

研究最前線

癌のターゲティング療法 (アイソトープ内部照射療法)の開発

金沢大学医学部核医学講座

横山 邦彦, 絹谷 清剛, 小西 章太, 平松 孝司, 道岸 隆敏, 利波 紀久

粒子線(主に β 線)放出アイソトープを人体内に投与して, その粒子線を病巣に集中させて, 体内から癌病巣のみを選択的に放射線治療する方法は, 内部照射療法と呼ばれる。一般的には, 体外から放射線を照射する治療が放射線治療と呼ばれる。この体外からの放射線治療(外照射)が, 身体の限られた一部分を治療するのに対して, 内部照射療法では, 全身に広がった微少な転移癌や画像診断でも確認できない不可視癌(潜在癌)もその対象となる。理由は, 体内投与されたアイソトープを癌組織にのみ集中させるターゲティング(標的化)といわれる独自の手法を用いるからである。従って, 癌病巣の部位や個数にかかわらず, アイソトープが体内で癌組織に集積し, 癌細胞を照射破壊する。

現在, 臨床的に実用化されている内部照射療法は, ヨード(I)-131を用いる甲状腺癌の再発や転移に対する

治療法(図1-2)及び悪性疾患ではないが甲状腺機能亢進症に対する ^{131}I 治療法がある。また, ^{131}I 標識メタヨードベンジルグアニジン(meta-iodobenzylguanidine, MIBG)を用いる褐色細胞腫(pheochromocytoma), 傍神経節腫(paranglioma), 神経芽細胞腫(neuroblastoma)の治療法は, 実用化されてはいるものの, 放射性医薬品の入手の問題で実施困難となっている。一方, ストロチウム(Sr)-89を用いる骨転移疼痛の緩和療法は, 放射性医薬品の承認待ちの状態であるが, 骨転移による激的な疼痛の新しいコントロール手段として注目を集めている。

我々のアプローチは, 癌の代謝や細胞膜表面抗原を利用して, できるだけ効率よく, 粒子線(主に β 線)放出アイソトープを癌組織にターゲティングさせる方法を開発することである。体内投与をした場合, 癌抗原を認識するモノクローナル抗体は, 抗原を発

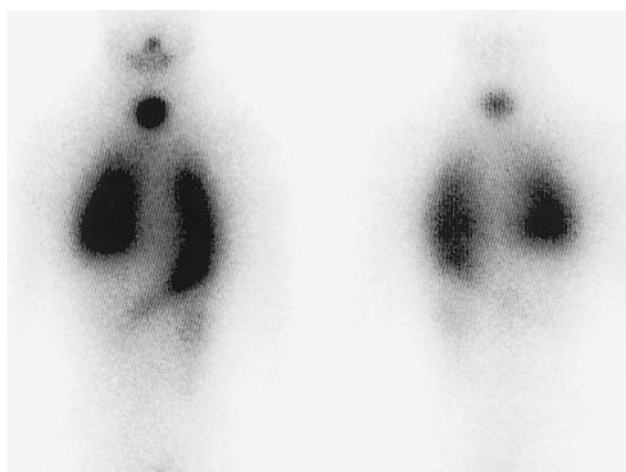


図1 甲状腺乳頭癌肺転移(シンチグラフィ)

甲状腺乳頭癌肺転移(18歳, 男性)に対する ^{131}I 5550 MBqの治療。投与3日目のイメージング(右正面像, 左後面像)では, 肺と頸部正中(甲状腺床)に異常集積を認める。

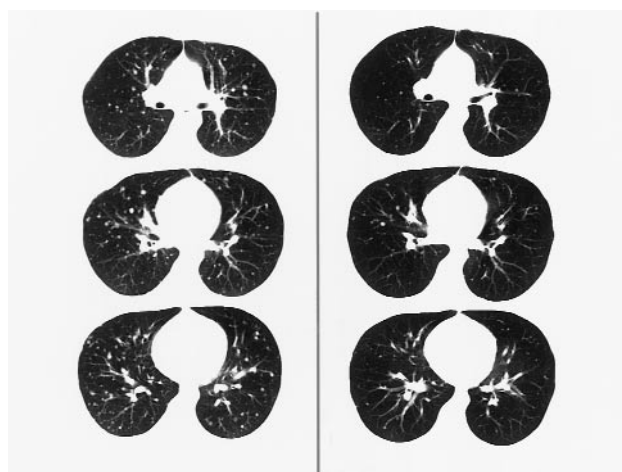


図2 甲状腺乳頭癌肺転移(肺CT)

甲状腺乳頭癌肺転移(18歳, 男性)の治療前(左)及び ^{131}I 3回(計18.5 GBq)治療後(右)の肺野CT。 ^{131}I 治療により, び慢性肺転移による小粒状影のほとんどが消失した。

現している癌組織に集積し免疫反応で結合する。放射性アイソトープで標識された抗体を投与し、体内から癌の放射線照射を行う内部照射療法は、特に、放射免疫療法 (radioimmunotherapy, RIT) と呼ばれる。腫瘍組織を構成する細胞群における抗原の発現様式は不均一であり、すべての標的細胞が抗原陽性ではない。しかしRITの場合は、必ずしもすべての標的細胞と結合する必要はない(図3)。壊変によって生ずる β 線などの電離放射線は、細胞核へのヒットによって致死効果を与えるが、そのエネルギーに応じて一定の範囲(数 μ から数mm)の組織を有効に照射できるためである。この点が薬剤を用いるターゲティング療法と根本的に異なるRITの大きな利点である。放射性アイソトープ標識抗体を用いる癌の放射

免疫療法は、組織特異性が高く有望な方法として期待されている。このアプローチにより新しい癌のターゲティング療法の臨床応用を目指すべく、以下のような研究を行っている。

- ① 現在の高精度の画像診断法をもってしても検出できないような微小癌や不可視癌(潜在癌)が内部照射療法によって制御可能か否かを微小癌の転移モデルで治療実験を行い、腫瘍縮小効果や微小転移の抑制効果を検討した。
- ② 免疫反応を用いた内部照射療法である放射免疫療法の治療効果をなお一層高めるために、腫瘍組織へのアイソトープ標識モノクローナル抗体のターゲティングを向上させる方法を検討した。

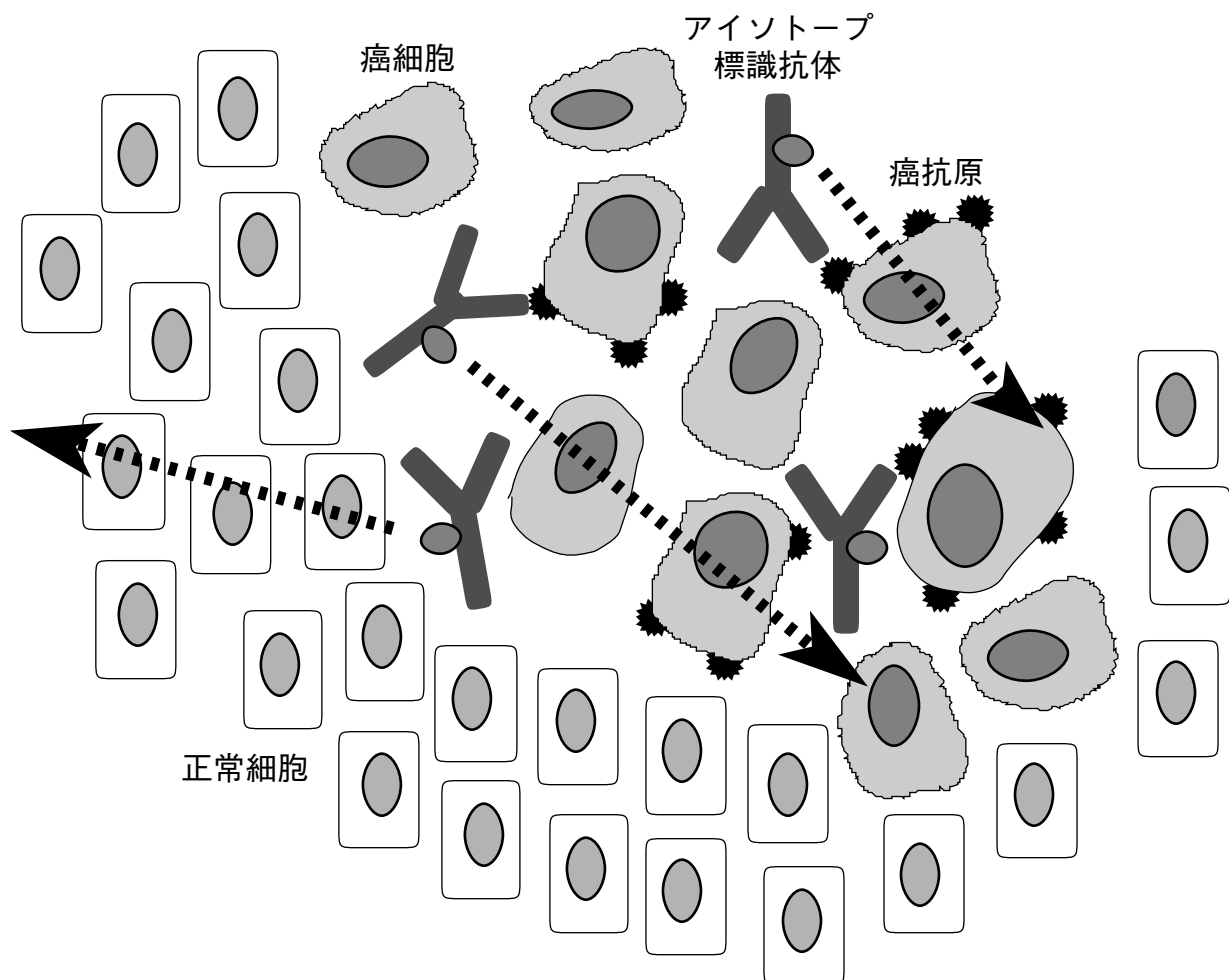


図3 放射性核種標識モノクローナル抗体による癌の内用療法

抗原を発現している癌組織に集積し、免疫反応で結合した抗体のラジオアイソトープの放射線により癌の内部照射療法が可能となる。抗原を発現していない近傍の癌細胞をも同様に照射できる利点がある (cross-fire effect)。同時にまた、正常細胞も被曝させる (innocent bystander) 諸刃の刃でもある。

- ③ 治療用の β 線だけでなく、診断用の γ 線も放出し、体内分布のモニターが可能であるレニウム(Re)-186は、放射免疫療法に適した優れたアイソトープと考えられる。そこで、モノクローナル抗体との新たな ^{186}Re 標識方法を検討した。

細胞は癌化に伴い様々な癌関連抗原を膜表面上に発現する。これらの抗原を認識・結合するモノクローナル抗体と殺細胞効果を持つアイソトープを結合して投与すれば、癌組織は選択的に破壊される。従来からの我々の検討では、抗体とアイソトープとの化学的結合(リンカー)の違いによって、ターゲティングの効率は大きく左右される。その知見をもとに、全く新しいリンカーテクノロジーを用いた標識方法を開発した。その臨床応用の第一段階として、人体使用レベルのモノクローナル抗体放射性医薬品を独自に無菌製剤化した。これは、モノクローナル抗体、標識用リンカーテクノロジー、アイソトープすべてが純国産の初めての製剤である。現在までに、本邦では、ごく数例の実施例が報告されているが、それらはいずれも、抗体にアイソトープを結合させるリンカーとして米国で開発された技術を導入して用いている。

- ① 治療群では、SCIDマウスの原発腫瘍は有意に縮小し、リンパ節への転移も抑制された。肝・脾・肺には、病理学的には変化なく、遺伝子レベルでのみ検出される最小極微の転移が生じたが、放射免疫療法により抑制効果が認められた。
- ② ヒト大腸癌移植ヌードマウスにおいて、昇圧操作に基づく腫瘍血流増加作用及びキニナーゼ阻害剤による血管透過性亢進作用を利用し、腫瘍組織の血行動態を改善する方法を開発した。抗体の腫瘍集積性は、抗体の抗原親和性、標識抗体の免疫活性、腫瘍組織における抗原発現の不均一性、腫瘍血流あるいは抗体の腫瘍血管透過性等の多く因子に規定されていると考えられる。腫瘍血管と正常臓器血管の最大の相違のひとつに、血圧の変動に対する組織血流自律能の有無が挙げられる。つまり、正常臓器血管は血圧の上昇に際し収縮し臓器血流を一定に保つのに対し、腫瘍血管は受動的拡張を示し、それにより腫瘍血流が増加する。本研究の目的は、アンギオテンシン-II(AT-II)投与による昇圧操作に加え、キニナ

ーゼ阻害剤(エナラプリル)による血管透過性亢進作用により、標識抗体の腫瘍集積性改善、腫瘍対正常臓器放射能比改善を得ることにある。ヒト大腸癌LS-180移植ヌードマウスにおいて、塩化タリウム(Tl)-201、テクネシウム(Tc)-99m標識アルブミンを組織血流量、組織血液量あるいは血管透過性のマーカーとして、AT-II、エナラプリルの至適投与量を検討した結果、各々 $2\mu\text{g/kg/min}$ 、 $30\mu\text{g}$ の投与量において最適の腫瘍血行動態改善が得られた。この操作により血圧は、96/61から153/67に上昇した。昇圧操作を72時間まで持続し観察した結果、1時間までの昇圧であれば正常臓器血行に影響がないことが確認された。このように決定した最適操作下におけるインジウム(In)-111標識抗大腸癌モノクローナルA7抗体(マウスIgG2a)の体内分布を抗体投与後168時間まで観察したところ、腫瘍への放射能集積は対照群と比べ有意に増加し、かつ正常臓器放射能分布は不変あるいは減少した。投与72時間後における腫瘍集積は対照群の1.62倍の高値を示した。腫瘍内放射能分布をオートラジオグラフィで観察したところ、対照群では放射能は主に腫瘍辺縁にのみ存在したのに対し、操作群においては腫瘍深部にまで放射能の分布がみられた。これらの結果を基に、 ^{131}I 標識A7抗体で実験的治療を行ったところ、操作群における抗腫瘍効果の著しい改善が得られた。以上の結果から、AT-II及びキニナーゼ阻害剤投与による腫瘍血行動態の改善により、放射能標識モノクローナル抗体の正常臓器分布にほとんど影響を及ぼすことなく腫瘍集積性の改善が得られることが確認された。この効果増強は、分子量の小さいfragment抗体でより有効であろうと予測される。また、この方法は、近年有望視されている放射能標識ペプチドあるいは放射能標識ヌクレオチドの腫瘍targetingにも有効に作用するものと考えられる。

- ③ 抗体との ^{186}Re 標識用キレート剤として、HYNIC(succinimidyl-6-hydrazinopyridine-3-carboxylic acid)を合成した。HYNICは、迅速かつ簡便に、抗体活性の低下なく結合可能で、標識率が高い利点を有すると判明した。

アイソトープの適正利用を図るため、種々の応用状況をシュミレーションし、今後、新たな癌のマネージメント法を確立してゆく計画である。