

「 α 線核種を標識したがんターゲット分子の創製とがん免疫療法への展開」

大阪大学大学院 理学研究科 樺山一哉

核医学治療は、放射線放出核種を体内に投与して腫瘍特異的に集積させ、がんを殺傷する治療法である。その中でも α 線放出核種を用いた標的 α 線治療(Targeted alpha therapy: TAT)は最近国際的にも非常に注目されている。従来放射線療法で用いられてきた β 線と比べて α 線は飛程が短く、

エネルギーが非常に大きい。そのため α 線を腫瘍特異的に集積させた場合、正常細胞への侵襲が少なく、がん細胞のみを標的として治療することが可能である。また放射線療法による免疫の活性化も報告されている(Postow, M. A *et al. N Engl J Med* **2012**, 366-10, 925-931)。当研究室では α 線放出核種にアスタチン-211(^{211}At)を用いている。 ^{211}At は半減期が7.2時間と短く、短時間の内に腫瘍へ高エネルギーを付与することで効果的に殺傷後、数日で完全消滅し、外部への漏出も無いことから、通院による治療が可能となる。これにより、がん患者のQuality of Life (QOL)向上が期待できる。当研究室ではがん分子標的薬として抗体を使用し、その ^{211}At 標識抗体を担がんマウスに対して投与した際、長期の腫瘍増殖抑制効果を確認している。 ^{211}At の半減期が7.2時間であるにも関わらず、長期的抗腫瘍効果が得られた要因として免疫機構の活性化が想定されているが、詳細な検討はなされていない。そこで我々は ^{211}At による細胞傷害活性とそれにより惹起される免疫活性化の関係性を明らかにすることにより、 ^{211}At を用いた効果的な治療法の提示が出来ると考えた(図1)。

まず、新規 ^{211}At 標識ターゲット分子の作成を行った。高い腫瘍集積能を持つ抗体やその他の分子の選定を、フローサイトメトリー(FCM)ならびに共焦点顕微鏡を用いたイメージングを用いて評価した。優れた集積能を持つ抗体や、抗体のFc領域に環状ペプチドが導入された分子に、 ^{211}At との結合能が高く、生体内での安定性が高いデカボラン標識リンカー ([B]10)を導入した。得られた[B]10化合物に ^{211}At を標識し、その

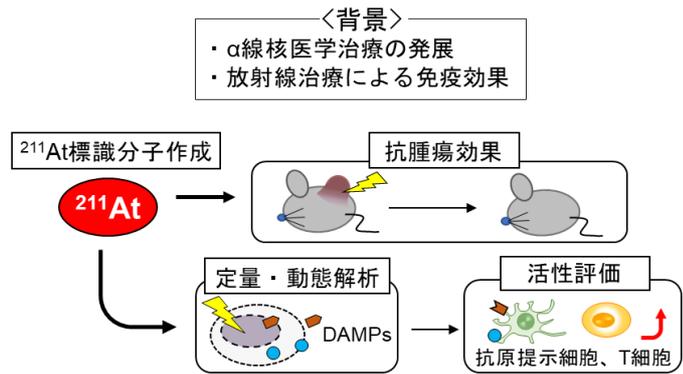


図1 本研究の概要

細胞傷害活性を DNA 二重鎖切断のイメージングによって評価したところ、線量依存的な細胞傷害活性を確認した。

次に ^{211}At 傷害による免疫活性化を評価するため、*in vitro* で ^{211}At 傷害がん細胞を調製した。傷害を与えたマウスメラノーマ細胞株 B16F10 を、それぞれ正常免疫マウス皮下に接種した。接種時、 ^{211}At は十分に減衰していた。接種 1 週間後、未処理の B16F10 を尾静脈注射し、2 週間後をエンドポイントとして肺転移能を評価した。コントロール (PBS) および紫外線処理細胞を免疫したマウス群において肺転移は抑制されていなかったが、驚くべきことに抗がん剤(etoposide)と同程度に ^{211}At 処理細胞で免疫したマウス群においても肺転移は抑制されていた。免疫の活性化を引き起こす細胞死(免疫原性細胞死)が起こった際、死細胞あるいは傷害細胞からは免疫の活性化を促す様々な分子が放出される。これらはダメージ関連分子パターン (DAMPs) と称される。そこで ^{211}At 処理による DAMPs 放出量を評価した。 ^{211}At 処理がん細胞において、DAMPs の一種であるカルレティキュリンが細胞膜に発現亢進することをイメージングによって確認した。続いて、 ^{211}At 、 ^{211}At 標識抗体 (^{211}At -Ab) で傷害した B16F10 細胞をマウスマクロファージ様細胞株 RAW264.7 と共培養し、RAW 細胞表面の活性化マーカーである CD86 の発現量を評価した。その結果、 ^{211}At -Ab による傷害細胞と共培養した RAW 細胞において活性化が確認された。以上より、 ^{211}At 傷害後のがん細胞によって免疫の活性化が誘導されることが明らかになった。

本研究が発展することにより、現在治療困難ながんに対する有効な治療法として社会に提示することが可能となる。TAT ではがん細胞の免疫回避機構とは関係なく、腫瘍特異的に集積した際に α 線の強力なエネルギーによりがん細胞を破壊することが出来るため、免疫原性細胞死の誘導がより容易になると想定される。したがって、 ^{211}At の免疫活性化機構を詳細に解明できれば、様々ながん種の TAT において相乗的な効果を与える薬剤の開発に貢献できる。また腫瘍部位のみ傷害するため副作用も抑えられることが期待され、がん患者の QOL が向上する。近い将来「がんは治せる病」と認識される世の中が実現する可能性がある。

杉山産業化学研究所研究助成により、本研究をさらに発展させることが出来ました。ご支援を頂きました事、心より御礼申し上げます。