



金沢大学
KANAZAWA
UNIVERSITY

HaKaSe+



福島県立医科大学
FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY

令和6年4月8日

各報道機関文教担当記者 殿

標的 α 線治療のがん選択的な治療を可能とする手法を開発

—効果的で副作用の少ない α 線治療への応用に期待—

金沢大学新学術創成研究機構の小川数馬教授、三代憲司准教授、大学院医薬保健学総合研究科薬学専攻/次世代精鋭人材創発プロジェクト令和4年度採用選抜学生（博士課程3年）の越後拓亮、医薬保健研究域薬学系の淵上剛志准教授、宗兼将之助教、福島県立医科大学の高橋和弘教授、鷲山幸信准教授、金沢大学附属病院核医学診療科の絹谷清剛教授、若林大志講師らの共同研究グループは、**標的 α 線治療（※1）のがん選択的な治療を可能とする手法の開発に成功**しました。

核医学治療に用いられる α 線は高い細胞傷害性を持ち、飛程が短いことから、 α 線放出核種をがん細胞に選択的に送達することができれば、少ない副作用で高い治療効果を得ることができます。特にアスタチン-211 (^{211}At)（※2）は、国内での製造方法が確立しているほぼ唯一の α 線放出核種であり、近年、臨床応用に向けた ^{211}At 標識薬剤の開発が盛んに行われています。

本研究グループは ^{211}At による標的 α 線治療を行うために、これまでの研究において、血液中に豊富に存在するタンパク質であるアルブミンに結合する薬剤（ ^{211}At 1）を開発し、マウスでの実験で ^{211}At 1ががんが高く集まり、がんの増殖を抑制することを示しました。しかし、 ^{211}At 1が血液中に長く滞留することから副作用が懸念されていました。そこで、十分量の ^{211}At 1をがんへ運んだ後、 ^{211}At 1と血中アルブミンとの結合を切る化合物（3）を追加で投与することで、 ^{211}At 1のがんへの選択性を改善可能か検討を行いました。その結果、 ^{211}At 1は血液中に滞留することなく、がん以外の正常な組織からも速やかに排泄されました。一方、がんへの集積はあまり低下せず、がんの増殖を抑制しました。このことから本研究をさらに発展させることにより、標的 α 線治療のさらなる効果増大、副作用の低下につながることを期待されます。

本研究成果は、2024年4月4日欧州核医学会が出版する国際誌『*European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

核医学治療では、放射性核種（※3）を結合した薬剤を患者さんに投与し、薬剤から放出される放射線で体内からがんを殺傷する治療法です。特にα線は高い細胞傷害性を持ち、飛程が短いことから、α線を放出する放射性核種をがんを選択的に送達することができれば、少ない副作用で高い治療効果を得ることができます。このため、α線放出核種をがんに運ぶ薬剤が非常に重要です。特に²¹¹Atは、国内での製造方法が確立しているほぼ唯一のα線放出核種であり、近年、臨床応用に向けた²¹¹At標識薬剤の開発が盛んに行われています。

本研究グループは、最近、がんの標的α線治療を行うための血液中のアルブミンに結合するアルブミン結合部位（※4）を含有した²¹¹At標識RGDペプチド（※5）（^{[211]At}1）を開発しました。マウスでの実験の結果、がんへの高い集積を示し、がんの増殖抑制効果を示し、核医学治療用薬剤としての可能性が示されました。しかし、高い血中滞留性による副作用が懸念されていました。

【研究成果の概要】

十分量の^{[211]At}1をがんに運んだ後、^{[211]At}1と血中アルブミンとの結合を切る化合物（3）を追加で投与することで、^{[211]At}1の体内動態を改善できないか検討を行いました。化合物3は、^{[211]At}1と類似したアルブミン結合部位を有することからアルブミン結合阻害剤として選択されました。がん細胞を移植したマウス（担がんマウス）に^{[211]At}1を投与した後、3を投与して体内分布を調べたところ、3を投与しない場合と比較して血中滞留性、非標的組織へ集積は低下した一方で、がんへの集積はあまり低下しませんでした。診断用の放射線を放出する⁶⁷Gaを結合した^{[67]Ga}2を投与して核医学イメージングを行ったところ、3を投与することで、がんのみを画像化することができました。治療実験では3を投与した場合でも、^{[211]At}1はがんの増殖抑制効果を示しました。これらの結果から、3の投与は^{[211]At}1の治療効果を維持したまま副作用を低減し、^{[67]Ga}2と組み合わせることでラジオセラノスティクス（※6）を可能とすることが示されました。

【今後の展開】

本手法を他のアルブミン結合部位を含有した薬剤に応用することにより、がん選択的な集積性、治療効果を維持しつつ、副作用を低下させることが可能と期待されます。

本研究は、日本学術振興会 科研費（21H02867）、財団法人三谷研究開発財団、公益財団法人テルモ生命科学振興財団、放射線災害・医科学研究拠点における共同研究、JST SPRING（JPMJSP2135）の支援を受けて実施されました。

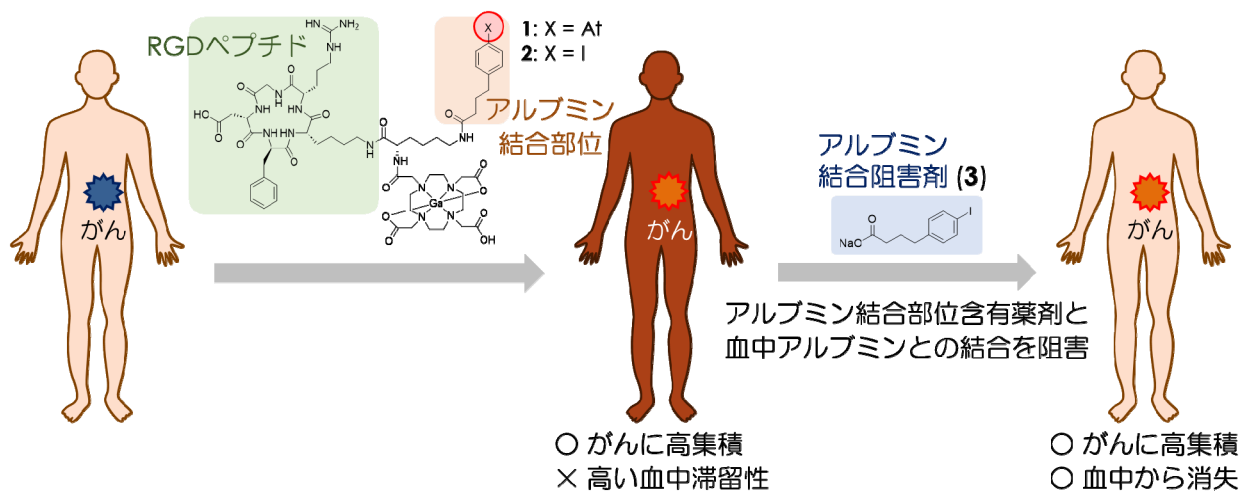


図 1：本研究の概念図

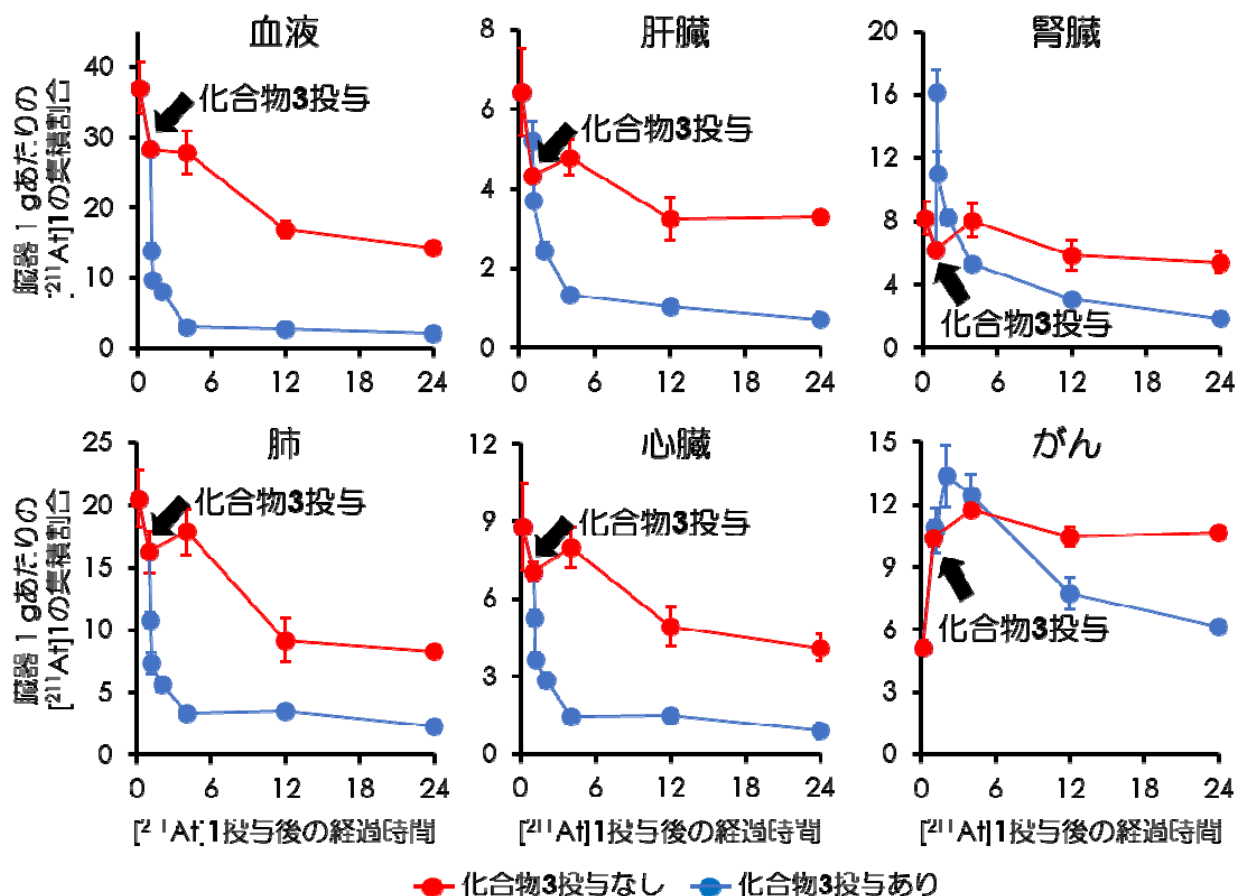


図 2：担がんマウスにおけるアルブミン結合阻害剤（化合物 3）投与の有無での $[^{211}\text{At}]\mathbf{1}$ の体内放射能分布の比較

化合物 3 の投与により血中滞留性，非標的組織へ集積は低下した一方で，がんへの集積はあまり低下しませんでした。

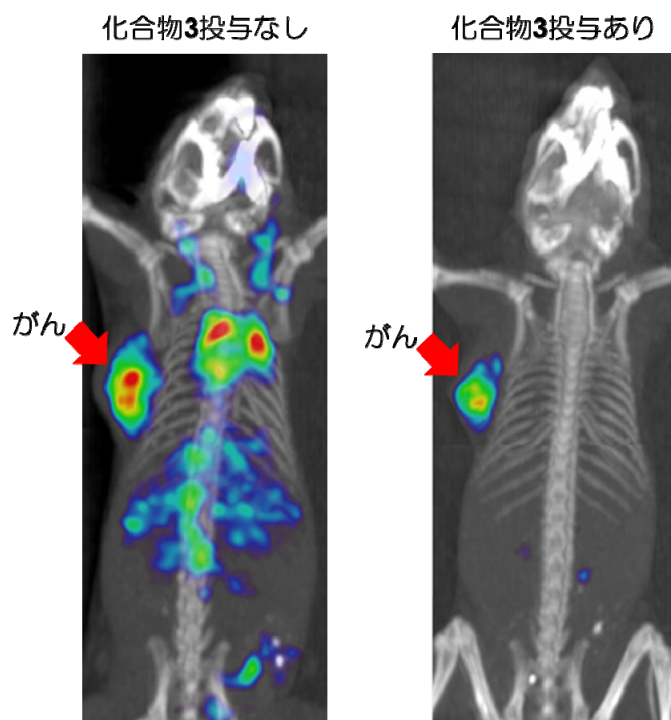


図 3 : 担がんマウスにおけるアルブミン結合阻害剤（化合物 3）投与の有無での $[^{67}\text{Ga}]2$ 投与 3 時間後における核医学イメージング（SPECT/CT 画像）の比較

化合物 3 の投与によりバックグラウンドが低下し、がん組織が明瞭化しました。

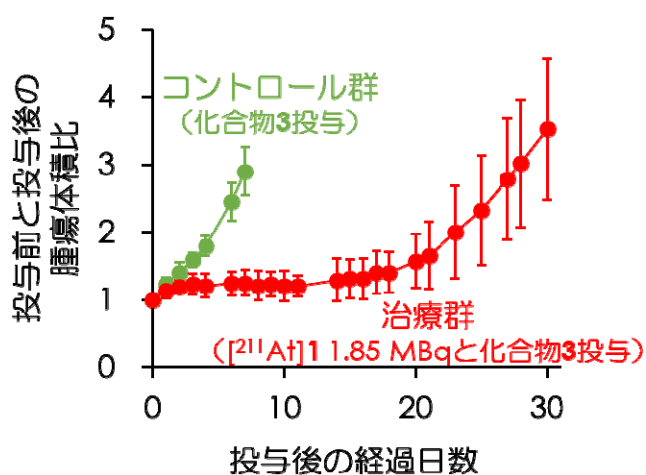


図 4 : 担がんマウスにおけるアルブミン結合阻害剤（化合物 3）投与による $[^{211}\text{At}]1$ の治療実験

治療群はコントロール群と比較して有意な腫瘍の増殖抑制効果を示しました。

【掲載論文】

雑誌名：*European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*

論文名：Optimizing the pharmacokinetics of an ^{211}At -labeled RGD peptide with an albumin-binding moiety via the administration of an albumin-binding inhibitor

(アルブミン結合阻害剤の投与によるアルブミン結合部位含有 ^{211}At 標識 RGD ペプチドの体内動態の最適化)

著者名：Hiroaki Echigo, Masayuki Munekane, Takeshi Fuchigami, Kohshin Washiyama, Kenji Mishiro, Hiroshi Wakabayashi, Kazuhiro Takahashi, Seigo Kinuya, Kazuma Ogawa*

(越後拓亮¹, 宗兼将之¹, 淵上剛志¹, 鷲山幸信², 三代憲司³, 若林大志⁴, 高橋和弘², 絹谷清剛⁴, 小川数馬^{1,3})

¹金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

²福島県立医科大学先端臨床研究センター

³金沢大学新学術創成研究機構

⁴金沢大学附属病院核医学診療科

掲載日時：2024年4月4日オンライン版に掲載

DOI：10.1007/s00259-024-06695-w

【用語解説】

※1：標的 α 線治療

がん細胞を殺傷する α 線を放出する核種で，がん細胞に選択的に集積する化合物を標識された薬剤を患者さんに投与し，体内からがん細胞を殺傷する治療法。 α 線は β 線より飛程が短く，細胞傷害性が大きいいため，少ない副作用で高い治療効果が得られる。

※2：アスタチン-211 (^{211}At)

α 線放出核種であり，高い細胞傷害性を示すことから，強力ながん治療効果が期待されている。アスタチンには安定同位体が存在しないが，ハロゲン元素であるため，ヨウ素や臭素など他のハロゲン元素と類似した化学的性質を持ち，既知の標識法を応用できる。

※3：放射性核種

異なった原子に変化する時に放射線を放出する原子のことで，医療やライフサイエンス分野などの研究で利用されている。特に医療においては，がんや心臓病の診断，がんの治療に使用されている。

※4：アルブミン結合部位

血中アルブミンに対し高親和性を持ち、可逆的に結合する。アルブミン結合部位を薬物に導入することで、薬物の血中半減期が延長され、薬物動態を改善し得る。

※5：RGD ペプチド

アルギニン-グリシン-アスパラギン酸配列を含むペプチド。がんが発現する $\alpha_v\beta_3$ インテグリンに結合するため、結合させた化合物をがんへ輸送することができる。

※6：ラジオセラノスティクス

がんの核医学診断・核医学治療を一体化して行う手法。核医学診断は、透過性の高い放射線である γ 線を放出する放射性核種を結合した薬剤を投与し、体外から専用のカメラで薬剤の分布を画像化する。一方、核医学治療は細胞殺傷性が高い放射線である α 線や β 線を放出する放射性同位元素で標識した薬剤を用い、体内から放射線を照射する。この際、同等の体内動態を示す診断・治療用薬剤を用いれば、診断用薬剤を用いた画像動態解析により、治療前に治療効果や副作用の予測が可能となる。このため、ラジオセラノスティクスは各々の患者に適切な治療を行うことが可能な個別化医療を具現化した手法であると言える。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学 新学術創成研究機構 教授
小川 数馬 (おがわ かずま)
TEL：076-234-4460
E-mail：kogawa@p.kanazawa-u.ac.jp

公立大学法人福島県立医科大学
先端臨床研究センター 准教授
鷲山 幸信 (わしやま こうしん)
TEL:024-581-5177
E-mail：kwashi@fmu.ac.jp

■広報担当

金沢大学研究推進部研究支援課
(新学術創成研究機構 事務担当)
TEL：076-264-5296
E-mail：rinfi@adm.kanazawa-u.ac.jp