

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：革新的術後併用療法を提供する個別化放射免疫療法の開発
2. 研究開発代表者：吉井幸恵（放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター）
3. 研究開発の成果

大腸がんは、罹患者数、死亡者数共に多い疾患になっている。現在、大腸がんの標準治療として、外科的切除が行われているが、腹腔内にがん細胞が播種した腹膜播種状態になると、既存の化学療法の併用では治療効果が低いことが知られている。一方、治療用放射性核種を標識した抗体（放射性抗体）を体内に投与する「放射免疫療法」は、こうした腹腔内に播種した微小がんが放射性抗体が結合し、細胞を放射線により近傍から攻撃できるため、有望な術後併用療法として期待される。本研究では、大腸がん術後併用療法剤としての放射性抗体の有用性を実証した。具体的には、以下の項目につき、検討を行った。

（1）放射性標識抗体の合成・評価

（1）－1 放射性核種製造

放射線医学総合研究所分子イメージング研究センターに既設されている大型サイクロトロン・自動精製装置を用い、放射性核種製造を行った。

（1）－2 放射性標識抗体の合成

製造した放射性核種を用いて、抗体を標識した。標識には、二官能性キレートを用い、抗体に放射性核種を標識した。標識後の放射性標識抗体につき、純度検定試験を行い、放射化学的純度が、95%以上であることを確認した。

（1）－3 安定性、体内動態、投与量決定

今回作製した放射性標識抗体のマウス正常臓器における体内分布を経時的に検討した。その際、主要臓器の放射能分布を測定し、体内分布データを取得した。また、得られたデータを元に、OLINDA/EXMを用いた線量分布解析を行った。その結果、副作用が懸念される臓器（骨髄、肝臓、腎臓）において、これまで臨床で使用されている放射免疫療法用薬剤と比較して、その被曝は高くないことが推定された。また、治療用量の今回作製した放射性標識抗体をマウスに投与し、血液毒性並びに腎毒性・肝毒性のデータを取得し、詳細な副作用評価を行った。その結果、一時的な、白血球の減少は観察されたものの、その他の副作用を示す所見は見られなかった。

（2）放射性標識抗体の腹膜播種に対する治療効果

（2）－1 マウス腹膜播種モデルの作製

本研究では、術後の肉眼ではとらえられない微小転移巣を疑似するモデルとして、マウス腹膜播種モデルを作製し、これを使用した。マウス腹膜播種モデルの作製は、ヒト大腸がんRFP安定発現細胞を調整し、マウス腹腔内に投与することで行った。

（2）－2 マウス腹膜播種モデルに対する治療

本検討では、作製したマウス腹膜播種モデルを使用し、今回作製した放射性標識抗体を用いた治療実験を行い、治療効果を検討した。本実験においては、マウス治療開始から、経時的に蛍光イメージング観察を行い、治療効果を評価した。また、同時に、マウスの体重を測定する他、全身状態についても観察した。その結果、放射性標識抗体による治療群は、未治療コントロール群並びに非標識抗体投与群と比較して、有意に長い生存を示すことが明らかとなった。

4. その他

本研究より派生した内容につき、現在、特許出願を検討中である。