

難治性甲状腺がんに対する標的アルファ線治療

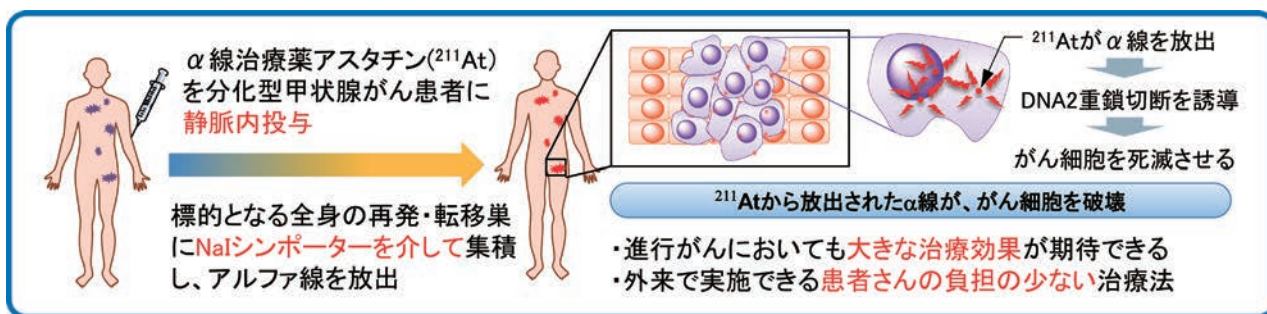
プロジェクト
責任者

大阪大学 放射線科学基盤機構 臨床展開研究部門

特任准教授 渡部 直史

プロジェクト概要

近年、アルファ線を用いたがん治療が注目を集めており、従来のベータ線では増悪傾向であった進行がんの治療において、良好な治療効果が報告されている。分化型甲状腺がんの治療においては、放射性ヨウ素 (^{131}I) を用いたベータ線治療が行われているが、治療効果が十分でないことがあり、また専用病室への隔離的入院が必要となっている。一方、アルファ線は短い飛程で大きなエネルギーを放出し、周囲への放射線の影響がほとんどないことから、外来通院での治療が可能である。アスタチン (^{211}At) はヨウ素によく似た性質を示すアルファ線放出核種であり、ヨウ素と同じ機序で甲状腺がん細胞に取り込まれる。これまでの非臨床試験において、アスタチン化ナトリウム (^{211}At] NaAt) 注射液の有効性と安全性を十分に検証した後に、大阪大学医学部附属病院において、難治性甲状腺癌を対象としたアスタチン (^{211}At) を用いた医師主導治験を実施し、忍容性と有効性を確認した。



「医師主導治験の概要」

放射性ヨウ素 (^{131}I) 抵抗性の分化型甲状腺がん患者を対象にアルファ線治療薬アスタチン化ナトリウム (^{211}At] NaAt) の安全性、薬物動態、有効性を確認するための第 I 相医師主導治験 (Alpha-T1 試験) をヒト初回単回投与試験として実施した。低用量 (1.25 MBq/kg) から開始し、2.5 MBq/kg、3.5 MBq/kg と徐々に用量を増やしていき、合計 11 名の患者に単回投与を行った。

中・高用量群 (2.5 または 3.5 MBq/kg、合計 9 名) のうち、3 名で腫瘍マーカー (サイログロブリン) が投与開始前から 50% 以上の低下、また 3 名で放射性ヨウ素 (^{131}I) を用いた画像診断において、転移病変への ^{131}I 集積の消失 (1 名は完全消失、2 名はほぼ消失) を確認した (図 1)。従来治療で抵抗性を示した患者であっても、アスタチンを用いた標的アルファ線治療の有効性を示すことができた。

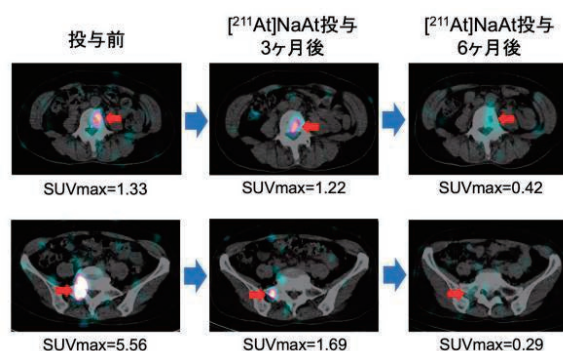


図 1. アスタチン (^{211}At) 投与後の ^{131}I -SPECT 画像：病変がほぼ消失していることがわかる (矢印)

- ・アルファ線を体内から放出する新たながん治療薬「アスタチン」を用いた標的 α 線治療では放射性ヨウ素 (^{131}I) を用いた標準治療で効果が得られない難治性甲状腺がん患者であっても、治療効果の高い α 線によってがん細胞の狙い撃ち治療を実現可能。RI病室への入院も不要。
- ・アスタチンは加速器を用いた国内製造が可能であり、将来的には様々ながんに対する標的アルファ線治療薬への展開が期待される。

化学療法抵抗性のトリプルネガティブ乳癌への新規治療法の開発

プロジェクト
責任者

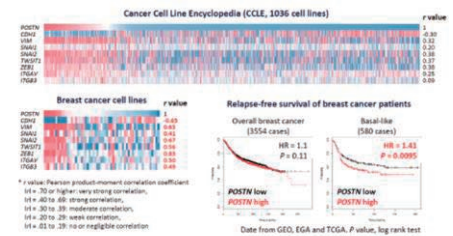
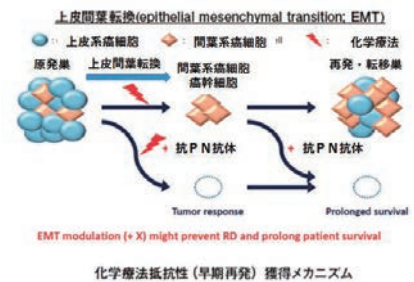
大阪大学大学院医学系研究科 先端分子治療学

特任教授 谷山 義明

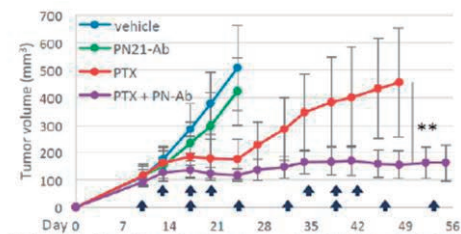
プロジェクト概要

現在、化学療法抵抗性の原因として上皮間葉転換が有力な機序と考えられている。抗がん剤抵抗性の間葉系癌細胞が後に間葉上皮転換を起こし蔵相すると考えられている(右図)。次に、具体的な標的を探索するため、米国UCSD校との共同研究から1000人以上の悪性腫瘍の症例の組織検体を用いて8つの間葉系マーカー最も強い相関のある因子を網羅的に探索した。その結果、ペリオスチン遺伝子を見出した。特に、乳癌においてはペリオスチン遺伝子の発現と上皮間葉転換の関係がより鮮明な関係を持っていた。さらには、Basal type (主にトリプルネガティブ乳癌: TNBC) においてはその予後とも強い相関があることが判明した。ペリオスチン遺伝子にはエクソンの脱落するスプライシングバリエーションがあるため化学療法抵抗性モデルでどのエクソンの発現が強く変化するか精査したところ、ペリオスチン・エクソン21であることが判明した(右図)。そこで、エクソン21を抗原とする病的ペリオスチン中和抗体を用いてTNBCを用いた化学療法抵抗性モデルに投与したとこと、再発を著明に抑制することを確認している。(特許獲得済み)さらには、血中病的ペリオスチンを測定する診断薬も開発(特許申請済み)し、コンパニオン診断薬としての可能性を検討する予定である。

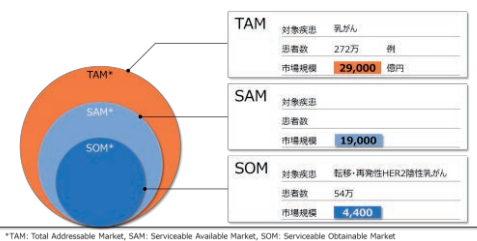
一方、TNBCだけでなくHER2陰性乳癌は転移・再発によってTNBC化される症例も多く同様に予後不良である。そこで、2025年3月より転移再発HER2陰性乳癌を対象として、大阪大学乳腺内分泌外科(島津研三教授)を中心に4施設で医師主導臨床試験Ph1/2aを開始している。その市場規模は右図に示す通り大きな市場を持っている。また、2026年12月には米国での治験を予定している。



抗がん剤治療後に残存する治療抵抗性乳がん(間葉系転換した癌)ではペリオスチンの発現が亢進しており、予後と逆相関する。



抗がん剤投与後再発はペリオスチンエクソン21中和抗体併用で著明に抑制され、同時にEMTの抑制を伴う。



対象疾患: HER2陰性乳癌

特許情報: PCT出願済み

技術の特徴: 既存の化学療法抵抗性を解除して、安全に有効な結果を誘導する

市場性、開発における課題: 十分な市場があるが、FIHのためPhase I/IIaの開発が求められている

希望する企業連携の内容: ライセンスアウトする企業連携を求めている。

前立腺特異的膜抗原(PSMA)を標的とした難治性前立腺癌に対する革新的α線治療

プロジェクト
責任者

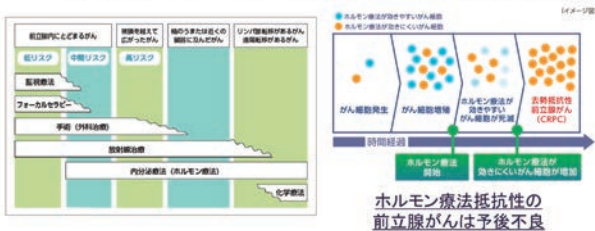
大阪大学 放射線科学基盤機構 臨床展開研究部門

特任准教授 渡部 直史

プロジェクト概要

前立腺がんにおけるunmet needs

- 患者データ(2018年、国内)
 - 新規患者数: 92,021人/年 (男性1位)
 - 死亡患者数: 12,544人/年
- 去勢抵抗性(ホルモン療法抵抗性)前立腺がん
 - 5年生存率: 42% (low risk), 24% (intermediate risk), 5% (high risk)

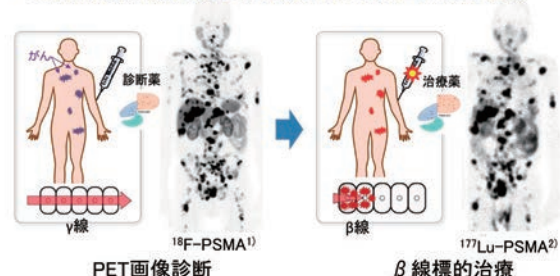


(国立がん研究センターがん情報サービス, <https://better.bayer.jp/>, Armstrong AJ, et al. Eur Urol. 2020)

前立腺特異的膜抗原(PSMA)について

(Prostate specific membrane antigen)

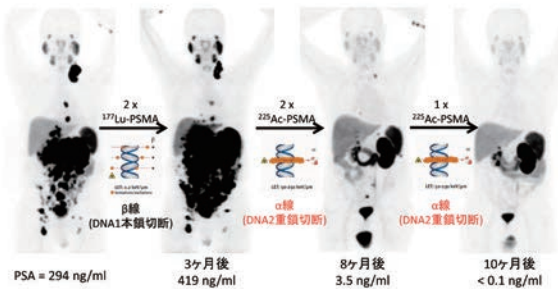
- 前立腺がん細胞の膜表面に高発現しているType II 内在性膜タンパク質
- 去勢抵抗性前立腺がんを含む前立腺がんの9割以上で発現している



(F. Giesel et al. EJNMMI 2016)

1) 2021年5月FDA承認, 2) 2022年3月FDA承認

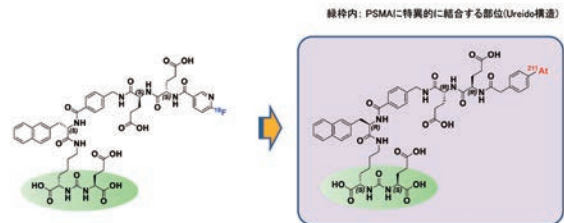
アクチニウム(²²⁵Ac)標識PSMAによるα線治療



β線治療(¹⁷⁷Lu)では増悪した症例でもα線治療(²²⁵Ac)が著効

(C.Kratochwil et al. J Nucl Med 2016)

本シーズ(²¹¹At-PSMA5)について



[¹⁸F]PSMA-1007 (PET診断薬)

(大阪大学にて臨床研究実施中)

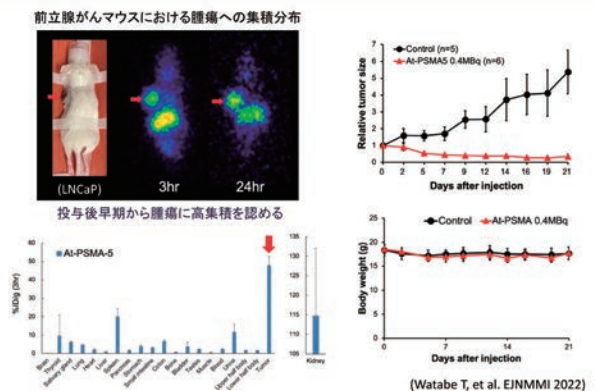
²¹¹At-PSMA5 (大阪大学発)

(特許出願済み)

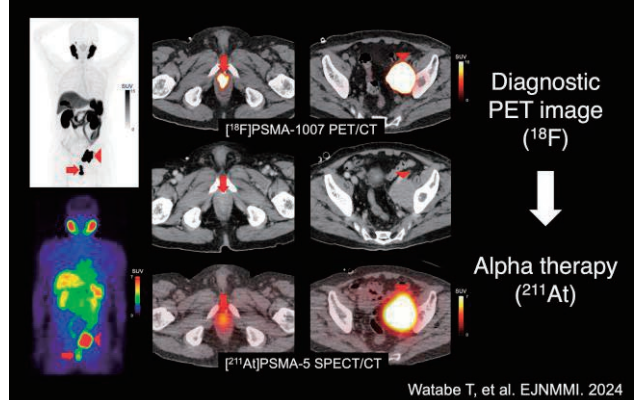
大阪大学では、放射性核種を²¹¹Atに置き換えた新規化合物を創製した(²¹¹At-PSMA5)
²¹¹Atは加速器で製造可能なα線放出核種であり、外来治療が可能、国内で一貫製造可能など、先行するβ線治療薬の¹⁷⁷Lu-PSMA617よりも優れた性質がある。

(Watabe T, et al. EJNMMI 2022)

²¹¹At-PSMA5: 新しい標的α線治療薬



難治性前立腺癌における高集積を確認



対象疾患: 前立腺がん 特許情報: 物質特許を出願済み (出願番号: 特願2021-125774)
技術の特徴: α線を放出する抗がん剤(放射性医薬品)であり、多発転移を伴う進行癌でも治療可能
現在の状況: 2022-2026年度AMED橋渡し研究(シーズF)にて、第I相医師主導治験を実施中。