

News Release



Ha Ka Se⁺



公立大学法人
福島県立医科大学

令和 5 年 10 月 12 日

各報道機関文教担当記者 殿

がんの標的 α 線治療の効果増大を目指した ラジオセラノスティクス用薬剤を開発 —より効果的な 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選抜学生（博士課程 2 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，鷲山幸信准教授らの共同研究グループは，**At-211 (※1) によるがんの標的 α 線治療 (※2) の効果増大を目指したアルブミン結合部位 (※3) 含有ラジオセラノスティクス (※4) 用薬剤の開発に成功**しました。

ラジオセラノスティクスとは，がんの核医学診断・核医学治療を一体化して行う手法で，ラジオセラノスティクス用薬剤は，標識する放射性核種を診断・治療用で変更することで，核医学診断にも核医学治療にも用いることのできる薬剤のことを指します。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 ^{211}At は，国内での製造方法が確立している唯一の 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。しかしながら，我々の開発してきた ^{211}At 標識化合物は，腫瘍への集積が不十分であることや，腫瘍からの消失の速さが課題となっていました。

今回，本研究グループでは， ^{211}At による標的 α 線治療の効果増大を目指し，血中アルブミンに高親和性のアルブミン結合部位を導入した，ラジオセラノスティクス用薬剤の開発に成功しました。マウスでの実験の結果，本薬剤は，がんへの高い集積・保持を示し，がんの増殖抑制効果を示しました。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につながることを期待されます。

本研究成果は，2023 年 10 月 11 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】

ラジオセラノスティクスは、がんの核医学診断・核医学治療を一体化して行う手法です。核医学治療では、放射性核種で標識された薬剤を患者さんに投与し、薬剤から発せら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 線放出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 線放出核種をがんへ運ぶ薬剤が非常に重要です。

α 線放出核種の中でも、アスタチン-211 (^{211}At) は、国内での製造方法が確立している唯一の 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。しかしながら、 ^{211}At 標識ペプチド薬剤のがんへの集積が不十分であることや、がんからの消失の速さが課題となっていました。このため、 ^{211}At をがんへ高く集積・保持させる薬剤の開発が求められています。

【研究成果の概要】

^{211}At をがんへ高く集積・保持させるため、まず ^{211}At をがんへ運んでくれる RGD ペプチド (※5) に対して、放射性金属を配位可能なキレート剤 (DOTA) を結合させた化合物 **1** を作成しました。さらに、ペプチドの排泄を遅らせるため、この化合物 **1** へ血中アルブミンに高親和性のアルブミン結合部位 (*p*-ヨードフェニル酪酸) を導入したラジオセラノスティクス用薬剤の開発に成功しました。 ^{211}At は、この薬剤の *p*-ヨードフェニル酪酸のヨウ素と置換して導入しました。担がんマウスで体内分布を調べたところ、 $[^{125}\text{I}]2$ と $[^{211}\text{At}]3$ は類似した体内分布を示したことから、*p*-ヨードフェニル酪酸のヨウ素をアスタチンに置換した化合物も、アルブミン結合部位として機能することが示されました。また、アルブミン結合部位を導入していない $[^{67}\text{Ga}]1$ と比較して、 $[^{125}\text{I}]2$ と $[^{211}\text{At}]3$ の血中滞留性は増大し、がんへの集積・保持も増大しました。担がんマウスで治療実験を行ったところ、 $[^{211}\text{At}]3$ はがんの増殖抑制効果を示し、 $[^{211}\text{At}]3$ の核医学治療用薬剤としての可能性が示されました。

【今後の展開】

アルブミン結合部位として用いた *p*-ヨードフェニル酪酸のヨウ素を、アスタチンに置換した $[^{211}\text{At}]3$ は、 ^{211}At をがんへ高く集積・保持させることができたため、 ^{211}At のがんへの集積量や、消失の速さが問題となっている薬剤に本手法を応用することで、 ^{211}At のがんへの集積・保持の増大による治療効果の向上が期待されます。現在、 $[^{211}\text{At}]3$ の高い血中滞留性による副作用の可能性を考え、がんへの集積・保持を維持しつつ、血中滞留性や通常組織への集積を低下させられるような研究を進めています。

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、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。

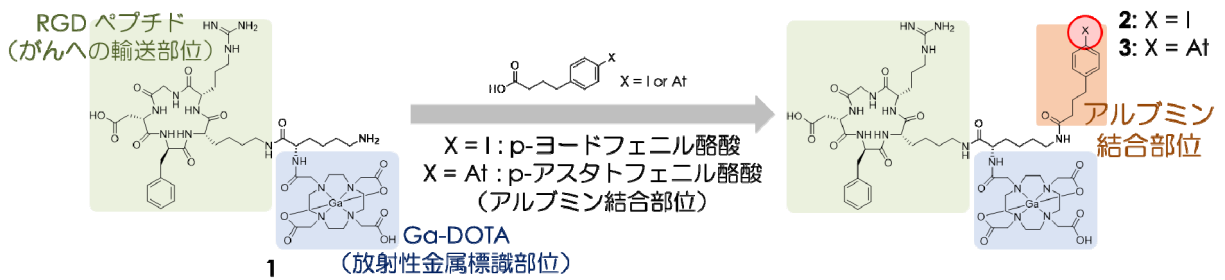


図 1 : 開発した薬剤の構造式

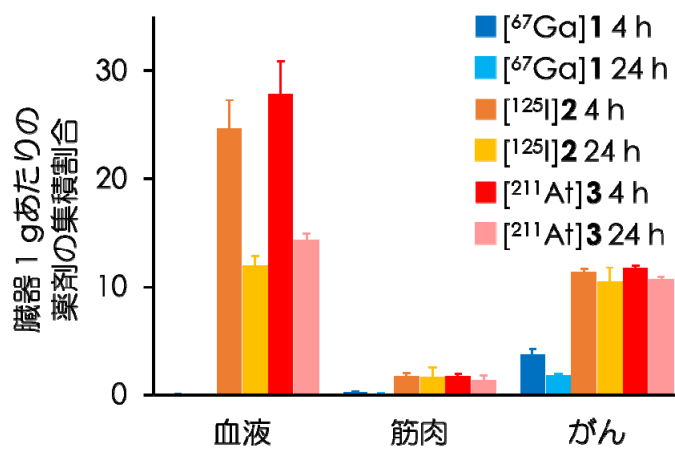


図 2 : [⁶⁷Ga]1, [¹²⁵I]2 及び [²¹¹At]3 の担がんマウスにおける体内放射能分布

[¹²⁵I]2 と [²¹¹At]3 は類似した体内分布を示し, [⁶⁷Ga]1 と比較して血中滞留性が増大し, がんによく集積・保持されました。

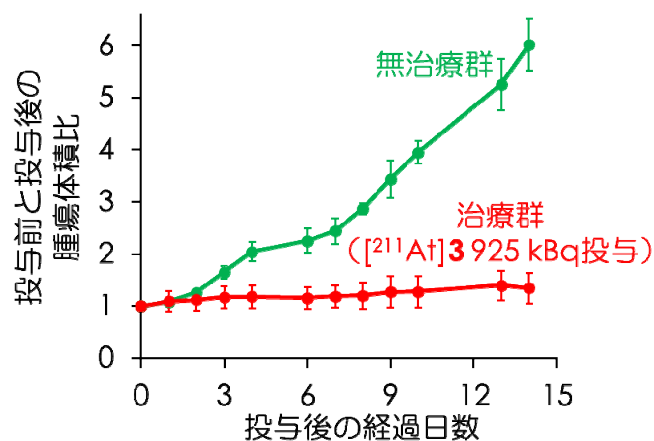


図 3 : [²¹¹At]3 の担がんマウスにおける治療実験

治療群 ([²¹¹At]3 925 kBq 投与) は無治療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 : Development of probes for radiotheranostics with albumin binding moiety to increase the therapeutic effects of astatine-211 (^{211}At)

(At-211 の治療効果増大を目指したアルブミン結合部位含有ラジオセラノスティクス用薬剤の開発)

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

(越後拓亮¹, 三代憲司², 宗兼将之¹, 淵上剛志¹, 鷲山幸信³, 高橋和弘³, 北村陽二⁴, 若林大志⁵, 絹谷清剛⁵, 小川数馬^{1,2})

¹ 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

² 金沢大学新学術創成研究機構

³ 福島県立医科大学先端臨床研究センター

⁴ 金沢大学疾患モデル総合研究センター

⁵ 金沢大学附属病院核医学

掲載日時 : 2023 年 10 月 11 日オンライン版に掲載

DOI : 10.1007/s00259-023-06457-0

【用語解説】

※1 : At-211 (アスタチン-211)

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。

※2 : 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ため, 少ない副作用で高い治療効果が得られる。

※3 : 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。

※4：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 γ 線を放出する放射性同位元素で標識した薬剤を投与し、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 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・治療用プローブを用いれば、診断用プローブ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、ラジオセラノスティクス用薬剤の開発が盛んに行われている。

※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。

【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

金沢大学研究推進課研究推進総務係

(新学術創成研究機構 事務担当)

TEL : 076-264-6186

E-mail : rinfi@adm.kanazawa-u.ac.jp