

放射性抗体による小細胞肺がんの治療法の開発に期待

1. 発表者： 百瀬敏光 （東京大学医学部附属病院 放射線科
／東京大学大学院 医学系研究科核医学分野 准教授）
藤原健太郎（東京大学医学部附属病院 放射線科 特任助教
／東京大学大学院 医学系研究科核医学分野 博士課程学生（当時））
浜窪隆雄 （東京大学先端科学技術研究センター 計量生物医学 教授）
児玉龍彦 （東京大学先端科学技術研究センター システム生物医学 特任教授）

2. 発表のポイント：

- ◆悪性度の極めて高い小細胞肺がんを移植したマウスに、がん細胞にのみ結合する抗体（⁹⁰Y 標識抗 ROBO1 抗体）を投与したところ、腫瘍が著明に縮小しました。
- ◆本抗体は、がん細胞にのみ集積して、がんを体内から放射線治療できるものです。
- ◆がんが体の他の部分まで広がっている段階の進展型小細胞肺がんは、効果的な治療法が確立されていないため、有効な治療法に繋がり得る治療薬を開発しました。

3. 発表概要：

肺がんは全てのがんで罹患率、死亡率が最も高いがんですが、がんの成長が速く、転移しやすい小細胞肺がん（注1）はそのうちの約15%を占めます。特に、体の他の部分までがんが広がっている段階の進展型小細胞肺がんは、極めて悪性度が高く、いまだに有効な治療法が確立されていません。このため、進展型小細胞肺がんに有効な治療法の開発が求められています。

東京大学医学部附属病院の百瀬敏光准教授、藤原健太郎特任助教、同大学先端科学技術研究センターの浜窪隆雄教授、児玉龍彦特任教授らの研究グループは、放射性同位元素で標識した「がん細胞にのみ結合する抗体」を開発し、本抗体を、小細胞肺がんを移植したマウスに投与したところ、がん細胞を殺傷し、腫瘍を著明に縮小させる効果があることが明らかにしました。

本抗体は、小細胞肺がんの細胞で高く発現している膜タンパク質 ROBO1（注2）を認識する抗体（抗 ROBO1 抗体）を治療用の放射性同位元素であるイットリウム-90（⁹⁰Y）で標識することにより作製しました（⁹⁰Y 標識抗 ROBO1 抗体）。同抗体を投与して、がんに集積させることにより、小細胞肺がんを移植したマウスの体内から放射線治療をする「放射免疫療法（注3）」です。

本研究成果は、将来的には進展型小細胞肺がんの根治または余命の改善に貢献することが期待されます。

本研究は、総合科学技術会議により制度設計された最先端研究開発支援プログラムにより、日本学術振興会を通して助成されたものです。

4. 発表内容：

【研究の背景】

肺がんは全がん種で最も罹患率、死亡率が高いがんであり、世界で年間約 140 万人が死亡しています。小細胞肺がんは肺がんの約 15%を占め、世界中で約 18 万人の新規罹患者が確認されています。

小細胞肺がんは増殖が速く転移しやすいがんで、進行度は限局型と進展型に分けられます。そして、小細胞肺がん患者の 60%以上が発見段階で進展型と診断されています。治療法としては放射線治療と化学治療が有効ですが、進展型小細胞肺がんの治療は化学治療のみで行われます。これは、進展型小細胞肺がんではがんの病巣が全身に広がっており、体外からピンポイントでがんを放射線を照射する従来の放射線治療はできないためです。このため、進展型小細胞がん患者の 2 年生存率は 5%とされています。そのため、化学治療以外に進展型小細胞肺がんの有効な治療法の開発が求められています。

がんにのみ（特異的に）結合する抗体を放射性同位元素で標識し、これを患者に投与してがんを集積させ、体内でがんを放射線を照射する治療法があります。これを放射免疫療法といい、化学治療の抗がん剤と同様、血流によって全身に薬剤を運ぶことができるため、従来の放射線治療では治療できなかった転移がんに対する効果が期待されています。

また、小細胞肺がんは転移しやすいがんである一方、放射線治療が非常に有効であることが知られています。このため、放射免疫療法は小細胞肺がんの有効な治療薬になることが期待できます。

【研究の内容】

研究グループは、まず肝細胞がんや小細胞肺がん等、一部のがんの細胞膜上に高く発現しているタンパク質 ROBO1 を認識する抗 ROBO1 モノクローナル抗体（以下、抗 ROBO1 抗体）を作製しました。ROBO1 は上記がんにおいて高く発現している一方、健康な臓器では発現していないため、抗 ROBO1 抗体を患者に投与した場合、ROBO1 を発現しているがんの特異的に結合します。

次に、抗 ROBO1 抗体の腫瘍への集積性を確認するため、体内動態解析で用いられる放射性同位元素インジウム-111 (^{111}In) で標識した、 ^{111}In 標識抗 ROBO1 抗体を作製しました。ROBO1 陽性のヒト由来小細胞肺がん細胞株を移植したモデルマウスに ^{111}In 標識抗 ROBO1 抗体を投与し、本抗体の体内での動態を解析したところ、抗 ROBO1 抗体は健康な臓器への集積性は低い一方、腫瘍には特異的に集積することが確認され、小細胞肺がんへの有効性が期待されました。

上記の結果を受け、研究グループは治療用の放射性同位元素 ^{90}Y で標識した放射免疫療法薬 ^{90}Y 標識抗 ROBO1 抗体を開発しました。同抗体の治療効果を評価するため、小細胞肺がんを移植したモデルマウスを用いた治療実験を実施しました。抗体の代わりに生理食塩水を投与したマウス群の腫瘍は増大を続けたのに対し、 ^{90}Y 標識抗 ROBO1 抗体を投与したマウス群の腫瘍は投与後から明らかながんの縮小が認められ、投与前と比べて 20%程度まで縮小しました（図 1）。加えて、抗体を投与したマウス群の腫瘍を採取し、本抗体ががん細胞を殺傷する効果を有していることを病理学的にも確認しました。これは、 ^{90}Y 標識抗 ROBO1 抗体が ROBO1 陽性の小細胞肺がんに対して有効であることを示す結果です。また、本治療実験において、 ^{90}Y 標識抗 ROBO1 抗体の投与によって死亡したマウスは一例もなく、副作用も一時的な骨髄抑制（造血機能の低下）と肝細胞への軽度な副作用のみであり、重篤な副作用はありませんでした。

[社会的意義・今後の予定]

本研究結果によって、⁹⁰Y 標識抗 ROBO1 抗体が小細胞肺がんの治療薬として有望である可能性が示されました。本薬剤が、進展型小細胞肺がんの根治や余命の改善に向けた治療法の確立に寄与することが期待されます。

今後は、本薬剤の治療効果と副作用に関する詳細な評価に加え、治療効果や副作用の更なる改善を目指して、本薬剤と化学治療との併用治療や、⁹⁰Y 以外の治療用放射性同位元素の導入に加え、抗体の小分子化についても検討を行う予定です。また、抗体の体内動態を可視化することで、治療の際の治療効果や副作用をある程度予測できることから、SPECT/PET イメージング用診断薬の開発についても現在検討しています。

5. 発表雑誌：

雑誌名：PLOS ONE

論文タイトル：⁹⁰Y-labeled anti-ROBO1 monoclonal antibody exhibits antitumor activity against small cell lung cancer xenografts.

著者：Kentaro Fujiwara, Keitaro Koyama, Kosuke Suga, Masako Ikemura, Yasutaka Saito, Akihiro Hino, Hiroko Iwanari, Osamu Kusano-Arai, Kenichi Mitsui, Hiroyuki Kasahara, Masashi Fukayama, Tatsuhiko Kodama, Takao Hamakubo, Toshimitsu Momose*

アブストラクト URL：<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0125468>

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 放射線科
准教授 百瀬敏光 (ももせ としみつ)

E-mail：tmomo-tky@umin.ac.jp

<取材に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：小岩井、渡部

電話：03-5800-9188 (直通)

E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

(注1) 小細胞肺がん

小細胞肺がんは成長が速く、転移しやすい、悪性度の高いがんです。進行度は限局型と進展型の2つに分けられ、がんが胸部内に留まっている段階を限局型、体の他の部分まで広がっている段階を進展型と呼びます。化学治療と放射線治療が有効であり、限局型小細胞肺がんではこの両方が適

用できるため、根治を得られる可能性があります。一方、進展型小細胞肺がんは放射線を照射できる範囲を越えてがんが転移してしまっているため、放射線治療が適用出来ません。このため、現時点では、化学治療のみが行われており、根治が困難な肺がんとして知られています。

(注2) ROBO1

ショウジョウバエの軸索誘導に関連する遺伝子として同定された膜タンパク質。がんの転移や浸潤、血管新生に関与していることが報告されています。

(注3) 放射免疫療法

生体を持つ免疫機能の一つ、抗体を使った抗体治療という治療法があります。分子標的治療、ミサイル療法とも呼ばれ、がん細胞にのみ結合する抗体を使えばがん細胞を集中的に攻撃できるため、従来の抗がん剤と比べて健康な細胞への副作用が抑えられるという利点があります。この抗体に放射性同位元素を標識し、放射線による治療効果を得ようというのが、放射免疫療法です。現在、臨床現場では一部の血液腫瘍に対する放射免疫療法薬が認可されています。

8. 添付資料：

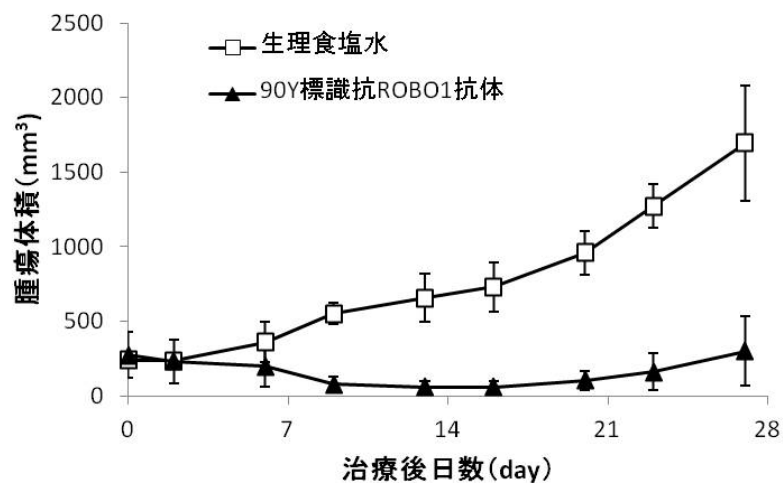


図1. ⁹⁰Y 標識抗 ROBO1 抗体の小細胞肺がんモデルに対する治療効果

小細胞肺がん移植モデルマウス群を、⁹⁰Y 標識抗 ROBO1 抗体を投与した群と生理食塩水を投与した群の2グループに分けました。その結果、生理食塩水を投与したグループの腫瘍は増大を続けましたが、⁹⁰Y 標識抗 ROBO1 抗体を投与したグループの腫瘍は投与前の20%程度まで縮小しました。