7	87 Fr	88 Ra	89~103	104 Rf	105 Db										115	116	117	118		
	57 ~ 71 Lanthanoids					57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
	89 ~ 103 Actinoids					89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr

「アスタチン(²¹¹At)」

- ・アルファ線放出核種
- ・化学的性質はハロゲン
→ヨウ素によく似た性質
- ・加速器で製造
 $^{209}\text{Bi} + ^4\text{He} \rightarrow ^{211}\text{At} + 2n$
- ・半減期 7.2 h

Iodine (I)

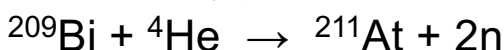
Astatine (At)

「アスタチン(^{211}At)」

・アルファ線放出核種

・化学的性質はハロゲン
→ヨウ素によく似た性質

・加速器で製造



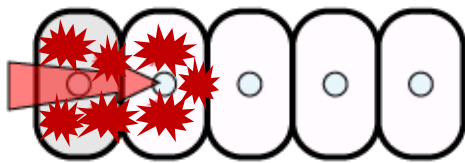
・半減期 7.2 h

Iodine (I)

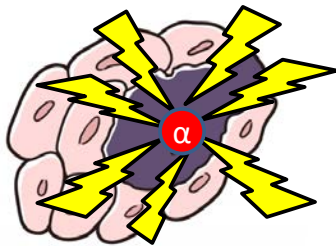
Astatine (At)

アルファ線粒子とベータ線の違い

アルファ線 (原子核)

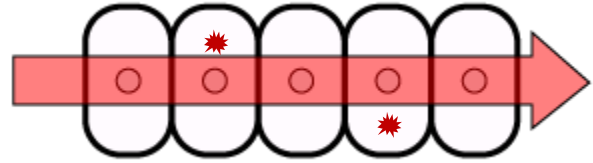


- ・ 飛程が短い
- ・ 与えるエネルギーが大きい

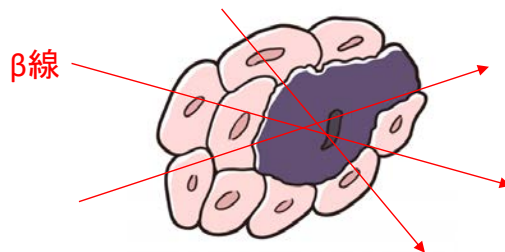


- ・ がんの治療効果は大きい
- ・ 周囲の正常組織への影響が少ない

ベータ線 (電子)



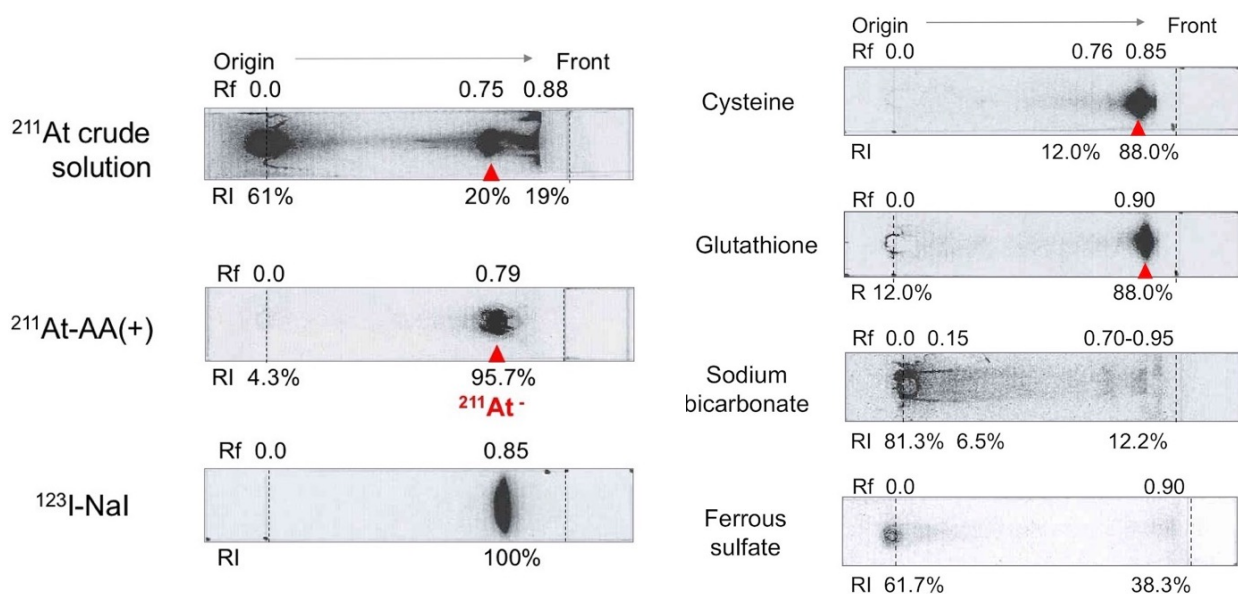
- ・ 飛程が長い
- ・ 与えるエネルギーが小さい



- ・ がんの治療効果は中等度
- ・ 周囲の正常組織への影響がある

[²¹¹At]NaAt : radiochemical purity

Effect of the reducing agents: ²¹¹At solutions

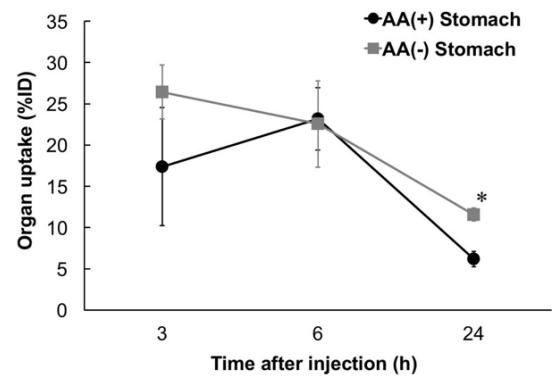
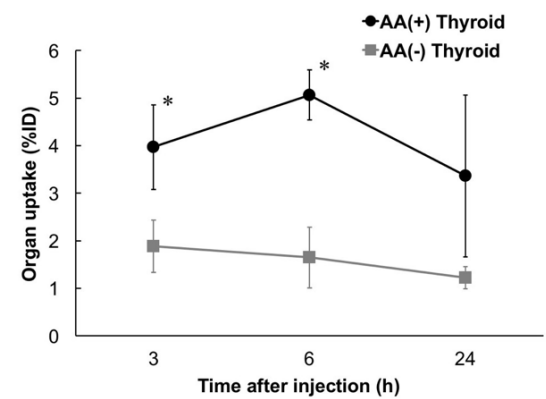
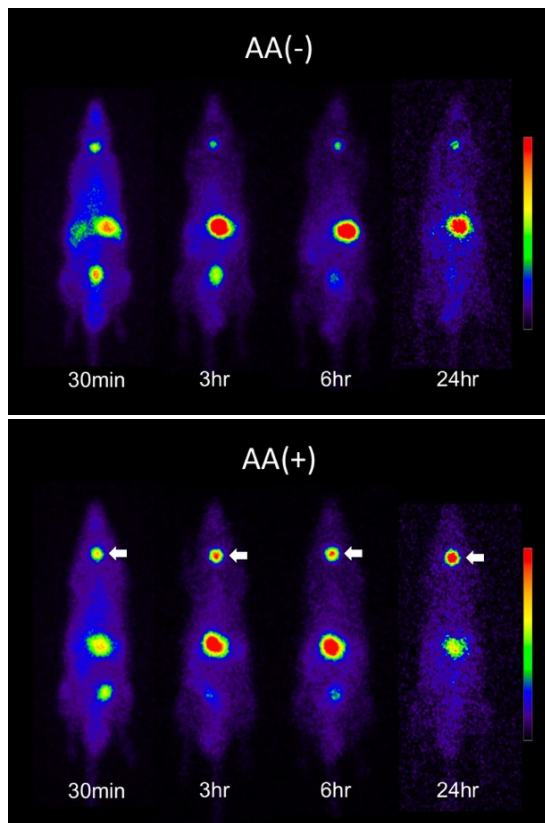


(AA: Ascorbic acid)

(Watabe T, et al. J Nucl Med. 2019)



[²¹¹At]NaAt : Effect of the ascorbic acid

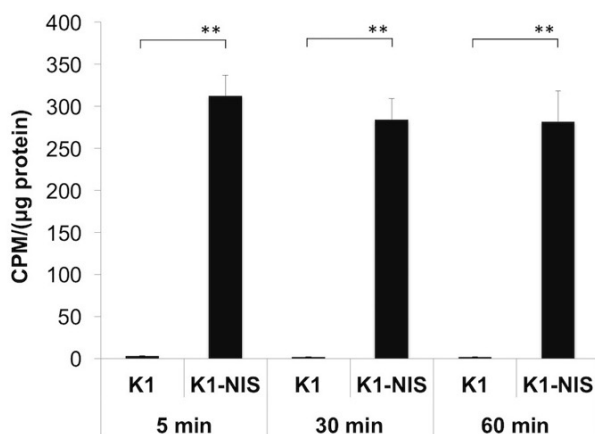


(Watabe T, et al. J Nucl Med. 2019)

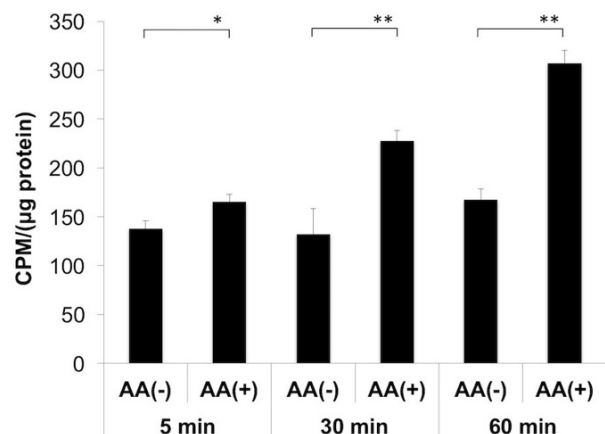
[²¹¹At]NaAt: cellular uptake (K1-NIS)

「甲状腺乳頭癌細胞を用いた取込実験」

K1 vs K1-NIS



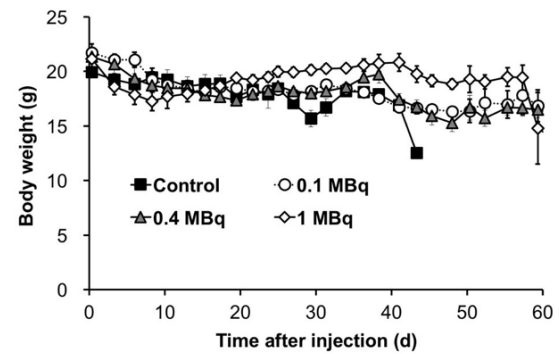
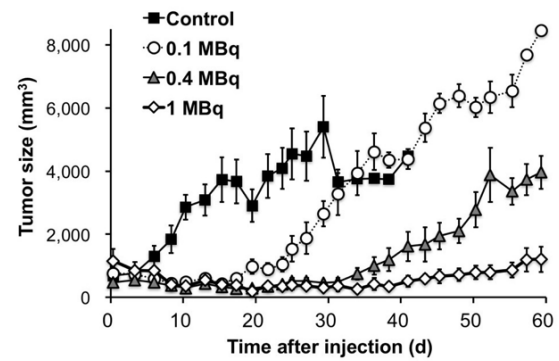
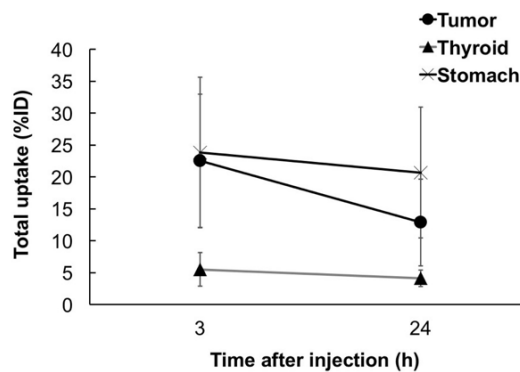
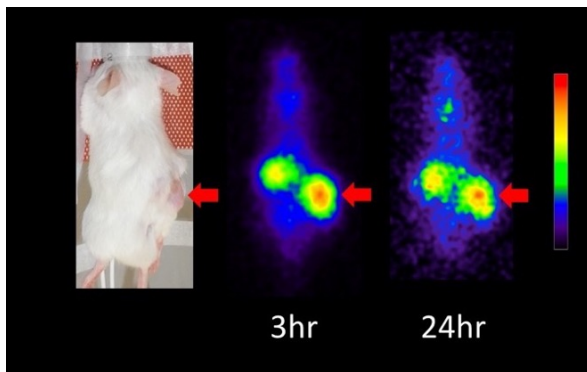
AA(-) vs AA(+)



NIS (Sodium /Iodide Symporter)

(Watabe T, et al. J Nucl Med. 2019)

[²¹¹At]NaAt: treatment effect (K1-NIS)



(Watabe T, et al. J Nucl Med. 2019)

19

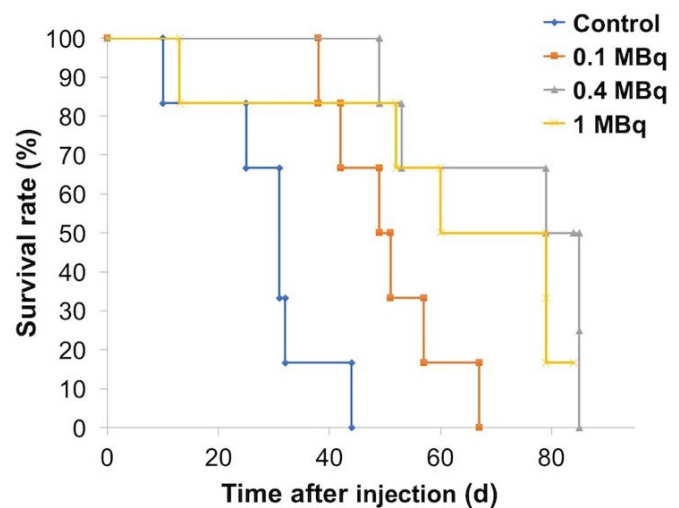
[²¹¹At]NaAt: treatment effect (K1-NIS)

K1-NIS xenograft model
(human papillary thyroid carcinoma)



[²¹¹At]NaAt 1MBq
3days

[²¹¹At]NaAt 1MBq
31days

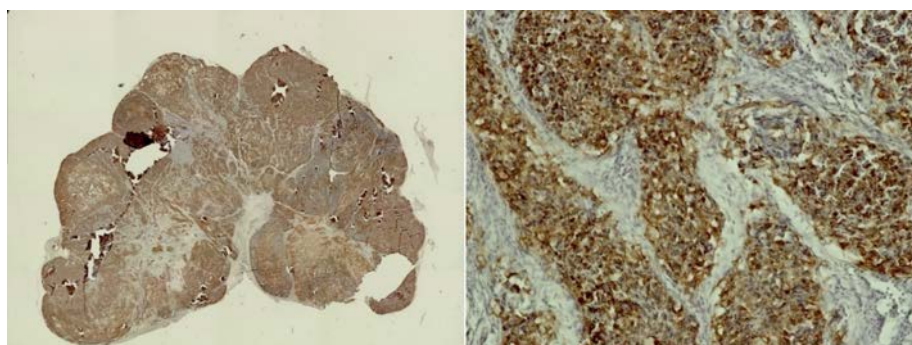


(Watabe T, et al. J Nucl Med. 2019)

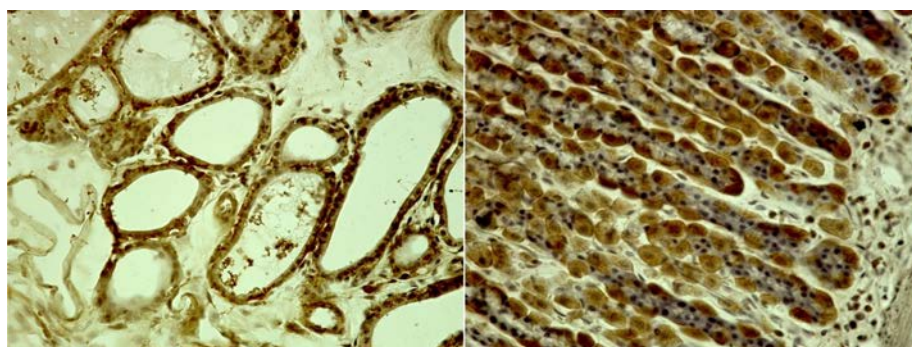
20

Histology: NIS expression

K1-NIS
xenograft



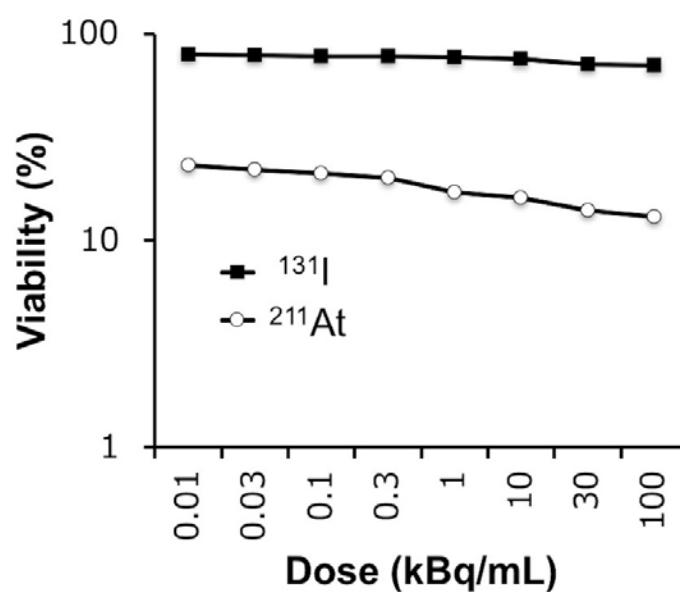
Thyroid
and
stomach



(Watabe T, et al. J Nucl Med. 2019) ²¹

[²¹¹At]NaAt: ¹³¹Iとの比較

Cellular viability assay using K1-NIS cells



(Watabe T, et al. J Nucl Med. 2019) ²²



プレスリリースと新聞掲載

国立大学法人 大阪大学
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1
TEL: 06-6877-5111 (代)
www.osaka-u.ac.jp

Press Release

2019年3月27日

分野: 生命科学・医学系 キーワード: 核医学、放射性医薬品、放射線、加速器、核、放射化学

体内から原子の力でがんを攻撃 ～加速器を用いてがん治療薬を製造する新技術～

【研究成果のポイント】

- 加速器を用いて、がん治療効果の高いアルファ線を放出する治療薬の製造に成功。
- 体外から放射線を当てることなく、注射薬で全身のがん病巣の外来治療が可能に。
- 通常の治療が効かない転移性甲状腺がんに対する画期的な治療となることが期待される。

※ 概要

大阪大学 大学院医学系研究科の直史 助教、恒澤 順 教授(核医学)らの研究グループは、本学核物理研究センターの加速器[※]ならびに放射線科学基盤機構の設備を利用して、高エネルギー粒子であるアルファ線を放出する注射薬(アスタチン²¹¹化ナトリウム[At-211] NaAt)の製造に成功しました。これまで、主にベータ線という放射線を用いて、がんに対する治療が行われてきましたが、十分な治療効果が得られないことがありました。

今回、開発したアスタチン²¹¹を分化型甲状腺がん[※]のモデルマウスに投与したところ、著明な腫瘍縮小効果が確認されました(図1)。今後、多発転移のある進行性甲状腺がんにおける画期的な治療法となることが期待されます。現在、大阪大学医学部附属病院での医師主導治験に向けて、準備が進められています。

本研究成果は、米国科学誌「Journal of Nuclear Medicine」に、2月22日に公開されました。

※ 研究の背景

これまでの放射性医薬品を用いた治療においては、ベータ線という放射線を用いた核医学治療が主に行われてきました。しかし、ベータ線は比較的低エネルギーが強く、治療効果が十分でないことがありました(図2)。近年、より治療効果が強く、周囲の正常細胞への影響が少ないアルファ線を用いて、進行がんに対する治療が注目を集めており、これまで大阪大学はアルファ線核種であるアスタチンの製造で世界をリードしてきました。

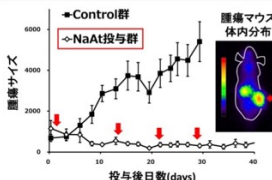


図1. アスタチン²¹¹製剤の投与による腫瘍縮小効果(左)と腫瘍モデルマウスにおける腫瘍の高集積画像(右)

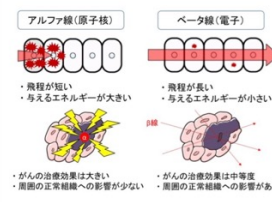


図2. アルファ線とベータ線の違い

甲状腺がん 新治療法

大阪大学の研究チームが、甲状腺がんの新しい治療法の開発に取り組んでいる。アルファ線を放出する放射性医薬品「アスタチン²¹¹」が甲状腺に集まる性質を利用する。アルファ線は細胞に与えるエネルギーが大きく、数ミクロンしか飛ばないため、がんのみを狙い撃ちできるという。既にマウスを使った実験でも有効性を確認しており、今後の臨床試験(治験)を開始を目指す。

短射程「アルファ線」注射

アスタチンによる甲状腺がん治療のイメージ

アスタチン²¹¹は、甲状腺に集まり、がん細胞にアルファ線を放出してがんを転移したがんを治療する。

アルファ線(粒子) 飛程が短い

ベータ線(電子) 飛程が長い

エックス線(電磁波) 飛程が長い

与えるエネルギーが大きい

与えるエネルギーが小さい

阪大2年後治療を目指す

がんの正常細胞への影響は小さい

マウスにがん細胞を移植し、アスタチン²¹¹を注射したところ、がん細胞は小さくなり、マウスは元気に生き残った。注

4月8日開始される日曜 別室は、個々の責任の認定に再開する意向だと報じ

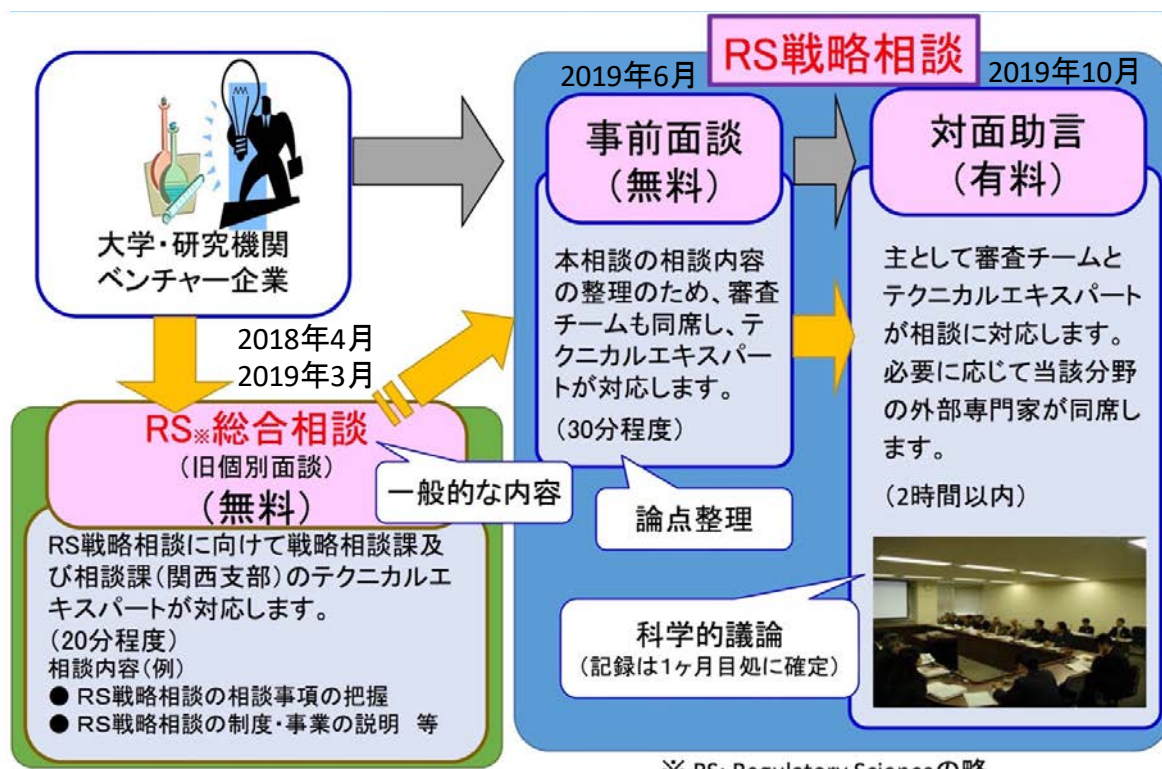
30日がんが死んだが、注射した場合はがんが死なないう。治療効果が約80日に延びたという。治療効果が約80日に延びたという。治療効果が約80日に延びたという。

甲状腺がんの治療は、手術や放射線治療など、放線性ヨウ素を使つてがんを治療する。しかし、アルファ線より強いエネルギーでがんを治療する。手術や放射線治療など、放線性ヨウ素を使つてがんを治療する。しかし、アルファ線より強いエネルギーでがんを治療する。

※ 本誌記者

(毎日新聞 2019年3月28日)

PMDA(医薬品医療機器総合機構)面談



5. 相談手数料

1相談あたりの相談手数料は、下表のとおりです。

相談の区分	手数料額	別に定める要件を満たす 大学・研究機関、ベンチャー企業に 該当する場合の手数料額
医薬品戦略相談	1,541,600円	154,100円
医療機器戦略相談(注1)	874,000円	87,400円
再生医療等製品戦略相談	874,000円	87,400円
再生医療等製品等の品質及び 安全性に係る相談(注2)	1,541,600円	154,100円
開発計画等戦略相談	73,600円	

(注1) 体外診断用医薬品は、医療機器戦略相談の手数料を適用します。

(注2) 治験計画の届出を行う前に当該製品の品質及び安全性に係る十分な確認を行うために必要な範囲で、複数日(複数回)に渡って相談を行う場合であっても、1相談分の手数料となります。

別に定める要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業に該当する場合

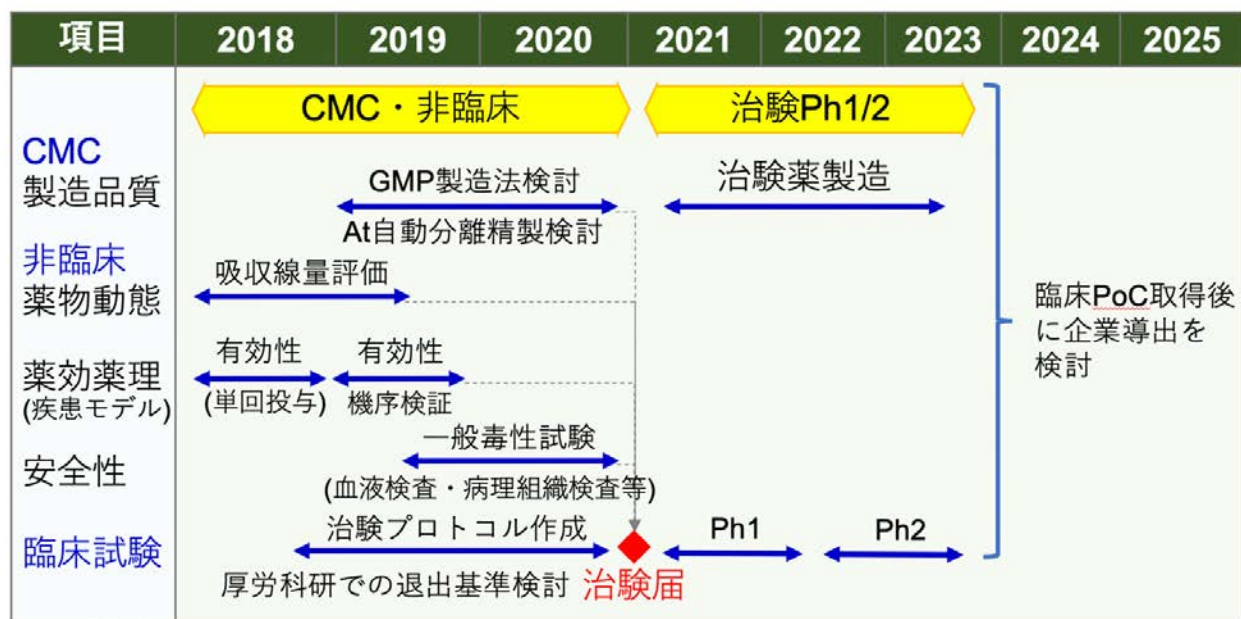
国の施策により、日本発の革新的な医薬品、医療機器、再生医療等製品の実用化に向けて、以下の要件を満たす大学・研究機関、ベンチャー企業の方は低額の手数料で対面助言を受ける事が可能です。低額の手数料の適用をお考えの方は、審査マネジメント部審査マネジメント課(03-3506-9556)にご相談ください。

(低額要件)

原則として、下記の要件をすべて満たすこと。

- 大学・研究機関
 - 国から当該シーズに係る下記の金額程度以上の研究費を受けていないこと
 - 医薬品戦略相談又は再生医療等製品等の品質及び安全性に係る相談：9,000万円
 - 医療機器戦略相談又は再生医療等製品戦略相談：5,000万円
 - 当該シーズに係る製薬企業・医療機器等開発企業との共同研究契約等により、当該シーズの実用化に向けた研究費を当該企業から受けていないこと

臨床までのロードマップ



大阪大学における α線核医学治療薬の開発

- 高悪性度脳腫瘍の治療 -

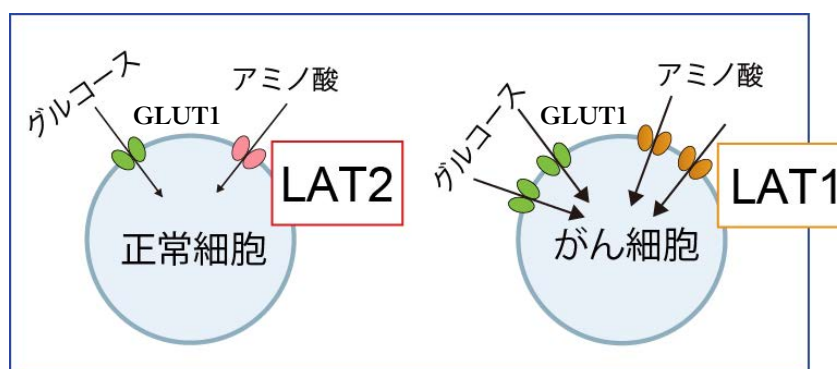
高悪性度の脳腫瘍について

組織名	グレード	頻度(%)	推定患者数	年齢	5年生存率
退形成性星細胞腫	III	3.8	764	49.3	41.1
退形成性乏突起膠腫	III	1.7	345	48.3	68.2
退形成性乏突起星細胞腫					
膠芽腫	IV	11.1	2217	58.8	10.1
中枢神経系悪性リンパ腫	IV	3.5	707	64.4	42.3

がん特異的トランスポーターLAT1について

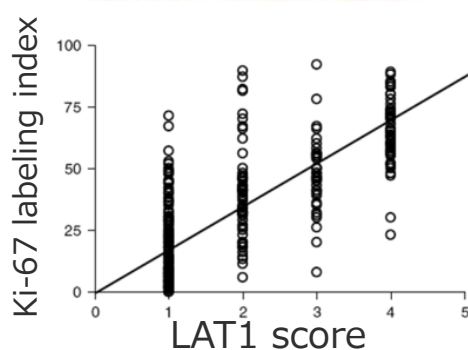
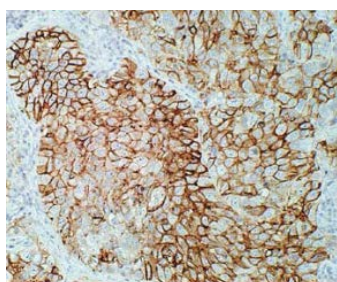
- L type amino acid transporter 1 (LAT1) -

- 1) 中性アミノ酸トランスポーターの1つ
- 2) 様々ながん細胞に多く発現しているが、正常組織にはほとんど発現していない。



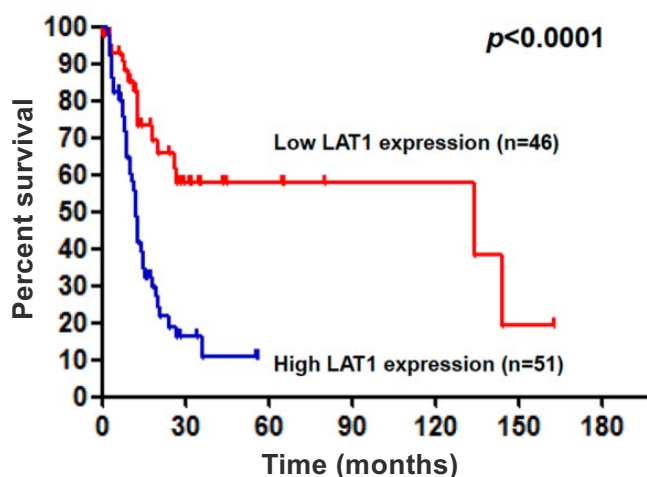
LAT1 (L-type amino acid transporter 1)

LAT1 免疫染色 (肺癌)



LAT1の発現は腫瘍増殖能の指標と良く相関し、患者の予後とも関係する。

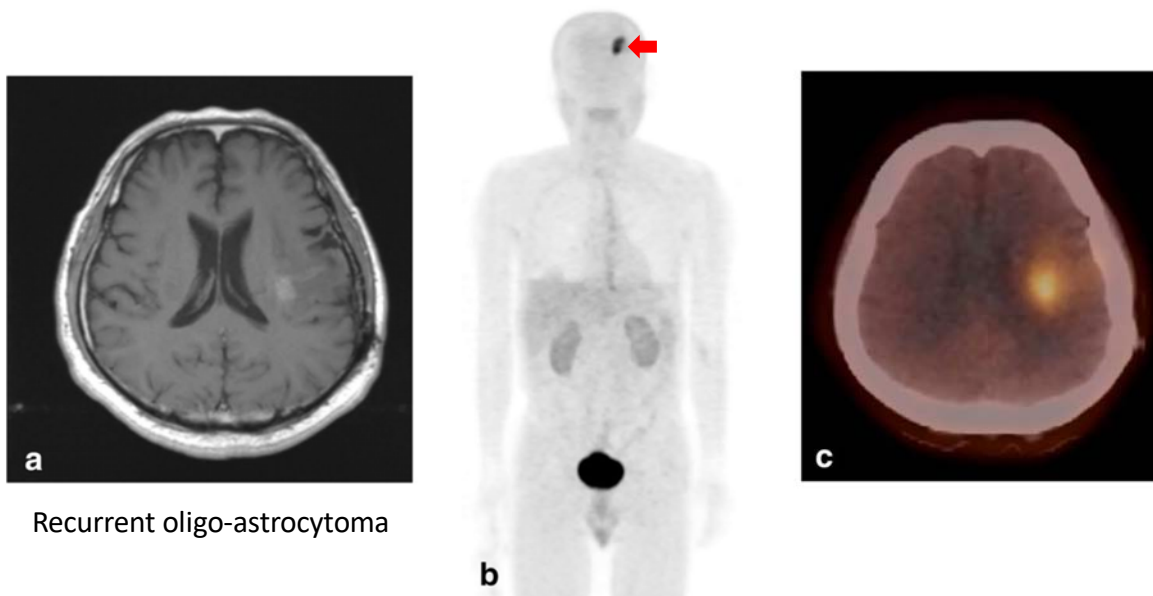
肺癌患者での生存率



*(P.Wongthai, et al. CancerScience 2015)

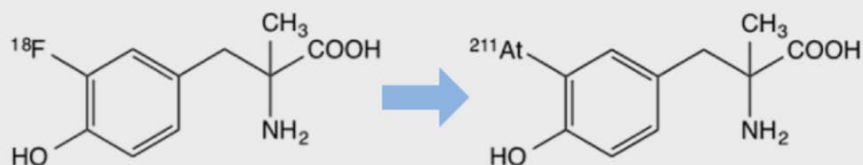
脳腫瘍患者におけるLAT1プローブの集積

[^{18}F]FBPA PET targeting LAT1
(L-type amino acid transporter 1)



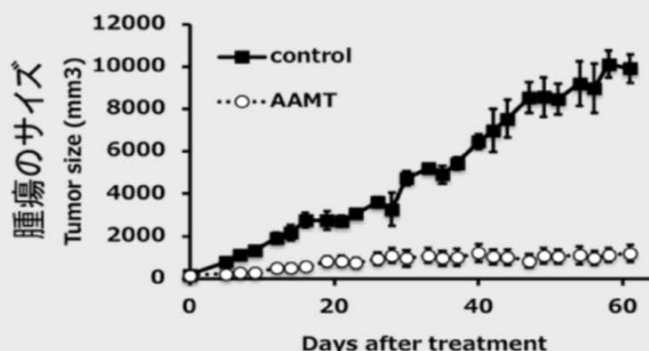
(Rouaa Beshr, et al. Ann Nucl Med. 2018) ³¹

Alpha therapy targeting LAT1



LAT1選択的PETプローブ
 ^{18}F -FAMT

LAT1選択的 α 線治療薬
 ^{211}At -AAMT



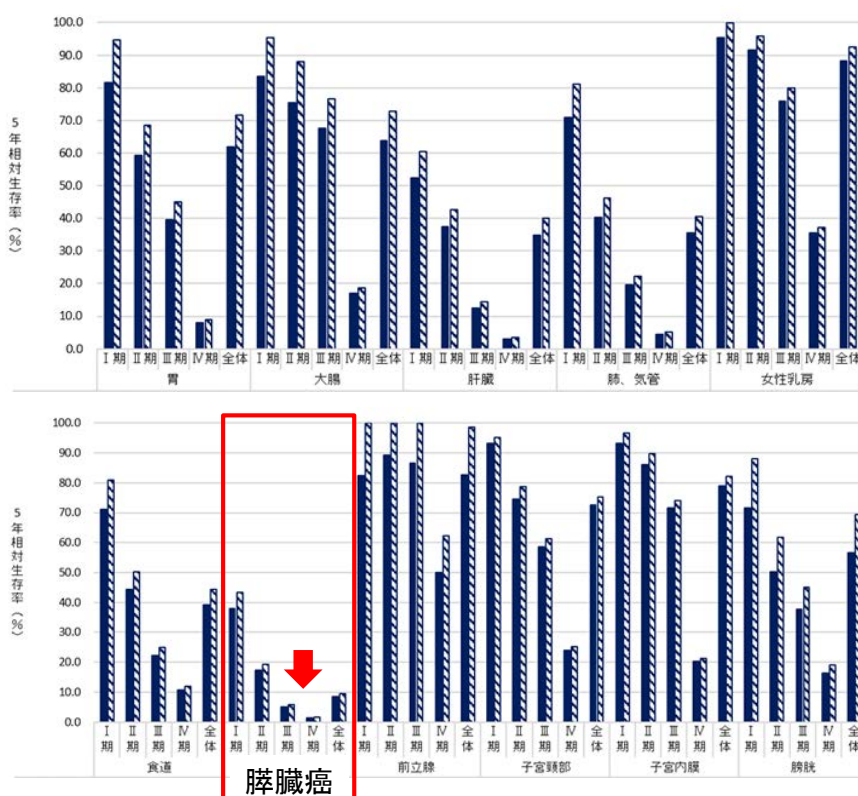
担がんマウスに0.5 MBq (70 f mol) を投与し効果を検討

(Kaneda K, et al. From QiSS website)

大阪大学における α線核医学治療薬の開発

- 難治性膵癌の治療 -

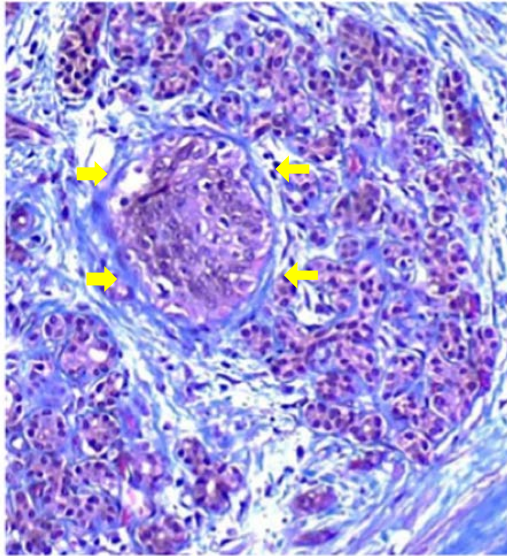
膵臓癌患者の予後: 5年相対生存率



(国立がん研究センター発表の全国院内がん登録データより)

膵臓癌にはがん間質が豊富

Pancreatic Cancer



Tumor cells ; Stroma

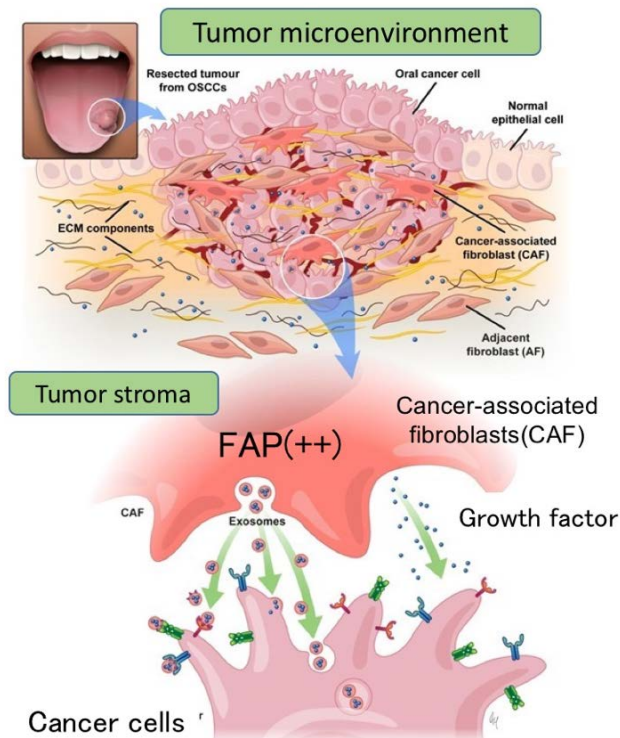
がん間質は抗がん剤が腫瘍に届くのを防ぐバリアにもなっている

- 抗腫瘍薬の送達 ↓
- 治療抵抗性 ↑
- 有効性 ↓
- 副作用 ↑



(Meng H, et al. Adv Drug Deliv Rev. 2018)

新しいがん治療ターゲット: がん間質



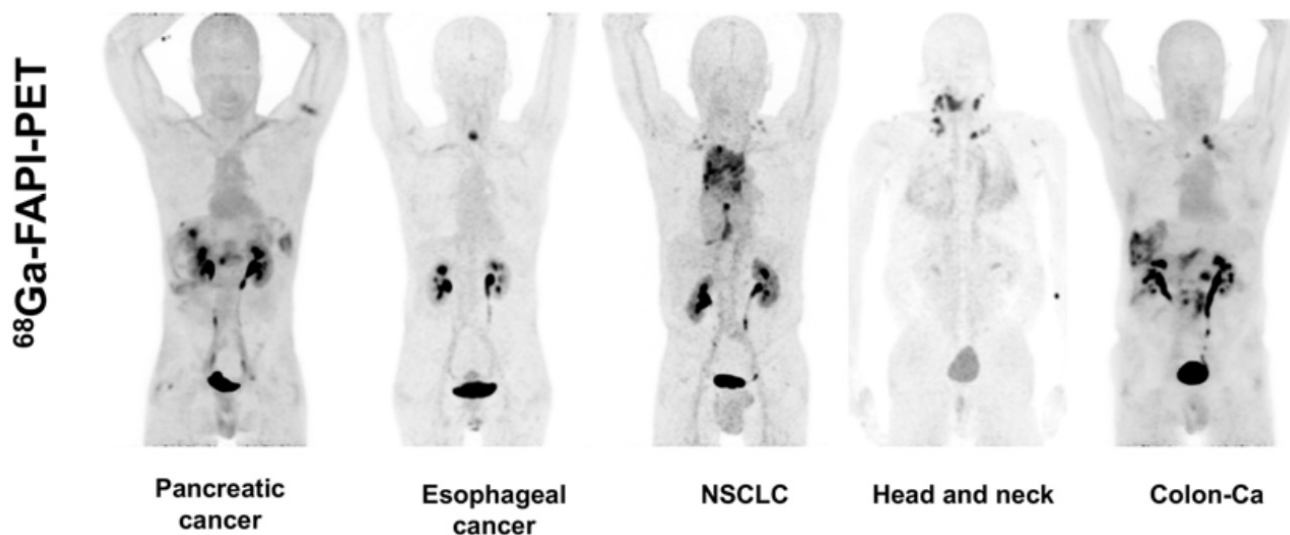
FAP:
Fibroblast
Activation
Protein



(<https://www.news-medical.net/>) 36

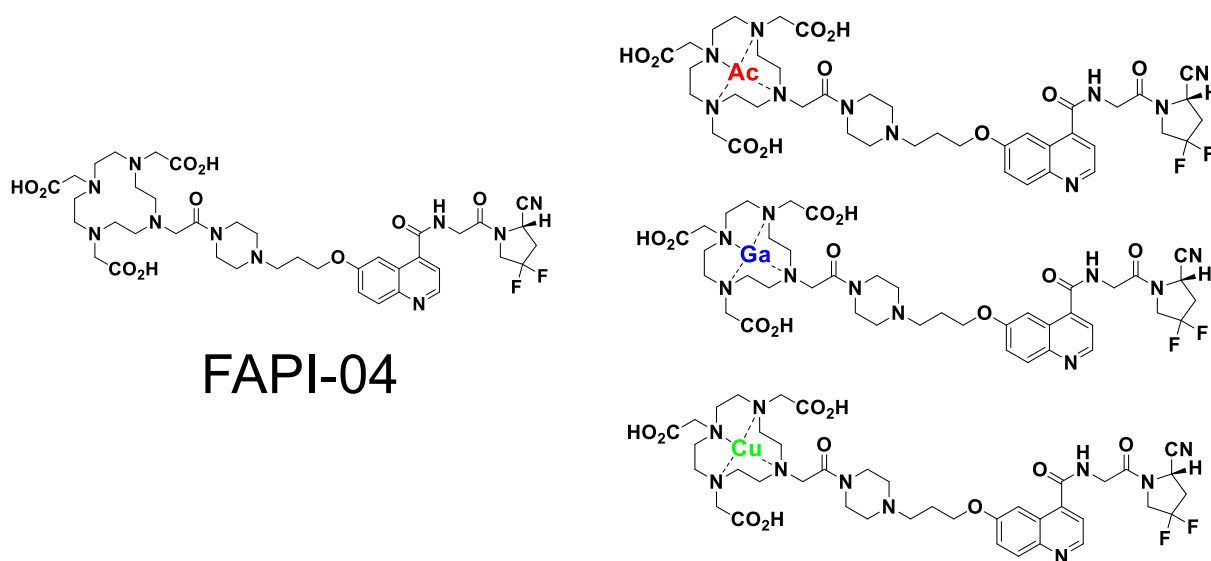
FAPI-PETによる新たながん画像診断

FAPI: Fibroblast activation protein inhibitor



(Giesel FL, et al. J Nucl Med. 60(3):386-392. 2019) 37

New theranostics target: FAPI



(Watabe T, et al. J Nucl Med. 2019)

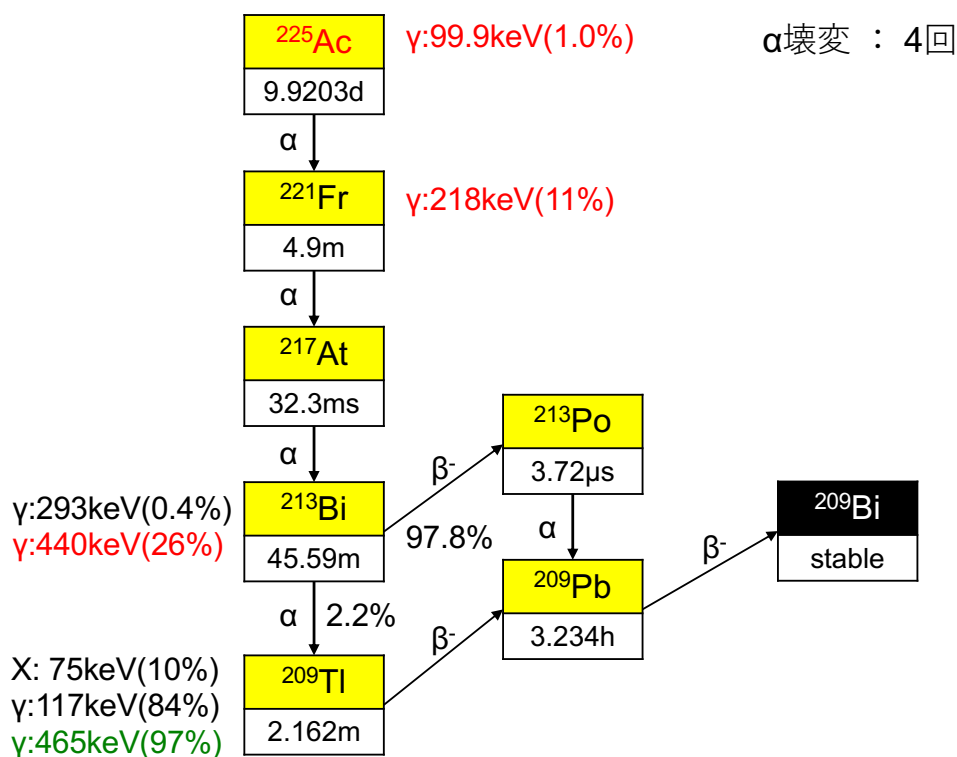
$^{64}\text{Cu}/^{68}\text{Ga}/^{225}\text{Ac}$ -FAPI-04 : 標識結果

RI	^{64}Cu	^{68}Ga	^{225}Ac
半減期	12.7hr	68 min	10 days
FAPI-04	30 μM	30 μM	300μM
緩衝液	0.1M AcONH ₄	0.07M AcONa	0.07M AcONH ₄
pH	pH6.5	pH6.5	pH6.5
還元剤	1%Asc A	0.2% Asc A	1%Asc Na
反応温度	80°C	95°C	80°C
反応時間	1hr	20min	2hr
%RCP	88.5%	95.0%	96.9%



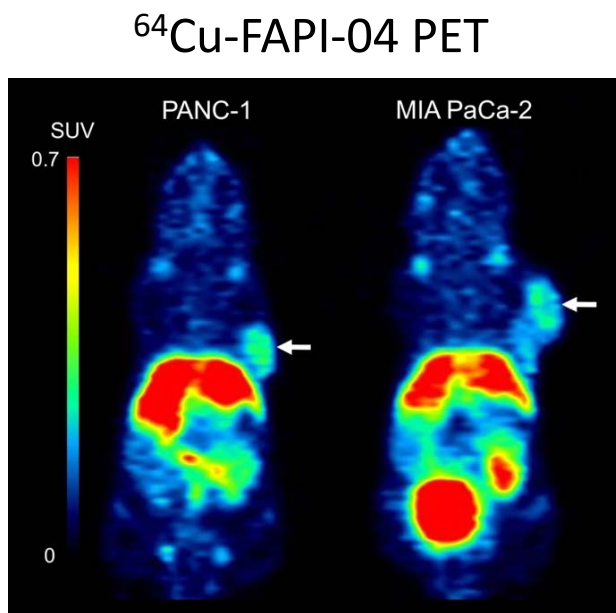
(Watabe T, et al. J Nucl Med. 2019.)

^{225}Ac : 核壊変スキーム

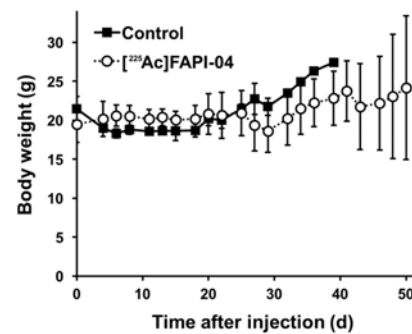
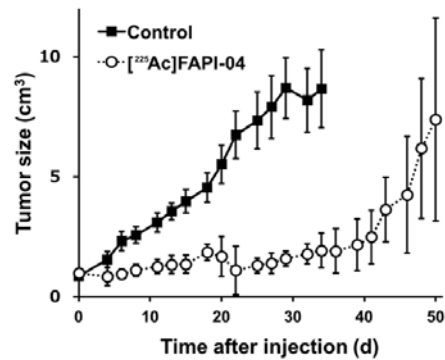


がん間質をターゲットにした α 線治療

^{225}Ac -FAPI-04 (膵臓癌モデル)



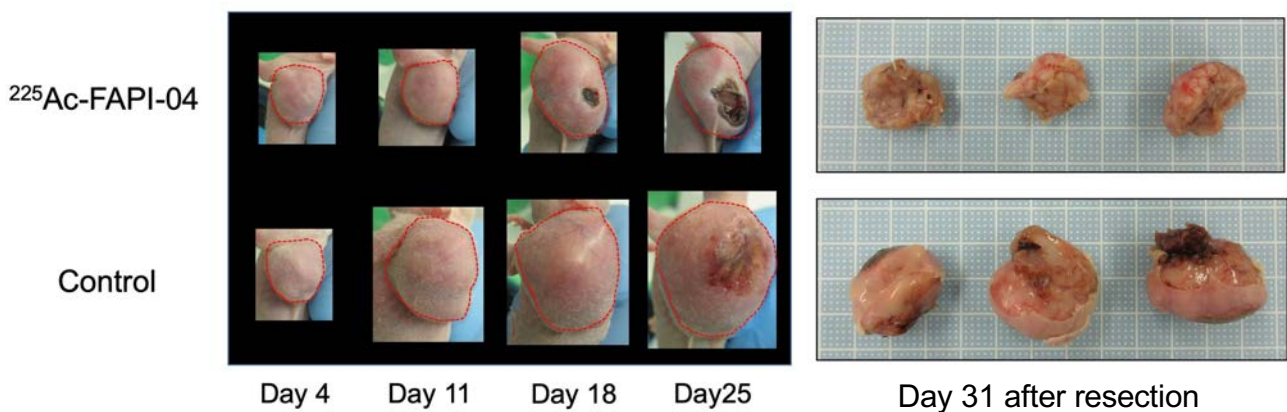
(ヒト膵臓癌細胞をヌードマウスに皮下移植)



(Watabe T, et al. J Nucl Med. 2019)

Alpha therapy targeting FAPI

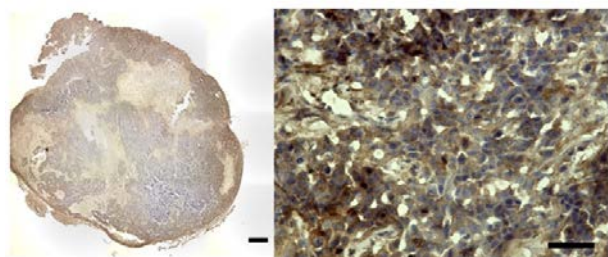
^{225}Ac -FAPI-04 in PANC-1 xenograft model



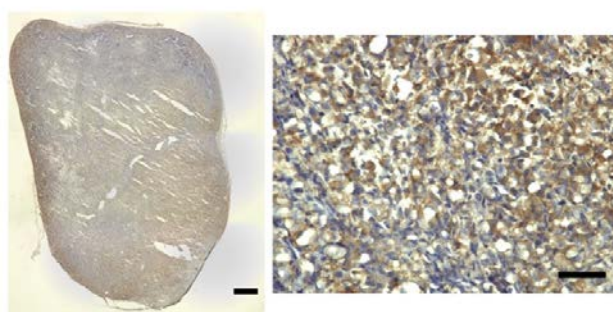
(Watabe T, et al. J Nucl Med. 2019)

Immunohistochemistry: FAP antibody

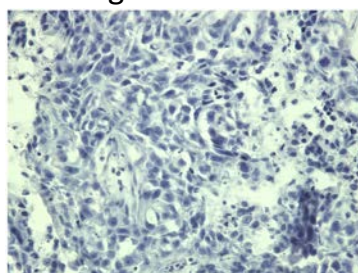
PANC-1



MIA PaCa-2



Negative control



(Watabe T, et al. J Nucl Med. 2019)

プレスリリースと新聞報道

Press Release

大阪大学
5565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1
TEL: 06-6877-5111 代
www.osaka-u.ac.jp

2019年10月4日

分野: 生命科学・医学系 キーワード: 核医学治療、膵臓がん、アルファ線治療、がん間質

膵臓がんのバリアを攻撃して、難治性がんを制圧 ～がん間質をターゲットにした新たな放射線療法～

【研究成果のポイント】

- ◆ がん間質をターゲットにした新たなコンセプトの治療薬を阪大と独ハイデルベルク大で共同開発。
- ◆ がん間質はがん細胞の増殖に必要な環境を作るとともに、抗がん剤が届くのを防ぐバリアにもなっている。
- ◆ 飛程の短い放射線(アルファ線)でがん間質を攻撃することで、がん細胞の増殖を抑制。
- ◆ 通常の治療が効かない難治性膵臓がんに対する画期的な治療となることが期待される。

概要

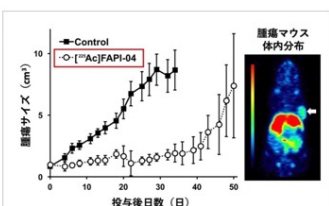
大阪大学放射線科学基盤機構(篠原 厚 機構長)の渡部 直史 助教(医学系研究科 核医学)らの研究チームは、がん細胞の周囲にあるがん間質^{※1}をターゲットとした新たなアルファ線^{※2}治療薬(アクチニウム標識線維菌細胞活性化タンパク質阻害剤([Ac-225] FAPI-04))^{※3}の開発に成功しました。

今回、開発した治療薬を膵臓がんのモデルマウスに投与したところ、腫瘍への選択的集積ならびに増殖抑制効果が確認されました(図1)。がん間質はがん細胞の増殖に必要な環境を作るとともに、がん細胞に抗がん剤が届くのを防ぐバリアにもなっています。今後、通常の治療が効かない難治性膵臓がんに対する画期的な治療法となることが期待されます。本治療薬は大阪大学と独ハイデルベルク大の共同研究によって開発されました。

本研究結果は、米国科学誌「Journal of Nuclear Medicine」に、10月5日(日本時間)に公開されます。なお、本件について報道解禁設定はありません。

研究の背景

近年、治療効果が高く、周囲の正常細胞への副作用が少ない放射線であるアルファ線を用いた治療が注目を集めています。これまでのアルファ線治療薬はがん細胞表面に現れる特定の分子をターゲットにしてきました。しかし、これらの分子はがん細胞によって異なることが多く、転移した部位では発現の程度が異なることがありました。また特に膵臓がんでは、がん細胞の周囲に存在する間質がバリアとなっており、がん細胞まで抗がん剤が行き渡らないことがありました。加えて膵臓がんではこのがん間質の成分が多いため、既存の治療があまり効かない難治性となることが多く、新たな治療戦略が必要でした。



α線で膵臓がん間質を攻撃

大阪大学の篠原厚教授や渡部直史助教らは、α線という強力な放射線で膵臓(すい臓)がんをターゲットにした新たな治療薬を開発しました。がんを攻撃する間質をターゲットにした治療薬を開発しました。マウスで治療効果を確かめた。抗がん剤が効かない患者を治療できる可能性がある。独ハイデルベルク大と共同研究の成果で、米科学誌に掲載した。

α線は飛距離が100ミクロン(100万分の1)程度で、体の中で正常な組織を傷つける恐れが少ない。大阪大学は膵臓がんの周囲にあり、がんを増やすたんばく質を出す間質に注目。間質が持つたんばく質に付く低分子化合物に、α線を出すアクチニウムを付け、ヒトの膵臓がんを移植したマウスに投与した。30日後のがんの体積を治療しない場合の4分の1に抑えた。

α線では飛距離が100ミクロン(100万分の1)程度で、体の中で正常な組織を傷つける恐れが少ない。大阪大学は膵臓がんの周囲にあり、がんを増やすたんばく質を出す間質に注目。間質が持つたんばく質に付く低分子化合物に、α線を出すアクチニウムを付け、ヒトの膵臓がんを移植したマウスに投与した。30日後のがんの体積を治療しない場合の4分の1に抑えた。

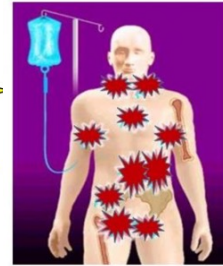
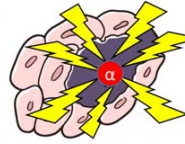
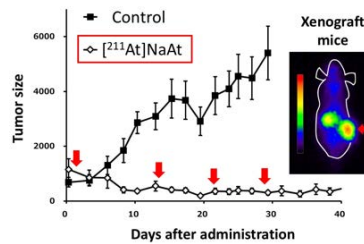
上へロボットを

とで、J Aが6台を導入した。ただ、フル稼働していない。収穫機に乗る人さえ来てもらうようにした。ただ、こちらは十分に集められないからだ。

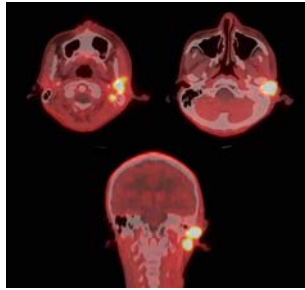
(日経産業新聞 2019年10月17日)

まとめ

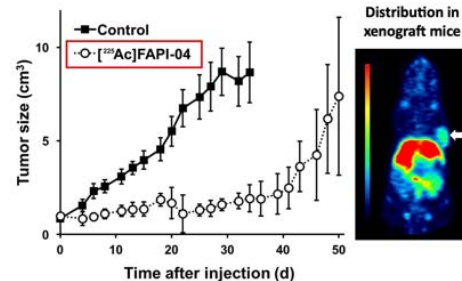
難治性甲状腺癌に対するアスタチン治療



PETを用いた 高精度のがん画像診断



新たな治療ターゲットを含む 治療効果の高いα線治療



Financial Disclosure

- Joint research fund by Telix Pharma Japan
- The QiSS program of OPERA from the Japan Science and Technology Agency (JST) (JPMJOP1721)
- KAKENHI (B) (19H03602) and KAKENHI (C) (15K09955) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT)

Acknowledgement

- ^{211}At was provided from the Research Center for Nuclear Physics at Osaka University, RIKEN, and QST via the short-lived RI supply platform.
- ^{225}Ac was provided by the ^{233}U cooperation project between JAEA and the Inter-University Cooperative Research Program of the Institute for Materials Research, Tohoku University (proposal no. 19K0053).



Osaka University
Graduate School of Medicine

2

Thank you for your attention.

Department of Nuclear Medicine

Hiroki Kato
Kazuhiro Ooe
Romanov Victor
Yuwei Liu
Fumihiko Soeda
Takanori Kobayashi

Osaka University Hospital

Mitsuaki Tatsumi
Sadahiro Naka
Takashi Kamiya

Institute for Radiation Science

Yoshifumi Shirakami
Kazuko Kaneda
Atsushi Toyoshima

Department of Molecular Imaging in Medicine

Eku Shimosegawa
Keiko Matsunaga

RI center

Kojiro Nagata
Takashi Yoshimura

Research Center for Nuclear Physics

Jun Hatazawa
Mitsuhiro Fukuda
Takashi Nakano

Tohoku University

Kenji Shirasaki

Graduate School of Science

Atsushi Shinohara

University Hospital Heidelberg

Thomas Lindner
Uwe Haberkorn
Clemens Kratochwil
Frederik Giesel

Department Bio-system Pharmacology

Yoshikatsu Kanai