

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

がん間質を標的にしたイムノ PET・SPECT 診断法の開発に関する研究

研究分担者 辻 厚至

佐賀 恒夫

放射線総合医学研究所 分子イメージング研究センター

がん間質に存在する分子標的のひとつである不溶性フィブリンのイムノ PET・SPECT 診断法の確立のために、不溶性フィブリンを特異的に認識する 2 種の抗体の評価をモデルマウスで行ったところ、そのうちのひとつの抗体 B がイメージングに適していることが明らかとなった。今後、ヒトへの応用に向けた研究が期待される。

A．研究目的

がん間質は腫瘍内で不均一に形成されるため、正確な診断のためには腫瘍全体を評価できる方法が必要である。病理診断はナノメートルレベルの詳細な評価ができるが、腫瘍組織の一部しか評価できない。一方、PET・SPECT では、ミリメートルレベルの解像度であるが、腫瘍全体を非侵襲的に評価できる上、感度と定量性が優れており、生体に応用できる。そこで、がん間質の PET・SPECT 診断法の確立のために、がん間質に存在する分子標的のひとつである不溶性フィブリンを特異的に認識する抗体を放射性標識し、その動態、腫瘍集積性をモデルマウスで評価した。

B．研究方法

国立がん研究センター東病院で開発された抗不溶性フィブリン抗体 A 及び B(IgG と Fab)にキレートを結合し、 $^{111}\text{InCl}_3$ で放射性標識を行った。腫瘍モデルマウスに放射性標識抗体を静脈内投与し、経時的にイメージングを行った。イメージング後に腫瘍を取り出し、組織切片のオートラジオグラフィ(ARG)を行い、標識抗体の腫瘍内分布と、H&E 染色や不溶性フィブリンの免疫染色結果を対比検討した。

C．研究結果

まず抗体 A について評価を行った。膵がん自然発生モデルマウスに ^{111}In 標識 IgG を投与し、経時的に SPECT イメージングを行ったところ、膵がんの近傍にある肝臓や脾臓への生理的集積が高く、がん病巣への集積との鑑別が困難であった(図 1)。イメージング後の ARG の結果、腫瘍周辺に形成された間質に高い集積を認めた(図 2)。また間質の形成量が腫瘍によって大きく異なることもわかった。次に抗体 A の Fab 分画を ^{111}In で標識して、膵がんモデルマウスに投与し、経時的に SPECT イメージングを行った。肝臓・脾臓への集積は低か

ったが、腎臓への高集積のために、腫瘍集積との鑑別が困難であった(図 3)。次に抗体 A と B の IgG について皮膚化学発がんモデルマウスで経時的にイメージングを比較したところ、抗体 B の方が抗体 A に比べ集積が高いことが明らかとなった(図 4)。そこで、抗体 B の Fab 分画を ^{111}In 標識し、胃がん同所移植モデルマウスと皮膚化学発がんモデルマウスに投与し経時的にイメージングを行った。胃がんへの集積は高くはなかったが、皮膚がんへの集積は比較的高かった(図 5)。この違いは、がん間質の形成が、胃がんに比べ、皮膚がんの方が多かったことを反映しているものと考えられた。

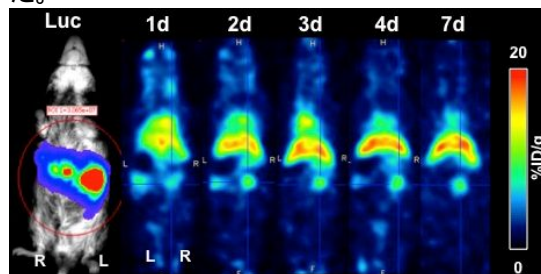


図 1. ^{111}In 標識抗フィブリン抗体 A (IgG)イメージング（膵癌自然発生モデル）。Luc: luciferase イメージング。

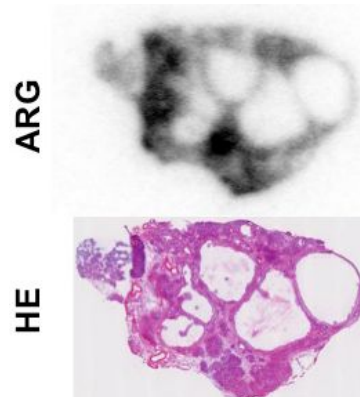


図 2. ^{111}In 標識抗フィブリン抗体 A (IgG)イメージング後の ARG (膵癌自然発生モデル)

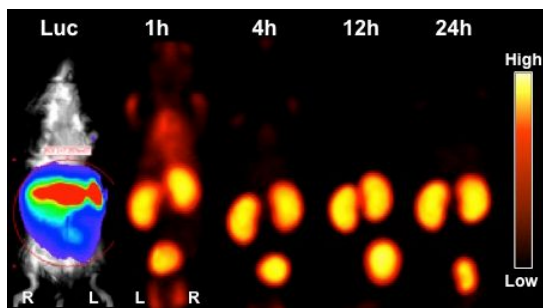


図 3. ^{111}In 標識抗フィブリン抗体 A (Fab) イメージング (膵癌自然発生モデル)。Luc: luciferase イメージング。

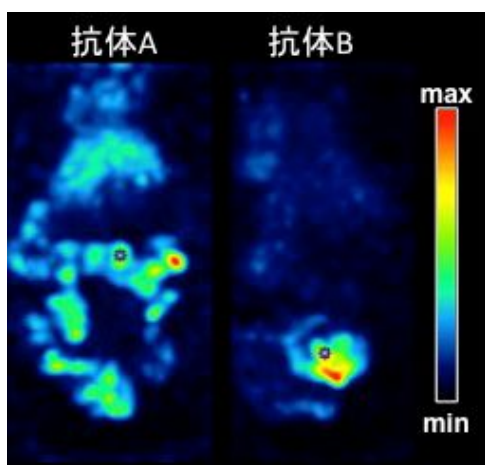


図 4. ^{111}In 標識抗フィブリン抗体 A と B の (IgG) イメージング (皮膚癌モデルマウス。投与 4 日後)

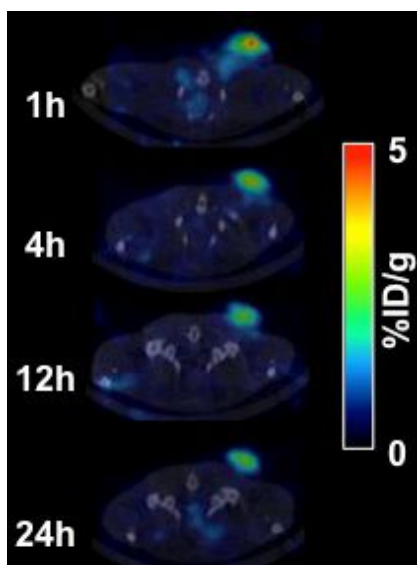


図 5. ^{111}In 標識抗フィブリン抗体 B (Fab) イメージング (皮膚癌モデルマウス)

D. 考察

抗体 A と B の 2 種の評価を行った結果、抗体 B の方がイメージングに適していることが明らかとなった。放射性標識抗体 B はイメージングプローブとして有用であることが示唆された。また、3 種の腫瘍モデルマウスを使って評価したが、間質の形成が腫瘍毎に異なり、標識抗体の集積性はそれぞれの腫瘍の間質の形成具合を反映すること、一方、間質形成量が事前にわからない状態で、抗体の性能の評価を行うことが難しいことも明らかとなった。間質の形成量をコントロールできるモデルの作成が、効率的な評価のためには必要と考えられた。マウスは体のサイズが小さいため、膵臓や胃の周辺臓器への生理的集積により、腫瘍集積との鑑別が困難であった。ヒトにおけるイメージングの際にはそれほど問題にはならないと考えられるが、病的集積のコントラストを向上させ、より鑑別が容易になるように、周辺正常臓器からのクリアランスが早いと期待される放射性ヨウ素標識抗体での検討が必要であると考えられた。

E. 結論

がん間質に存在する分子標的のひとつである不溶性フィブリンに対する 2 種の抗体の腫瘍モデルマウスにおける評価の結果、放射性標識抗体 B が、がん間質イメージングに有用であることが示唆された。今後、ヒトへの応用に向けた研究が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし