

悪性黒色腫に対する標的アイソトープ治療薬候補を開発

— α 線を放出するアスタチン-211を用いた新たな薬剤により悪性黒色腫の顕著な抑制に成功—

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構（以下「量研」という。）量子医学・医療部門 放射線医学総合研究所 先進核医学基盤研究部 謝琳主任研究員、破入正行研究員、張明栄部長らは、がん細胞の表面に存在する代謝型グルタミン酸1型受容体（mGluR1）に結合し、悪性黒色腫に対する α 線を放出する新しい標的アイソトープ治療薬候補 211At-AITM の開発に成功し、モデルマウスによりそのがん増殖抑制効果を明らかにしました。

悪性黒色腫は、日本では10万人に1~2人が発症する希少がんで、皮膚だけでなく、眼球、鼻腔、口腔、食道などの粘膜にも発生します。悪性黒色腫が皮膚や粘膜にとどまっていれば、病変とその周囲を切除する外科手術による治療となります。

しかし、特に顔面・頭頸部に発生した場合は機能や容姿を大きく損なう問題があり、外科手術による治療が困難となることが多く、放射線と抗がん剤などを併用した治療が行われます。また、リンパ節や他の臓器に転移した場合には外科手術、放射線治療、抗がん剤などの薬剤療法を組み合わせた治療が行われますが、従来の放射線治療は効きにくいいため、予後が悪く、新たな治療法が開発が望まれています。近年は免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬による治療成績の向上が期待されていますが、それぞれ副作用や効果に個人差があるといった問題があることもわかってきました。

量研では、体の外から放射線を照射してがんを治療する重粒子線治療に、体内に投与した放射性核種から出る放射線でがんを治療する標的アイソトープ治療を組み合わせることで、最初に発生したがん（原発巣）と転移したがんの両方を治療することを目指して研究開発に取り組んでいます。頭頸部の粘膜悪性黒色腫に対する重粒子線治療では、外科手術による治療が困難な症例でも良好な治療成績が得られ、現在は保険診療での治療を行っています。

一方、標的アイソトープ治療では、放射線の飛ぶ距離が細胞数個分で、当たった細胞を殺傷する能力が高い α 線を放出する放射性核種 211At を加速器で製造することに成功しています。この 211At をがん細胞に効率よく届けることが出来れば、周囲の正常組織に障害を与えることなくがんを治療することが可能ではないかと考えました。

そこで、211At を悪性黒色腫に届ける手法として、正常細胞と比べてがん細胞の表面に

高密度に存在している代謝型グルタミン酸1型受容体 (mGluR1) というタンパク質に着目しました。mGluR1 は、悪性黒色腫、乳がんなど多くのがんの細胞表面に存在し、がんの発生や成長と大きく関わるということが知られています。

そのため、先進核医学基盤研究部では、数年前からがんの診断や治療薬剤の開発において、mGluR1 が有望な標的分子になり得ると考え、mGluR1 に結合する放射性薬剤の開発に取り組んできました。現在までに mGluR1 と強く結合する数種の低分子化合物を陽電子放射断層撮影 (PET : Positron Emission Tomography) 用の放射性同位体である ^{18}F や ^{11}C で標識した、診断用の放射性薬剤を開発しました。これらの薬剤を用い、生きた動物に対して PET によるがんのイメージングに成功してきました。

これまでの mGluR1 に結合する化合物の開発や、その化合物を放射性同位体で標識した薬剤の開発で得られた技術や治験を活かし、本研究では、mGluR1 に結合して α 線を放出する新しい標的アイソトープ治療薬候補として新たに ^{211}At -AITM(4- ^{211}At -astato-N-[4-(6-(isopropylamino)pyridine-4-yl)-1,3-thiazol-2-yl]-N-methylbenzamide) (図 1)を開発し、モデルマウスを用いて悪性黒色腫に対するがん増殖抑制効果を評価しました。

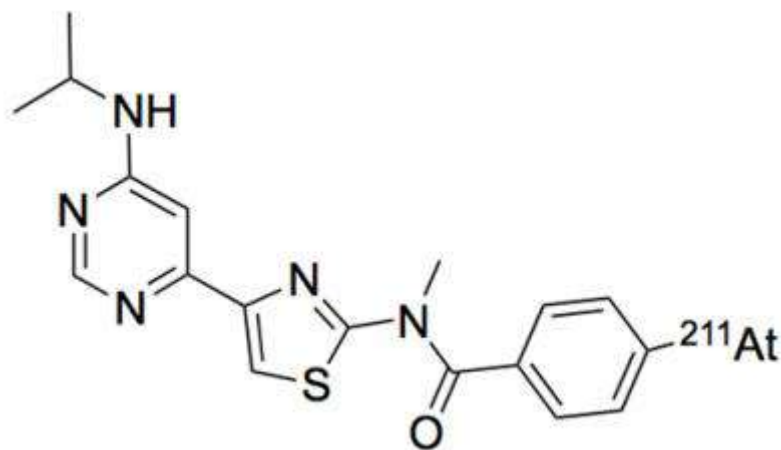


図 1 ^{211}At -AITM の構造式

悪性黒色腫のがん細胞表面に高密度に存在している mGluR1 と強く結合する低分子化合物 ITM (N-[4-[6-(isopropylamino)pyridin-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl]-N-methylbenzamide) に ^{211}At を付加して ^{211}At -AITM を作製しました。

悪性黒色腫瘍細胞を皮下に移植したモデルマウスに ^{211}At -AITM を 1 回静脈投与して、がんの大きさの変化を調べました。その結果、 ^{211}At -AITM を 1.11 MBq6)、1.85 MBq、

2.96 MBq 投与したグループで、 ^{211}At -AITM を投与しなかったグループに比べて、いずれも有意ながん増殖抑制効果が確認されました (図 2)。

^{211}At -AITM の 2.96 MBq 投与群においては、がんが完全に消失するマウスも現れました。

一方、 ^{211}At -AITM を投与した全ての群において、副作用として懸念された体重減少などは観察されませんでした。

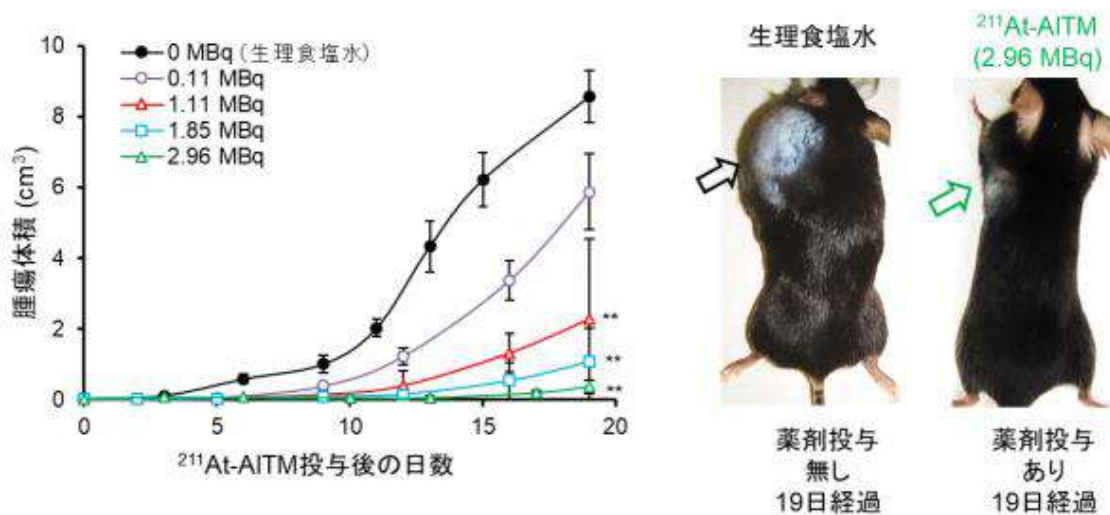


図 2 ^{211}At -AITM 投与によるがん増殖抑制効果の比較

日文新聞发布全文 <https://www.qst.go.jp/site/press/31912.html>

文: JST 客观日本编辑部翻译整理