

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名： (日本語) 腹腔内転移を伴う難治性膵がんを制御する細胞特性追撃型放射免疫療法の開発
(英語) Development of radioimmunotherapy targeting cell characteristics to treat peritoneal dissemination of pancreatic cancer
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所
主任研究員
吉井 幸恵
- 所属 役職 氏名： (英語) National Institutes for Quantum and Radiological Science and
Technology, National Institute of Radiological Sciences
Senior Researcher
Yukie Yoshii
- 実施期間： 平成 28 年 9 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 抗体結合性事前診断・治療実験・核種製造・臨床を考慮した最適化
開発課題名： (英語) Pre diagnosis of antibody binding・Therapy study・Nuclide production・
Optimization for clinical use
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所
主任研究員
吉井 幸恵
- 所属 役職 氏名： (英語) National Institutes for Quantum and Radiological Science and
Technology, National Institute of Radiological Sciences
Senior Researcher
Yukie Yoshii

分担研究 (日本語) 核種製造
開発課題名: (英語) Nuclide production

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所
部長
張 明栄

所属 役職 氏名: (英語) National Institutes for Quantum and Radiological Science and
Technology, National Institute of Radiological Sciences
Director
Ming-Rong Zhang

分担研究 (日本語) 薬剤合成
開発課題名: (英語) Drug synthesis

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター
主任研究員
吉本 光喜

所属 役職 氏名: (英語) National Cancer Center, Exploratory Oncology Research & Clinical
Trial Center
Senior Researcher
Mitsuyoshi Yoshimoto

分担研究 (日本語) 線量解析
開発課題名: (英語) Dosimetry

研究開発分担者 (日本語) 日本メジフィジックス株式会社 創薬研究所
所長
松本 博樹

所属 役職 氏名: (英語) Research Centre, Nihon Medi-Physics Co., Ltd.
General Manager
Hiroki Matsumoto

分担研究 (日本語) 臨床を考慮した最適化
開発課題名: (英語) Optimization for clinical use

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所
部長
東 達也

所属 役職 氏名: (英語) National Institutes for Quantum and Radiological Science and
Technology, National Institute of Radiological Sciences
Director
Tatsuya Higashi

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

本年度の研究開発の成果概要

本研究では、現在治療が困難な膵がん腹腔内転移に対する革新的治療法の提供を目指し、治療対象となるがん細胞に結合性の高い⁶⁴Cu 標識抗体を事前に選択し、これを腹腔投与することにより、腹腔内がん病巣に短時間で高線量を照射できる『がん特性追撃型⁶⁴Cu 腹腔放射免疫療法』の開発を行っている。具体的には、膵がん腹腔内転移における細胞特性追撃型⁶⁴Cu 腹腔放射免疫療法の有用性につき、ヒト膵がん細胞腹腔内転移マウスモデルを用いた前臨床実証実験を行っている。H28年度は、⁶⁴Cu 製造並びに⁶⁴Cu 標識抗体の調製法の確立を行った。また、⁶⁴Cu 標識抗体を用いた複数のヒト膵がん細胞株に対する⁶⁴Cu 標識抗体結合性事前診断を行った。さらに、ヒト膵がん細胞腹腔内転移マウスモデルの作成を行い、至適条件を決定した。このように、H28年度は、当初の計画通り順調に進行している。

1. ⁶⁴Cu 標識抗体の調製

⁶⁴Cu は放医研サイクロトロンを使用し、製造した。自動精製装置により高品質な⁶⁴Cu を得て、定期的の実験を行った。製造した⁶⁴Cu を使用し、抗体を標識した。標識には、二官能性キレート（PCTA）を用いた。標識後の⁶⁴Cu 標識放射性抗体に対し、純度検定試験を行い、実験に使用できることを確認した。

2. ヒト膵がん細胞株を用いた⁶⁴Cu 標識抗体結合性事前診断

複数のヒト膵がん細胞株を用い、1. で作成した⁶⁴Cu 標識抗体の結合性を、申請者がこれまでに開発した抗体結合性事前診断法を用い評価した。具体的には、培養した各膵がん細胞を 3×10^5 細胞/1 ml に調整し、これに⁶⁴Cu 標識放射性抗体を加え、1h 氷上で反応させ、細胞に結合した放射能をγ-カウンターで定量した。

3. ヒト膵がん細胞腹腔内転移マウスモデルによる⁶⁴Cu 腹腔放射免疫治療実験

ヒト膵がん細胞腹腔内転移マウスモデルの作成を行った。ヒト膵がん細胞は、 5×10^5 細胞/0.5 ml に調整し、SCID マウス腹腔内に移植した。本方法により、マウス腹腔内にはがん転移巣が形成されることを明らかにした。来年度は、このモデル使用し、⁶⁴Cu 腹腔放射免疫療法の治療実験を行う予定である。また、マウス体内分布を検討し、線量解析を行った。

英文

Result summary of research and development of this year

We are developing ⁶⁴Cu radioimmunotherapy targeting cell characteristics to treat peritoneal dissemination of pancreatic cancer in this study. We have found that ⁶⁴Cu-labeled antibody accumulates highly and rapidly in peritoneal dissemination by intraperitoneal injection. In this study, we tested feasibility of intraperitoneal ⁶⁴Cu radioimmunotherapy using mouse models with peritoneal dissemination of pancreatic cancer. In this year (H28), we established methods for production of ⁶⁴Cu and synthesis of ⁶⁴Cu-labeled antibody. We performed a pre-test to evaluate cell binding of ⁶⁴Cu-labeled antibodies with pancreatic cancer

cell lines. Furthermore, we established the mouse models with peritoneal dissemination using the pancreatic cancer cell lines. In this way, our project is progressing as scheduled.

1. Preparation of the ^{64}Cu -labeled antibody

^{64}Cu was produced using a cyclotron of National Institute of Radiological Sciences. We obtained high-quality ^{64}Cu using an automated refinery. Using the produced ^{64}Cu , we synthesized ^{64}Cu -labeled antibody. We used a bifunctional chelate (PCTA) for labeling. We performed a purity examination and confirmed the quality of the ^{64}Cu -labeled antibody.

2. Pre-test to evaluate cell binding of ^{64}Cu -labeled antibodies using the human pancreatic cancer cells

Using plural human pancreatic cancer cell lines, we performed a Pre-test to evaluate cell binding of ^{64}Cu -labeled antibodies. In this experiment, we prepared suspensions of pancreatic cancer cells (3×10^5 cells / 1 ml) and added ^{64}Cu -labeled antibodies to the cell suspensions. Cells were incubated for 1h on ice. After washing, the radioactivity was counted using a γ -counter.

3. In vivo treatment study with ^{64}Cu -labeled antibodies with the mouse models with peritoneal dissemination

We established the mouse models with peritoneal dissemination using the human pancreatic cancer cell lines. We transplanted pancreatic cancer cells (5×10^5 cells/0.5 ml) into the abdominal cavity of a SCID mouse. We successfully made peritoneal dissemination mouse models. In the next year, we will perform in vivo treatment study using the models. In addition, I examined biodistribution of ^{64}Cu -labeled antibodies in mice and performed dosimetry analysis.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 放射性 ^{64}Cu を用いたがん診断治療法開発、口頭、吉井幸恵、京都、2016.10.、国内、第 16 回放射線医薬品画像診断薬研究会 特別講演

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし