

## PRESS RELEASE

2025 年 10 月 17 日

東京大学

星薬科大学

理化学研究所

J C R ファーマ株式会社

# 胃がん腹膜播種への新たな治療法を開発 ——幹細胞と $\alpha$ 線を組み合わせた新アプローチ——

## 発表のポイント

- ◆胃がんが腹膜に転移する「腹膜播種」は、治療が難しく予後にも大きな影響を及ぼす重篤な病態です。
- ◆今回、歯から得られる「歯髄由来幹細胞」に放射性同位元素アスタチン-211 を取り込ませ、がん細胞を選択的に攻撃する新しい治療法の開発に成功しました。
- ◆本研究成果は、胃がん腹膜播種治療の新たな選択肢となる可能性を示しています。

### ①腹腔内病変像

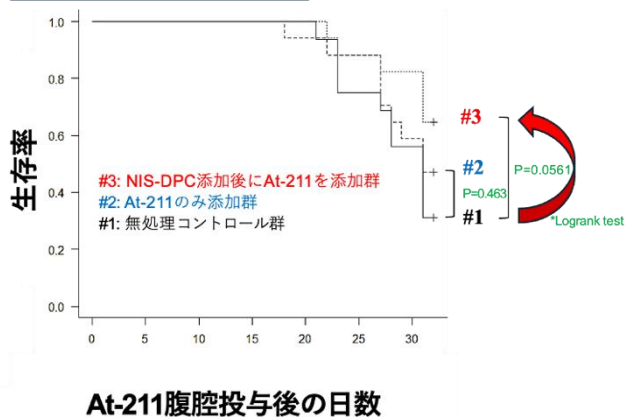


無処理  
コントロール



NIS-DPC添加後  
にAt-211を添加

### ②生存曲線の改善



## 胃がん腹膜播種に対する治療効果と生存率の改善

①は腹膜播種病変像。無処理群では顆粒状の腫瘍が多数みとめられ、出血を伴いますが、右の治療群では腹膜は平滑で、出血はありません。②治療開始から一ヶ月追跡したところ、無処置群と比べて生存率が改善しました。DPC: 歯髄幹細胞 (Dental pulp cell), At-211: アスタチン-211, NIS: ナトリウムヨウ素共輸送体 (Na/iodide symporter)。本研究は、東京大学動物実験委員会の承認 (承認番号: 医-P22-084, A2024ISC003) を受け、東京大学動物実験に関する規程に基づいて実施されました。

## 概要

胃がんが進行すると、がん細胞が腹膜に広がって転移を起こす「腹膜播種」が発生します。腹膜播種は外科手術や化学療法の効果が限られており、治療が極めて難しいことから、長年にわたり新たな治療法が開発が求められてきました。

2016年に、がん細胞に対して強い殺傷力をもつ  $\alpha$ （アルファ）線の効果が明らかになり、近年では日本国内でも、理化学研究所などで半減期が7.2時間と非常に短い放射性元素であるアスタチン-211の製造・供給体制が整いました。これにより、 $\alpha$ 線を利用した核医学治療（注1）の研究開発が急速に進んでいます。

東京大学アイソトープ総合センターの野村幸世特任教授（星薬科大学教授）らと、JCRファーマ株式会社の今川究ユニット長、東北大学金属材料研究所の吉野将生特任准教授、理化学研究所仁科加速器科学研究センターの羽場宏光室長らは、胃がん腹膜播種に対して $\alpha$ 線を使った新たな治療法を開発しました。

本研究では、胃がん腹膜播種部位に集まりやすい**歯髄由来幹細胞**に、アスタチンと同じハロゲン族元素を効率的に取り込む**特殊な遺伝子（ヨウ素トランスポーター）**を組み込みました。この改良型幹細胞をあらかじめ動物モデルの腹腔内に投与し、その後アスタチン-211を投与したところ、わずか5分後には幹細胞がアスタチン-211を取り込むこと、そしてその後 $\alpha$ 線を放出して近くのがん細胞を選択的に破壊すること、が確認されました。その結果、がんの進行が抑制され、生存率の改善が確認されました。

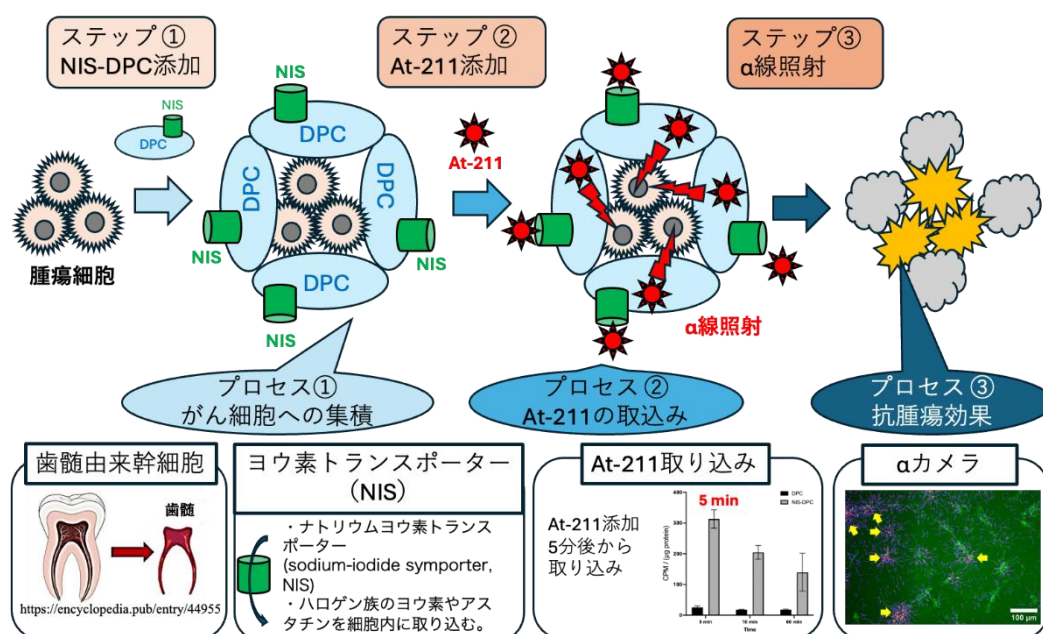


図1：改良型歯髄由来幹細胞のがん細胞への集積とアスタチン-211の迅速な取り込みを利用した新規治療法  
添加したNIS-DPC細胞（ステップ①）は、がん細胞へ集積します（プロセス①）。次にアスタチン-211を添加すると（ステップ②）、がん細胞付近のNIS-DPC細胞がアスタチン-211を取り込みます（プロセス②）。取り込まれたアスタチン-211は $\alpha$ 線を照射し（ステップ③）、周囲に存在する腫瘍細胞を殺傷します（プロセス③）。

## 発表内容

腹腔内播種は切除できないために、胃癌、膵臓癌、卵巣癌、大腸癌など様々ながんにおいて治療が難しく、化学療法の効果も不十分です。私達はマウスモデルにおいて、歯髄細胞（dental pulp cell, DPC）とアスタチン-211を用いた胃癌腹膜播種治療の新戦略を開発しました。半減

期が 7.2 時間の短寿命  $\alpha$  線放出核種（注 2）であるアスタチン-211 は、理化学研究所 RI ビームファクトリーの AVF サイクロトロンを用いて大量に合成され、高純度に化学精製されました。

腹膜播種マウスモデルは、免疫能を有する C57BL/6 マウスに移植可能なマウス胃癌細胞株 YTN16 を用いて確立されました。ドナー由来ヒト DPC を培養増殖させ、レンチウイルスによりナトリウムヨウ素共輸送体（Na/iodide symporter, NIS）を導入して、NIS を発現する DPC 細胞（NIS-DPC 細胞）を製造しました。腹腔播種発生後 1 週間経過した時点で、 $0.5 \times 10^6$  個の NIS-DPC を隔日で 3 回に分け腹腔内移植しました。その後、0.6MBq のアスタチン-211 を腹腔内投与、長期評価のため、マウスを 1 ヶ月間観察しました。

NIS-DPC-At-211 投与群では、非投与群、遊離アスタチン-211 投与群、と比較して、犠牲マウスの腹腔内播種が良好に抑制されました。カプラン・マイヤー生存曲線解析によって、これらの治療群では生存期間が他群と比較して有意に延長していることが確認されました。

*in vitro* の観察において、アスタチン-211 は NIS-DPC 細胞に添加後 5 分で蓄積しており、がん細胞に対するアスタチン-211 標識抗体による集積にくらべて迅速であることが判りました。また、 $\alpha$  線をリアルタイムで可視化する  $\alpha$  カメラで観察したところ、NIS-DPC 細胞から  $\alpha$  線が放出されていることが直接認められました。

$\alpha$  線は従来治療に用いられている  $\beta$  線や、 $\gamma$  線に比べて、高いエネルギーを伝達できることから、癌を効率的に除去できます。また、作用範囲は約  $100 \mu\text{m}$  で数細胞程度と短く、漿膜側から腸管粘膜を損傷しません。DPC は抜歯した歯からの採取が可能で、他人の細胞でも移植可能という特性を持ち、癌細胞周辺へ移動・蓄積が可能です。一方、NIS はアスタチン-211 を迅速に取り込む特性をもちます。こうして、NIS-DPC 内のアスタチン-211 から放出される  $\alpha$  線は、周辺のがん細胞を殺傷することができます。このように、DPC とアスタチン-211 の特性を組み合わせた新たな腹腔内播種戦略が開発されました。

将来的には、この方法を臨床に応用することで、**胃がん腹膜播種に対する新しい治療の選択肢**が生まれることが期待されます。また、今後、 $\alpha$  線放出核種の取り扱いに関する法規制が見直され、**外来での点滴治療**が可能になれば、**患者の就労と治療の両立**が実現する可能性もあります。

本研究は、標的  $\alpha$  線治療（注 3）と再生医療の融合による革新的なアプローチであり、治療が難しい腹膜播種に対して光明をもたらす成果です。今後は臨床応用に向けた安全性や有効性の検証を行い、臨床応用を目指した研究開発が行われる予定です。

## ○参考情報

**題 名** : Novel therapy for gastric cancer peritoneal dissemination using genetically modified dental pulp cells and astatine-211 (プレプリント)

**URL** : <https://doi.org/10.1101/2025.10.15.682497>

## 発表者・研究者等情報

### 東京大学

#### アイソトープ総合センター

|          |                  |
|----------|------------------|
| 野村 幸世    | 特任教授（兼：星薬科大学 教授） |
| 田中 智子    | 特任研究員            |
| 小林 美佳    | 特任研究員            |
| 田口 明糸    | 特任研究員            |
| ジャン ジェウン | 助教               |
| 巽 俊文     | 特任助教             |
| 熊倉 嘉貴    | 特任教授             |
| 和田 洋一郎   | 教授               |

#### 大学院医学系研究科 消化管外科学

|       |                     |
|-------|---------------------|
| 久下 恒明 | （研究当時：特別研究学生）       |
| 増田 寛喜 | （研究当時：特別研究学生）       |
| 保田 智彦 | （研究当時：特別研究学生）       |
| 杜婉 瑩  | （研究当時：大学院生（医学博士課程）） |

### 星薬科大学

|      |                              |
|------|------------------------------|
| 杉山 暁 | 講師（研究当時：東京大学アイソトープ総合センター 助教） |
|------|------------------------------|

### JCRファーマ株式会社

#### 研究本部 創薬研究所 再生医療ユニット

|       |           |
|-------|-----------|
| 今川 究  | ユニット長（部長） |
| 沼田 諒平 | 副主任研究員    |
| 横山 航  | 研究員       |
| 柴原 秀典 | 研究員       |

### 東北大学

#### 金属材料研究所

|       |       |
|-------|-------|
| 吉野 将生 | 特任准教授 |
|-------|-------|

### 理化学研究所

#### 仁科加速器科学研究センター 核化学研究開発室

|           |                   |
|-----------|-------------------|
| 羽場 宏光     | 室長                |
| 殷 小杰      | （研究当時：協力研究員）      |
| 金山 洋介     | 技師                |
| 佐藤 望      | 研究パートタイマーI        |
| 南部 明弘     | テクニカルスタッフI        |
| 富塚 知博     | テクニカルスタッフI        |
| 清水 弘道     | （研究当時：特別研究員）      |
| 重河 優大     | 客員研究員（研究当時：特別研究員） |
| ミトラ サヤンタニ | 特別研究員             |
| 渡邊 慶子     | 研究パートタイマーI        |

## 学会情報

学会名：第 63 回日本癌治療学会学術集会

題 名：腹膜播種に対する NIS 発現歯髄細胞と短寿命  $\alpha$  線放出核種 At-211 を用いた内照射療法の検討

著者名：野村幸世、久下恒明、増田寛喜、保田智彦、杜婉瑩、今川究、沼田諒平、横山航、柴原秀典、杉山暁、巽俊文、和田洋一郎

## 注意事項（解禁情報）

日本時間 10 月 17 日 17 時（英国夏時間：17 日午前 9 時）以前の公表は禁じられています。

## 研究助成

本研究は、科研費「 $\alpha$  線放出核種と抗体ドラッグデリバリーシステムによる新規放射性医薬品の開発（課題番号：23H00419）」、科研費「治療用同位体製造と放射性医薬品合成の共同研究（課題番号：20KK0174）」、科研費「短寿命  $\alpha$  線放出核種によるネオアンチゲン賦活を利用した新規腹膜播種治療の開発（課題番号：24K02393）」、科研費「超選択的デリバリー短寿命  $\alpha$  線を用いた胃癌腹膜播種内照射療法の実験的検討（課題番号：19H03510）」、「微小胃がん腹膜播種の検出を可能とする放射線イメージング技術の開発（課題番号：21H00169）」、上原記念生命科学財団「加速器科学による有用 RI 製造技術開発と新規放射線医薬品開発」、中谷医工計測技術振興財団「 $\alpha$  線放出核種を用いたセラノスティクス技術の開発」の支援により実施されました。

## 用語解説

### （注 1）核医学治療

放射線治療には、外照射と内照射という二本柱があります。外照射が体外の線源から放出される放射線、粒子線を用いた治療であるのに対し、内照射は体内に入れた放射性同位元素（ラジオアイソトープ、RI）や、これによって標識した薬剤を用いた治療であり、これを従来 RI 内用療法と呼ばれていましたが、近年核医学治療と呼ぶことになりました。

### （注 2）短寿命 $\alpha$ 線放出核種

短寿命  $\alpha$  線放出核種は、半減期が数時間から数日の短い放射性同位元素で、崩壊時に高エネルギーの  $\alpha$  線を放出します。 $\alpha$  線は飛程が非常に短く、細胞レベルで強い殺傷効果を示すため、周囲の正常組織への影響を最小限に抑えつつ、がん細胞を集中的に破壊できます。代表的な核種であるアスタチン-211 は半減期が約 7.2 時間と短く、体内に長く残らない安全性の高い治療核種として注目されています。

### （注 3）標的 $\alpha$ 線治療

標的  $\alpha$  線治療は、 $\alpha$  線を放出する放射性核種をがん細胞に特異的に集め、強力な放射線で選択的に破壊する先進的ながん治療法です。 $\alpha$  線は飛程が非常に短く、細胞数個分の範囲にしか届かないため、周囲の正常組織への影響を最小限に抑えながら、高い殺細胞効果を発揮します。特に、従来治療が難しかった微小転移や薬剤耐性がんへの効果が期待されており、近年、アスタチン-211 に加えて、アクチニウム-225 等の短寿命  $\alpha$  線放出核種を用いた開発が進んでいます。

## 問合せ先

〈研究内容について〉

東京大学アイソトープ総合センター

教授 和田 洋一郎（わだ よういちろう）

Tel : 03-5840-3055 E-mail : wada-y@ric.u-tokyo.ac.jp

〈機関窓口〉

東京大学アイソトープ総合センター 庶務係

Tel : 03-5840-2881 E-mail : syomu.ric@gs.mail.u-tokyo.ac.jp

星薬科大学 総務部

Tel : 03-5498-5978 E-mail : somu@hoshi.ac.jp

J C R ファーマ株式会社

E-mail : ir-info@jp.jcrpharm.com

理化学研究所 広報室 報道担当

Tel : 050-3495-0247 E-mail : ex-press@ml.riken.jp