医療（がん診断・治療）、創薬

膵臓がんにおけるグリピカン1を標的としたセラノスティクス

医学系研究科　放射線医学
講師 渡部 直史
Researchmap https://researchmap.jp/twosaka2018

研究の概要

近年、狙った標的に結合する化合物に対して、標識する放射性核種を変えることで、がんの診断から治療まで一貫して実施するセラノスティクス（Theranostics）が注目を集めている。診断にはPET（ペット）と呼ばれる画像診断を用いることが多く、治療にはα線やβ線を放出する核種が用いられる。今回、膵臓がんに発現するグリピカン-1（glypican-1）を標的とした新たなPET画像診断プローブ、ならびにα線治療薬である[^{89}Zr/^{211}At]標識抗glypican-1抗体の開発に成功した。担がんモデルを用いた非臨床研究において、PET画像診断からアルファ線治療までを実施するセラノスティクス技術を実証することに成功した。

研究の背景と結果

大阪大学では、核物理研究センターの加速器（サイクロトロン）を用いて製造可能なα線放出核種のアスタチン（^{211}At）を用いたがん治療薬の開発を行っている。α線は短い飛程で強いエネルギーを放出することから、がん特異的なターゲッティングを行うことで、周囲の正常組織に影響を与えることなく、全身の転移巣に対する治療が可能である。現在、医学部附属病院ではアスタチンならびにアスタチン標識薬を用いた医師主導治験（対象：難治性甲状腺がん・前立腺がん）を実施している（治験責任医師：渡部直史）。今回、岩手医大との共同研究において、膵臓がんに発現するグリピカン-1（glypican-1）を標的とした新たな放射性抗体を開発し、膵がんモデルマウスを用いて、その有用性の検証を行った。グリピカン-1はがんの細胞表面に発現しているヘパラン硫酸プロテオグリカンの1種であり、膵臓がんのがん細胞や間質に発現が認められる。またglypican-1は乳がん、食道がん、子宮頚がん、胆管細胞がんなど多くのがんに発現していることもわかっている。まず抗glypican-1抗体をポジトロン放出核種のジルコニウム（^{89}Zr）で標識し、静脈内投与することで、陽電子放出断層撮影（PET）を用いた画像診断により、生きたままの状態で膵臓がんを明瞭に描出することに成功した。同時に集積の特異性についてもブロッキング試験やglypican-1ノックアウト細胞を用いて確認した。次に、α線放出核種のアスタチン（^{211}At）標識抗体（内在化能あり）を投与すると、効率的にDNAの二重鎖切断を誘導し、腫瘍の増殖抑制効果が認められた。これにより、グリピカン-1標的抗体を用いたPET画像診断からアルファ線治療までを実施するセラノスティクス技術を実証することができた。

研究の意義と将来展望

膵臓がんは従来の画像診断では早期発見が難しいことがあり、かつ治療が効きにくく、進行しやすい難治性がん（5年相対生存率：11.8%）と言われている。今回、開発されたPET画像診断用抗体とアスタチン標識抗体を用いることで、将来的に膵臓がんを早期に画像診断で発見することが可能となり、進行がんに対してはアルファ線を用いた全身治療を実施することで難治性膵がんにおける画期的な治療法となることが期待される。さらにglypican-1は多くのがんに発現していることがわかっており、がん種横断的に用いられることも期待される。

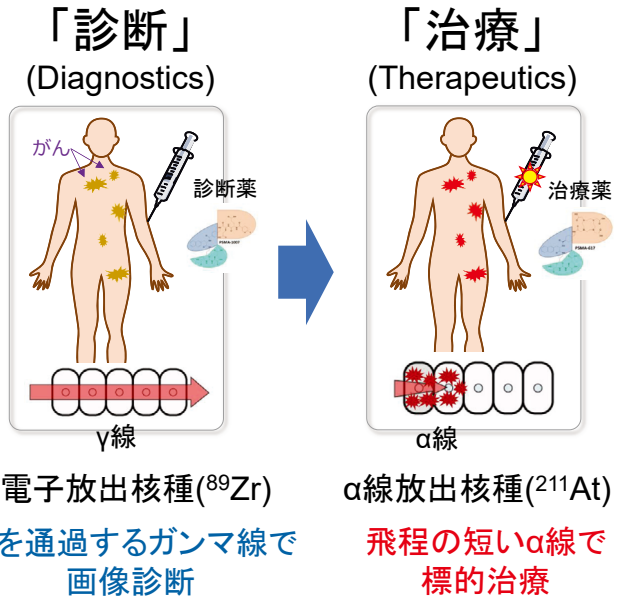

図1. セラノスティクス（Theranostics: Diagnostics + Therapeutics）のイメージ

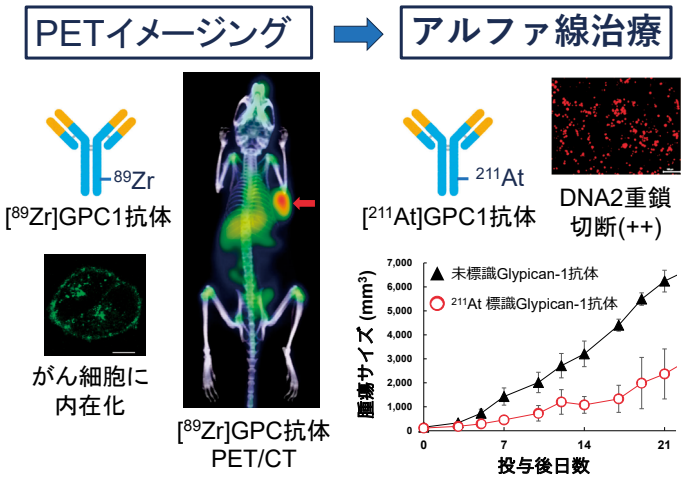

図2. [Zr-89/At-211]標識抗glypican-1（GPC1）抗体を用いたセラノスティクス：（左）膵がんモデルマウスを用いたZr-89標識GPC1抗体のPETイメージング（赤矢印が腫瘍）、（右）膵がんモデルでのAt-211標識抗GPC1抗体投与によるアルファ線治療

特　許　特願2021-208620
論　文　Watabe, Tadashi; Kabayama, Kazuya; Naka, Sadahiro et al. Immuno-PET and targeted α-therapy using anti-glypican-1 antibody labeled with ^{89}Zr or ^{211}At: A theranostic approach for pancreatic ductal adenocarcinoma. J Nucl Med. 2023, 64(12), 1949-1955. doi: 10.2967/jnumed.123.266313
参考URL　https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2023/20231016_2
キーワード　セラノスティクス、標的アルファ線治療、陽電子放出断層撮影、膵臓がん、グリピカン-1