



Title	新規 α 線核種標識分子の創製とがん免疫療法への展開
Author(s)	黛, 功樹
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105649
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (黛 功 樹)

論文題名 新規 α 線核種標識分子の創製とがん免疫療法への展開

論文内容の要旨

標的 α 線治療(TAT)は、 α 線放出核種を腫瘍送達分子に標識し、腫瘍特異的に殺傷する治療法である。 α 線は高い線エネルギー付与 (LET) と細胞数個分の短い組織内飛程を有し、高いがん細胞殺傷能を示す。本研究で使用したアスタチン-211 (^{211}At) は半減期が7.2時間と短く、娘核種による長期毒性が少ない有望な α 線放出核種である一方、その短寿命ゆえに迅速かつ高精度な腫瘍送達が不可欠である。また、近年の研究によって、放射線治療が腫瘍免疫を賦活化し得ることが明らかになっているが、 ^{211}At 処理による免疫学的効果については十分に解明されていない。そこで本研究では、短寿命 α 線放出核種アスタチン-211 (^{211}At) を用いたTATの高度化を目的として、① ^{211}At 標識新規担体(キャリア)分子の創製とその機能評価(図1)、および ② ^{211}At によるがん細胞傷害が誘導する免疫応答の解明(図2)を一体的に検討した。

① ^{211}At 標識新規キャリア分子の創製と機能評価

本研究では、 ^{211}At の新規標識候補分子として環状ペプチド挿入Fc (Mirabody)を用いた。Mirabodyは、環状ペプチドの高い標的親和性と、Fcタンパク質が有する安定性・体内動態を併せ持つ新規分子モダリティであり、抗体と比較して低分子量であることから、優れた組織浸透性と迅速な標的化を可能とする。本研究で用いた MET結合環状ペプチド導入 Mirabody (Fc(aMD4))は、抗MET抗体と比較してヒト膀胱がん細胞株であるPANC-1細胞に対して著しく速やかな内在化を示し、 ^{211}At 標識体において高効率なDNA二本鎖切断誘導と抗腫瘍効果を示した。さらに、静脈投与後わずか30分で腫瘍集積が確認されたことから、Mirabody は ^{211}At との極めて高い親和性を持つキャリアであることを明らかにした。

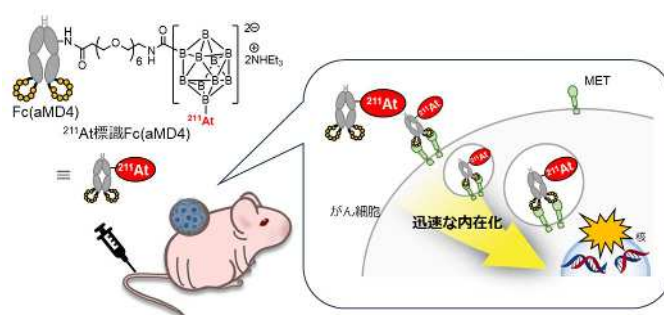


図1 本研究①の概要

② ^{211}At によるがん細胞傷害が誘導する免疫応答の解明

^{211}At によるがん細胞傷害が、直接的な細胞殺傷にとどまらず、免疫応答を惹起するかを検証した。低免疫原性で知られるB16F10細胞を用いたin vivoモデルにおいて、 ^{211}At 傷害がん細胞の事前投与が肺転移を有意に抑制することを示した。さらに、肺転移抑制マウスの脾臓を評価することで、免疫抑制性の免疫細胞である制御性T細胞(Treg)の存在割合が低下し、脾臓中免疫細胞のIFN- γ 産生量が増加することを示した。これにより ^{211}At による細胞傷害が全身性抗腫瘍免疫を誘導することを明らかにした。

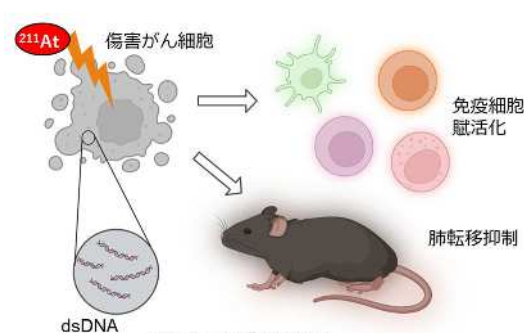


図2 本研究②の概要

免疫賦活化の機序を各種検討した結果、 ^{211}At 処理後のがん細胞において細胞質二本鎖DNA (dsDNA)の蓄積が顕著であることを明らかにした。さらに、 ^{211}At 傷害がん細胞との共培養により、マクロファージおよび樹状細胞における活性化マーカーの発現上昇が確認され、 ^{211}At 傷害がん細胞が自然免疫系を直接刺激し得ることが示された。肺転移抑制マウスの血漿を解析することにより、IFN- β やCXCL10の産生量増加等のDNA損傷に起因するサイトカインが上昇するプロファイルを示した。これらの結果は、 ^{211}At による免疫賦活化が、DNA損傷に起因する核酸駆動型免疫応答を主軸とする可能性を示している。

以上より、本研究は、短寿命 α 線放出核種である ^{211}At を用いたTATが「がん細胞を殺傷する治療」であると同時に、「免疫を賦活化する治療」として設計可能であることを示した。

論文内容の要旨

氏 名 (黛 功 樹)

論文題名 新規 α 線核種標識分子の創製とがん免疫療法への展開

論文内容の要旨

Targeted alpha therapy (TAT) is a therapeutic approach in which alpha-emitting radionuclides are conjugated to tumor-targeting molecules to selectively kill cancer cells. Alpha particles exhibit high linear energy transfer (LET) and an extremely short tissue penetration range, resulting in strong cytotoxicity. Astatine-211 (^{211}At) is a promising alpha-emitter with a short half-life (7.2 h) and limited long-term toxicity; however, its clinical application requires rapid and efficient tumor delivery. Although radiotherapy has been shown to activate antitumor immunity, the immunological effects of ^{211}At -based TAT remain poorly understood. This study aimed to advance ^{211}At -based TAT by investigating ①a novel ^{211}At -labeled carrier molecule (Fig.1) and ②immune responses induced by ^{211}At -mediated cancer cell damage (Fig.2).

①For carrier development, I selected a cyclic peptide-inserted Fc molecule (Mirabody). Mirabody combines high target affinity by cyclic peptide that can bind specific proteins while maintaining a smaller molecular size than antibodies, enabling rapid tumor targeting. MET-binding Mirabody (Fc(aMD4)) showed markedly faster internalization into PANC-1 pancreatic cancer cells than an anti-MET antibody. The ^{211}At -labeled Mirabody efficiently induced DNA double-strand breaks and antitumor effects, with detectable tumor accumulation as early as 30 minutes after intravenous administration, demonstrating its suitability as a carrier for short-lived ^{211}At .

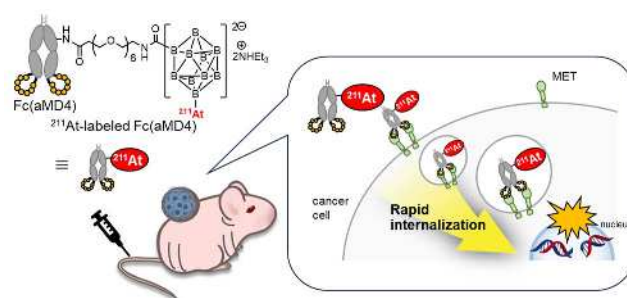


Fig.1 Illustration of This Study ①

②To evaluate immunological effects, we examined whether ^{211}At -induced cancer cell damage could elicit antitumor immunity. In an in vivo model using poorly immunogenic B16F10 melanoma cells, prior administration of ^{211}At -damaged cancer cells significantly suppressed lung metastasis. Spleen analysis revealed a reduced proportion of regulatory T cells and increased interferon- γ (IFN- γ) production, indicating systemic immune activation. Mechanistically, ^{211}At treatment led to pronounced accumulation of cytosolic double-stranded DNA in cancer cells. Co-culture experiments showed activation of macrophages and dendritic cells, and plasma analysis demonstrated a DNA damage-associated cytokine profile, including IFN- β and CXCL10. These findings suggest that ^{211}At -induced immune activation is driven primarily by DNA damage-mediated, nucleic acid-dependent immune responses rather than conventional immunogenic cell death markers.

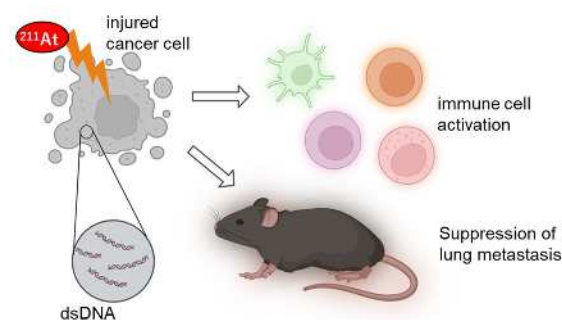


Fig.2 Illustration of This Study ②

In conclusion, this study demonstrates that ^{211}At -based TAT can be designed not only as a cytotoxic therapy but also as an immune-activating therapeutic strategy.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 （ 黛 功 樹 ）		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	教授 樺山 一哉
	副 査	教授 兼田 加珠子
	副 査	特任教授（常勤） 島本 啓子

論文審査の結果の要旨

黛功樹氏は、「新規α線核種標識分子の創製とがん免疫療法への展開」に関する研究を行った。標的α線治療（Targeted Alpha Therapy: TAT）は、α線放出核種を腫瘍特異的に送達することにより強力な細胞殺傷をもたらす治療法であり、その高い線エネルギー付与能と短い飛程から、精密ながん治療への応用が期待されている。とりわけアスタチン-211（²¹¹At）は半減期 7.2 時間の短寿命核種で、長期毒性が少ない一方、迅速な腫瘍集積が必須である。また、放射線による腫瘍免疫賦活化の可能性が注目される中、²¹¹At による免疫応答の実態は未解明であった。このような背景のもと、黛氏は ① ²¹¹At 標識新規キャリア分子の創製と機能評価、ならびに② ²¹¹At によるがん細胞傷害が誘導する免疫応答の解明、の二点を中心に研究を展開した。

まず①では、環状ペプチドを抗体の定常領域 Fc へ挿入した合成分子である Mirabody に着目し、新規な ²¹¹At 標識キャリアとして評価した。MET 結合性 Mirabody (Fc(aMD4)) は、従来の抗 MET 抗体に比して著しく速い細胞内移行性を示し、²¹¹At 標識体では高効率な DNA 二本鎖切断を確認した。さらに、静脈投与 30 分後という極めて早期から腫瘍集積が明瞭であり、短寿命核種 ²¹¹At に適合する高い腫瘍送達能を有することを示した。一方で、体外排出が迅速であるため、抗腫瘍効果の向上にはさらなる工夫が必要となる。

次に②では、²¹¹At 投与後に長期間にわたってがんが抑制されることから着想し、²¹¹At によるがん細胞傷害が全身性免疫応答を誘導し得るかを解析した。低免疫原性の B16F10 メラノーマモデルにおいて、²¹¹At 処理細胞を事前投与したところ、α線による直接的な細胞殺傷作用は消失しているにも関わらず、肺転移形成を有意に抑制し、脾臓では制御性 T 細胞の減少および IFN-γ 産生の増加が認められた。また、²¹¹At 処理がん細胞内では細胞質 dsDNA が高蓄積し、樹状細胞やマクロファージに対する直接的な活性化作用も確認された。血中では IFN-β や CXCL10 など DNA 損傷起因性サイトカインが上昇し、²¹¹At による免疫賦活化が核酸センサー依存的な自然免疫応答を誘導する可能性を明らかにした。

以上のように黛氏は、短寿命α線核種 ²¹¹At による TAT を「がん細胞を殺傷する治療」に留めず、「免疫を活性化する治療」として新たに位置づけ得る分子基盤を提示した。本研究成果は、今後のα線核医学治療の高度化に資する重要な知見を提供するものであり、博士（理学）の学位論文として十分に価値あるものと認める。