

【目的】 急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia : AML) の長期生存率は未だ 5 割に届かない。その主な原因は抗がん剤治療後の抵抗性獲得と再発である。すなわち、抗がん剤治療後も骨髄中の微小環境 (ニッチ) に留まる白血病幹細胞が治療抵抗性を獲得し、再発に関与しているためと考えられている。我々は白血病幹細胞が CD82 抗原を高発現し、抗がん剤への抵抗性獲得やニッチへの接着に中心的な役割を果たしていることを明らかにした。α線はβ線に比べて、線エネルギー付与 (LET) が非常に高く、組織内の飛程が非常に短いため、α線放出核種を抗体に搭載してニッチ中の白血病幹細胞に集中させることで、正常組織への副作用を回避しながら、高い治療効果が得られる。そこで本研究では CD82 抗原を標的とした抗体を α線放出核種アスタチン-211 (^{211}At) で標識した抗体薬を作製し、白血病幹細胞の根絶を目指す革新的な核医学治療法を開発する。

【方法】 白血病幹細胞を標的とした ^{211}At 標識抗 CD82 抗体 (^{211}At -CD82) の放射免疫療法への応用可能性を確認するため、ヒト白血病細胞皮下・骨髄担癌モデルマウスを作製し、担癌モデルマウスにおける ^{211}At -CD82 の体内動態を検討した。ヒト白血病細胞皮下担癌モデルマウスに ^{211}At -CD82 (約 0.2 MBq) を投与し、1 分、1 時間、6 時間、12 時間及び 24 時間後に心臓より全採血し、腫瘍および各臓器・組織を摘出し、その放射能 (%ID/g) を測定した。さらにヒト白血病細胞皮下・骨髄担癌モデルマウスを用いて、 ^{211}At -CD82 の皮下担癌腫瘍の抗腫瘍効果と骨髄担癌マウスの寿命延長効果を検討した。治療群には ^{211}At -CD82 (1.11 MBq) を投与し、経時的に腫瘍体積を測定、またはマウスの寿命を観察した。

【結果】 AML 細胞、AML 細胞皮下移植担癌腫瘍組および AML 細胞移植骨髄担癌骨髄腫瘍組織において、CD82 の発現が認められた。 ^{125}I 標識抗 CD82 抗体は AML 細胞に発現している CD82 抗原に特異的に結合した。AML 細胞皮下移植担癌モデルマウスにおいて、腫瘍組織への ^{211}At -CD82 集積は時間とともに増加し、24 時間に最も高かった (11.3%ID/g)。ヒト化 AML 細胞骨髄担癌モデルにおいて、腫瘍組織への ^{211}At -CD82 集積は、移植後 12 日目の投与群の 24 時間では 35.9%、移植後 8 日目の投与群の 24 時間では 13.4%であった。AML 細胞皮下担癌モデルマウスにおいて、 ^{211}At -CD82 治療により生存有効な抗腫瘍成長効果が認められた。ヒト化急性骨髄性白血病モデルマウスにおいても、 ^{211}At -CD82 治療によりヒト化急性骨髄性白血病モデルマウスの有効な生存延長効果が認められた。白血病幹細胞を標的とした ^{211}At 標識抗 CD82 抗体は急性骨髄性白血病の治療薬として有望であると考えられる。

白血病細胞移植骨髄担癌モデルマウスにおける ^{211}At -CD82 の抗腫瘍効果

白血病細胞移植骨髄担癌モデルの骨髄病理 (移植後12日目) および担癌モデルマウスにおける ^{211}At -CD82 治療効果

