



分野:生命科学・医学系

キーワード:セラノスティクス、EphA2、PET 画像診断、ベータ線、放射線リガンド

標的のがん細胞を画像化し、ベータ線で攻撃 ～EphA2 を標的とした新たな核医学セラノスティクス～

【研究成果のポイント】

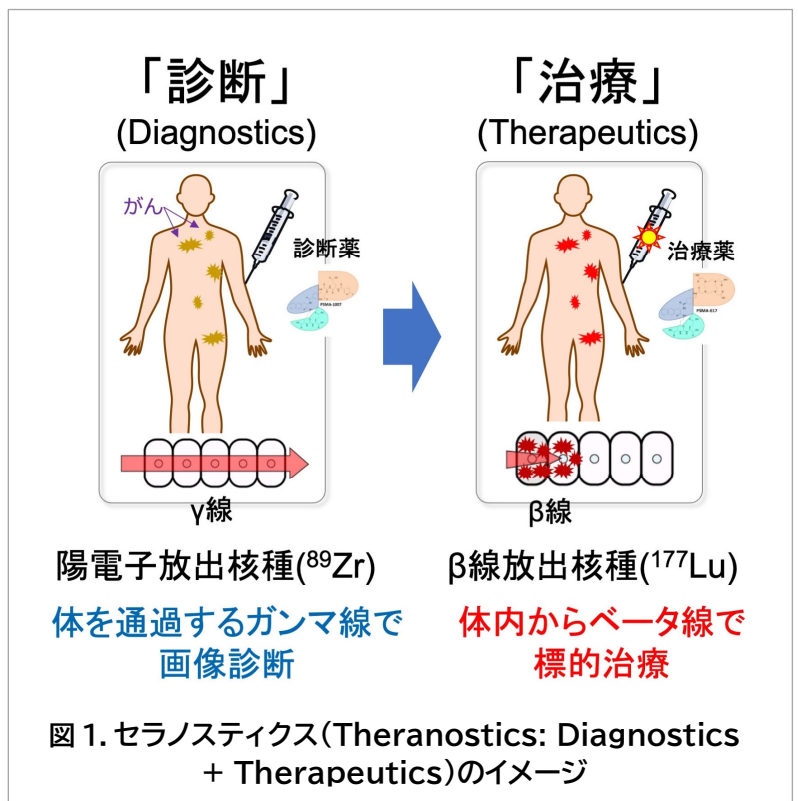
- ◆ 様々ながん細胞に発現する EphA2 受容体^{※1} を標的とした新たな放射性リガンド^{※2} を開発
- ◆ がん細胞に集まった後、体内からベータ線^{※3} と呼ばれる放射線を放出し、がん細胞を攻撃
- ◆ PET^{※4} を用いた画像診断により、将来的に治療に適した患者さんを選択可能
- ◆ がん細胞に結合する抗体に対して、標識する放射性核種を変えることで、診断から治療まで一貫して実施する「セラノスティクス(Theranostics)^{※5}」の有用性を実証

概要

大阪大学大学院医学系研究科放射線医学 渡部直史 講師、富山憲幸 教授、放射線科学基盤機構 白神宜史 特任准教授(常勤)らの研究チームは、東洋大学ライフイノベーション研究所 岩澤卓弥 助手、加藤和則 教授、金沢大学疾患モデル総合研究センター 木村寛之 教授(研究当時、現:協力研究員)との共同研究において、様々ながん細胞に発現する EphA2 受容体を標的とした新たな放射性リガンド([Zr-89/Lu-177]標識 EphA2 抗体^{※6}) の開発に成功しました。

EphA2 受容体は乳がん、肺がん、食道がん、大腸がん、子宮頸がん、卵巣がん、前立腺がんなど多くのがんで発現していることが知られています。今回、開発したジルコニウム(Zr-89)標識 EphA2 抗体(PET 画像診断プローブ)を悪性腫瘍の線維肉腫モデルマウスに静脈内投与したところ、PET 画像上で腫瘍への明瞭な高集積が確認できました。さらにベータ線を放出する治療用核種のルテチウム(Lu-177)で標識した抗体の投与を行うと、腫瘍の著明な退縮が確認され、18 匹中 6 匹(1/3) でがんの完全消失が認められました。EphA2 抗体を用いて、画像診断から核医学治療までを一貫して実施するセラノスティクスと呼ばれる新たな一体化技術が大変有効であることが実証できました(図 1)。

将来的に PET 画像診断を用いて、全身の転移巣における EphA2 の発現を確認した



Press Release

後に治療効果が期待できる患者さんを選択し、Lu-177 標識 EphA2 抗体を用いた治療を実施する形での臨床応用が期待されます。

本研究成果は、科学誌「European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging」に、2月12日(水)に公開されました。

❖ 研究の背景

近年、がん細胞に結合する化合物に対して、標識する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)が注目を集めており、国内外で研究開発が進んでいます。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、治療には主にベータ線と呼ばれる放射線を放出する放射性医薬品が用いられます。日本国内においては、甲状腺がんに対する放射性ヨード治療、神経内分泌腫瘍・悪性褐色細胞腫に対する核医学治療が実施されていますが、肺がんや乳がんといった罹患数の多い多くのがんにはまだ展開されていません。

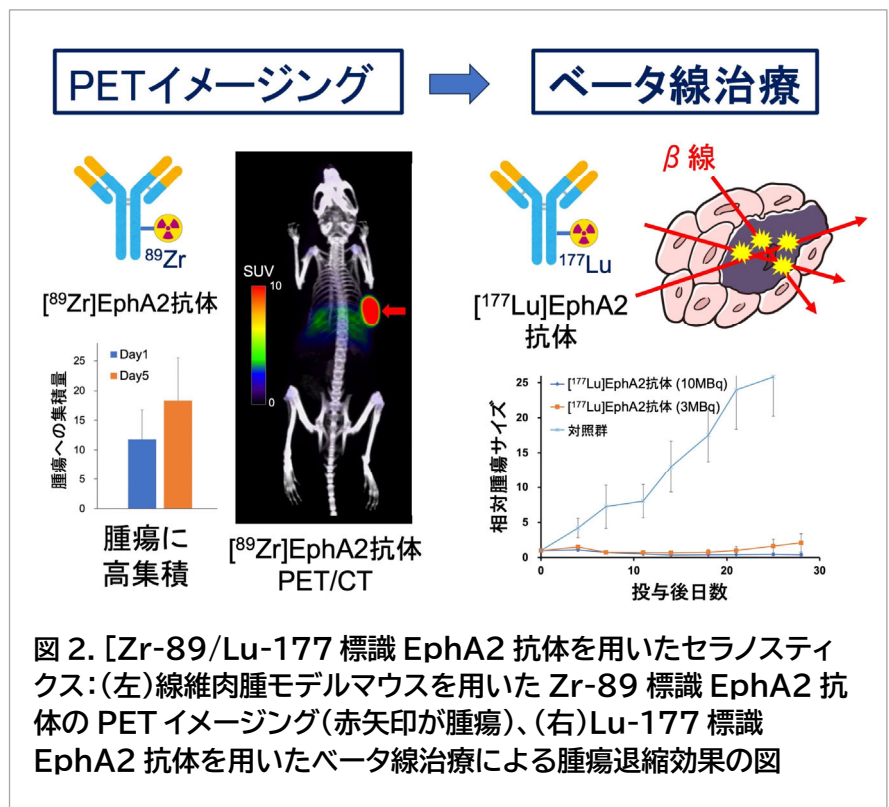
EphA2 受容体は細胞の増殖・分化・移動・生存などを調節する受容体型チロシンキナーゼと呼ばれる酵素の1つであり、がん細胞の増殖・転移を促進する働きがあり、がんの悪性度を高めていると言われています。EphA2 を標的とした治療薬はまだ実用化されておらず、既存の抗体治療薬としての開発では十分な治療効果が得ることが難しいとされていました。

❖ 本研究の成果

今回、様々ながんに発現する EphA2 受容体を標的とした新たな PET 画像診断プローブ、ならびにベータ線治療薬として、[Zr-89/Lu-177]標識 EphA2 抗体の開発に成功しました。

本研究において開発した Zr-89 標識 EphA2 抗体を線維肉腫モデルマウスに静脈内投与したところ、腫瘍に高集積を示すことを PET 画像で確認できました(図2左)。腫瘍への集積は 5 日後にかけて、さらに増強しました。また標識する核種をルテチウム(ベータ線を放出する核種)に切り替えた Lu-177 標識 EphA2 抗体(10MBq または 3MBq)を投与すると、対照群(生理食塩水投与群)と比較して、腫瘍の著明な退縮を認め、18 匹中 6 匹(1/3) ではがんの完全消失が認められました。

今回の EphA2 を標的とした放射性リガンド療法(核医学治療)では、がん細胞選択的に抗体を用いて放射性核種を集積させ、ベータ線と呼ばれる放射線を放出することで腫瘍の完全消失という顕著な治療効果が得られることが確認できました。本治療は抗がん剤のように静脈内投与による全身治療であるため、従来の放射線治療(外照射)で治療することが困難な場合、





Press Release

あるいは既存の抗がん剤に抵抗性の進行がんに対しても、全身のがん病変を体内から放射線で攻撃することで治療効果が期待できます。

❖ 本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

多くのがんにおいて、多発転移を伴う再発患者さんには化学療法などが実施されますが、副作用が少なくありません。一方、核医学治療では重篤な副作用を認めることは稀であり、かつ画像診断で治療効果が見込まれる患者さんを選択できることから、患者さんごとに適した個別化医療の推進に役立ちます。本研究成果の[Zr-89/Lu-177]標識 EphA2 抗体を用いたセラノスティクスの臨床応用が実現すれば、難治性の進行がんを含む多くの患者さんの治療に用いられることが期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、科学誌「European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging」に、2月12日(水)にオンラインで掲載されました。

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-025-07139-9>

【タイトル】 “Theranostics using $^{89}\text{Zr}/^{177}\text{Lu}$ -labeled antibody targeting erythropoietin-producing hepatocellular A2 (EphA2)”

【著者名】 渡部直史^{1,2*}, 岩澤卓弥³, 木村寛之⁴, 白神宜史², 仲 定宏⁵, 兼田加珠子^{2,6}, 小林孝徳¹, 面川真里奈⁷, 屋木祐亮⁸, 富山憲幸^{1,2}, 加藤和則^{3,9} (*責任著者)

【所属】

1. 大阪大学 大学院医学系研究科 放射線医学
2. 大阪大学 放射線科学基盤機構
3. 東洋大学 ライフイノベーション研究所
4. 金沢大学 疾患モデル総合研究センター
5. 大阪大学 医学部附属病院 薬剤部
6. 大阪大学 大学院理学研究科 附属フォアフロント研究センター 医理核連携教育研究プロジェクト
7. 岡山大学 学術研究院医歯薬学域
8. 京都医療科学大学 医療科学部 放射線技術学科
9. 東洋大学 健康スポーツ科学部

本研究は、科学技術振興機構(JST)産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(OPERA)、日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究(B)(22H02928、23K24189)の支援を受けて、実施されました。

本研究における EphA2 抗体は東洋大学 加藤和則教授より提供され、金沢大学 木村寛之 教授(研究当時、現:協力研究員)によるリンカー結合技術により、放射性核種の標識を行いました。PET 画像診断薬の標識に用いたジルコニウム(Zr-89)は大阪大学医学部附属病院内に設置された医療用サイクロトロン(住友重機械工業株式会社製)を用いて製造され、仲定宏 薬剤師(同病院薬剤部)が標識を行いました。従来の PET 画像診断に用いられるフッ素(F-18)の半減期は110分と短く、体内に比較的ゆっくり分布する抗体には長半減期PET核種の Zr-89(半減期 78.4 時間)が適しています。また治療に用いたルテチウム(Lu-177)は日本アイソトープ協会を通じて、海外から輸入し、白神宜史 特任准教授(常勤、放射線科学基盤機構)が標識を実施しました。

Press Release

❖ 用語説明

※1 EphA2 受容体

Erythropoietin-producing hepatocellular receptor A2 受容体の略称。細胞の表面に存在して、細胞の増殖・分化・移動・生存などを調節する受容体型チロシンキナーゼと呼ばれる酵素の1つ。乳がん、肺がん、食道がん、大腸がん、子宮頸がん、卵巣がん、前立腺がんなど多くのがんに発現している。一方、正常臓器での発現は低い。EphA2 発現が高いがんは転移しやすく、予後不良と言われている。

※2 放射性リガンド

がん細胞等に結合する化合物(低分子化合物やペプチド、抗体)のことをリガンドと呼ぶ。放射性リガンドは、放射性同位元素を標識すること。臨床応用された場合は「放射性医薬品」と言われることもある。

※3 ベータ線

ルテチウム(Lu-177)や放射性ヨウ素(I-131)といった放射性同位元素の原子核から放出される電子を指す。近年、放射性医薬品としての研究や臨床応用が進んでいる。ベータ線を出す薬剤をがん病巣に選択的に集めることで、周囲の組織には影響を与えることなく、全身のがんの治療が可能である。

※4 PET

PET(Positron Emission Tomography)(ペット)検査は陽電子放出断層撮影法と呼ばれ、がんの病期診断や再発診断に用いられる。PET 検査の実施にあたっては、患者さんに PET 画像診断プローブ(注射用検査薬)を投与し、全身のスキャンを行う。

※5 セラノスティクス

治療(Therapeutics)と診断(Diagnostics)を一体化させた造語であり、がんを標的とした画像診断と治療を一貫して実施する新たな医療技術を指す。核医学セラノスティクスではまず初めに画像診断検査で標的分子の発現を確認した上で、次に全身の病変に対して、核医学治療(標的アイソトープ治療とも呼ばれる)を実施する。核医学治療においては、がん標的分子に結合する化合物に α 線または β 線放出核種を標識した治療薬を投与することで、全身のがん細胞に特異的に取り込ませ、体内から短い飛程の放射線照射によってがん細胞を攻撃する。

※6 [Zr-89/Lu-177]標識 EphA2 抗体

EphA2 受容体に結合する抗体にリンカーと呼ばれる接続部を付けて、陽電子放出核種のジルコニウム(Zr-89: zirconium、半減期:約 78 時間)、またはベータ線放出核種のルテチウム(Lu-177、半減期:6.7 日)で標識することで、画像診断からがん治療まで用いることができる。標識する放射性同位元素の Zr-89 は小型のサイクロトロンと呼ばれる加速器を用いて、製造される。



Press Release

【研究者のコメント】<渡部 直史 講師>

本研究で開発されたルテチウム標識 EphA2 抗体は腫瘍モデルにおいて、明瞭な高集積を示し、さらに腫瘍の退縮効果も強く、1/3 の個体で完全寛解を認めるという極めて高い治療効果を示しました。通常、ベータ線でこのような高い治療効果を認めることは稀であり、さらに治療効果の高いアルファ線核種に展開できれば、より一層の治療効果が期待できます。また高い生理的集積を呈する正常臓器もなく、副作用の少ない治療となることが見込まれます。今後、臨床応用に向けて、抗体や標識核種のさらなる最適化を行い、様々ながんの治療に使えるセラノスティクスとしての実用化を目指します。

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

渡部 直史(わたべ ただし)

大阪大学 大学院医学系研究科 放射線医学 講師

TEL: 06-6879-3434

E-mail: watabe.tadashi.med@osaka-u.ac.jp

<報道に関すること>

大阪大学 大学院医学系研究科 広報室

TEL: 06-6879-3387

Email: medpr@office.med.osaka-u.ac.jp

東洋大学総務部広報課

TEL: 03-3945-7571

Email: mlkoho@toyo.jp

金沢大学 医薬保健系事務部 総務課 総務係

TEL: 076-265-2109

Email: t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp