

## 【研究紹介】

## 悪性腫瘍内照射療法の治療効果増強に関する考察

## Strategies to enhance effects of targeted radiotherapy for malignant tumors

金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻  
 バイオトレーサ診療学(核医学診療科)  
 絹谷清剛

癌細胞の細胞膜抗原、受容体、核酸等の細胞構成要素に特異的に結合する分子を担体として、 $\beta$ 線、 $\alpha$ 線、オージェ電子等の治療用放射線放出核種を癌組織にターゲティングし、組織内において放射線照射を行うことにより悪性腫瘍の制御を狙う治療(アイソトープ治療、内用療法、内照射療法、放射能標的治療などと呼称される)は、原理的に組織特異性が高く合理的な手法である。例えば、B細胞性悪性リンパ腫に対する $^{90}\text{Y}$ (Zevalin<sup>®</sup>)あるいは $^{131}\text{I}$ (Bexxar<sup>®</sup>)標識抗CD20抗体による内照射療法(放射免疫療法)の有用性は確立されており、米国、欧州諸国で認可された治療である。(Zevalin<sup>®</sup>は国内でも今年度中に認可される見込みである。)

一方で、いわゆる固形癌に対する内照射療法の効果は不十分であることが多く、最大耐用投与量でも全奏率は決して高くないのが現状である。現在、金沢大学医学部附属病院を含む国内3施設で行われている $^{131}\text{I}$ -MIBG (meta-iodobenzylguanidine: ノルエピネフリンと類似の挙動を示し、褐色細胞腫や神経芽細胞腫などの神経内分泌腫瘍に摂取される)内照射療法でも、大きな腫瘍を形成したケースでは同様に十分な抗腫瘍効果が得られているとは言い難い。ところが、骨髄浸潤をきたしているが腫瘍形成のみられない神経芽細胞腫患児で良好な治療効果が得られたケースを経験する。この $^{131}\text{I}$ -MIBGにおける相反する事例から、内照射療法の方向性が垣間見られる。一つは、固形癌における不十分な効果は、固形癌の放射線感受性が低いためもあるが、腫瘍線量の不足がその主要因と考えられ、線量増強対策あるいは他の手法との併用が必要であろうということである。もう一つは、腫瘍容量が限定された状況における補助療法的な意義である。

## 線量増強などに関する手法

腫瘍制御に必要なと一般的に考えられている線量は $>5,000\text{cGy}$ である。これに対し、放射免疫療法で得られる腫瘍線量は $1,500\text{cGy}$ 程度であることが多い。腫瘍線量を増加させるという命題は、病巣対正常組織放射能比をいかに高く確保するかということに等しい。放射免疫療法では、クリアランス改善と腫瘍内分布の均一化を狙ってフラグメント抗体や遺伝子工学を用いてさらに小分子化した分子や、pre-targeting手法(例えば、放射能非標識抗体-avidin複合体を先行投与し、腫瘍への集積と正常組織からのクリアランスを待って放射能標識biotinを投与する)により比を高くすることが試みられる。また、myeloablativeな投与量と骨髄移植を組み合わせることも試みられる。

我々は、大腸癌担癌マウスにおける放射免疫療法をモデルとして、1)腫瘍内血行動態変調<sup>1)</sup>、2)他の治療法との相加・相乗効果<sup>2)</sup>、3)DNA修復阻害・腫瘍内酸化改善による効果増強<sup>3)</sup>、4)血管新生阻害療法との同調効果<sup>4)</sup>、5)放射性核種

の選択<sup>5)</sup>、6)放射性医薬品投与ルートの選択<sup>6)</sup>、などの手法により、内照射療法の効果改善を実験的に検討してきた。

## 1) 腫瘍内血行動態変調による効果増強

腫瘍血管と正常臓器血管の相違の一つに、血圧の変動に対する組織血流自律能の有無が挙げられる。また、腫瘍組織にはキニン産生カスケードが存在し、カスケードにより産生されたブラディキニンは生体に存在する最も強力な血管透過性亢進因子の一つである。アンギオテンシン-II投与による昇圧に起因する腫瘍血流増加およびキニン分解酵素阻害剤投与による腫瘍血管透過性亢進により標識抗体の腫瘍集積が改善し、治療効果が増強されることを明らかにした。

## 2) 他の治療法との相加・相乗効果

腫瘍組織加温による腫瘍組織の血管構築の変化と抗原発現亢進により特異抗体の腫瘍集積が増強することが示され、温熱療法と放射免疫療法の治療効果増強の機序が明らかとなった。また、5-FU化学療法併用による治療効果増強が相加効果によるものであることが示された。

## 3) DNA修復阻害・腫瘍内酸化改善による効果増強

電離放射線によりDNA障害を受けた細胞は、checkpoint遺伝子の作用により細胞周期停止を起こす。X線等の高線量率照射下においてmethyloxanthine誘導体がG2/M期停止を阻害し放射線障害の増感作用を示すことが知られていたが、我々は放射性アイソトープの $\beta$ 線低線量率照射による細胞障害がmethyloxanthine誘導体により同様に増感されることを確認した。methyloxanthine誘導体は、上記機序による放射線増感作用に加え、腫瘍血流の増加、腫瘍組織酸素分圧の上昇を惹起することが示唆されている。腫瘍血流増加は、放射性医薬品の腫瘍へのターゲティングを増加するのみならず、腫瘍内線量を均一化する効果をもたらす。また、腫瘍組織酸素分圧の上昇は、低酸素低放射線感受性細胞群の減少による放射線効果の増感を意味するものである。これらのことは、単一の薬剤による修飾で複数の効果の相加あるいは相乗が期待できることを示すものである。これらを実験的に証明することができた。

## 4) 血管新生阻害療法との同調効果

血管新生阻害による癌の治療は、腫瘍新生血管(血管上皮細胞)に作用し間接的に腫瘍組織の増殖抑制、転移抑制をもたらすことにより、いわゆるdormancy(休眠)を得ることが目的である。したがって、腫瘍組織の根絶には、腫瘍細胞毒性を発現する治療法との併用が不可欠である。組織特異性に優れた内照射療法は、この目的にふさわしいものであると考える。この二つの治療は各々腫瘍内の異なった細胞群を主にターゲットにする。さらに、血管新生阻害により腫瘍径を限定することが可能であれば、腫瘍内線量の改善を得ることができよう。ま

た、内照射療法による血管内皮細胞の障害効果も期待できる。これらのことから、両者の併用は相乗効果をもたらすと考えられる。究極的には腫瘍が全身性に播種した患者において、血管新生阻害により腫瘍をdormant状態に導き、さらに内照射療法を加えることによりdormant状態の腫瘍細胞集団を効果的に根治できるのではないかと考える。この手法の意義を実験的に実証したのは、我々が始めてである。

#### 5) 放射性核種の選択

$\beta$ 線の組織内飛程(エネルギーに依存し、mmのオーダーである)を考慮し、数学的モデル解析を用いて腫瘍内エネルギー分布を観察すると、核種ごとの至適治療腫瘍サイズが推定できる。内照射療法でもっとも頻用される核種は $^{131}\text{I}$ である。 $^{131}\text{I}$ は高エネルギーの $\gamma$ 線を放出するため放射線管理の面で煩雑であることに加え、この $\gamma$ 線は治療に寄与しないばかりか、無用に患者被曝線量を増加させてしまう。また物理的半減期は8日と長い。したがって、 $^{131}\text{I}$ は毒性の面で望ましい特性を有するとは言えない。一方、金属核種である $^{188}\text{Re}$ は半減期が3.7日と抗体の腫瘍への放射能集積のためにも、毒性を避けるためにも、適度な長さである。また、 $^{131}\text{I}$ と異なりその $\gamma$ 線は低エネルギーのガンマカメラによる撮像にも適している。一方、その $\beta$ 線のエネルギーは $^{131}\text{I}$ の $\beta$ 線(平均飛程0.4mm)より高く、平均飛程は0.92mmである。モデル解析では、エネルギー分布から腫瘍径が1cmほどの腫瘍が $^{188}\text{Re}$ による治療至適サイズとなる。皮下担癌マウスモデルで、この腫瘍径で治療効果を比較した結果、 $^{188}\text{Re}$ -A7の方が $^{131}\text{I}$ -A7より強い治療効果を有することが示された。

#### 6) 放射性医薬品投与ルートの選択

大腸癌、卵巣癌などの体腔内に播種をきたす悪性腫瘍に対しては、抗原抗体反応の力学を考慮した場合、抗体の局所投与が治療効果増強につながるはずである。腹腔内播種モデルを用いて局所投与の利益を明らかにした。

##### 補助療法としての意義<sup>16,22)</sup>

標識抗体に限らず放射性医薬品の腫瘍内分布は腫瘍サイズが小さいほど均一性が良好で、かつ腫瘍集積絶対量も増加する。しかし微小腫瘍をターゲットする場合、 $\beta$ 線飛程が数mmあるためそのエネルギーが腫瘍外に漏出してしまふデメリットが発生する。したがって、補助療法としての内照射療法の利用には、核種選択を含めた検討が必要である。

経脾的に大腸癌細胞を移植して作成した肝転移モデルにおいて、 $^{188}\text{Re}$ -A7の腫瘍集積と腫瘍サイズを比較した結果、0.1-100mgのサイズの腫瘍への集積は、腫瘍径が小さくなるに従い増加した。このモデルでは、移植1週後に約数100マイクロメートルの腫瘍径に、2週後には相互に融合し腫瘍塊を形成する。数学的モデルでのデメリットにもかかわらず、腫瘍径の小さい時期の治療効果が優れ、かつ、 $\beta$ 線線質から不利と考えられる $^{188}\text{Re}$ -A7の治療効果が $^{131}\text{I}$ -A7の治療効果より優れていた。同様の結果が腹腔播種モデルでも確認された。これらの結果は、先に論じた $\beta$ 線線質以外の半減期や $\gamma$ 線線質などの物理的特性が毒性に直結しているため $^{188}\text{Re}$ で高い治療対毒性比が得られることと、小さい病巣ほど単位重量あたりの放射能集積が高いことに由来すると考えられる。次に腹腔播種モデルで至適治療時期を検討したところ、肉眼的腫瘍が形成される前に治療を行うと効果が大きいことが判明した。以上の結果は、播種リスクの高いケースで予防的に内照射療法を行う意義を示唆する。もう一歩先を考えると、RBE(生物学的効果比)の高い $\alpha$ 線核種を用いること

により、補助療法としてさらに良好な結果を得ることができるとであろうと想像する。

#### ま と め

悪性腫瘍に対する内照射療法の効果増強を狙った種々の方策を概論した。標識抗体によって得られた情報は、放射能標識ペプチドあるいは放射能標識核酸などの他の腫瘍標的系に应用可能であり、種々の内照射療法への一般化につながるものと考えている。

#### さ い ご に

金沢大学医学部附属病院アイソトープ病棟は国内最大規模である。また、治療時の放射線管理知識、病棟スタッフの熟練度などのソフト面でも国内随一であると自負する。

本年8月にPET/CT(ポジトロン断層撮像装置/X線CT複合機)が附属病院で稼働する。メーカーから供給される合成済み $^{18}\text{F}$ -FDG(グルコース類似体)による保険診療でスタートするが、PET検査の意義は、グルコース代謝以外にも、組織・細胞活動に関わる物質の放射能標識体により生体の様々な機能を視覚化できる点にあり、昨今話題の分子イメージング(molecular imaging)としての役割が研究機関でもある大学病院に科せられた使命と考える。そのためには、院内で種々の製剤合成が可能なサイクロトロンを導入が必須である。その導入に向かい、諸先生方のご理解とご協力をいただきたく紙面をお借りしてお願いする次第である。

また、診断用製剤・治療用製剤とも、新規放射性医薬品の開発は臨床講座・基礎医学講座を問わず他分野の先生方のアイデアが発端となることが多いと思う。金沢大学には、放射性医薬品合成に長けた研究者が複数おられることに加え、新規製剤を臨床応用にまで繋げ得る環境がある。我々の知識・施設を諸先生方に利用していただけるなら、大いなる喜びである。

#### 参 考 文 献

- 1) Kinuya S, et al. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 137-140
- 2) Kinuya S, et al. *Nucl Med Biol* 1997; 24: 547-551
- 3) Kinuya S, et al. *Oncol Res* 1998; 10: 551-559
- 4) Kinuya S, et al. *J Nucl Med* 2000; 41: 1244-1249
- 5) Kinuya S, et al. *Cancer Lett* 1999; 140: 209-218
- 6) Kinuya S, et al. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125: 630-636
- 7) Kinuya S, et al. *Cancer Biother Radiopharm* 2000; 15: 373-379
- 8) Kinuya S, et al. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 573-578
- 9) Kinuya S, et al. *Int J Hyperthermia* 2004; 20: 190-200
- 10) Kinuya S, et al. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 750-755
- 11) Kinuya S, et al. *J Nucl Med* 2001; 42: 596-600
- 12) Kinuya S, et al. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1306-1312
- 13) Kinuya S, et al. *J Nucl Med* 2002; 43: 1084-1089
- 14) Kinuya S, et al. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 870-878
- 15) Kinuya S, et al. *Ann Nucl Med* 2001; 15: 199-202
- 16) Kinuya S, et al. *Cancer Biother Radiopharm* 2002; 17: 681-687
- 17) Kinuya S, et al. *Cancer Sci* 2003; 94: 650-654
- 18) Kinuya S, et al. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 392-396
- 19) Kinuya S, et al. *Cancer Lett* 2005; 1219: 41-48
- 20) Kinuya S, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 981-985
- 21) Kinuya S, et al. *Nucl Med Commun* 2007; 28: 129-133
- 22) Kinuya S, et al. *World J Nucl Med* 2006; 5: 196-200